



Союз
педиатров
России

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

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

Педиатрическая фармакология

Pediatric Pharmacology

2020 / том 17 / № 5

Online версия журнала
pf.spr-journal.ru
www.pediatr-russia.ru



2020



Уважаемые читатели!

Союз педиатров России объединил ведущих практических врачей и ученых страны для написания данной энциклопедии.

В книге представлена информация для будущих мам и пап, даны рекомендации по подготовке к появлению в семье младенца, подробно освещаются советы по уходу за ребенком, рекомендации по питанию, болезням детского возраста и их лечению.

Вы научитесь определять, когда можно обойтись без помощи доктора, а когда требуется врачебная помощь. Найдете информацию о том, как помочь ребенку в неотложной ситуации и как распознать, что такая ситуация сложилась. Помимо этого, в книге изложены практические приемы психологической поддержки ребенка в трудной ситуации.

Интернет-зависимость, вредные привычки, половое воспитание — это только малая часть актуальных проблем, затронутых авторами. Энциклопедия будет полезна не только настоящим и будущим родителям, но и врачам-педиатрам, а также студентам медицинских вузов.

Книгу можно приобрести на сайте
www.spr-journal.ru



Педиатрическая фармакология



Научно-практический журнал Союза педиатров России

Издается с 2003 г.

Выходит один раз в два месяца

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

www.pedpharma.ru

Учредитель

Общероссийская общественная организация «Союз педиатров России»

Главный редактор

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

Заместитель главного редактора
Сайгигов Р.Т. (Москва, Россия), д.м.н.

Научные редакторы

Макинтош Д. (Лондон, Великобритания), проф.;

Петтоэлло-Мантовани М. (Фоджия, Италия), проф.;

Шен К. (Пекин, Китай), проф.,

иностранн. член РАН

Ответственный редактор

Маргиева Т.В., к.м.н.

Секретариат редакции

Вишнёва Е.А., д.м.н.;

Панкова А.Р.

Дизайн

Архутик А.Б.

Выпускающий редактор

Сухачева Е.Л., redactorspr@spr-journal.ru

Отдел рекламы

Иваничкина Н.Ю., rek@spr-journal.ru

Тел.: +7 (916) 129-35-36

Сенюхина А.Б., rek1@spr-journal.ru

Тел.: +7 (916) 650-03-48

Адрес редакции

117335, г. Москва, ул. Вавилова, д. 81,

корп. 1, этаж 2, помещ. № XLIX, офис 2–8

Тел.: +7 (499) 132-02-07,

+7 (916) 650-07-42

E-mail: pedpharm@spr-journal.ru

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

Редакционный совет

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

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

Бакулев А.Л. (Саратов), д.м.н., проф.

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

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

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

Богомильский М.Р. (Москва), д.м.н., проф., чл.-корр. РАН

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

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

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

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

Вурал М. (Стамбул, Турция), проф.

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

Захарова И.Н. (Москва), д.м.н., проф.

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

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

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

Ковтун О.П. (Екатеринбург), д.м.н., проф., чл.-корр. РАН

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

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

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

Круглова Л.С. (Москва), д.м.н., доцент

Лобзин Ю.В. (Санкт-Петербург), д.м.н., проф., акад. РАН

Макарова С.Г. (Москва), д.м.н.

Маслова О.И. (Москва), д.м.н., проф.

Местрович Ю. (Сплит, Хорватия), проф.

Мурашкин Н.Н. (Москва), д.м.н., доцент

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

Намазова А.А. (Баку, Азербайджан), д.м.н., проф., чл.-корр. РАН

Нисевич Л.Л. (Москва), д.м.н., проф.

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

Огородова Л.М. (Томск), д.м.н., проф., чл.-корр. РАН

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

Петровский Ф.И. (Ханты-Мансийск), д.м.н., проф.

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

Поп Т. (Клуж-Напока, Румыния), проф.

Рахманина Н. (Вашингтон, США), проф.

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

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

Саввина Н.В. (Якутск), д.м.н., проф.

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

Сомех Э. (Холон, Израиль), проф.

Стасий Е.Д. (Кишинев, Молдова), д.м.н., проф.

Уварова Е.В. (Москва), д.м.н., проф.

Усонис В. (Вильнюс, Литва), д.м.н., проф.

Харит С.М. (Санкт-Петербург), д.м.н., проф.

Хой Х. (Дублин, Ирландия), проф.

Шен К. (Пекин, Китай), проф., иностранн. член РАН

Янг Я. (Пекин, Китай), проф., иностранн. член РАН

Издатель

Издательство «ПедиатрЪ»

117335, г. Москва,

ул. Вавилова, д. 81, корп. 1,

этаж 2, помещ. № XLIX, офис 2–8

www.spr-journal.ru

Тел.: +7 (499) 132-02-07,

+7 (916) 650-07-42



Периодическое печатное издание «Педиатрическая фармакология» зарегистрировано Министерством Российской Федерации по делам печати, телерадиовещания и массовых коммуникаций 11 марта 2002 г. (Свидетельство о регистрации ПИ № 77-12124), перерегистрировано Федеральной службой по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций и охране культурного наследия СМИ 15 декабря 2005 г. (Свидетельство о регистрации ПИ № ФС77-22767). Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Воспроизведение или использование другим способом любой части издания без согласия редакции является неза-

конным и влечет ответственность, установленную действующим законодательством РФ.

Отпечатано ООО «Буки Веди».

117246, г. Москва, проезд Научный, д. 19,

этаж 2, ком. 6Д, офис. 202; тел.: (495) 926-63-96,

www.bukivedi.com, info@bukivedi.com

Знаком информационной продукции не маркируется.

Дата выхода в свет 30.10.2020

Тираж 3000 экземпляров.

Подписной индекс в каталоге «Почта России» — П4902. Свободная цена.

ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ТОМ 17/ № 5/ 2020

СОДЕРЖАНИЕ

ОБРАЩЕНИЕ К ЧИТАТЕЛЯМ

- 423 Л.С. Намазова-Баранова

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- 424 В.А. Ластовка, Р.Ф. Тепаев, О.Б. Гордеева, А.Р. Биджиев, Е.А. Федяева
КЛИНИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА ТРОМБООБРАЗОВАНИЯ У ДЕТЕЙ ПОСЛЕ КОРРЕКЦИИ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ СЕРДЦА
- 429 Л.С. Намазова-Баранова, Н.В. Устинова, В.Ю. Альбицкий, К.Е. Эфендиева, С.А. Шер, Е.А. Вишнёва, А.В. Шулаев, М.М. Садыков, А.И. Зиятдинов, Р.Ф. Шавалиев
ОСВЕДОМЛЕННОСТЬ И КОМПЕТЕНЦИИ ПЕДИАТРОВ ПЕРВИЧНОГО ЗВЕНА ПО ВОПРОСАМ ЖЕСТОКОГО И НЕНАДЛЕЖАЩЕГО ОБРАЩЕНИЯ С ДЕТЬМИ: РЕЗУЛЬТАТЫ ОДНОМОМЕНТНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ
- 437 О.А. Филиппова, И.В. Вахлова, Н.Н. Кузнецов, Т.Б. Аболина, Г.А. Цаур
АССОЦИАЦИЯ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ ПЛАЗМЕННОГО (*FGB* -455 G>A (RS1800790), *F2* 20210 G>A (RS1799963), *F5* 1691 G>A (RS6025), *F7* 10976 G>A (RS6046), *F13* G>T (RS5985)), ТРОМБОЦИТАРНОГО (*ITGA2* 807 C>T (RS1126643), *ITGB3* 1565 T>C (RS5918)), ФИБРИНОЛИТИЧЕСКОГО (*PAI-1* -675 5G>4G (RS1799889)) ЗВЕНЬЕВ ГЕМОСТАЗА С АРТЕРИАЛЬНЫМИ ИЛИ ВЕНОЗНЫМИ ТРОМБОЗАМИ У НОВОРОЖДЕННЫХ: ИССЛЕДОВАНИЕ «СЛУЧАЙ-КОНТРОЛЬ»

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

- 445 А.А. Иванов
СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ОСТРОГО ГАСТРОЭНТЕРИТА У ДЕТЕЙ
- 450 С.Г. Губанова, Л.С. Намазова-Баранова, А.В. Пашков, И.В. Зеленкова, В.А. Ганковский
СОВРЕМЕННЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В РИНОЛОГИИ: НЕОБХОДИМОЕ И ДОСТАТОЧНОЕ

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

- 455 Н.Н. Мартынович, Ю.П. Съемщикова, Н.Ю. Руденко, В.М. Шинкарева, К.В. Егорычева
СИНДРОМ ХАНТЕРА: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЯ
- 459 Н.В. Федорова, Н.В. Журкова, Н.Д. Вашакмадзе, М.А. Бабайкина, Г.В. Ревуненков, К.В. Савостьянов, О.Б. Гордеева, Л.С. Намазова-Баранова
СОЧЕТАНИЕ ПОРОКА РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ И МУКОЛИПИДОЗА II ТИПА: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ

- 467 Т.А. Калюжная, М.В. Федосеенко, Л.С. Намазова-Баранова, Ф.Ч. Шахтактинская, А.М. Сельвян, С.В. Толстова, Т.Е. Привалова
АНАЛИЗ НАУЧНЫХ ДАННЫХ, ПОДТВЕРЖДАЮЩИХ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВАКЦИНАЦИИ ПНЕВМОКОККОВОЙ КОНЪЮГИРОВАННОЙ ВАКЦИНОЙ В КОГОРТЕ ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

ИНФОРМАЦИЯ СОЮЗА ПЕДИАТРОВ РОССИИ

- 472 А.А. Баранов, Л.С. Намазова-Баранова, В.Ю. Альбицкий, С.А. Шер, К.Е. Эфендиева
ВКЛАД РОССИЙСКИХ ПЕДИАТРОВ В СОЗДАНИЕ МЕЖДУНАРОДНОЙ ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ АССОЦИАЦИИ (IPA) И ПРОВЕДЕНИЕ ЕЕ ПЕРВОГО СЪЕЗДА
- 476 ХРОНОЛОГИЯ И ТЕМАТИКА ФОРУМОВ СОЮЗА ПЕДИАТРОВ РОССИИ
- 482 РЕГИОНАЛЬНЫЕ МЕРОПРИЯТИЯ ПОД ЭГИДОЙ СОЮЗА ПЕДИАТРОВ РОССИИ В 2020 Г.

ПАМЯТИ КОЛЛЕГИ

- 484 ЗАПРУДНОВ АНАТОЛИЙ МИХАЙЛОВИЧ

Pediatric Pharmacology



The Union of Pediatricians of Russia Scientific Practical Journal

Published since 2003

Issued once in two months

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

www.pedpharma.ru

Founder

The Union of Pediatricians of Russia

Editor-in-chief

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

Deputy editors-in-chief

Saygitov R.T., MD, PhD

Research editors

McIntosh E.D.G., MD, PhD;
Pettoello-Mantovani M., MD, PhD, professor;
Shen K. (Beijing, China), MD, PhD,
professor, foreign member of RAS

Associate Editor

Margieva T.V., PhD

Secretaries-general

Vishneva E.A., assistant professor, PhD;
Pankova A.R.

Art director

Arkhotik A.B.

Publishing editor

Sukhacheva E.L.,
redactorspr@spr-journal.ru

Advertising department

Ivanichkina N.Yu., rek@spr-journal.ru
Phone: +7 (916) 129-35-36
Senyukhina A.B., rek1@spr-journal.ru
Phone: +7 (916) 650-03-48

Correspondence address

Office 2–8, Unit № XLIX, 81-1
Vavilova Street, 2nd floor, 117335,
Moscow, Russian Federation
Phone: +7 (499) 132-02-07,
+7 (916) 650-07-42
pedpharm@spr-journal.ru

**The Journal is in the List
of the leading academic journals
and publications of the Supreme
Examination Board (VAK)
publishing the results
of doctorate theses**

Editorial board

Akhmedova D.I. (Tashkent, Uzbekistan), PhD, professor

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

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

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

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

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

Bogomilsky M.R. (Moscow), PhD, professor,
corresponding member of RAS

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

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

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

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

Karaulov A.V. (Moscow), PhD, professor,
academician of RAS

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

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

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

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

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

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

Kruglova L.S. (Moscow), PhD, assistant professor

Lobzin Yu.V. (St. Petersburg), PhD, professor,
academician of RAS

Makarova S.G. (Moscow), PhD, assistant professor

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

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

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

Nabiev Z.N. (Dushanbe, Tajikistan), PhD, professor

Namazova A.A. (Baku, Azerbaijan), PhD, professor,
corresponding member of RAS

Nisevich L.L. (Moscow), PhD, professor

Novik G.A. (St. Petersburg), PhD, professor

Ogorodova L.M. (Toms), PhD, professor,
corresponding member of RAS

Pettoello-Mantovani M. (Foggia, Italy), MD, PhD,
professor

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

Poliakov V.G. (Moscow), PhD, professor, academician of RAS

Pop T.L. (Cluj-Napoca, Romania), PhD

Rakhmanina N. (Washington, USA), MD, PhD, professor

Reshetko O.V. (Saratov), PhD, professor

Rumyantsev A.G. (Moscow), PhD, professor, academician
of RAS

Savvina N.V. (Yakutsk), PhD, professor

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

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

Somekh E. (Holon, Israel), PhD, professor

Stasii E.D. (Kishinev, Moldova), PhD, professor

Usonis V. (Vilnius, Lithuania), PhD, professor

Uvarova E.V. (Moscow), PhD, professor

Van Den Anker J.N. (Basel, Switzerland), MD, PhD,
professor

Vashakmadze N.D. (Moscow), PhD,
assistant professor

Volodin N.N. (Moscow), PhD, professor,
academician of RAS

Vural M. (Istanbul, Turkey), PhD, professor

Yang Y. (Beijing, China), MD, PhD, professor, foreign
member of RAS

Zakharova I.N. (Moscow), PhD, professor

Publishing group

«Paediatrician» Publishers LLC
Office 2–8, Unit № XLIX,
81-1 Vavilova Street, 2nd floor,
117335, Moscow, Russian Federation
www.spr-journal.ru
Phone: +7 (499) 132-02-07,
+7 (916) 650-07-42



Mass media registration certificate dated
December 15 2005.

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

Editorial office takes no responsibility for the
contents of advertising material.
No part of this issue may be reproduced without
permission from the publisher.

While reprinting publications one must make
reference to the journal «Pediatric pharmacology»
Printed at Buki Vedi Printing House,
19 Nauchny proezd, Moscow, Russia, 117246;
tel.: +7 (495) 926-63-96,
www.bukivedi.com, info@bukivedi.com.

Signed for printing 30/10/2020.
Circulation 3000 copies.
Subscription indices are in catalogue «Pochta
Rossii» П4902. Free price.

EDITOR'S NOTE

- 423 Leyla S. Namazova-Baranova

ORIGINAL ARTICLES

- 424 Vasily A. Lastovka, Rustem F. Tepaev, Olga B. Gordeeva, Anuar R. Bidzhiev, Elena A. Fedyaeva
CLINICAL RISK FACTORS OF THROMBOSIS IN CHILDREN AFTER CONGENITAL HEART DISEASES MANAGEMENT
- 429 Leyla S. Namazova-Baranova, Natalia V. Ustinova, Valeriy Yu. Albitcky, Kamilla E. Efendiyeva, Stella A. Sher, Elena A. Vishneva, Andrey V. Shulaev, Marat M. Sadykov, Airat I. Ziatdinov, Rafael F. Shavaliyev
AWARENESS AND COMPETENCE OF PEDIATRICIANS ON CHILD ABUSE: PRELIMINARY RESULTS OF THE INTERNATIONAL CROSS-SECTIONAL STUDY
- 437 Olesia A. Filippova, Irina V. Vakhlova, Nikolay N. Kuznetsov, Tatiana B. Abolina, Grigory A. Tsaur
ASSOCIATION OF GENE VARIANTS OF PLASMIN (FGB -455 G>A (RS1800790), F2 20210 G>A (RS1799963), F5 1691 G>A (RS6025), F7 10976 G>A (RS6046), F13 G>T (RS5985)), THROMBOCYTIC (ITGA2 807 C>T (RS1126643), ITGB3 1565 T>C (RS5918)), FIBRINOLYTIC (PAI-1 -675 5G>4G (RS1799889)) HEMOSTASIS COMPONENTS WITH ARTERIAL OR VENOUS THROMBOSIS IN NEWBORNS: CASE-CONTROLLED STUDY

REVIEW

- 445 Artem A. Ivanov
CONTEMPORARY APPROACHES TO THE TREATMENT OF ACUTE GASTROENTERITIS IN CHILDREN
- 450 Svetlana G. Gubanova, Leyla S. Namazova-Baranova, Aleksandr V. Pashkov, Irina V. Zelenkova, Victor A. Gankovsky
MODERN DIAGNOSTIC STUDIES IN RHINOLOGY: NECESSARY AND SUFFICIENT
- 455 Natalya N. Martynovich, Yulia P. Semshchikova, Natalya Yu. Rudenko, Vera M. Shinkareva, Kristina V. Egorycheva
HUNTER SYNDROME: CLINICAL CASE OF EARLY DIAGNOSTICS

CLINICAL CASE

- 459 Nina V. Fedorova, Natalia V. Zhurkova, Nato D. Vashakmadze, Marina A. Babaykina, Grigory V. Revunenkov, Kirill V. Savostyanov, Olga B. Gordeeva, Leyla S. Namazova-Baranova
COMORBID CARDIOVASCULAR MALFORMATION AND TYPE II MUCOLIPIDOSIS: CLINICAL CASE

EDITORIAL

- 467 Tatiana A. Kaliuzhnaia, Marina V. Fedoseenko, Leyla S. Namazova-Baranova, Firuza Ch. Shakhtakhtinskaya, Arevaluis M. Selvyan, Svetlana V. Tolstova, Tatiana E. Privalova
THE ANALYSIS OF SCIENTIFIC DATA ON THE EFFICACY OF PNEUMOCOCCAL CONJUGATED VACCINE IN THE COHORT OF CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA

INFORMATION FROM THE UNION OF PEDIATRICIANS OF RUSSIA

- 472 Alexander A. Baranov, Leyla S. Namazova-Baranova, Valery Yu. Albitskiy, Stella A. Sher, Kamilla Y. Efendieva
THE RUSSIAN PEDIATRICIANS CONTRIBUTION IN CREATION OF THE INTERNATIONAL PEDIATRIC ASSOCIATION (IPA) AND ITS FIRST CONGRESS
- 476 **CHRONOLOGY AND SUBJECTS OF THE UNION OF PEDIATRICIANS OF RUSSIA FORUMS**
- 482 **REGIONAL EVENTS UNDER THE AUTHORITY OF THE UNION OF PEDIATRICIANS OF RUSSIA IN 2020**

IN MEMORY OF

- 484 ANATOLII M. ZAPRUDNOV

АЛЛЕРГИЧЕСКАЯ АСТМА

ЭОЗИНОФИЛЬНАЯ АСТМА

ГОРМОНОЗАВИСИМАЯ АСТМА

СМЕШАННАЯ АСТМА

Дупиксент® — биологический препарат, ингибирующий функции одновременно двух ключевых цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-13, играющих роль в патогенезе астмы^{1,2}

T2-АСТМА³

Дупиксент®
(дупилумаб)

ПУТЬ К ДОЛГОСРОЧНОМУ КОНТРОЛЮ АСТМЫ⁴

В качестве дополнительной поддерживающей терапии для пациентов старше 12 лет со среднетяжелой и тяжелой бронхиальной астмой¹

СНИЖЕНИЕ ЧАСТОТЫ
ТЯЖЕЛЫХ ОБОСТРЕНИЙ

до **81%**

у пациентов с исходным уровнем ЭОЗ > 300 кл/мкл, получавших дупилумаб в дозе 300 мг к2н в сочетании с базисной терапией²

ПОЛНАЯ ОТМЕНА
ПГКС

до **48%**

пациентов, получавших дупилумаб в дозе 300 мг к2н в сочетании с базисной терапией⁵

УЛУЧШЕНИЕ ОФВ₁

до **480 мл**

к 52 неделе по сравнению с исходным уровнем у пациентов, с ЭОЗ > 300 кл/мкл, получавших дупилумаб в дозе 300 мг к2н в сочетании с базисной терапией⁴

ЭОЗ — эозинофилы; кл/мкл — клеток в микролитре; к2н — каждые 2 недели; ПГКС — пероральные глюкокортикостероиды; ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за первую секунду
* Базисная терапия включала в себя применение средних или высоких доз ингаляционных глюкокортикостероидов в сочетании с бета-2 агонистами и ПГКС у пациентов с гормонозависимой астмой

Список литературы:

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Дупиксент® (дупилумаб). Регистрационный номер ЛП-005440 от 04.04.2019 г. 2. Wenzel S, et al. Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting 2 agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. Lancet. 2016; 388: 31–44. 3. Diagnosis and Management of Difficult-to-treat and Severe Asthma in adolescent and adult patients. GINA Pocket Guide for Health Care Professionals v.2.0. Global Initiative for Asthma, April 2019, 38 p. 4. Castro M, et al. Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma. N Engl J Med. 2018; 378: 2486–2496. 5. Rabe KF, et al. Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma. N Engl J Med. 2018; 378: 2475–2485.

Материал для специалистов здравоохранения. Перед назначением ознакомьтесь с полной инструкцией по применению. Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Дупиксент® (дупилумаб). Регистрационный номер: ЛП-005440 от 04.04.2019 г. **Лекарственная форма:** раствор для подкожного введения. **Фармакологические свойства:** дупилумаб — рекомбинантное человеческое моноклональное антитело (подтип IgG4) к α-субединице рецептора интерлейкина-4. **Фармакотерапевтическая группа:** ингибиторы интерлейкина. Код АТХ: D11AH05. **Показания к применению:** атопический дерматит среднетяжелого и тяжелого течения у пациентов от 6 лет и старше при недостаточном ответе на терапию топическими лекарственными препаратами или в случае, когда такие препараты не рекомендованы к применению. Препарат Дупиксент® может применяться в монотерапии или одновременно с топическими лекарственными препаратами; в качестве дополнительной поддерживающей терапии бронхиальной астмы среднетяжелого и тяжелого течения у пациентов 12 лет и старше с эозинофильным фенотипом или у пациентов с гормонозависимой бронхиальной астмой, получающих пероральные глюкокортикостероиды. В качестве дополнительной поддерживающей терапии взрослых пациентов с плохо контролируемым тяжелым хроническим полипозным риносинуситом. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к дупилумабу или любому из вспомогательных веществ препарата; детский возраст до 6 лет у пациентов с атопическим дерматитом среднетяжелого и тяжелого течения, детский возраст до 12 лет для пациентов с бронхиальной астмой среднетяжелого и тяжелого течения в связи с неустановленными эффективностью и безопасностью применения. **С осторожностью:** при беременности (только если ожидаемая польза превышает потенциальный риск для плода). **Способ применения и дозы:** препарат Дупиксент® вводится подкожно. Атопический дерматит: рекомендуемая доза препарата Дупиксент® у взрослых пациентов состоит из начальной дозы 600 мг (2 инъекции по 300 мг) и введения далее 300 мг каждые две недели; в зависимости от индивидуального терапевтического ответа доза может быть увеличена до 300 мг еженедельно. Рекомендуемая доза препарата Дупиксент® у пациентов с атопическим дерматитом в возрасте 6-17 лет: для пациентов с массой тела от 15 до 30 кг начальная доза — 600 мг (2 инъекции по 300 мг), далее по 300 мг каждые 4 недели, для пациентов с массой тела от 30 до 60 кг начальная доза — 400 мг (2 инъекции по 200 мг), далее по 200 мг каждые 2 недели; для пациентов с массой тела 60 кг и более начальная доза — 600 мг (2 инъекции по 300 мг), далее по 300 мг каждые 2 недели. Бронхиальная астма: рекомендуемая доза препарата Дупиксент® у взрослых пациентов и детей (12 лет и старше): начальная доза — 400 мг (2 инъекции по 200 мг), далее по 200 мг каждые 2 недели или начальная доза — 600 мг (2 инъекции по 300 мг), далее по 300 мг каждые 2 недели. Для пациентов с глюкокортикостероидозависимой бронхиальной астмой или с сопутствующим среднетяжелым или тяжелым атопическим дерматитом, при котором показано применение препарата Дупиксент®, лечение начинают с дозы 600 мг (2 инъекции по 300 мг), далее по 300 мг каждые 2 недели. Хронический полипозный риносинусит: начальная рекомендуемая доза для взрослых пациентов — 300 мг, далее 300 мг каждые 2 недели. В случае пропуска дозы пациент должен получить инъекцию как можно скорее и затем продолжить лечение в соответствии с назначенным ему режимом введения препарата. **Побочное действие:** наиболее частыми нежелательными реакциями, которые наблюдались в клинических исследованиях у пациентов с атопическим дерматитом, были конъюнктивит, бактериальный конъюнктивит, аллергический конъюнктивит, реакции в месте инъекции, герпес ротовой полости, эозинофилия, простой герпес, бляшечный зуд в глазах, синдром сухого глаза; наиболее частыми нежелательными реакциями, которые наблюдались в клинических исследованиях у пациентов с бронхиальной астмой, были эритема, отек и зуд в месте инъекции. Профиль нежелательных реакций у подростков с бронхиальной астмой и/или с атопическим дерматитом 12 лет и старше был схож с таковым у взрослых пациентов. Частыми нежелательными реакциями, которые наблюдались в клинических исследованиях у пациентов с хроническим полипозным риносинуситом, были конъюнктивит, реакции и отек в месте инъекции.

SANOFI GENZYME

Для работников здравоохранения.
Представительство АО «Санofi-авентис груп» (Франция)
125009, г. Москва, ул. Тверская, д. 22. Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11, www.sanofi.ru
MAT-RU-2001023-2.0-09/2020

Дупиксент®
(дупилумаб)



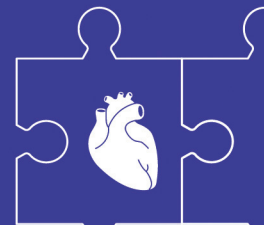
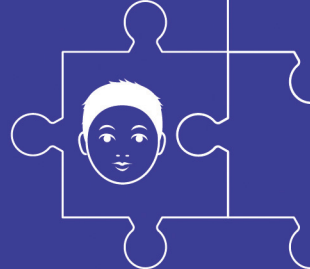
Элапраза®
(Идурсульфаз)

Когда важна КАЖДАЯ ДЕТАЛЬ



Сайлас | 1,5 года

Сайлас | 5 лет



Элапраза® — проверенная временем ФЗТ* с человеческим профилем гликозилирования для эффективного улучшения соматических показателей у пациентов с МПС II¹⁻⁵

Элапраза®

Регистрационный номер: ЛСР-001413/08

МНН: идурсульфаз

Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для инфузий.

Фармакотерапевтическая группа: Препараты для лечения заболеваний пищеварительного тракта и нарушений обмена веществ – ферменты. **Показания к применению.** Элапраза® показана для длительного лечения пациентов с синдромом Хантера (мукополисахаридозом II типа, МПС II). **Противопоказания.** Клинически выраженный или представляющий угрозу для жизни пациентов повышенная чувствительность к идурсульфазе или любому из вспомогательных веществ в тех случаях, когда симптомы не устраняются при проведении соответствующего лечения. **С осторожностью.** Дети с полным отсутствием (дефекцией) или значительным изменением последовательности генов (реаранжировкой) в ответ на введение препарата имеют высокий риск образования антител к идурсульфазе, в том числе нейтрализующих антител (см. раздел «Особые указания»). **Способ применения и дозы.** Только для внутривенных инфузий. Введение препарата Элапраза® необходимо проводить под контролем врача или другого медицинского работника, который имеет опыт лечения пациентов с мукополисахаридозом II типа или другими наследственными нарушениями метаболизма. Препарат Элапраза® следует вводить внутривенно капельно в течение 3 часов в дозе 0,5 мг/кг массы тела один раз в неделю. Время введения можно постепенно уменьшать до 1 часа, если на фоне инфузий не развиваются нежелательные реакции. **Применение у детей.** У детей и подростков доза составляет 0,5 мг/кг массы тела один раз в неделю. Применение у пациентов с почечной и печеночной недостаточностью. Опыт клинического применения препарата у пациентов с почечной и печеночной недостаточностью отсутствует. **Побочное действие.** Нежелательные реакции, отмеченные в клиническом исследовании препарата Элапраза®, почти во всех случаях были легкой или средней степени тяжести. Наиболее часто наблюдались реакции, связанные с инфузионным введением препарата. Наиболее частыми связанными с инфузией реакциями были реакции со стороны кожи (сыпь, зуд, крапивница и эритема), лихорадка, «приливы» крови к коже лица, свистящее дыхание, одышка, головная боль, рвота, боль в животе, тошнота и боль в груди. По мере продолжения терапии частота развития

реакций, связанных с инфузией, снижалась. Нарушения со стороны нервной системы: очень часто – головная боль; часто – головокружение, тремор. Нарушения со стороны сердца: часто – цианоз, аритмия, тахикардия. Нарушения со стороны сосудов: очень часто – приливы «крови» к коже лица; часто – повышение артериального давления (АД), снижение АД. Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: очень часто – свистящее дыхание, одышка; часто – гипоксия, бронхоспазм, кашель. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто – боль в животе, тошнота, диарея, рвота; часто – отек языка, диспепсия. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто – крапивница, сыпь, зуд, эритема. Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: часто – артралгия. Общие расстройства и нарушения в месте введения: очень часто – лихорадка, боль в груди; часто – припухлость в области инфузии, отек лица, периферический отек. Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций: очень часто – реакции, связанные с инфузионным введением препарата. Иммуногенность: В рамках 4 проведенных исследований (ПНТ008, ПНТ018, ПНТ024/024ЕХТ) у 53/107 пациентов (50 %) в различные сроки вырабатывались антитела класса IgG к идурсульфазе. Частота случаев формирования нейтрализующих антител составила 24% (у 26/107 пациентов). У детей: Нежелательные лекарственные реакции, наблюдаемые у детей, не отличались от соответствующих реакций у взрослых пациентов. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. **Условия отпуска.** Отпускают по рецепту. **Организация, уполномоченная владельцем регистрационного удостоверения лекарственного препарата для медицинского применения на принятие претензий от потребителей:** ООО «Шайер Биотех Рус», Российская Федерация, 119021, г. Москва, ул. Тимур Фрунзе, д. 11, стр. 1, этаж 6, пом. I, ком. 6; Б: 12. Тел.: +7 (495) 787-04-77; факс: +7 (495) 787-04-78. Полная информация по препарату представлена в инструкции по медицинскому применению препарата (ИМП).

Настоящая сокращенная инструкция по применению (СИП) представлена исключительно в информационных целях и не может служить в качестве исчерпывающего руководства при назначении и применении препарата, СИП (V.5) от 24.05.2019 на основании ИМП от 08.04.2019.

* ФЗТ – ферментная заместительная терапия.

1. Whiteman D.A. and Himura A. Development of idursulfase therapy for mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): the past, the present and the future. Drug Des. Devel. Ther. 2017; 11: 2467–2480.

2. Burton B.H., Whiteman D.A., HOS Investigators. Incidence and timing of infusion-related reactions in patients with mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome) on idursulfase therapy in the real-world setting: a perspective from the Hunter Outcome Survey (HOS). Mol. Genet. Metab. 2011; 103(2):113–20.

3. Клинические рекомендации. Мукополисахаридоз тип II, 2019.

4. Muenzer J., Wrath J.E., Beck M., et al. A phase II/III clinical study of enzyme replacement therapy with idursulfase in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). Genet. Med. 2006; 8(8): 465–73.

5. Muenzer J., Beck M., Eng C.M., et al. Long-term, open-label extension study of idursulfase in the treatment of Hunter syndrome. Genet. Med. 2011; 13(2): 95–101.

ООО «Танеда Фармасьютиналс»: ул. Усачёва, 2, стр. 1, 119048, Москва, Россия

Тел.: (495) 933 5511, факс: (495) 502 1625

www.takeda.com.ru

САПРОМ/РУ//0606, дата разработки: август 2020





Уважаемые коллеги! Дорогие друзья!

Лето пролетело быстро, а из-за пандемии COVID-19 у многих из вас отпуска попросту не было... А тут грянула осень, и возникла острая необходимость вновь вернуться к обсуждению повседневных педиатрических забот и тревог — как связанных, так и не связанных с новой коронавирусной инфекцией. Что примечательно, многие из членов СПР не перестают повышать свой профессиональный уровень, осознав реальную необходимость «непрерывного медицинского образования» в невероятно тяжелый и с моральной, и с физической точки зрения осенний период этого года. А потому запросы на нашу печатную продукцию, на еженедельные вебинары по самым актуальным вопросам педиатрии, причем с кредитами НМО, на информацию для врачей, размещенную на сайте Союза педиатров России и в наших социальных сетях, резко возросли.

Нам не дано предугадать, будет ли дальнейший взрыв заболеваемости COVID-19 в ноябре–декабре или нет (думаю, что все же будет), хватило ли мудрости у наших сограждан привиться оперативно от других респираторных патогенов, таких как грипп и пневмококк, прямо в первые же осенние

недели или нет (надеюсь, что все же хватило), успели ли представители Министерства просвещения провести определение групп риска среди учителей и других педагогических работников накануне открытия детских образовательных организаций (эх, успели бы! но скорее все же нет), для того чтобы изолировать особо уязвимую категорию от контактов с потенциальными вирусносителями в транспорте и в собственных коллективах (причем я имею в виду взрослых, а не детей)... Одно я знаю точно — последний месяц осени и первый месяц зимы обещают быть напряженными!

Но человек и общество в целом не способны жить в постоянном стрессе, ибо только люди с позитивным настроем могут иметь сильный иммунный ответ, в том числе, для защиты от SARS-CoV-2. И для того, чтобы этот иммунный ответ вам создать, мы подготовили новый номер нашего журнала.

Итак, наслаждайтесь номером и сохраняйте в памяти калейдоскоп самых ярких впечатлений — от прочитанного в свежем выпуске «Педиатрической фармакологии» вперемешку с самыми вкусными и незабываемыми моментами прошлых лет! И тогда никакой COVID-19 вам страшен не будет!

С уважением,
главный редактор журнала, академик РАН, профессор, заслуженный деятель науки РФ,
заведующая кафедрой факультетской педиатрии педиатрического факультета
РНИМУ им. Н.И. Пирогова, руководитель НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН,
советник ВОЗ, член Исполкома Международной педиатрической ассоциации,
паст-президент Европейской педиатрической ассоциации (EPA/UNEPSA),
почетный профессор Университета Фоджа (Италия),
почетный член педиатрического факультета Королевского колледжа терапевтов Ирландии
Лейла Сеймуровна Намазова-Баранова

423

Dear colleagues! Dear friends!

The summer has past so fast! Many of you did not have any vacation at all due to COVID-19 pandemic. Now it is autumn already and there is urgent need to return again to the discussion of everyday pediatric issues either related, or not related with new coronavirus infection. Notably, many members of the Union of Pediatricians of Russia did not stop improving their knowledge, they have realized the real need of «continuous medical education» even during this difficult (morally and physically) autumn period. Therefore, the requests for our printed production, for weekly webinars on most topical issues with CME credits, for any information for physicians on our website and on our social networks have increased significantly.

We cannot predict whether there will be the new boom of COVID-19 morbidity in November–December or not (I think it will be); whether our fellow citizens had enough wisdom to perform vaccination against other respiratory pathogens such as influenza and pneumococcus during the first autumn weeks (I hope so); whether the representatives of the Ministry of Education managed to identify risk groups among teachers and other employees before opening children's educational facilities (I hope so too! Actually, they rather did not) to isolate especially vulnerable people from any contacts with potential virus carriers in transport and among their colleagues (and I am talking about adults not children) ... Anyway, I am sure that last month of autumn and the first month of winter are going to be challenging.

Man, and society at large, cannot live in constant stress. Only people with positive attitude can have strong immune response including the immunity against SARS-CoV-2. Thus, we have prepared this new issue of our journal in order to create such immune response for you.

Well, enjoy this issue and keep in mind the patchwork of most significant reminiscences: everything interesting in the new issue of «Pediatric pharmacology» together with the most impressive moments of past years! So, you will not be afraid of COVID-19 at all!

Sincere regards,

Editor-in-Chief, Member of the RAS, Professor, Honoured Scientist of the Russian Federation,
Head of the Pediatric Department of Pediatric Faculty of N. I. Pirogov Russian National
Research Medical University, Head of Research Institute of pediatrics and children's health in Central Clinical Hospital
of the Russian Academy of Sciences, WHO consultant, Member of the International Pediatric Association (IPA) Standing
Committee, the Past-President of the European Paediatric Association (EPA/UNEPSA), Honorary professor of University of
Foggia (Italy), Honorary member of pediatric department of Royal College of Physicians of Ireland
Leyla Namazova-Baranova

В.А. Ластовка¹, Р.Ф. Тепаев^{1, 2}, О.Б. Гордеева^{3, 4}, А.Р. Биджиев⁴, Е.А. Федяева²¹ Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация³ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация⁴ НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, Москва, Российская Федерация

Клинические факторы риска тромбообразования у детей после коррекции врожденных пороков сердца

Автор, ответственный за переписку:

Гордеева Ольга Борисовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, заведующая отделом научных основ гемостаза Научно-исследовательский институт педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН Министерства науки и высшего образования РФ

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

Обоснование. Развитие тромботических осложнений в послеоперационном периоде ухудшает течение болезни и увеличивает смертность у детей, оперируемых по поводу врожденных пороков сердца (ВПС). В современной литературе имеются ограниченные данные о клинических факторах риска тромбообразования после хирургической коррекции ВПС. Некоторые перспективные, на наш взгляд, факторы не изучены в качестве предикторов тромбозов у детей с ВПС.

Цель — изучить возможность влияния клинических характеристик пациента на развитие тромботических осложнений у детей первого года жизни, после хирургической коррекции ВПС. **Методы.** В нашей работе были изучены клинические данные 156 детей в возрасте от рождения до 11 мес. 29 дней (медиана возраста — 5 мес), оперированных в условиях искусственного кровообращения (ИК) по поводу ВПС. У всех пациентов изучались следующие показатели: возраст, категория хирургического риска по RACHS-1 (Risk adjustment for congenital heart surgery), длительность анестезии, длительность операции, время пережатия аорты, длительность ИК, гестационный срок, масса тела на момент операции, рост на момент операции. **Результаты.** У 44 пациентов диагностированы тромбозы в послеоперационном периоде, что составляет 28,2%. При обследовании пациентов были выявлены тромбозы различной локализации: в сосудах головного мозга, внутрисердечные, ишемия конечностей и т.д. Установлено, что шансы выявления тромбоза у пациентов с категориями риска 3 и 4 по RACHS-1 увеличивались в 2,84 раза (95% ДИ: 1,36–5,92), при длительности анестезии свыше 220 мин — в 2,64 раза (95% ДИ: 1,15–6,05), при длительности операции свыше 150 мин — в 3,36 раза (95% ДИ: 1,51–7,5); время пережатия аорты свыше 32 мин увеличивает шанс выявления тромбоза в 3,23 раза (95% ДИ: 1,45–7,32), длительность ИК свыше 70 мин — в 3,43 раза (95% ДИ: 1,6–7,34), гестационный срок менее 39 нед — в 2,44 раза (95% ДИ: 1,18–5,03), масса тела ребенка менее 5000 г — в 4,3 раза (95% ДИ: 2,02–9,15), рост менее 60 см — в 4,57 раза (95% ДИ: 2,15–9,73) и возраст младше 3 мес — в 2,31 раза (95% ДИ: 1,08–4,92). **Заключение.** Категория и 3 и 4 по RACHS-1, длительность анестезии свыше 220 мин, длительность операции свыше 150 мин, время пережатия аорты свыше 32 мин, длительность ИК свыше 70 мин, гестационный срок менее 39 нед, масса тела на момент операции менее 5000 г, рост менее 60 см, возраст младше 3 мес увеличивают риск развития тромботических осложнений в послеоперационном периоде.

Ключевые слова: тромбоз, искусственное кровообращение, врожденные пороки сердца, возраст, RACHS-1, длительность анестезии, длительность операции, время пережатия аорты, длительность искусственного кровообращения, гестационный срок, масса тела, рост

Для цитирования: Ластовка В.А., Тепаев Р.Ф., Гордеева О.Б., Биджиев А.Р., Федяева Е.А. Клинические факторы риска тромбообразования у детей после коррекции врожденных пороков сердца. Педиатрическая фармакология. 2020;17(5):424–428. doi: 10.15690/pf.v17i5.2161.

ОБОСНОВАНИЕ

Дети, оперируемые по поводу врожденных пороков сердца (ВПС) имеют более высокий риск тромбообразования по сравнению с общей популяцией педиатрических пациентов. При этом данные литературы, связанные с тромбозами после операций на сердце и сосудах у детей, очень ограничены. Повышенный риск тромбоза сопряжен с тем, что проведение кардиохирургических операций в условиях искусственного кровообращения (ИК) приводит к нарушению кровотока, дисфункции и активации тромбоцитов, системному воспалению и гиперкоагуляции [1, 2]. К дополнительным предрасполагающим факторам относят незре-

лость системы гемостаза и вследствие этого сниженную антитромботическую активность, а также необходимость в более тщательном подборе антикоагулянтной терапии [3]. К тому же при ряде операций используются синтетические материалы, инициирующие тромбообразование [4, 5].

В настоящее время тема тромботических осложнений у детей после кардиохирургических операций начинает активно изучаться. В доступной литературе сведения о частоте тромботических событий у пациентов детского возраста весьма скудны и разрозненны, недостаточно изучена тема клинических факторов риска развития тромботических осложнений в послеоперационном периоде. Также

недостаточно освещены темы предупреждения и лечения тромбозов, возникших после операций на сердце у детей.

Цель исследования

Изучить ассоциацию клинических характеристик пациента с развитием тромботических осложнений у детей 1-го года жизни после хирургической коррекции ВПС.

МЕТОДЫ

Исследование проводилось в отделении реанимации и интенсивной терапии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России в период с 1 декабря 2017 до 31 января 2020 г., на базе отделения реанимации и интенсивной терапии, отделения кардиологии, кардиохирургии и централизованной клинико-диагностической лаборатории ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» МЗ РФ. В нашей работе были изучены клинические данные 156 детей в возрасте от рождения до 11 мес. 29 дней (медиана возраста — 5 мес), оперированных в условиях искусственного кровообращения (ИК) по поводу ВПС.

Дизайн исследования

У всех пациентов ретроспективно были оценены следующие показатели: возраст, категория по RACHS-1, длительность анестезии, длительность операции, время пережатия аорты, длительность ИК, гестационный срок, масса тела и рост на момент операции.

Для диагностики тромбозов в сосудах головного мозга использовали данные МРТ, а в сосудах конечностей и сердца — данные ультразвукового исследования.

Для проведения ИК использовался аппарат ИК Sorin s 5 (Sorin Group Deutschland GmbH, Германия).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью программы IBM SPSS Statistics

26. С помощью описательной статистики были посчитаны медиана, квартили. Поиск клинических факторов риска был проведен с помощью построения четырехпольных таблиц сопряженности, определения риска развития тромбозов, определения *p*-value, подсчета доверительного интервала (ДИ), оценки силы связи между признаками — определения V-критерия Крамера.

Критерии включения в исследование:

- возраст от рождения до 11 мес 29 дней;
- наличие ВПС;
- проведение оперативного вмешательства с использованием ИК.

Пациенты были разделены на 2 группы: в группу 1 вошли дети без тромботических осложнений, в группу 2 — с тромботическими осложнениями после кардиохирургической операции.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В нашей работе были изучены клинические данные 156 детей в возрасте от рождения до 11 мес 29 дней (медиана — 5 мес), оперированных в условиях ИК по поводу ВПС. Среди них девочек — 76 (48,7%) и мальчиков — 80 (51,3%), соотношение девочки/мальчики — 0,95:1. Краткая характеристика обследованных пациентов, вошедших в исследование, представлена в табл. 1.

Тромботические осложнения отмечались у 44 (28,2%) детей, они были включены во 2 группу. Выявлено 24 (54,5%) случая тромбозов головного мозга, 12 (27,3%) — тромбозов конечностей, 5 (11,3%) — внутрисердечных тромбозов и по одному случаю (2,3%) тромбоза протеза митрального клапана, тромбоза плечевого вены и тромбоза правого поперечного синуса. Все вышеперечисленные осложнения возникли в раннем послеоперационном периоде, в основном на 3–5-е сут после операции.

Vasily A. Lastovka¹, Rustem F. Tepaev^{1, 2}, Olga B. Gordeeva^{3, 4}, Anuar R. Bidzhiev⁴, Elena A. Fedyaeva²

¹ National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

² Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

³ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

⁴ Research Institute of Pediatrics and Children's Health in «Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences», Moscow, Russian Federation

Clinical Risk Factors of Thrombosis in Children after Congenital Heart Diseases Management

Background. Development of thrombotic complications in the postoperative period worsens the course of the disease and increases mortality of children operated for congenital heart diseases (CHD). There is limited data on clinical risk factors of thrombosis after CHDs surgical correction in modern literature. In our opinion, there are several promising factors that have not been studied as predictors of thrombosis in children with CHDs. **Aim of the study** is to analyze possible effect of patient clinical characteristics on development of thrombotic complications in infants after surgical treatment of CHD. **Methods.** We have studied data of 156 children aged from birth to 11 months 29 days (median age — 5 months) with CHDs operated under artificial circulation. Following indexes were studied in all patients: age, surgical risk according to RACHS-1 (Risk adjustment for congenital heart surgery), anesthesia duration, surgery duration, aortic cross-clamping time, artificial circulation duration, gestation period, body weight and height at the time of surgery. **Results.** Thrombosis was diagnosed in 44 patients (28.2%) in the postoperative period. Thromboses of various localizations were found during the patients' examination: cerebral, intracardiac, limbs vessels, etc. It was revealed that thrombosis detection in patients with RACHS-1 >3 has increased in 2.84 times (95% CI: 1.36-5.92), at anesthesia duration >220 minutes — in 2.64 times (95% CI: 1.15-6.05), at surgery duration >150 minutes — in 3.36 times (95% MD: 1.51-7.5), at aortic cross-clamping time >32 minutes — in 3.23 times (95% CI: 1.45-7.32), at artificial circulation duration >70 minutes — in 3.43 times (95% MD: 1.6-7.34), with gestation period less than 39 weeks — in 2.44 times (95% CI: 1.18-5.03), with child's weight less than 5.000 grams — in 4.3 times (95% CI: 2.02-9.15), with child's height less than 60 centimeters — in 4.57 times (95% CI: 2.15-9.73), and at the age less than 3 months old — in 2.31 times (95% CI: 1.08-4.92). **Conclusion.** RACHS-1 >3, anesthesia duration >220 minutes, surgery duration >150 minutes, aortic cross-clamping time >32 minutes, artificial circulation duration >70 minutes, gestation period less than 39 weeks, weight at the time of surgery less than 5000 grams, height at the time of surgery less than 60 centimeters, and age under 3 months increases the risk of thrombotic complications in postoperative period.

Keywords: thrombosis, artificial circulation, congenital heart diseases, age, RACHS-1, anesthesia duration, surgery duration, aortic cross-clamping time, artificial circulation duration, gestation period, weight, height.

For citation: Lastovka Vasily A., Tepaev Rustem F., Gordeeva Olga B., Bidzhiev Anuar R., Fedyaeva Elena A. Clinical Risk Factors of Thrombosis in Children after Congenital Heart Diseases Management. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2020;17(5):424–428. doi: 10.15690/pf.v17i5.2161.

Таблица 1. Характеристика пациентов
Table 1. Patients' characteristics

Вид ВПС	Мальчики (n = 89)	Девочки (n = 67)
Дефект межжелудочковой перегородки — 63	37	26
Атриовентрикулярный канал — 12	6	6
Тетрада Фалло — 15	9	6
Коарктация аорты — 11	6	5
Пластика аортального клапана — 11	7	4
Дефект межжелудочковой перегородки + коарктация аорты — 9	5	4
Транспозиция магистральных сосудов — 6	3	3
Частичный аномальный дренаж легочных вен — 5	3	2
Аномальное отхождение левой коронарной артерии от легочной артерии — 5	2	3
Аномальное отхождение левой коронарной артерии от легочной артерии — 5	3	2
Дефект межпредсердной перегородки — 5	3	2
Атрезия легочной артерии — 5	3	2
ДОС — 4	2	2

Примечание. ДОС — двойное отхождение магистральных сосудов от правого желудочка.
Note. DORV (ДОС) — double-outlet right ventricle.

В табл. 2 приведены клинические характеристики пациентов из групп 1 и 2. При анализе полученных данных было выявлено, что различия между группами по каждому из указанных в таблице показателей являются статистически достоверными ($p < 0,05$). Длительность общей анестезии, длительность операции, время пережатия аорты, длительность ИК, в группе детей с тромбозами достоверно выше, чем в группе детей без тромботических осложнений. Возраст на момент операции, масса тела и рост на момент операции в группе 2 достоверно ниже, чем в группе 1.

В таблице 3 представлено распределение пациентов по категориям RACHS-1, в зависимости от наличия или отсутствия тромботических осложнений.

В группе детей без тромбозов к 1-й и 2-й категориям RACHS-1 относится большинство пациентов — 9,9 и 65,8% соответственно, тогда как в группе детей с тромбозами к 1-й и 2-й категориям относятся только 11,9 и 38,1% соответственно. К 3-й и 4-й категориям по RACHS-1 в группе детей без тромбозов относятся 21,6 и 2,7% соответственно, а в группе детей с тромбозами

к 3-й и 4-й категориям относится большая доля пациентов (33,3 и 16,7% соответственно) по сравнению с группой 1. Различия между группами 1 и 2 по распределению между категориями RACHS-1 являются статистически значимыми ($p = 0,003$).

Далее нами были определены шансы тромбообразования в послеоперационном периоде в зависимости от значений исследуемых клинических показателей (табл. 4).

В результате проведенного исследования было установлено статистически значимое увеличение частоты тромбозов при наличии таких факторов, как категория и, 3 и 4 по RACHS-1, длительность анестезии свыше 220 мин, длительность операции свыше 150 мин, время пережатия аорты свыше 32 мин, длительность ИК свыше 70 мин, гестационный срок менее 39 нед, масса тела на момент операции менее 5000 г, рост менее 60 см, возраст младше 3 мес ($p < 0,05$ во всех случаях). Для всех указанных факторов отмечалась средней силы связь с наличием тромбоза (V Крамера $\approx 0,2-0,4$). Шансы развития тромбозов у пациентов с категори-

Таблица 2. Сравнение группы 1 (n = 112) и группы 2 (n = 44) по клиническим показателям
Table 2. Comparison of group 1 (n = 112) and group 2 (n = 44) according to clinical score

Параметр	Группа 1 Me (Q ₁ ; Q ₃)	Группа 2 Me (Q ₁ ; Q ₃)	p
Возраст на момент операции, мес	6 (4; 8)	4 (2,1; 6)	0,003
Длительность общей анестезии, мин	243,24,61,15	277,81 ± 75,52	0,004
Длительность операции, мин	150 (130; 190)	180 (155; 220)	0,001
Время пережатия аорты, мин	32 (26; 54)	55 (33; 73)	0,002
Длительность ИК, мин	67 (52; 87)	89 (70; 125)	0,003
Масса тела на момент операции, г	6000 (5102; 7000)	4990 (3800; 6000)	<0,001
Рост на момент операции, см	64 (60; 68)	60 (54; 62)	<0,001
Гестационный срок, нед	39 (38; 40)	40 (39; 40)	0,009

Примечание. ИК — искусственное кровообращение.
Note. AC (ИК) — artificial circulation.

Таблица 3. Распределение пациентов по категории RACHS-1

Table 3. Patients disposition according to RACHS-1

Категория RACHS-1	Группа 1		Группа 2		Общее число пациентов в каждой категории
	Абсолютное число человек	% от общего числа в группе	Абсолютное число человек	% от общего числа в группе	
1	12	9,9	6	11,9	18
2	73	65,8	17	38,1	90
3	24	21,6	14	33,3	38
4	3	2,7	7	16,7	10

ей риска по RACHS-1 выше 3-й увеличивались в 2,84 раза (95% ДИ: 1,36–5,92), при длительности анестезии свыше 220 мин — в 2,64 раза (95% ДИ: 1,15–6,05), при длительности операции свыше 150 мин — в 3,36 раза (95% ДИ: 1,51–7,5); время пережатия аорты свыше 32 мин увеличивает шанс выявления тромбоза в 3,23 раза (95% ДИ: 1,45–7,32), при длительности ИК свыше 70 мин — в 3,43 раза (95% ДИ: 1,6–7,34), гестационный срок меньше 39 нед — в 2,44 раза (95% ДИ: 1,18–5,03), масса тела ребенка менее 5000 г — в 4,3 раза (95% ДИ: 2,02–9,15), рост менее 60 см — в 4,57 раз (95% ДИ: 2,15–9,73) и возраст младше 3 мес — в 2,31 раза (95% ДИ: 1,08–4,92). Следует отметить, что почти у всех пациентов при исследовании показателей панели скрининга коагулограммы (протромбин по Квику, АЧТВ, фибриноген) до хирургической операции значимых отклонений выявлено не было в обеих группах наблюдения. Кроме

того, до момента выявления тромбоза терапию антикоагулянтами не получал ни один ребенок.

ОБСУЖДЕНИЕ

В литературе широко обсуждается вопрос частоты развития тромботических событий после перенесенных операций. В последнее время некоторые авторы представляют данные о высокой частоте развития тромбозов различной локализации после проведения кардиохирургических вмешательств. Некоторые зарубежные коллеги отмечают, что третью часть в структуре тромбозов составляют ишемические инсульты [6–10]. В нашем наблюдении также отмечена высокая частота развития тромбозов с высокой долей ишемических инсультов. По данным литературы, частота послеоперационных тромбозов составляет от 11 до 40%, в том числе ишемических инсультов, частота которых достигает

Таблица 4. Сравнение частоты тромбозов в зависимости от факторов риска

Table 4. Comparison of thrombosis incidence according to risk factors

Факторы риска		Наличие тромбоза				p, V	ОШ; 95% ДИ
		Нет		Да			
		Абс.	%	Абс.	%		
Категория RACHS-1	1–2-я	84	78,5	23	21,50,004*	0,228	2,84; 1,36–5,92
	3-я и выше	27	56,3	21	43,8		
Длительность анестезии	≤ 220 мин	44	83	9	17	0,019*, 0,2	2,64; 1,15–6,05
	> 220 мин	63	64,9	34	35,1		
Длительность операции	< 150 мин	59	84,4	10	15,6	0,002*, 0,249	3,36; 1,51–7,5
	> 150 мин	53	22,3	34	77,7		
Время пережатия аорты	< 32 мин	52	83,9	10	16,1	0,002*, 0,245	3,23; 1,45–7,32
	> 32 мин	51	61,4	32	38,6		
Длительность ИК	< 70 мин	63	84	12	16	0,001*, 0,261	3,43; 1,6–7,34
	> 70 мин	49	60,5	32	39,5		
Гестационный срок	< 39 нед	42	61,8	26	38,2	0,014*, 0,2	2,44; 1,18–5,03
	> 39 нед	67	79,9	17	20,1		
Масса тела на момент операции	< 5000 г	23	50	23	50	<0,001*, 0,318	4,3; 2,02–9,15
	> 5000 г	86	81,1	20	18,9		
Рост на момент операции	< 60 см	34	54	29	46	<0,001*, 0,331	4,57; 2,15–9,73
	> 60 см	75	84,3	14	15,7		
Возраст	< 3 мес	24	58,5	17	41,5	0,028*, 0,176	2,31; 1,08–4,92
	> 3 мес	88	76,5	27	23,5		

Примечание. ИК — искусственное кровообращение. * — различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

Note. AC (ИК) — artificial circulation, * — the index difference is statistically significant ($p < 0,05$).

29% [6–10]. Тромботические осложнения ассоциируются с более длительным пребыванием в ОРИТ и в стационаре, повышенным риском остановки сердца, повторного оперативного вмешательства и летального исхода, а также с трехкратным увеличением затрат на лечение. Необходимо отметить, что в период 2004–2012 гг. отмечен рост числа тромботических осложнений у детей с ВПС на 253% [11].

В нашем исследовании изучены клинические показатели 156 детей с ВПС в возрасте до 1 года. У всех пациентов ретроспективно были оценены следующие показатели: возраст, категория по RACHS-1, длительность анестезии, длительность операции, время пережатия аорты, длительность ИК, гестационный срок, масса тела и рост на момент операции. Выявлены статистически значимые различия между группами пациентов с тромбозами и без тромботических осложнений по каждому из клинических признаков. Выявлен риск развития тромбозов в послеоперационном периоде в зависимости от значений указанных выше показателей.

Таким образом, используя простые и доступные клинические показатели, такие как возраст, категория по RACHS-1, длительность анестезии, длительность операции, время пережатия аорты, длительность ИК, гестационный срок, масса тела и рост на момент операции, можно предвидеть развитие тромбоза в послеоперационном периоде у конкретного ребенка. Обнаруженные в нашем исследовании факторы риска тромбообразования позволяют осуществить раннее выделение групп риска и применение специальных терапевтических подходов для предотвращения развития тромботических осложнений перед операцией. Следует еще раз подчеркнуть, что при исследовании показателей скрининга коагулограммы перед операцией значимых отклонений от референсных значений в обеих группах не выявлено. Таким образом, требуется более тщательное исследование лабораторных маркеров активации свертывающей системы у пациентов как перед хирургическим вмешательством, так и в ранний послеоперационный период.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCE

1. Andrew ME, Monagle P, deVeber G, Chan AK. Thromboembolic disease and antithrombotic therapy in newborns. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2001;1:358–374. doi: 10.1182/asheducation-2001.1.358.
2. Gruenewald CE, Manlhiot C, Crawford-Lean L, et al. Management and monitoring of anticoagulation for children undergoing cardiopulmonary bypass in cardiac surgery. *J Extra Corpor Technol*. 2010;42(1):9–19.
3. Monagle P, Barnes C, Ignjatovic V, et al. Developmental haemostasis: impact for clinical haemostasis laboratories. *Thromb Haemost*. 2006;95(2):362–372. doi: 10.1160/TH05-01-0047.
4. Li JS, Yow E, Berezny KY, et al. Clinical outcomes of palliative surgery including a systemic-to-pulmonary artery shunt in infants with cyanotic congenital heart disease: does aspirin make a difference? *Circulation*. 2007;116(3):293–297. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.652172.
5. Manlhiot C, Brandao LR, Kwok J, et al. Thrombotic complications and thromboprophylaxis effectiveness across all 3 stages of univentricular heart palliation. *Circulation*. 2010;122(Suppl 21):A19711. 6] Silvey M, Hall M, Bilynsky E, Carpenter SL. Increasing rates of thrombosis in children with congenital heart disease undergoing cardiac surgery. 2018 Feb;162:15–21. doi: 10.1016/j.thromres.2017.12.009.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основываясь на данных проведенного исследования, можно предположить, что категория и 3 и 4 по RACHS-1, длительность анестезии свыше 220 мин, длительность операции свыше 150 мин, время пережатия аорты свыше 32 мин, длительность ИК свыше 70 мин, гестационный срок менее 39 недель, масса тела на момент операции менее 5000 грамм, рост на момент операции менее 60 см, возраст младше 3 мес являются факторами риска развития тромботических осложнений в раннем послеоперационном периоде у детей в возрасте до 1 года после операций на сердце с использованием ИК. Суммарная оценка этих показателей может способствовать улучшению оценки риска развития послеоперационных тромбозов у кардиохирургических пациентов и коррекции ведения пациентов из групп риска в периоперационном периоде.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

CONFLICT OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

В.А. Ластовка

<https://orcid.org/0000-0002-3395-2812>

Р.Ф. Тепаев

<https://orcid.org/0000-0001-6667-9472>

О.Б. Гордеева

<https://orcid.org/0000-0001-8311-9506>

А.Р. Биджиев

<https://orcid.org/0000-0003-4443-345X>

Е.А. Федеяева

<https://orcid.org/0000-0003-4218-5309>

- Emani S, Zurakowski D, Baird CW, et al. Hypercoagulability markers predict thrombosis in single ventricle neonates undergoing cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 2013;96(2):651–656. doi: 10.1016/j.athoracsur.2013.04.061.
- Chen J, Zimmerman RA, Jarvik GP, et al. Perioperative stroke in infants undergoing open heart operations for congenital heart disease. *Ann Thorac Surg*. 2009;88(3):823–829. doi: 10.1016/j.athoracsur.2009.03.030.
- Block AJ, McQuillen PS, Chau V, et al. Clinically silent preoperative brain injuries do not worsen with surgery in neonates with congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010;140(3):550–557. doi: 10.1016/j.jtcvs.2010.03.035.
- McQuillen PS, Barkovich AJ, Hamrick SE, et al. Temporal and anatomic risk profile of brain injury with neonatal repair of congenital heart defects. *Stroke*. 2007;38(2 Suppl):736–741. doi: 10.1161/01.STR.0000247941.41234.90.
- Bertholdt S, Latal B, Lamlahi R, et al. Cerebral lesions on magnetic resonance imaging correlate with preoperative neurological status in neonates undergoing cardiopulmonary bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2014;45(4):625–632. doi: 10.1093/ejcts/ezt422.
6. Silvey M, Hall M, Bilynsky E, Carpenter SL. Increasing rates of thrombosis in children with congenital heart disease undergoing cardiac surgery. *Thromb Res*. 2018;162:15–21. doi: 10.1016/j.thromres.2017.12.009.

Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2}, Н.В. Устинова^{1, 3}, В.Ю. Альбицкий¹, К.Е. Эфендиева¹,
С.А. Шер¹, Е.А. Вишнёва¹, А.В. Шулаев⁴, М.М. Садыков⁵, А.И. Зиятдинов⁶, Р.Ф. Шавалиев⁷

¹ НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, Москва, Российская Федерация

² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

³ Научно-практический центр психического здоровья детей и подростков им. Г.Е. Сухаревой, Москва, Российская Федерация

⁴ Казанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Казань, Российская Федерация

⁵ Детская городская поликлиника № 9 г. Казани, Казань, Российская Федерация

⁶ Детская республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан, Казань, Российская Федерация

⁷ Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан, Казань, Российская Федерация

Осведомленность и компетенции педиатров первичного звена по вопросам жестокого и ненадлежащего обращения с детьми: результаты одномоментного исследования

Автор, ответственный за переписку:

Устинова Наталья Вячеславовна, доктор медицинских наук, заведующая отделом социальной педиатрии и организации мультидисциплинарного сопровождения НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ФГБУЗ «ЦКБ РАН»

Адрес: 119333, г. Москва, ул. Фотиевой, д. 10 стр. 1, **тел.:** 8 (499) 137-01-97, **e-mail:** dr.natustinova@gmail.com

Обоснование. В современном обществе, особенно в условиях пандемии COVID-19, обострились многие социальные проблемы. В этой связи важно, чтобы специалисты детского здравоохранения имели необходимые знания для выявления распространившегося насилия над детьми. **Цель исследования** — изучить осведомленность и уровень компетенций педиатров первичного звена г. Казани по вопросам жестокого и ненадлежащего обращения с детьми.

Методы. Проведено одномоментное исследование с использованием международной стандартизированной анкеты (22 вопроса). В исследование включали практикующих педиатров стационарных и амбулаторных (95% всех опрошенных) служб г. Казани. **Результаты.** Анкетирование 73 педиатров показало, что с физическим и психологическим видами насилия над детьми встречались 29 (40%) и 39 (53%) опрошенных соответственно. Физическое насилие считали самой распространенной формой жестокого обращения 38 (52%) педиатров. Жестокое/ненадлежащее обращение с ребенком в 33 (45%) случаях педиатры выявляли в рамках рутинного осмотра. Инициировали разбирательство по каждому случаю физического насилия 20 (28%) опрошенных, по случаям психологического насилия — 23 (31%) респондента. Каждый третий педиатр — 23 (31%) — считает, что существующее законодательство исчерпывающим образом обеспечивает защиту детей, пострадавших от жестокого/ненадлежащего обращения. Вместе с тем 50 (68%) педиатров расценили собственный уровень осведомленности в обсуждаемой теме как недостаточный. **Заключение.** Проведенное исследование продемонстрировало недостаточную компетентность педиатров, прежде всего участковой службы, в вопросах выявления и сопровождения случаев насилия (физического и психологического) над детьми. Необходимо активизировать и непрерывно совершенствовать обучение на додипломном этапе и в процессе дополнительного профессионального образования педиатров по проблемам жестокого/ненадлежащего обращения с детьми.

Ключевые слова: жестокое/ненадлежащее обращение с детьми, насилие над детьми, педиатры, подготовка педиатров, медико-социальная помощь

Для цитирования: Намазова-Баранова Л.С., Устинова Н.В., Альбицкий В.Ю., Эфендиева К.Е., Шер С.А., Вишнёва Е.А., Шулаев А.В., Садыков М.М., Зиятдинов А.И., Шавалиев Р.Ф. Осведомленность и компетенции педиатров первичного звена по вопросам жестокого и ненадлежащего обращения с детьми: результаты одномоментного исследования. *Педиатрическая фармакология*. 2020;17(5):429–436. doi: 10.15690/pf.v17i5.2162.

ОБОСНОВАНИЕ

Национальные (96 стран) репрезентативные исследования распространенности насилия в отношении детей свидетельствуют, что в предшествующий исследованию год эмоциональному/психологическому, физическому и/или сексуальному насилию подвергались около 1 млрд несовершеннолетних или более половины

всех детей в возрасте от 2 до 17 лет [1]. О физическом насилии в детстве сообщают около 25% взрослых, о сексуальном насилии — каждая пятая женщина и один из 13 мужчин [2]. В Российской Федерации, согласно результатам масштабного исследования ($n = 1580$, средний возраст опрошенных — 21 год), проведенного в 2014 г., о сексуальном насилии сообщили 5,7%, физическом

насилии — 14%, эмоциональном насилии — 37,9%, эмоциональном пренебрежении — 57,9% опрошенных [3]. При этом исследование проводилось в относительно благополучной группе населения — среди студентов высших учебных заведений.

Упомянутые выше события оказывают пагубное воздействие на состояние физического и психического здоровья и качество жизни пострадавших в течение всей жизни [3, 4]. Дети, подвергшиеся насилию, в последующем проявляют склонность к насилию или виктимности, депрессии, курению, ожирению, рискованному сексуальному поведению. Среди таких детей отмечается высокая частота незапланированных беременностей, злоупотребления алкоголем и наркотиками [2]. В документах ВОЗ приводятся данные об убийстве более 41 тыс. детей в возрасте до 15 лет ежегодно [2]. Подчеркивается при этом, что значительная доля случаев смерти в результате жестокого обращения с детьми вызвана падениями, ожогами, утоплениями и другим внешним причинам, так что реальные показатели числа погибших значительно выше.

В связи с расширением мер по сдерживанию распространения новой коронавирусной инфекции дети находятся в условиях повышенного риска жестокого обращения, пренебрежения, эксплуатации и насилия [5]. Признано, что чрезвычайные меры реагирования на COVID-19, такие как самоизоляция и карантин, предназначенные для скорейшей локализации вирусной инфекции, могут иметь разрушительные последствия для жизни и здоровья детей [5, 6]. Государства в приоритетном порядке должны принимать меры для защиты уязвимых групп детского населения. В качестве одной из таких мер UNICEF рассматривает обучение работни-

ков служб здравоохранения способам безопасного уведомления о проблемных вопросах с целью предотвращения жестокого и ненадлежащего обращения с детьми [5, 6]. В нашей стране оценить, насколько педиатры владеют такими навыками и насколько информированы по проблеме жестокого и ненадлежащего обращения с детьми, не представляется возможным, так как подобные исследования не проводились.

Цель исследования

Изучить осведомленность и уровень компетенций педиатров по вопросам жестокого и ненадлежащего обращения с детьми.

МЕТОДЫ

В статье представлены результаты исследования, проведенного среди педиатров г. Казани, являвшегося промежуточным этапом исследования в регионах Российской Федерации. Следует пояснить, что в Республике Татарстан сформирована уникальная медико-организационная структура — трехуровневая система медико-социальной помощи (МСП) детскому населению с учебно-методическим центром в г. Казани. Разработка и апробация типовой региональной модели организации МСП детям осуществлялись в рамках мероприятий Рабочей группы № 3 «Здравоохранение, дружественное к детям, и здоровый образ жизни» Координационного Совета при Президенте Российской Федерации по реализации «Национальной стратегии действий в интересах детей на 2012–2017 годы». Цель организационной структуры — сохранение и укрепление здоровья детей, находящихся в трудной жизненной ситуации и/или социально опасном положении, вклю-

Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 2}, Natalia V. Ustinova^{1, 3}, Valeriy Yu. Albitckiy¹, Kamilla E. Efendiyeva¹, Stella A. Sher¹, Elena A. Vishneva¹, Andrey V. Shulaev⁴, Marat M. Sadykov⁵, Airat I. Ziatdinov⁶, Rafael F. Shavaliyev⁷

¹ Research Institute of Pediatrics and Children's Health in «Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences», Moscow, Russian Federation

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

³ Sukhareva Scientific and Practical Center for Mental Health of Children and Adolescents of the Moscow Department of Health, Moscow, Russian Federation

⁴ Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

⁵ Children's City Outpatients Clinic №9, Kazan, Russian Federation

⁶ Children's Republican Clinical Hospital of Ministry of Health of Republic of Tatarstan, Kazan, Russian Federation

⁷ Republican Clinical Hospital Department of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan, Russian Federation

Awareness and Competence of Pediatricians on Child Abuse: Preliminary Results of the International Cross-Sectional Study

Background. Many social problems have worsened nowadays especially in the context of the COVID-19 pandemic. It is important that child health professionals have all the necessary knowledge for detection of child abuse in modern society. **Aim of the study** is to study the awareness and competence of pediatricians on child abuse. **Methods.** The cross-sectional study was conducted using the international standardized questionnaire (22 questions). The study has included practicing pediatricians from inpatient and outpatient (95% of all respondents) clinics in Kazan. **Results.** The data from questionnaire survey of 73 pediatricians has shown that 29 (40%) and 39 (53%) of all respondents encountered physical and psychological abuse against children, respectively. Physical abuse was considered as the most common form of abuse by 38 (52%) pediatricians. The child abuse was revealed during routine examination in 33 (45%) cases. 20 (28%) respondents have initiated proceedings for every case of physical abuse, and 23 (31%) — for psychological abuse. One in three pediatricians, 23 (31%), consider the present legislation comprehensive enough in the sphere of children protection against abuse. Meanwhile, 50 (68%) pediatricians regarded their own level of awareness in this topic as insufficient. **Conclusion.** The study has shown insufficient competence of pediatricians (especially in the visiting services) in the detection and maintenance of children abuse cases (physical and psychological). It is crucial to enhance and continuously improve education of pediatricians on pre-graduate and continuing professional education levels in issues of children abuse.

Keywords: child abuse, pediatricians, pediatricians' training, health and social care

For citation: Namazova-Baranova Leyla S., Ustinova Natalia V., Albitckiy Valeriy Yu., Efendiyeva Kamilla E., Sher Stella A., Vishneva Elena A., Shulaev Andrey V., Sadykov Marat M., Ziatdinov Airat I., Shavaliyev Rafael F. Awareness and Competence of Pediatricians on Child Abuse: Preliminary Results of the International Cross-Sectional Study. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2020;17(5):429–436. doi: 10.15690/pf.v17i5.2162.

чая жестокое/ненадлежащее обращение, посредством реализации медико-социальных мероприятий [7]. Таким образом, в регионе созданы особые условия для оказания помощи детям, предусмотрена возможность проведения дополнительного обучения педиатров и других специалистов по вопросам социальных аспектов здоровья детского населения.

Дизайн исследования

Одномоментное опросное исследование.

Критерии соответствия

В исследование включали практикующих педиатров (наличие сертификата по специальности «педиатрия») стационарных и амбулаторных служб здравоохранения и не включали педиатров, основная деятельность которых связана с преподаванием или научной работой.

Условия и период проведения исследования

Исследование проводилось среди педиатров ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан» (г. Казань) и ГАУЗ «Детская городская поликлиника № 9» (г. Казань). Анкетирование осуществлялось в течение апреля и мая 2020 г.

Описание процедуры анкетирования

Исследование проводилось по инициативе Европейской педиатрической ассоциации (<http://www.ера-unespa.org>). Для опроса педиатров использовалась анкета (в оригинале — на английском языке), включающая 22 вопроса. Для использования анкеты в русскоязычной аудитории проведена процедура языковой валидации опросника. На 1-м этапе был выполнен перевод оригинальной версии опросника на русский язык двумя профессиональными переводчиками независимо друг от друга. В процессе перевода каждый из переводчиков произвел прямой перевод оригинального опросника, инструкции и вариантов ответов. После сравнения обеих версий перевода и согласования была создана объединенная версия № 1. На 2-м этапе версия анкеты № 1 переводилась на английский язык (обратный перевод) и проводилось сравнение с оригинальным источником. Существенных отличий от англоязычного варианта не выявлено. Одним из условий обратного перевода являлось отсутствие у переводчика доступа к оригинальной версии опросника. На 3-м этапе проводилось тестирование созданной версии анкеты № 2: на вопросы ответили специалисты ($n = 15$) НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН (г. Москва). На этом этапе оценивались эквивалентность оригиналу вопросов и вариантов ответов в переводе. У каждого респондента была возможность обсудить сложности, возникшие при заполнении опросника, с исследователями. В конце опроса уточнялось, не было ли проблем с пониманием анкеты и ее заполнением. Обсуждалась необходимость исправлений формулировок вопросов и предлагаемых в анкете вариантов ответов. Так, в русскоязычной версии вместо прямого перевода «сервис» (медицинские сервисы) использовалось более понятное целевой аудитории и соответствующее смыслу вопроса «медицинские организации».

Первые вопросы анкеты направлены на определение основных социальных и демографических характеристик — возраст, пол, должность (см. Опросник в приложении). Следующие вопросы определяли опыт респондента в части выявления различных форм жестокого и ненад-

лежащего обращения с детьми, навыки реагирования в таких ситуациях, общую осведомленность, компетенции и существующие возможности обучения по указанной теме. Под осведомленностью понимали информированность в этой области, а под компетентностью — уровень знаний и навыков. Анкета предоставлялась респондентам на бумажном носителе. Анкетирование проводилось на условиях анонимного участия респондентов. Продолжительность опроса не контролировалась.

Этическая экспертиза

Проведение исследования было запланировано и проведено в соответствии с современными принципами и правилами, что подтверждается положительным решением экспертов независимого этического комитета при Российской Академии Педиатрии.

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывали. Статистические методы для анализа полученных данных не использовали.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования

Для участия в исследовании были приглашены 76 педиатров, анкеты заполнили все. Были исключены 3 анкеты с пропущенными и/или нечитаемыми ответами на вопросы, небрежно заполненные. В окончательный анализ включены 73 анкеты. Из них участковую педиатрическую службу представляли 69 (95%) респондентов. Среди участников исследования большинство (66 человек, 90%) — женщины. Меньше половины — 33 (45%) педиатра были в возрасте до 40 лет, 26 (36%) — в возрасте 40–60 лет, 14 (19%) — в возрасте старше 60 лет.

Результаты анкетирования

Большинство опрошенных (44 человека, 60%) считают, что никогда в своей практике не встречались с физическим или сексуальным насилием в отношении ребенка. Более трети (26 респондентов, 36%) отметили до 5 таких случаев за период своей профессиональной деятельности. Два респондента сообщили о том, что им известно более двух десятков случаев жестокого обращения или сексуального насилия. Среди тех, кто столкнулся с этой ситуацией ($n = 29$), инициировали юридические процедуры (обращение в компетентные органы) для защиты пострадавших в каждом случае 28% (8 человек). С проявлениями психологического/эмоционального насилия в отношении ребенка сталкивались в своей работе более половины — 39 (53%) — респондентов, причем три врача встречались с подобными формами ненадлежащего обращения более 20 раз. В каждом случае юридические процедуры для защиты пострадавших инициировали 11 опрошенных, что составляет 28% от числа педиатров, сталкивавшихся с психологическим насилием в отношении детей. Большинство педиатров — 38 (52%) — предполагали, что физическое насилие в отношении детей является самым распространенным среди других форм жестокого обращения.

Жестокое или ненадлежащее обращение с ребенком выявлялось преимущественно в рамках рутинного осмотра — 33 (45%), активное выявление проблемы — в единичных случаях. Родители ребенка инициировали обращение за помощью в 22 (30%) случаях. Инициаторами вмешательства являлись образовательные организации — в 9 (12%) случаях. Реже о проблеме было известно от родственников и знакомых семьи — в 6 (8%) случаях.

На вопрос, куда в первую очередь обращаются педиатры, если выявлено жестокое/неадекватное обращение, большинство (49 человек, 67%) указали на «социальные службы / опека». В специальные структуры медицинской организации, например отделения медико-социальной помощи детской поликлиники, обращаются 13 (18%) респондентов.

На вопрос о том, существуют ли в нашей стране стандартизированные алгоритмы действий, которые педиатр может инициировать в случае признаков жестокого или неадекватного обращения с несовершеннолетним, большинство участников исследования (46, 63%) ответили «да». Более двух третей — 51 (70%) респондент — считают, что в Российской Федерации приняты определенные нормативно-правовые акты, направленные на защиту детей в случае жестокого или неадекватного обращения с ними. Тем не менее только треть — 23 (32%) педиатра — считают, что существующее законодательство исчерпывающим образом обеспечивает защиту детей, пострадавших от жестокого или неадекватного обращения.

Ответы на вопрос «Что из перечисленного является самым серьезным недостатком системы защиты жертв неадекватного/жестоккого обращения?» распределились следующим образом: 27 (37%) — невозможность влиять на социальное окружение ребенка, недостаточное взаимодействие с его социальной средой, 22 (30%) — низкая интеграция с социальными службами, 13 (18%) — недостаточный интерес к проблеме со стороны судебной или законодательной ветвей власти, и 9 (12%) видят основной недостаток в том, что педиатры не сообщают о проблеме в компетентные органы.

Показательно, что уровень подготовки по проблемам жестокого или неадекватного обращения с детьми, проводимой в процессе додипломного и дополнительного профессионального образования, 65 (89%) педиатров считают недостаточным. 55 (75%) опрошенных отметили, что подготовке по указанной проблеме было посвящено менее 5 ч. В течение последних трех лет не проходили какого-либо обучения по вопросам жестокого или неадекватного обращения с детьми 49 (67%) респондентов. Согласились с тем, что важно сделать такое обучение обязательным для педиатров, 72 (99%) человека. Расценили собственный уровень осведомленности в обсуждаемой теме как недостаточный — 50 (69%) педиатров. Большинство — 55 (75%) педиатров — были убеждены, что, участвуя в социальных процессах общества, объединившись в профессиональные некоммерческие организации, можно значительно продвинуться в деле защиты своих пациентов от жестокого или неадекватного обращения, побуждая законодатель издавать более строгие законы.

ОБСУЖДЕНИЕ

Ограничения исследования

В исследовании участвовали педиатры, работающие в первичном звене медицинской помощи, как основные специалисты, задействованные в выявлении жестокого обращения с детьми. Специалисты стационаров и частных клиник в исследовании не участвовали. Исследование проведено в столице одного из самых благополучных регионов страны — Республики Татарстан (11-е место среди субъектов РФ в рейтинге «Лучшие регионы для жизни – 2019») [8]. Кроме того, в регионе созданы особые медико-организационные условия для сопровождения детей в трудной жизненной ситуации, в их числе — формирование настороженности в отноше-

нии неблагоприятных социальных детерминант здоровья детского населения [7, 9]. Учитывая все это, представленные результаты не могут быть экстраполированы на всю популяцию педиатров Российской Федерации.

Интерпретация результатов анкетирования

Жестокое/неадекватное обращение с детьми классифицируется следующим образом:

- физическое насилие — любое неслучайное (преднамеренное) нанесение повреждения ребенку в возрасте до 18 лет;
- сексуальное насилие — использование ребенка или подростка другим лицом для получения сексуального удовлетворения;
- психологическое или эмоциональное насилие — хронические паттерны поведения, такие как унижение, оскорбление, издевательства и высмеивание ребенка;
- пренебрежение — это хроническая неспособность родителя или лица, осуществляющего уход, обеспечить основные потребности ребенка, не достигшего 18-летнего возраста, в пище, одежде, жилье, медицинском уходе, образовании, защите и присмотре [3, 4].

Жестокое и неадекватное обращение является серьезной проблемой, угрожающей жизни и здоровью ребенка. Латентность некоторых видов насилия над детьми, которая может быть связана, кроме всего прочего, с недостаточными компетенциями в выявлении таких ситуаций, расценивается как дополнительный неблагоприятный фактор.

В отечественной системе организации медико-социальной помощи необходимо усилить акцент на профилактические программы в отношении неадекватного обращения с детьми. В то же время случаи жестокого обращения с ребенком могут быть предотвратимы при раннем распознавании рисков в сочетании с непрерывным медико-социальным сопровождением — своевременной идентификацией семьи в трудной жизненной ситуации, предоставлением необходимой социальной, психологической и медицинской помощи [2].

Педиатрическая служба, в особенности участковая, обладает уникальными возможностями наблюдения за семьей с самого появления ребенка на свет. В качестве настораживающих признаков можно отметить частые травмы ребенка, отставание в психомоторном развитии, психосоматические расстройства, отказ родителей выполнять медицинские рекомендации в отношении ребенка и пр. Все эти данные позволяют обеспечить своевременное выявление риска формирования в семье жестокого или неадекватного обращения с ребенком, а также проведение необходимых профилактических мер. Но непременным условием является обучение педиатров как навыкам выявления, так и алгоритмам сопровождения ребенка с признаками неадекватного или жестокого с ним обращения. Низкая выявляемость жестокого/неадекватного обращения с ребенком в практике врача-педиатра может приводить к высоким показателям смертности от внешних причин среди детского населения, распространенности злоупотребления психоактивными веществами и девиантного поведения и другим нарушениям здоровья.

Ответы, полученные в ходе анкетирования, свидетельствуют о недостаточной осведомленности специалистов по вопросам жестокого обращения. Так, даже если опустить тот факт, что 60% педиатров никогда не встречались с физическим насилием над ребенком в своей

практике, а 47% — с психологическим (что маловероятно в условиях государственных медицинских организаций при существующей распространенности описываемого явления), неверные представления обнаруживаются в вопросах о частотности тех или иных видов насилия: 52% педиатров ответили, что физическое насилие является наиболее часто встречающимся среди других форм жестокого обращения. Однако это противоречит данным исследований: психологическое насилие распространено шире [3]. Кроме того, и по результатам настоящего опроса психологическое/эмоциональное насилие наблюдали большее число респондентов. Здесь стоит пояснить, что сохраняется некоторая неопределенность в отношении того, являются ли термины «эмоциональное насилие» и «психологическое насилие» синонимами или нет [10]. В научной и популярной литературе последних лет, посвященной защите детей, наблюдается тенденция рассматривать их как синонимы или по крайней мере делать минимальные различия между ними. Тем не менее существующие различия не позволяют полностью отказаться от использования одного из терминов. Логично предположить, что среди респондентов невысокий уровень осведомленности о том, какой спектр поведенческих паттернов следует относить к психологическому/эмоциональному насилию. Также можно говорить об отсутствии профессионального немедленного реагирования на выявленное жестокое обращение у 18% опрошенных.

Проведенное исследование продемонстрировало, что в настоящее время уровень специальных компетенций педиатров региона недостаточен для того, чтобы эффективно осуществлять работу по профилактике, выявлению и сопровождению случаев жестокого обращения с детьми. В первую очередь это признают сами педиатры.

Положительным моментом является осознание специалистами собственных пробелов в знаниях по обсуждаемой проблеме: большинство педиатров признают свою недостаточную осведомленность (68,5%) и важность обучения по вопросам жестокого/неадекватного обращения с детьми (98,6%). Можно говорить о том, что педиатрическая служба мотивирована на обучение по указанным вопросам.

В Республике Татарстан функционирует уникальная модель трехуровневой системы медико-социального сопровождения детей и их семей, находящихся в трудной жизненной и/или социально опасной ситуации. I уровень представлен кабинетами (отделениями) медико-социальной помощи детских поликлиник, поликлинических отделений районных и городских больниц; II уровень — межмуниципальные отделения (центры) МСП детям (центральные районные больницы, лечебно-профилактические учреждения, консультативно-диагностические центры), осуществляющие мультидисциплинарное сопровождение детского населения с участием специалистов медицинского

профиля и других — психологов, педагогов, юристов; III уровень — региональный (республиканский) центр медико-социального сопровождения детей и подростков, являющийся координирующим и организационно-методическим органом медико-социальной помощи детям.

В условиях функционирования такой модели реализация специального учебного модуля в программе дополнительной профессиональной подготовки педиатров по вопросам выявления и медико-социального сопровождения случаев жестокого обращения представляется вполне востребованной и осуществимой.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Жестокое/неадекватное обращение с ребенком нередко встречается в нашем обществе, а меры, связанные с пандемией COVID-19 (самоизоляция, закрытие школ, социально-экономические последствия и др.), могут спровоцировать еще большее распространение явления. В такой ситуации особенно важно предпринимать все возможные меры по профилактике и организации медико-социальной помощи группам риска детского населения. Проведенное исследование продемонстрировало недостаточную осведомленность и компетентность в отношении выявления и сопровождения детей, подвергшихся жестокому/неадекватному обращению. Необходимо активизировать и непрерывно совершенствовать обучение на додипломном этапе и в процессе дополнительного профессионального образования педиатров по проблемам жестокого/неадекватного обращения с детьми.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

CONFLICT OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

Л.С. Намазова-Баранова

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

Н.В. Устинова

<https://orcid.org/0000-0002-3167-082X>

В.Ю. Альбицкий

<https://orcid.org/0000-0003-4314-8366>

К.Е. Эфендиева

<https://orcid.org/0000-0002-8023-2543>

С.А. Шер

<https://orcid.org/0000-0003-4364-2604>

Е.А. Вишнёва

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCE

1. Hillis S, Mercy J, Amobi A, Kress H. Global prevalence of past-year violence against children: a systematic review and minimum estimates. *Pediatrics*. 2016;137(3):e20154079. doi: 10.1542/peds.2015-4079.
2. Жестокое обращение с детьми: информационный бюллетень ВОЗ. 8 июня 2020. [Child maltreatment: WHO Fact sheet. 8 June 2020. (In Russ).] Доступно по <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/child-maltreatment>. Ссылка активна на 18.06.2020.

3. Качаева М.А., Sethi D., Бадмаева В.Д. и др. Исследование распространенности неблагоприятных событий детства среди молодых людей в Российской Федерации: доклад. — Копенгаген: WHO Regional Office for Europe; 2014. — 31 с. [Kachaeva MA, Sethi D, Badmaeva VD, et al. Issledovanie rasprostranennosti neblagopriyatnykh sobytii detstva sredi molodykh lyudei v Rossiiskoi Federatsii: doklad. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2014. 31 p. (In Russ).]

4. Тарабрина Н.В. *Практикум по психологии посттравматического стресса*. — СПб.: Питер; 2001. — 272 с. [Tarabrina NV. *Praktikum po psikhologii posttravmaticheskogo stressa*. St. Petersburg: Piter; 2001. 272 p. (In Russ).]
5. *Protection of Children during the Coronavirus Pandemic* (v.1). The Alliance for Child Protection in Humanitarian Action, Technical Note; March 2019. Available online: [https://www.unicef.org/media/65991/file/Technical%20note:%20Protection%20of%20children%20during%20the%20coronavirus%20disease%202019%20\(COVID-19\)%20pandemic.pdf](https://www.unicef.org/media/65991/file/Technical%20note:%20Protection%20of%20children%20during%20the%20coronavirus%20disease%202019%20(COVID-19)%20pandemic.pdf). Accessed on: June 18, 2020.
6. COVID-19: *Children at heightened risk of abuse, neglect, exploitation and violence amidst intensifying containment measures*. UNICEF; 2020. Available online: <https://www.unicef.org/press-releases/covid-19-children-heightened-risk-abuse-neglect-exploitation-and-violence-amidst>. Accessed on: June 18, 2020.
7. Альбицкий В.Ю., Устинова Н.В., Фаррахов А.З. и др. Региональная модель трехуровневой системы медико-социального сопровождения детей и подростков (пилотный проект в Республике Татарстан) // *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. — 2014. — Т. 22. — № 6. — С. 15–17. [Albitskii VYu, Ustinova NV, Farrakhov AZ, et al. The regional model of three-level system of medical social monitoring of children and adolescents: the pilot project in the republic of tatarstan. *Problemi socialnoi gigieni, zdravoochranenia i istorii medicini*. 2014;22(6):15–17. (In Russ).]
8. Названы лучшие по качеству жизни регионы России // РИА Новости. — 17.02.2020. Доступно по ссылке: <https://ria.ru/20200217/1564852684.html> Ссылка активна на 01.09.2020. Nazvany luchshie po kachestvu zhizni regiony Rossii. RIA Novosti. 17.02.2020. [(In Russ).]
9. Волгина С.Я., Кондратьев А.С., Альбицкий В.Ю. и др. Подростки с девиантным поведением: особенности личности, качество жизни, организация медикосоциальной помощи // *Вопросы современной педиатрии*. — 2013. — Т. 12. — № 3. — С. 5–11. [Volgina SJa, Kondrat'ev AS, Al'bickij VJu, et al. Adolescents with Behavioral Problems: Personality, Quality of Life and Social Health Care. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2013;12(3):5–11. (In Russ).]
10. O'Hagan KP. Emotional and psychological abuse: Problems of definition. *Child Abuse Negl.* 1995;19(4):449–461. doi: 10.1016/0145-2134(95)00006-t.

Статья поступила: 22.06.2020, принята к печати: 09.10.2020

The article was submitted 22.06.2020, accepted for publication 09.10.2020

Приложение

ОПРОСНИК

1. Укажите свой город, населенный пункт _____
2. Ваш пол:
 - a. Женский
 - b. Мужской
3. Возраст:
 - a. <40 лет
 - b. 41–50 лет
 - c. 51–60 лет
 - d. >60 лет
4. Ваша **основная** занятость:
 - a. Педиатр в стационаре
 - b. Участковый/амбулаторный педиатр
 - c. Преподаватель / научный сотрудник
 - d. Частнопрактикующий педиатр
5. Как часто в своей профессиональной деятельности Вы встречались со случаями физического/сексуального насилия над детьми?
 - a. 0 случаев
 - b. 1–5 случаев
 - c. 6–20 случаев
 - d. >21 случая
6. В случаях жестокого обращения или физического насилия в отношении несовершеннолетних Вы инициировали юридические процедуры (обращение в компетентные органы) для защиты жертвы?
 - a. Да, всегда
 - b. Да, иногда
 - c. Нет, никогда
 - d. Мне не встречались случаи жесткости/насилия
 - e. Предпочитаю не отвечать на этот вопрос

7. Как часто в своей профессиональной деятельности Вы встречались со случаями психологического/эмоционального насилия над детьми?
- 0 случаев
 - 1–5 случаев
 - 6–20 случаев
 - >21 случая
8. В случаях выявления психологического/эмоционального насилия в отношении несовершеннолетних Вы инициировали юридические процедуры (обращение в компетентные органы) для защиты жертвы?
- Да, всегда
 - Да, иногда
 - Нет, никогда
 - Мне не встречались случаи психологического насилия
 - Предпочитаю не отвечать на этот вопрос
9. При каких обстоятельствах (преимущественно) Вы сталкивались с явлениями ненадлежащего/жестокого обращения с детьми?
- Случайно (рутинный визит)
 - Вызов, связанный с той или иной проблемой
 - Неотложная (ургентная) ситуация
 - Активное выявление (реакция на поступивший запрос)
 - Другое
10. В случаях жестокого обращения с детьми или насилия от кого Вы получили запрос на вмешательство?
- Родитель/родители
 - Другие члены семьи
 - Друзья семьи
 - Учителя/школа
 - Другое
11. В случаях жестокого обращения с несовершеннолетними куда Вы направляете информацию в первую очередь?
- Правоохранительные органы (полиция, суд и др.)
 - Социальные службы / опека
 - Специализированные отделения/структуры медицинской организации
 - Не направляем информацию
 - Другое (указать)
12. Какую из форм ненадлежащего/жестокого обращения с несовершеннолетними Вы считаете наиболее распространенной?
- Сексуальное насилие
 - Физическое насилие (без сексуального насилия)
 - Психологическое насилие
 - Свидетели насилия
13. Действуют ли в Российской Федерации стандартизированные алгоритмы, которые педиатр может инициировать в случае жестокого/ненадлежащего обращения с несовершеннолетним?
- Да
 - Нет
 - Не знаю
14. Существуют ли в Российской Федерации определенные нормативно-правовые акты (законы, приказы и др.), защищающие детей в случае ненадлежащего/жестокого обращения?
- Да
 - Нет
 - Не знаю
15. Считаете ли Вы, что существующих в Российской Федерации нормативно-правовых актов достаточно для защиты жертв ненадлежащего/жестокого обращения?
- Да
 - Нет
 - Не знаю
16. Как Вы думаете, что из перечисленного является самым серьезным недостатком системы защиты жертв ненадлежащего/жестокого обращения?
- Педиатры не сообщают о проблеме в компетентные органы
 - Низкая интеграция с социальными службами

- c. Недостаточное взаимодействие с социальной средой ребенка, невозможность влиять на социальное окружение ребенка
- d. Недостаточный интерес к этой проблеме со стороны законодательной или судебной власти
17. Как Вы думаете, достаточный ли уровень знаний о проблеме ненадлежащего/жестокого обращения с детьми получают педиатры в процессе до- и последипломной подготовки?
- a. Недостаточный
- b. Средний
- c. Хороший
- d. Высокий
18. В университете или на курсах специализации сколько часов было посвящено ненадлежащему/жестокému обращению с несовершеннолетними?
- a. < 5 часов
- b. 6–10 часов
- c. 11–30 часов
- d. >30 часов
19. В течение последних трех лет Вы проходили обучение по вопросам ненадлежащего/жестокого обращения с несовершеннолетними?
- a. да
- b. нет
- c. да, но в рамках общего, а не специализированного по данной проблеме курса
- d. да, но только дистанционное обучение
20. Насколько необходимо, по Вашему мнению, сделать обучение по вопросам ненадлежащего/жестокого обращения с несовершеннолетними обязательным во время постдипломной подготовки педиатров (выберите подходящее утверждение)?
- a. Такое обучение не является необходимым
- b. Может иногда пригодиться, но нельзя считать необходимым
- c. Соответствовало бы современным требованиям к подготовке педиатров, скорее необходимо
- d. Такое обучение однозначно необходимо педиатрам
21. Как бы Вы оценили свой уровень знаний по проблеме ненадлежащего/жестокого обращения с несовершеннолетними?
- a. Недостаточный
- b. Средний
- c. Хороший
- d. Высокий
22. Считаете ли Вы, что педиатры, объединив свои силы на уровне нескольких стран, могут стать серьезной силой для побуждения законодателей издавать более строгие законы для защиты пострадавших несовершеннолетних?
- a. Да
- b. Нет
- c. Не знаю

СПАСИБО!

О.А. Филиппова^{1, 2}, И.В. Вахлова¹, Н.Н. Кузнецов¹, Т.Б. Аболина¹, Г.А. Цаур^{1, 2}¹ ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, Екатеринбург, Российская Федерация² ГАУЗ СО Областная детская клиническая больница, Екатеринбург, Российская Федерация

Ассоциация вариантов генов плазменного (FGB -455 G>A (rs1800790), F2 20210 G>A (rs1799963), F5 1691 G>A (rs6025), F7 10976 G>A (rs6046), F13 G>T (rs5985)), тромбоцитарного (ITGA2 807 C>T (rs1126643), ITGB3 1565 T>C (rs5918)), фибринолитического (PAI-1 -675 5G>4G (rs1799889)) звеньев гемостаза с артериальными или венозными тромбозами у новорожденных: исследование «случай-контроль»

Автор, ответственный за переписку:

Филиппова Олеся Андреевна, аспирант кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России

Адрес: 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3, тел.: +7 (961) 768-91-65, e-mail: glesenok@yandex.ru

Обоснование. Тяжесть клинического течения тромбозов у новорожденных детей, обуславливающая неблагоприятный прогноз для жизни, исходы в виде инвалидизации и стойких нарушений функций органов диктуют необходимость дальнейшего поиска и изучения предикторов тромботических состояний с целью предупреждения их развития. **Цель исследования** — провести анализ частоты вариантов генов плазменного, тромбоцитарного, фибринолитического звеньев гемостаза и определить их роль в развитии тромбозов у новорожденных детей. **Методы.** В исследование было включено 46 доношенных новорожденных с тромбозами различной локализации, составивших группу «случаи». Критериями включения являлись возраст ребенка 28 и менее суток жизни, гестационный срок более 37 нед, информированное согласие на участие в исследовании. В контрольную группу включали детей I и II групп здоровья. Диагностика тромбозов сосудов осуществлялась при помощи инструментальных визуализирующих методов (ультразвуковое исследование сосудов, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография). Тромбофильный анамнез, состояние здоровья беременной женщины анализировали по историям развития беременности. Молекулярно-генетическое исследование включало определение 8 однонуклеотидных полиморфизмов генов FGB -455 G>A (rs1800790), F2 20210 G>A (rs1799963), F5 1691 G>A (rs6025), F7 10976 G>A (rs6046), F13 G>T (rs5985), ITGA2 807 C>T (rs1126643), ITGB3 1565 T>C (rs5918), PAI-1 -675 5G>4G (rs1799889). **Результаты.** Установлено, что молекулярно-генетическими предикторами развития тромбозов у новорожденных являются варианты гена фибриногена FGB -455 G/A (АП, %=66), гена ингибитора активатора плазминогена PAI-1 -675 4G/4G (АП, %=89), ассоциаций генотипов PAI-1 -675 4G/4G + F7 10976 G/G (АП, %=82), PAI-1 -675 4G/4G + F13 34 G/G (АР, %=63) PAI-1 -675 4G/4G + F7 10976 G/G + F13 34 G/G (АР, %=61), и гена интегрин альфа 2 ITGA2 807 T/T (АП, %=93). «Материнским фактором» развития тромбозов у детей является нарушение маточно-плацентарного кровотока у беременной женщины (АП, %=66). **Заключение.** Определена роль и дана количественная оценка вклада в развитие тромбозов у новорожденных вариантов генов плазменного, тромбоцитарного, фибринолитического звеньев гемостаза.

Ключевые слова: новорожденный, тромбозы, ингибитор активатора плазминогена, фибриноген, интегрин альфа 2

Для цитирования: Филиппова О.А., Вахлова И.В., Кузнецов Н.Н., Аболина Т.Б., Цаур Г.А. Ассоциация вариантов генов плазменного (FGB -455 G>A (rs1800790), F2 20210 G>A (rs1799963), F5 1691 G>A (rs6025), F7 10976 G>A (rs6046), F13 G>T (rs5985)), тромбоцитарного (ITGA2 807 C>T (rs1126643), ITGB3 1565 T>C (rs5918)), фибринолитического (PAI-1 -675 5G>4G (rs1799889)) звеньев гемостаза с артериальными или венозными тромбозами у новорожденных: исследование «случай-контроль». *Педиатрическая фармакология*. 2020;17(5):437–444. doi: 10.15690/pf.v17i5.2163.

ОБОСНОВАНИЕ

В последние 20 лет распространенность венозного тромбоза в Дании и Нидерландах составляет 1,4 случая [1], в Канаде и Гонконге — 0,7 случая на 100 тыс. детского населения в год [2, 3]. В Великобритании частота инсультов среди детей в возрасте от 1 до 18 лет составляет около 13 случаев на 100 тыс. детского населения в год, среди новорожденных — 25 на 100 тыс. в год [4]. В Германии тромботические осложнения при различных заболеваниях наблюдаются у 53 пациентов на 100 тыс. детей, госпитализированных в течение

года [5]. В период с 2001 по 2007 г. в США отмечено увеличение числа случаев венозных тромбозов у детей до 188 на 100 тыс. выписанных из стационара [6, 7]. Причины возникновения тромбозов в детском возрасте, патогенетические и клинические аспекты тромбообразования у новорожденных детей являются предметом изучения и активного обсуждения [8]. Результаты исследований, проведенных в последние годы, демонстрируют связь между тяжелыми сосудистыми акушерскими осложнениями (гестозы, фетоплацентарная недостаточность, антенатальная гибель плода и др.) и клини-

ческими проявлениями венозной тромбоэмболии, обусловленными почти в 90% случаев тромбофильными состояниями у беременных женщин [9].

Роль генетических факторов в развитии тромбозов у детей обсуждается как в отдельных публикациях [10], так и в систематических обзорах [11, 12]. В частности, в систематическом обзоре [11] объединение результатов исследований «случай-контроль» не подтвердило связь ишемического инсульта у детей с вариантами гена ингибитора общего активатора плазминогена (PAI-1) (8 исследований) и гена фактора XIII (FXIII) (4 исследования). В другом систематическом обзоре наблюдательных исследований было показано, что артериальный ишемический инсульт и церебральный синовенозный тромбоз у детей, включая новорожденных, ассоциировали с генетическими факторами риска — дефицит протеинов S, C, антитромбина III, факторов V и II, MTHFR C677T, антифосфолипидных антител. В 6 перинатальных исследованиях была подтверждена связь с артериальным ишемическим инсультом фактора V и фактора II (протромбина) [12]. Увеличение риска тромбообразования за счет повышенной агрегации тромбоцитов, обусловленной увеличением плотности коллагенового рецептора на мембране (ITGA2) и повышением аффинности фибриногенового рецептора (ITGB3) показано на примере вариантов генов интегрин A2 (ITGA2) и интегрин B3 (ITGB3) [13].

Представляет научный и практический интерес дальнейшее изучение протромбогенного влияния разно-

образных комбинаций вариантов генов, отвечающих за разнонаправленные механизмы процесса свертывания крови, — фибринолитического и плазменного звеньев гемостаза, и их вклад в клиническую реализацию развития тромбозов.

Цель исследования

Изучить ассоциацию вариантов генов плазменного, тромбоцитарного, фибринолитического звеньев гемостаза с артериальными и венозными тромбозами у новорожденных детей.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено наблюдательное исследование по типу «случай-контроль». Группу «случаи» формировали путем включения в исследование всех новорожденных детей с диагностированными артериальными и/или венозными тромбозами, зарегистрированными в участвующем учреждении в период исследования (сплошная выборка). Группу «контроли» формировали из числа новорожденных детей, относившихся к I и II группам здоровья.

Условия проведения

В группу «случаи» включали детей, находившихся в отделениях новорожденных акушерского наблюдательного отделения, патологии новорожденных и недо-

Olesia A. Filippova^{1, 2}, Irina V. Vakhlova¹, Nikolay N. Kuznetsov¹, Tatiana B. Abolina¹, Grigory A. Tsaur^{1, 2}

¹ Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Ekaterinburg, Russian Federation

² Oblast Children's Clinical Hospital, Ekaterinburg, Russian Federation

Association of Gene Variants of Plasmic (FGB -455 G>A (rs1800790), F2 20210 G>A (rs1799963), F5 1691 G>A (rs6025), F7 10976 G>A (rs6046), F13 G>T (rs5985)), Thrombocytic (ITGA2 807 C>T (rs1126643), ITGB3 1565 T>C (rs5918)), Fibrinolytic (PAI-1 -675 5G>4G (rs1799889)) Hemostasis Components with Arterial or Venous Thrombosis in Newborns: Case-Controlled Study

Background. The severity of thrombosis clinical course, poor prognosis, upcoming disability and permanent organ failure in newborns necessitate further search and study of thrombotic conditions predictors in order to prevent them. **Aim of the study** is to analyze the frequency of gene variants of plasmic, thrombocytic and fibrinolytic hemostasis components and determine their role in the thrombosis development in newborn children. **Methods.** The study included 46 full-term newborns with thromboses of different localization – cases group. Inclusion criteria were: child age 28 days or less, gestational period >37 weeks, informed consent on participation in the study. The control group included children of I and II health groups. Vascular thrombosis was diagnosed via instrumental imaging methods: vascular ultrasound, computer tomography, magnetic resonance imaging. Thrombophilic anamnesis and pregnant woman's health condition was analyzed according to pregnancy medical records. The molecular genetic testing included 8 single nucleotide polymorphisms definition of the following genes: FGB -455 G>A (rs1800790), F2 20210 G>A (rs1799963), F5 1691 G>A (rs6025), F7 10976 G>A (rs6046), F13 G>T (rs5985), ITGA2 807 C>T (rs1126643), ITGB3 1565 T>C (rs5918), PAI-1 -675 5G>4G (rs1799889). **Results.** Molecular genetic predictors of thrombosis in newborns have been revealed: variants of fibrinogen gene FGB -455 G>A (AP, %=66), plasminogen activator inhibitor gene PAI-1 -675 4G > 4G (AP, %=89), genotype associations PAI-1 -675 4G/>4G / F7 10976 G>G (AP, %=82), PAI-1 -675 4G>4G / F13 34 G>G (AP, %=63) PAI-1 -675 4G>4G / F7 10976 G>G / F13 34 G>G (AP, %=61), and integrin alpha 2 gene ITGA2 807 T/T (AP, %=93). Maternal factor of thrombosis development in children is impaired uteroplacental circulation in pregnant woman (AP, %=66). **Conclusion.** The role of gene variants of plasmic, thrombocytic and fibrinolytic hemostasis components in development of thrombosis in newborns was determined, as well as quantitative estimation of their contribution was presented.

Keywords: newborn, thrombosis, plasminogen activator inhibitor, fibrinogen, integrin alpha 2.

For citation: Filippova Olesia A., Vakhlova Irina V., Kuznetsov Nikolay N., Abolina Tatiana B., Tsaur Grigory A. Association of Gene Variants of Plasmic (FGB -455 G>A (rs1800790), F2 20210 G>A (rs1799963), F5 1691 G>A (rs6025), F7 10976 G>A (rs6046), F13 G>T (rs5985)), Thrombocytic (ITGA2 807 C>T (rs1126643), ITGB3 1565 T>C (rs5918)), Fibrinolytic (PAI-1 -675 5G>4G (rs1799889)) Hemostasis Components with Arterial or Venous Thrombosis in Newborns: Case-Controlled Study. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2020;17(5):437–444. doi: 10.15690/pf.v17i5.2163.

ношенных детей, а также в отделении анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии для новорожденных ГАУЗ СО ОДКБ (г. Екатеринбург). В группу «контроли» включали детей отделения новорожденных акушерского наблюдательного отделения ГАУЗ СО ОДКБ.

Продолжительность исследования

Включение в исследование — как в группу «случаи», так и в группу «контроли» — проводили в период с декабря 2017 по март 2019 г.

Критерии соответствия

В группу «случаи» включали детей в возрасте ≤ 28 сут жизни, доношенных (гестационный срок > 37 нед), с установленным тромбозом сосудов артериальной и/или венозной систем (независимо от локализации) при получении информированного добровольного письменного согласия законного представителя ребенка на участие в исследовании. Не включали в исследование новорожденных с врожденной тромбофилией, обусловленной дефицитом физиологических антикоагулянтов — антитромбина, протеина С и протеина S.

В контрольную группу включали здоровых детей I или II групп здоровья в возрасте ≤ 28 сут жизни. Сведения о состоянии здоровья и заключение о группе здоровья получали из истории развития новорожденного. Критерии не включения в группу — наличие у родителей в анамнезе артериальных и/или венозных тромбозов, сахарного диабета I типа, иммунодефицитных состояний, системных заболеваний соединительной ткани, онкологических заболеваний.

Описание критериев соответствия

Наличие тромбоза сосудов у новорожденных верифицировали в рамках обычной клинической практики. С этой целью, помимо клинических данных, использовали результаты следующих визуализирующих методов: ультразвуковое исследование сосудов (аппарат Philips IE 33, Philips, Нидерланды), компьютерная томография (аппарат Brilliance CT, Philips, Нидерланды), магнитно-резонансная томография (аппарат Philips Achieva 1.5T, Philips, Нидерланды). При выборе метода исследования руководствовались Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике, профилактике и лечению тромбозов у детей и подростков [14], а также критериями American College of Radiology [15].

Состояние здоровья беременной женщины анализировали по данным истории развития беременности, аккумулированных в автоматизированной системе «Мониторинг беременных», внедренной в практику учреждений службы родовспоможения Свердловской области в 2013 г. Кроме того, у матерей новорожденных в период их нахождения в стационаре проводили сбор данных анамнеза жизни, акушерского и гинекологического анамнеза.

Для исключения врожденной тромбофилии, обусловленной дефицитом физиологических антикоагулянтов, определяли концентрацию антитромбина, протеинов С и S. Референсные значения уровня антитромбина для детей в возрасте менее 3 сут жизни составляли 58–120%, 3 сут – 1 мес — 60–89%; для протеина С: до 5 сут жизни — 17–53%, 5–30 сут жизни — 20–64%; для протеина S: в возрасте 1 сут – 3 мес — 15–55%. Исследование показателей системы гемостаза проводили на автоматическом коагулометре «Sysmex SA 660» (Sysmex, Япония).

Целевые показатели исследования

Основной показатель исследования

Распределение вариантов генов фибриногена — FGB -455 G>A (rs1800790), протромбина (коагуляционный фактор II) — F2 20210 G>A (rs1799963), фактора Лейден (коагуляционный фактор V) — F5 1691 G>A (rs6025), коагуляционного фактора VII — F7 10976 G>A (rs6046), коагуляционного фактора XIII — F13 G>T (rs5985), интегрин альфа 2 — ITGA2 807C>T (rs1126643), тромбоцитарного рецептора фибриногена гликопротеина 3a — ITGB3 1565T>C (rs5918), ингибитора активатора плазминогена — PAI-675 5G>4G (rs1799889) у новорожденных детей с тромбозами и детей контрольной группы.

Дополнительные показатели исследования

Распределение выбранных комбинаций генотипов у новорожденных детей с тромбозами и детей контрольной группы. Выбор комбинаций генотипов осуществляли на основании гипотезы о совместном влиянии на риск развития тромбоза генов факторов, запускающих коагуляцию (факторы VII и XIII), и факторов, инициирующих фибринолиз (PAI). Таким образом, анализировалось распределение комбинаций генотипов PAI-1 -675 4G/4G + F7 10976 G/G, PAI-1 -675 4G/4G + F13 34 G/G, PAI-1 -675 4G/4G + F7 10976 G/G + F13 34 G/G.

Предикторы развития тромбозов у новорожденных. В качестве потенциальных предикторов развития тромбозов учитывали анамнестические (антенатальные факторы матери) и генетические факторы (отдельные аллельные варианты, комбинации генотипов), изученные в настоящем исследовании.

Молекулярно-генетическое исследование

Варианты генов тромбофилии исследовали в лаборатории молекулярной биологии, иммунофенотипирования и патоморфологии Областной детской клинической больницы (г. Екатеринбург) и лаборатории медицинского центра «Уральский» (г. Екатеринбург).

Венозную кровь в объеме 2 мл забирали в вакуумные пробирки S-Monovette с 1,6 мг ЭДТА (Sarstedt, Германия), затем сразу при комнатной температуре транспортировали в лабораторию, где ее аликвотировали, замораживали и хранили при -25°C . Срок хранения от момента поступления материала в лабораторию до выделения ДНК не превышал 14 сут.

Выделение ДНК проводили из размороженных образцов цельной крови объемом 100 мкл с использованием набора «ПРОБА-РАПИД-ГЕНЕТИКА» (ДНК-Технология, Россия) согласно инструкции производителя. Полученную взвесь объемом 5 мкл без измерения концентрации ДНК использовали в качестве исходного материала для проведения ПЦР в режиме реального времени (ПЦР-РВ) с набором «КардиоГенетика Тромбофилия» (ДНК-Технология, Россия) на детектирующем амплификаторе DPrime 5M1 (ДНК-Технология, Россия) с последующим автоматическим анализом полученных данных с применением программы RealTime_PCR (Научно-производственное объединение ДНК-Технология, Россия). В состав набора «КардиоГенетика Тромбофилия» входят реактивы для определения 8 однонуклеотидных вариантов: FGB -455 G>A (rs1800790), F2 20210 G>A (rs1799963), F5 1691 G>A (rs6025), F7 10976 G>A (rs6046), F13 34 G>T (rs5985), ITGA2 807 C>T (rs1126643), ITGB3 1565 T>C (rs5918), PAI-1 -675 5G>4G (rs1799889). Каждый из вариантов анализировали в отдельной реакционной пробирке. Одновременно проводилась детекция по трем флуоресцентным каналам: по каналу FAM выявлялся

«дикий» (нормальный) вариант каждого из исследуемых полиморфизмов, по каналу HEX — альтернативный вариант, а по каналу Cy5 оценивался количество внесенной ДНК. Согласно инструкции производителя, для корректной интерпретации результатов пороговое значение (Cp) по каналу Cy5 по каналу у сенной ДНК. Согласно инструкции проиеству ДНК $\geq 1,0$ нг, внесенному в реакционную пробирку. Для оценки собственно вариантов на последнем этапе ПЦР-РВ применялась технология плавления полученных флуоресцентно-меченных ПЦР-продуктов по каналам FAM и HEX. Исходя из известной температуры плавления, программа RealTime_PCR автоматически определяла наличие/отсутствие каждого из 8 исследуемых однонуклеотидных вариантов. Повторную верификацию результатов исследования не проводили. Составы наборов и анализаторы в участвующих лабораториях идентичные.

Этическая экспертиза

Проведение исследования было одобрено на заседании Локального этического комитета при ГАУЗ СО ОДКБ (г. Екатеринбург), протокол № 2 от 15.05.2018.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки

Предварительный расчет размера выборки не проводился.

Методы статистического анализа данных

Статистический анализ выполнен с использованием пакета прикладных программ STATISTICA, версия 10.0 (StatSoft Inc., США). Для описания количественных признаков рассчитывали среднее арифметическое значение и стандартное отклонение. Оценка статистической значимости различий частот наблюдений в сравниваемых группах проводилась с использованием критерия Пирсона χ^2 и точного двустороннего критерия Фишера.

Оценка связи клинических и генетических факторов с развитием тромбозов проведена с использованием значений отношения шансов (ОШ, 95% ДИ), рассчитываемого как отношение шансов события (тромбоза) в группе, имевшей патогенное воздействие фактора риска, к шансам события в группе, не имевшей патогенного

воздействия фактора риска; атрибутивного риска (АР, %), рассчитываемого как разница частот события (тромбоза) в группе, имевшей патогенное воздействие фактора риска, и в группе без патогенного воздействия фактора риска; атрибутивной (этиологической) пропорции (АП, %), являющейся той долей случаев развития события (тромбозы) в группе, подвергшейся исследуемому патогенному фактору риска, которая непосредственно связана с этим патогенным воздействием. Атрибутивную пропорцию рассчитывали по формуле $АП = [(ОШ-1)/ОШ] \times 100\%$, применимой для исследований «случай-контроль» [16].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Формирование выборки исследования

В период исследования в участвующем в исследовании стационаре под наблюдением находилось 46 новорожденных с артериальными и/или венозными тромбозами, все без врожденной тромбофилии. Все эти пациенты были включены в группу «случай».

Группу «контроли» составили 57 новорожденных, соответствующих критериям I и II групп здоровья, включавшихся в исследование по мере рождения, с оформлением добровольного письменного согласия законных представителей ребенка на проведение генетического исследования и наблюдавшихся в отделении новорожденных акушерского наблюдательного отделения.

Характеристика участников исследования

Сравниваемые группы были сопоставимы по полу, антропометрическим показателям при рождении, этнической принадлежности, клиническим диагнозам у матерей. Исключением были нарушения маточно-плацентарного кровотока, которые в два раза чаще отмечались у матерей новорожденных с тромбозами (табл. 1).

Структура тромбозов и их локализация представлены в табл. 2. У более половины детей диагностированы артериальные тромбозы, из них у большинства — ишемический инсульт в бассейне средней мозговой артерии. В структуре венозных тромбозов доминировали синус-тромбозы.

Основные результаты исследования

В группе «случай» отмечена более высокая частота тромбогенных вариантов гена фибриногена FGB-455 G/A,

Таблица 1. Показатели перинатального и раннего постнатального периода у новорожденных в группах наблюдения

Table 1. Perinatal and early postnatal indicators in newborns in study groups

Показатель	Группа «случай» (n = 46), абс. (%)	Группа «контроли» (n = 57), абс. (%)	p*
Пол (женский), абс. (%)	16 (35)	25 (44)	0,350
Масса тела при рождении, г	3323±415	3340±321	0,500
Длина тела, см	50,9±1,2	51,5±1,2	0,488
Диагноз у матери во время беременности			
Анемия (D50**)	15 (33)	25 (44)	0,245
Гестационный сахарный диабет (O24.4)	7 (15)	11 (19)	0,588
Вульвовагинит (N76.8)	11 (24)	13 (25)	0,895
Инфекция мочевыводящих путей вне обострения (N39.0)	7 (15)	13 (25)	0,334
Острые респираторные инфекции (J06.9)	9 (20)	11 (19)	0,973
Нарушения маточно-плацентарного кровотока (O43)	18 (39)	10 (18)	0,014

Примечание. *Для категориальных признаков p-значение рассчитано с применением критерия Пирсона χ^2 . **Здесь и ниже в скобках указаны коды МКБ-10.

Note. * P-value of categorical features is calculated using Pearson's chi-squared test (χ^2). ** Hereinafter ICD-10 diagnosis codes are shown in brackets.

Таблица 2. Локализация артериальных и венозных тромбозов у новорожденных группы «случаи»**Table 2.** Localization of arterial and venous thromboses in newborns of the cases group

Показатель	Частота, абс. (%)
Артериальные тромбозы	28 (61)
• ишемический инсульт в бассейне СМА	17 (37)
• брюшной отдел аорты	3 (7)
• артерии конечностей	4 (9)
• тестикулярная артерия	3 (7)
• селезеночная артерия	1 (2)
Венозные тромбозы	18 (39)
• синус-тромбоз	14 (30)
• вены конечности	4 (9)

Примечание. СМА — средняя мозговая артерия.

Note. MCA (CMA) — middle cerebral artery.

гена активатора плазминогена PAI-1 4G/4G и гена интегрин альфа 2 ITGA2 807 T/T. Напротив, в группе «контроли» обнаружена более высокая частота вариантов гена FGB -455 G/G и гена PAI-1 5G/5G. Различий между группами в частоте генотипов генов других коагуляционных факторов — F2, F5, F7 и F13 — не обнаружено (табл. 3).

Дополнительные результаты исследования

Частота комбинаций генотипов тромбофитического фактора PAI-1-675 4G/4G с вариантами генов F7 10976 (G/G), F13 34 (G/G) была выше в группе новорожденных детей с тромбозами. При этом комбинации генотипов PAI-1 -675 4G/4G + F13 34 G/G и PAI-1 -675 4G/4G + F7 10976 G/G + F13 34 G/G встречались только в группе «случаи» (табл. 4).

Предикторами развития артериальных и венозных тромбозов у детей из числа изученных вариантов генов являлись FGB -455 G/A, PAI-1 -675 4G/4G, 2 ITGA2 807 T/T, а также комбинации вариантов PAI-1 -675 4G/4G + F7 10976 G/G, PAI-1 -675 4G/4G + F13 34 G/G, PAI-1 -675 4G/4G + F7 10976 G/G + F13 34 G/G. «Материнским фактором» развития тромбозов у детей являются нарушения маточно-плацентарного кровотока у беременной женщины (табл. 5).

ОБСУЖДЕНИЕ

Ограничения исследования

В исследовании использован метод однофакторного анализа, который не позволяет оценить взаимодействие различных клинических и генетических факторов, ассоциированных с изучаемым исходом — развитием артериальных или венозных тромбозов. Очевидно, что окончательный размер эффекта (наличие связи с развитием тромбозов) определяется воздействием комплекса факторов, каждому из которых отводится определенное количество эффекта в суммарном результате воздействия. Следовательно, для окончательного суждения о значимости генетических вариантов в развитии тромбозов у доношенных новорожденных необходимо проведение многофакторного анализа с построением правила прогноза развития тромбофитических осложнений. В данном исследовании не проводилась изолированная оценка связи между исследуемыми факторами и развитием отдельно артериальных или венозных тромбозов. Отчасти это связано с недостаточным объемом выборочной совокупности. Не исключено, что некоторые ассоциации могли бы изменить свою количественную оценку риска формирования тромбозов в зависимости от вида тромбоза.

Таблица 3. Распределение вариантов генов плазменного, тромбоцитарного и фибринолитического звеньев системы гемостаза у доношенных новорожденных в группах наблюдения**Table 3.** Distribution of gene variants of plasmic, thrombocytic and fibrinolytic hemostasis components in full-term newborns in study groups

Гены	Генотип	Группа «случаи» (n = 46), абс. (%)	Группа «контроли» (n = 57), абс. (%)	p*
FGB -455 G>A	-455 (G/G)	27 (59)	48 (85)	0,006
	-455 (G/A)	15 (33)	8 (14)	0,032
	-455 (A/A)	4 (9)	1 (2)	0,169
PAI-1 -675 5G>4G	-675 (5G/5G)	9 (19)	33 (57)	0,001
	-675 (4G/5G)	18 (39)	20 (36)	0,686
	-675 (4G/4G)	19 (41)	4 (7)	0,001
F2 20210 G>A	20210 (G/G)	42 (91)	56 (98)	0,169
	20210 (G/A)	4 (9)	1 (2)	0,169
	20210 (A/A)	0	0	-
F5 1691 G>A	1691 (G/G)	46 (100)	57 (100)	-
	1691 (G/A)	0	0	-
	1691 (A/A)	0	0	-
F7 10976 G>A	10976 (G/G)	40 (87)	53 (93)	0,335
	10976A (G/A)	6 (13)	4 (7)	0,335
	10976 (A/A)	0	0	-
F13 34 G>T	34 (G/G)	30 (65)	41 (71)	0,523
	34 (G/T)	16 (35)	16 (29)	0,523
	34 (T/T)	-	-	-
ITGA2 807 C>T	807 (C/C)	21 (46)	32 (56)	0,325
	807 (C/T)	15 (33)	24 (42)	0,414
	807 (T/T)	10 (22)	1 (2)	0,002
ITGB3 1565 T>C	1565 (T/T)	30 (65)	41 (71)	0,523
	1565 (T/C)	14 (30)	16 (29)	0,829
	1565 (C/C)	2 (4)	0	0,197

Примечание. *p-значения рассчитаны с применением точного критерия Фишера.

Note. *p-values calculated via Fisher exact test.

Таблица 4. Распределение комбинаций генотипов плазменного, тромбоцитарного и фибринолитического звеньев системы гемостаза у доношенных новорожденных в группах наблюдения

Table 4. Distribution of genotype combinations of plasmic, thrombocytic and fibrinolytic hemostasis components in full-term newborns in study groups

Гены	Генотип	Группа «случаи» (n = 46), абс. (%)	Группа «контроли» (n = 57), абс. (%)	Двусторонний критерий Фишер
PAI-1 -675 5G>4G F7 10976A G>A	-675 (4G/4G) + 10976 (G/G)	14 (30,4)	4 (7)	0,003
PAI-1 -675 5G>4G F13 34 G>T	-675(4G/4G) + 34 (G/G)	13(28,2)	0	0,00001
PAI-1 -675 5G>4G F7 10976 G/A F13 34 G>T	-675(4G/4G) + 10976 (G/G) + 34 (G/G)	9 (19,6)	0	0,0004

Таблица 5. Предикторы развития артериальных или венозных тромбозов у доношенных новорожденных

Table 5. Independent predictors of arterial or venous thromboses in full-term newborns

Показатель	ОШ (95% ДИ)	АП, %	АР, %
Аntenатальные факторы матери			
Нарушения маточно-плацентарного кровотока (O43)	3,0 (1,2–7,5)	66,7	27
Генотипы			
FGB -455 G/A	2,96 (1,12–7,80)	66,7	19
PAI-1 -675 4G/4G	9,3 (2,8–30,1)	89,2	49
ITGA2 807 T/T	15,56 (1,91–126,76)	93,6	52
Комбинации генотипов			
PAI-1 -675 4G/4G + F7 10976 G/G	5,8 (1,7–19,1)	82,8	40
PAI-1 -675 4G/4G + F13 34 G/G	–	–	63
PAI-1 -675 4G/4G + F7 10976 G/G + F13 34 G/G	–	–	61

Примечание. АП — атрибутивная пропорция, АР — атрибутивный риск.
Note. AP (AP) — attributive proportion, AR (AP) — attributive risk.

В качестве контроля были использованы данные здоровых детей, что делало невозможным проведение оценки влияния на вероятность развития тромбоза таких ассоциированных состояний, как сепсис, нарушение мозгового кровообращения, респираторный дистресс-синдром. Не исключено, что включение в группу «контроли» больных с перечисленными состояниями, но без тромбозов позволило бы получить более точную оценку роли генетических факторов в развитии последних.

Обсуждение основного результата исследования

Анализ течения антенатального периода у новорожденных детей с тромбозами позволил определить фактор нарушения маточно-плацентарного кровотока у беременной женщины как предиктор клинической реализации тромбозов у новорожденных. Этиологический, или атрибутивный, вклад данного фактора в развитие тромбоза составлял 66% (АП, % = 66,7). Это означает, что если хроническая фетоплацентарная недостаточность (ХФПН) имеет причинную значимость с точки зрения риска развития тромбозов у новорожденных, то среди детей с тромбозами, родившихся от матерей с ХФПН, 66% случаев тромбозов связано с изолированным влиянием ХФПН. Полученный результат косвенно согласуется с данными о причинной значимости тромбофильных состояний у беременных женщин в развитии ХФПН [9]. Можно предположить, что процент атрибутивного риска (66%) в развитии тромбозов у новорожденных, связанного с изолированным влиянием ХФПН, как раз отража-

ет этиологический вклад тромбофилии матери в реализацию тромбоза у ребенка. Молекулярно-генетическое исследование вариантов генов системы гемостаза установило, что гомозиготный генотип FGB -455G/G гена фактора I, свидетельствующий о нормокоагуляции в плазменном гемостазе, значимо чаще встречался у здоровых детей. Таким образом, можно предположить, что риск развития тромбоза снижался в 4 раза, если ребенок имел данный генотип (ОШ = 3,75 [1,49,44]). Напротив, гетерозиготный генотип FGB -455 G/A достоверно чаще имел место в группе детей с тромбозами. Его наличие увеличивало вероятность развития тромбоза почти в 3 раза (ОШ = 2,96 [1,12,80]) с этиологическим вкладом данного генотипа до 66% в развитие тромбозов у новорожденных детей.

Частоты вариантов генов F2 и F5 не различались в группах исследования, что противоречит тем данным, которые были представлены в проанализированных источниках и свидетельствовали о тесной связи между наличием полиморфизмов указанных генов и развитием ишемических инсультов и венозных синус-тромбозов у детей, включая новорожденных [12].

Ген ингибитора активатора плазминогена PAI-1, являющегося одним из компонентов фибринолитического звена гемостаза и отвечающего за образование плазмина и таким образом подавляющего фибринолиз кровяных сгустков, существенно чаще встречался у здоровых детей с генотипом PAI-1 -675 5G/5G. Следует предположить, что риск развития тромбоза снижался почти в 6

раз, если ребенок имел данный генотип ($ОШ = 5,65 [2,30-13,88]$). Одновременно с этим генотип *PAI-1* -675 4G/4G значимо чаще встречался у детей с тромбозами: было установлено, что наличие варианта *PAI-1* -675 4G/4G увеличивало атрибутивный риск развития тромбоза у новорожденных на 48,8%, $p \leq 0,001$; повышало вероятность развития тромбоза в 9 раз. Это также не согласуется с выводами метаанализов об отсутствии влияния полиморфизмов генов *PAI-1*, включая генотип 4G/4G аллеля 4G, на возникновение ишемического инсульта у детей [11]. Следует заметить, что в данном обзоре речь шла об ишемическом инсульте, причина которого заключалась в артериальном тромбозе. Следовательно, роль полиморфизмов генов *PAI-1* и фактора XIII в данном обзоре в развитии венозных тромбозов не обсуждалась.

Варианты генов *F7* и *F13* не показали значимых различий в сравниваемых группах в моноварианте. В то же время известно, что варианты генов факторов *F7* и *F13* имеют протективный эффект относительно риска развития тромбозмболий [16, 17].

Учитывая механизмы протромбогенного влияния *F7* и *F13*, а также механизм фибринолитического влияния ингибитора активатора плазминогена *PAI-1*, нами была проведена попытка оценить влияние на тромбообразование комбинаций вариантов генов *PAI-1* и вариантов генов *F7* и *F13*, предполагающих феномен «уравновешивания» в совместном влиянии данных вариантов генов на развитие тромботических состояний. Было установлено, что носительство комбинации генотипов *PAI-1* -675 4G/4G и *F7* 10976 G/G сопровождалось повышением вероятности развития тромбоза практически в 6 раз. Этиологический вклад в развитие тромбозов у новорожденных детей данной комбинации составлял 82%. Это означает, что у новорожденных детей с тромбозами, имевших данную комбинацию генотипов, в 82% случаев развитие тромбоза изолированно было связано именно с этой комбинацией генотипов — *PAI-1* -675 4G/4G + *F7* 10976 G/G.

Комбинация генотипов *PAI-1* -675 4G/4G + *F13* 34 G/G встречалась только в группе детей с тромбозами, ее наличие повышало атрибутивный риск развития тромбоза на 63%, $p \leq 0,00001$.

Комбинация генотипов *PAI-1* -675 4G/4G + *F7* 10976 G/G + *F13* 34 G/G также имела место только в группе детей с тромбозами, повышая атрибутивный риск развития тромбоза на 61%, $p \leq 0,0004$. Таким образом, несмотря на предполагаемый механизм «уравновешивания», установлено, что даже эти комбинации генотипов не снижали риск развития тромбозов. Другими словами, протективного влияния вариантов генов *F7* и *F13* на риск тромбообразования в сочетании с генотипом *PAI-1* -675 4G/4G не прослеживалось.

Ген интегрин *A2* — *ITGA2* 807 C>T, относящийся к регуляции системы тромбоцитарного гемостаза, с генотипом 807 T/T, ассоциирующегося со скоростью адгезии тромбоцитов, значимо чаще встречался в группе новорожденных с тромбозами. Наличие варианта *ITGA2* 807 T/T увеличивало атрибутивный риск развития тромбоза у новорожденных на 52%, $p \leq 0,002$; повышало вероятность развития тромбоза в 15,6 раз ($OR = 15,56 [1,91-126,76]$). Показано, что гомозиготный генотип *ITGA2* 807 T/T имел сильную причинную значимость в реализации тромбоза, о чем свидетельствовала высокая атрибутивная, или этиологическая, фракция — 93%. Одновременно с этим варианты гена интегрин *B3* — *ITGB3* 1565 T/C, действие которого ассоциировано с процессами адгезии тромбоцитов, не имели различий в исследуемых груп-

пах, что свидетельствует об отсутствии влияния данных генетических вариантов на развитие тромбоза у детей периода новорожденности.

Таким образом, выявленные ассоциативные связи между носительством вариантов генов плазменного, тромбоцитарного, фибринолитического звеньев гемостаза и фактом тромбоза у новорожденных детей позволяют считать предикторами развития артериальных и венозных тромбозов в период новорожденности варианты гена фибриногена *FGB* -455 G/A (АП, % = 66), гена ингибитора активатора плазминогена *PAI-1* -675 4G/4G (АП, % = 89), ассоциаций генотипов *PAI-1* -675 4G/4G + *F7* 10976 G/G (АП, % = 82), *PAI-1* -675 4G/4G + *F13* 34 G/G (АР, % = 63) *PAI-1* -675 4G/4G + *F7* 10976 G+G + *F13* 34 G/G (АР, %=61) и гена интегрин альфа 2 *ITGA2* 807 T/T (АП, % = 93).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования продемонстрировали роль вариантов генов фибриногена *FGB* -455 G/A (плазменное звено), ингибитора активатора плазминогена *PAI-1* -675 4G/4G (фибринолитическое звено), интегрин альфа 2 *ITGA2* 807 T/T (тромбоцитарное звено), комбинаций генотипов генов плазменного и фибринолитического звеньев гемостаза — *PAI-1* и *F7* и *F13* в развитии тромбозов у новорожденных. Вопреки данным других исследований [11, 12, 14], результаты не подтвердили роль полиморфизмов генов *F2*, *F5*, *F7* и *F13* и, напротив, продемонстрировали высокую значимость варианта гена *PAI-1* в развитии тромбозов у новорожденных. Сила влияния варианта гена *PAI-1* -675 4G/4G, возможно, нивелировала протективный эффект вариантов генов *F7* и *F13*, что выражалось в высоком атрибутивном вкладе комбинаций генотипов *PAI-1* и *F7* и *F13* в развитие тромбоза. Установленная связь между нарушениями маточно-плацентарного кровотока у беременной женщины и развитием тромбоза у новорожденного косвенно подтверждает роль тромбофильного статуса матерей в повышении протромбогенного риска у их новорожденных детей.

В то же время необходимо отметить, что выводы работы базируются на однофакторном анализе, не позволяющем получить интегральную оценку факторов риска в клинической реализации тромбозов у новорожденных детей. Данное ограничение будет являться предметом анализа на последующих этапах исследования клинического значения вариантов генов гемостаза для периода новорожденности.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

CONFLICT OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

О.А. Филиппова

<https://orcid.org/0000-0002-6592-3784>

И.В. Вахлова

<http://orcid.org/0000-0002-5274-4699>

Г.А. Цаур

<https://orcid.org/0000-0002-9881-6221>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCE

1. Van Ommen CH, Heijboer H, Buller HR, et al. Venous thromboembolism in childhood: a prospective two-year registry in the Netherlands. *J Pediatr*. 2001;139(5):676–681. doi: 10.1067/mpd.2001.118192.
2. Lee ACW, Li CH, Szeto SC, Ma ESK. Symptomatic venous thromboembolism in Hong Kong Chinese Children. *Hong Kong Med J*. 2003;9(4):259–262.
3. Monagle P, Adams M, Mahoney M, et al. Outcome of pediatric thromboembolic disease: a report from the Canadian Childhood Thrombophilia Registry. *Pediatr Res*. 2000;47(6):763–766. doi: 10.1203/00006450-200006000-00013.
4. Williams AN. Childhood stroke — beyond re-inventing the wheel. *Eur J Paediatr Neurol*. 2000;4(3):103–107. doi: 10.1053/ejpn.2000.0276.
5. Nowak-Gottl U, Duering C, Kempf-Bielack B, Strater R. Thromboembolic diseases in neonates and children. *Pathophysiol Haemost Thromb*. 2003/2004;33(5–6):269–274.
6. Raffini L, Huang YS, Witmer C, Feudtner C. Dramatic increase in venous thromboembolism in children's hospitals in the United States from 2001 to 2007. *Pediatrics*. 2009;124(4):1001–1008. doi: 10.1542/peds.2009-0768.
7. Setty B, O'Brien SH, Kerlin BA. Pediatric venous thromboembolism in the United States: a tertiary care complication of chronic diseases. *Pediatr Blood Cancer*. 2012;59(2):258–264. doi: 10.1002/pbc.23388.
8. Сви́рин П.В., Румянцев С.А., Ларина Л.Е., и др. Лечение неонатальных тромбозов: проект клинического протокола // Неонатология: новости, мнения, обучение. — 2013. — № 1. — С. 76–84. [Svirin PV, Rumyantsev SA, Larina LE, et al. Neonatal thrombosis: treatment regimen. *Neonatology: News, Opinions, Training*. 2013;(1):76–84. (In Russ).]
9. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х. и др. Тромбопрофилактика у беременных с тромбофилией и тромбозами в анамнезе // Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. — 2013. Т. 33. — № 6. — С. 99–109. [Makatsariya AD, Bitsadze VO, Khizroeva DKh, et al. Thromboprophylaxis in pregnant women with thrombophilia and thrombosis in anamnesis. *The Bulletin of Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences*. 2013;33(6):99–109. (In Russ).]
10. Girolami A, Cosi E, Ferrari S, Girolami B. Prothrombin: Another Clotting Factor After FV That Is Involved Both in Bleeding and Thrombosis. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2018;24(6):845–849. doi: 10.1177/1076029618770741.
11. . . . Lack of Associations Between PAI-1 and FXIII Polymorphisms and Arterial Ischemic Stroke in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2019;25:1076029619869500. doi: 10.1177/1076029619869500.
12. Kenet G, Lütkehoff LK, Albisetti M, et al. Impact of Thrombophilia on Risk of Arterial Ischemic Stroke or Cerebral Sinovenous Thrombosis in Neonates and Children A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Circulation*. 2010;121:1838–1847.
13. Jzenberg N, Berroeta C, Philip I, et al. Association of the -92C/G and 807C/T polymorphisms of the alpha2 subunit gene with human platelets alpha2beta1 receptor density. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25(8):1756–1760. doi: 10.1161/01.ATV.0000173308.13054.4f.
14. Румянцев А.Г., Масчан А.А., Жарков П.А., Сви́рин П.В. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, профилактике и лечению тромбозов у детей и подростков. — М.; 2015. — 113 с. [Rumyantsev AG, Maschan AA, Zharkov PA, Svirin PV. *Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike, profilaktike i lecheniyu trombozov u detei i podrostkov*. Moscow; 2015. 113 p. (In Russ).] Доступно по: <https://nodgo.org/sites/default/files/34.%20%D0%A2%D1%80%D0%BE%D0%BC%D0%B1%D0%BE%D0%B7%D1%8B.pdf>. Ссылка активна на 10.11.2020.
15. Appropriateness Criteria. In: American College of Radiology ACR. Clinical Resources. Available online: <https://www.acr.org/Clinical-Resources/ACR-Appropriateness-Criteria>. Accessed on November 10, 2020.
16. Кельмансон И.А. Принципы доказательной педиатрии. — СПб.: Фолиант; 2004. — 240 с. [Kel'manson I.A. *Printsipy dokazatel'noi pediatrii*. St. Petersburg: Foliant; 2004. — 240 p. (In Russ).]
17. Генетический паспорт как основа индивидуальной и предиктивной медицины / под ред. В.С. Баранов. — СПб.: «Издательство Н-Л»; 2009. — 528 с. [Geneticheskii pasport kak osnova individual'noi i prediktivnoi meditsiny. Baranov VS, ed. St. Petersburg: "Izdatel'stvo N-L"; 2009. 528 p. (In Russ).]

Статья поступила: 24.03.2020, принята к печати: 09.10.2020

The article was submitted 24.03.2020, accepted for publication 09.10.2020

ПЕРВАЯ ПОМОЩЬ ДЕТЯМ. Советы для тех, кто хочет помочь, когда ребенку плохо

Под редакцией: А.А. Баранова, Л.С. Намазовой-Барановой

Вданной брошюре описаны способы оказания первой помощи детям при неотложных состояниях, таких как потеря сознания, остановка дыхания и кровообращения, кровотечения, травмы, ожоги, отравления и др.

Издание рассчитано на широкий круг читателей и будет полезно не только медицинским работникам, педагогам и родителям, но и подросткам с активной жизненной позицией. Оно позволит расширить кругозор в области оказания первой помощи пострадавшему и необходимых действий в конкретной сложившейся ситуации. Мы очень надеемся, что, изучив нашу книгу и став случайным свидетелем экстренной ситуации, и вы своими действиями спасете жизнь какому-то конкретному человеку.



А.А. Иванов

Морозовская городская детская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Российская Федерация

Современные подходы к лечению острого гастроэнтерита у детей

Автор, ответственный за переписку:

Иванов Артем Александрович, врач-педиатр ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ»

Адрес: 119049, Москва, 4-й Добрынинский пер., 1/9, корп. 1А, приемное отделение, тел.: 8 (499) 236-47-96, e-mail: IVvArt25@gmail.com.

Острый гастроэнтерит — это инфекционное заболевание, как правило, вирусной этиологии, сопровождающееся развитием частого жидкого, водянистого стула и возможным наличием рвоты, лихорадки. Данная патология является нередким состоянием, с которым сталкивается врач-педиатр в своей практике. В настоящее время используется многообразие различных схем и подходов к терапии острого гастроэнтерита, однако не все они соответствуют критериям доказательной медицины. В данном обзоре литературы представлены современные подходы к фармакотерапии острого гастроэнтерита, основанные на мировом опыте и практических рекомендациях развитых стран. Также освещены вопросы специфической профилактики ротавирусной инфекции и влияния вакцинации на предотвращение некоторых соматических заболеваний.

Ключевые слова: педиатрия, доказательная медицина, гастроэнтерит, диарея, рвота, лечение

Для цитирования: Иванов А.А. Современные подходы к лечению острого гастроэнтерита у детей. *Педиатрическая фармакология*. 2020;17(5):445–449. doi: 10.15690/pf.v17i5.2182.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Диарея продолжает оставаться одной из ведущих причин смертности среди детей и занимает третье место среди всех причин смерти (около 8%) [1]. Согласно данным UNICEF, ежедневно от диареи умирает примерно 1300 детей [2], а количество смертей за 2017 г. от диареи у детей до 5 лет составило 533 768 случаев [1]. Ежегодно в США отмечается до 1,5 млн амбулаторных обращений и 200 тыс. госпитализаций в стационар по поводу острой диареи у детей [3, 4].

Гастроэнтерит является одной из самых частых причин развития диареи у детей [5]. Под термином «острый гастроэнтерит» понимают появление жидкого, водянистого стула более 3 раз в сутки, который может сопровождаться рвотой и лихорадкой [5]. Основной причиной развития острого гастроэнтерита являются вирусные агенты, в частности рота- и норовирусы [6]. Доля острых кишечных инфекций вирусной этиологии у детей до 17 лет составляет 83% [6]. Из вышесказанного следует, что острый гастроэнтерит остается актуальной пробле-

мой современной педиатрии, и каждый педиатр должен иметь представление о рациональной фармакотерапии данного состояния. К сожалению, в РФ не все врачи руководствуются принципами рациональной фармакотерапии и доказательной медицины, что приводит к полипрагмазии. Целью данной статьи является обобщение опыта и рекомендаций ведущих международных педиатрических ассоциаций и организаций инфекционистов по вопросу современного подхода к терапии данного состояния.

ПРИНЦИПЫ РАЦИОНАЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ Регидратация

Регидратация — один из основных патогенетических принципов лечения острого гастроэнтерита — зачастую является единственным необходимым методом терапии [4, 7, 8]. В настоящее время для оценки степени дегидратации рекомендуется использовать модифицированную шкалу Vesikari (табл. 1) или шкалу CDS (табл. 2) [9, 10].

Artem A. Ivanov

Morozov Children's City Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

Contemporary Approaches to the Treatment of Acute Gastroenteritis in Children

Acute gastroenteritis is an infectious disease, often with viral etiology, which can include diarrhea (three or more loose or liquid stools in 24 hours) and the possible presence of vomiting and fever. This pathology is common disease for any pediatrician in his practice. Currently, many specialists use a variety of different guidelines and approaches to the treatment of acute gastroenteritis, thus not all of them meet the criteria of evidence-based medicine. This review presents contemporary approaches to the pharmacotherapy of acute gastroenteritis based on world experience and guidelines from developed countries. This review also covers the issues of specific prevention of rotavirus infection and the role of vaccination in prevention of certain somatic diseases.

Keywords: pediatrics, evidence-based medicine, gastroenteritis, diarrhea, vomiting, treatment

For citation: Ivanov Artem A. Contemporary Approaches to the Treatment of Acute Gastroenteritis in Children. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2020;17(5):445–449. doi: 10.15690/pf.v17i5.2182.

Таблица 1. Модифицированная шкала тяжести дегидратации Vesikari**Table 1.** Modified Vesikari scale for dehydration severity

Критерии/баллы	0	1	2	3
Продолжительность диареи, ч	0	1–96	97–120	Более 120
Максимальная частота стула в сутки	0	1–3	4–5	Более 6
Продолжительность рвоты, ч	0	1–24	25–48	Более 49
Максимальная частота рвоты в сутки	0	1	2–4	Более 5
Максимальная температура тела	Менее 37,0	37,1–38,4	38,5–38,9	Более 39,0
Необходимость в последующей медицинской помощи	–	–	Первичная помощь	Отделение интенсивной помощи
Лечение	Нет	Парентеральная регидратация	Госпитализация	–

Примечание. 0–8 баллов — легкое обезвоживание; 9–10 баллов — умеренное обезвоживание; более 11 баллов — тяжелое обезвоживание.

Note. 0–8 points — light dehydration; 9–10 points — moderate dehydration; >11 points — severe dehydration.

Таблица 2. Клиническая шкала дегидратации (Clinical Dehydration Scale)**Table 2.** Clinical Dehydration Scale

Критерии/баллы	0	1	2
Внешний вид	Не изменен	Жажда, беспокойство или вялость, раздражительность	Сонливость, коматозное состояние
Глаза	Нормальные	Слегка запавшие	Запавшие
Состояние слизистых оболочек	Влажные	Липкие	Сухие
Слезотечение	Не изменено	Снижено	Отсутствует

Примечание. 0 баллов (потеря менее 3% жидкости) — нет обезвоживания; 1–4 балла (потеря 3–6% жидкости) — умеренное обезвоживание; более 5 баллов (потеря более 6% жидкости) — выраженное обезвоживание.

Note. 0 points (fluid loss <3%) — no dehydration; 1–4 points (fluid loss 3–6%) — some dehydration; >5 points (fluid loss >6%) — moderate-to-severe dehydration.

Далее рассмотрим тактику врача в зависимости от степени дегидратации.

При легкой и умеренной дегидратации должна применяться оральная регидратация (ОР) [4, 7, 8]. Согласно данным метаанализа 16 исследований, включавших 1545 детей, ОР была более эффективной и безопасной, чем парентеральная регидратация (ПР) [11]. Только 4% детей с легкой и умеренной дегидратацией потребовался переход с ОР на ПР [11].

При отсутствии или минимальном обезвоживании рекомендовано восполнение только физиологической потребности (ФП) в жидкости, которую можно рассчитать по методу Холлидея – Сегара (табл. 3) [4, 7, 8].

При легкой и умеренной дегидратации рекомендовано также придерживаться ОР.

Восполнение дефицита жидкости происходит из расчета 50–100 мл/кг за 2–4 часа. Компенсация текущих потерь рассчитывается следующим образом: 10 мг/кг — каждый эпизод жидкого стула, 2 мг/кг — каждый эпизод рвоты [4, 7, 8].

NB! Рвота не является показанием к отказу от ОР. При наличии рвоты необходимо уменьшить объем однократной порции жидкости до 5 мл каждые 2–3 минуты, при повторной рвоте необходимо воздержаться от приема жидкости на 10 минут, а затем продолжить ОР в предыдущем режиме или уменьшить объем жидкости [7].

При невозможности пероральной регидратации стоит рассмотреть регидратацию через назогастральный

зонд. Многочисленные исследования доказали преимущество и безопасность назогастральной регидратации по сравнению с парентеральной [11, 12].

Для проведения ОР в настоящий момент рекомендованы растворы с пониженной осмолярностью [4, 7, 8]. В качестве альтернативы стандартным растворам для ОР (ОРС) возможно использовать наполовину разбавленный водой яблочный сок [13].

При тяжелой дегидратации рекомендовано проведение ПР [4, 7, 8].

Растворами выбора являются раствор Рингера, 0,9% раствор NaCl [7]. Режимы проведения регидратации при тяжелом обезвоживании показаны в табл. 4 [8].

Таблица 3. Расчет физиологической суточной потребности в жидкости по методу Холлидея – Сегара**Table 3.** Maintenance fluid requirements according to Holliday-Segar method

Масса тела, кг	Расчет физиологической потребности в жидкости
1–10	100 мл/кг/сут
10–20	1000 мл + 50 мл/кг (на каждый кг свыше 10 кг)
Более 20	1500 мл + 20 мл/кг (на каждый кг свыше 20 кг)

Таблица 4. Тактика регидратации при тяжелом обезвоживании с использованием раствора Рингера или 0,9% раствора NaCl

Table 4. Rehydration tactics for severe dehydration using Ringer's solution or 0.9% NaCl solution

Возраст пациента, мес	Введение 30 мл/кг в течение	Затем введение 70 мл/кг в течение
Младше 12	60 мин*	5 ч
Старше 12	30 мин*	2,5 ч

Примечание. *Введение необходимо повторить, если при повторной оценке пульс на лучевой артерии по-прежнему слишком слабый или не определяется.

Note. *Administration must be repeated if radial pulse is still too weak or absent at re-evaluation.

Антиэметики

Американская академия педиатрии (AAP) в апреле 2020 г. опубликовала данные проведенного метаанализа 24 исследований, включавших 3482 детей. Согласно результатам данной работы, установлено, что только ондансетрон (антагонист серотониновых рецепторов 5HT₃) эффективен в отношении купирования рвоты и предотвращает необходимость в переходе на парентеральную регидратацию [14]. Остальные препараты — метоклопрамид, домперидон, дексаметазон, дименгидринат, гранисетрон не показали достоверного эффекта [14], из-за чего назначение других антиэметических препаратов, кроме ондансетрона, неоправданно в клинической практике лечения острого гастроэнтерита [14]. Нужно указать, что такие повсеместно используемые препараты, как метоклопрамид и домперидон, часто обладают риском развития побочных эффектов. Терапия метоклопрамидом может сопровождаться развитием пирамидных нарушений [7].

Применение домперидона в педиатрической практике значительно ограничено Европейским агентством лекарственных средств (EMA) из-за высокого риска удлинения интервала QT и развития аритмии, а в США данный препарат не прошел регистрацию FDA [7, 15, 16].

Препараты, замедляющие моторику кишечника не рекомендованы для купирования диареи ввиду развития возможных побочных эффектов (кишечная непроходимость, сонливость) [4, 7, 8].

Сорбенты

Диосмектит — единственный препарат из группы сорбентов, в отношении которого есть достоверная доказательная база. В рандомизированном клиническом исследовании показано эффективное влияние диосмектита на сокращение продолжительности диарейного синдрома [7]. Однако исследования, доказывающие эффективность данного препарата, проводились только в странах с развивающейся экономикой (Малайзия, Перу, Индия), из-за чего не рекомендуются ВОЗ [7, 17]. Согласно Кокрейновскому обзору 18 рандомизированных клинических исследований, включавших 2616 детей, диосмектит сокращает длительность диареи в качестве вспомогательного средства лечения, но не влияет на частоту госпитализаций и необходимость перехода на парентеральную регидратацию [18]. Другие сорбенты не рекомендованы из-за отсутствия исследований, доказывающих их эффективность [7].

Антисекреторные препараты

Рацекадотрил, метаболит которого ингибирует периферическую энкефалиназу, показал свою эффектив-

ность в уменьшении продолжительности диареи у детей. Данный препарат рекомендован европейским сообществом гастроэнтерологов для лечения водянистой диареи [7]. При проведении Кокрейновского обзора выяснено, что рацекадотрил уменьшает риск безуспешной регидратации, однако достоверных доказательств сокращения продолжительности диареи не получено [19]. В России данный препарат не разрешен для применения в педиатрической практике ввиду отсутствия детских форм [20].

Пробиотики

Некоторые штаммы пробиотиков могут снижать тяжесть течения симптомов гастроэнтерита и сокращать продолжительность диареи примерно на 1 сут, что было доказано при проведении Кокрейновского обзора 63 рандомизированных клинических исследований и квазиисследований, включавших 8014 детей и взрослых [21]. Однако существуют противоречивые доказательства эффективности назначения пробиотиков при гастроэнтерите вирусной этиологии, т.к. при проведении двух рандомизированных исследований, включавших 646 и 943 детей с острой диареей, получавших *Lactobacillus rhamnosus* GG, не отмечалось сокращения длительности диареи [22, 23]. Согласно консенсусу Всемирной ассоциации гастроэнтерологов и Европейским рекомендациям по применению пробиотиков, для купирования острой диареи показано применение только трех штаммов: *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Lactobacillus reuteri* и *Saccharomyces boulardii* [24]. Однако согласно обновленным рекомендациям Американской ассоциации гастроэнтерологов, у детей и взрослых с инфекционным гастроэнтеритом не рекомендуется назначение пробиотиков, т.к. при проведении многоцентровых рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований на территории США и Канады *Lactobacillus rhamnosus* и *Lactobacillus helveticus* не показали клинической эффективности [25].

Дисбиотики и пребиотики не рекомендуются к применению в качестве терапии острого гастроэнтерита [4, 7, 8].

Антибактериальная терапия

Рутинное применение антибактериальных препаратов неоправданно ввиду доминирования вирусной этиологии, возможного удлинения периода носительства некоторых бактериальных возбудителей [7]. Назначение противомикробных препаратов должно исходить из этиологии возбудителя. Например:

- при шигеллезе в качестве препарата первой линии рекомендован пероральный прием азитромицина [7];
- при сальмонеллезе антибактериальная терапия не должна использоваться ввиду отсутствия эффективности и удлинения периода носительства. Исключение составляют дети из групп риска по развитию бактериемии и внекишечных проявлений (новорожденные и дети младше 3 мес, иммунокомпрометированные, с асплинией и ахлоргидрией) [7];
- при кампилобактериозе препаратом выбора также является пероральный прием азитромицина [7].

В нашей стране в амбулаторной и стационарной практике часто используется препарат нифуроксазид, однако он не упоминается ни в одних клинических рекомендациях ведущих педиатрических и инфекционных организаций мирового уровня и развитых стран.

В 2016 г. при проведении открытого проспективного-го обсервационного исследования (без рандомизации и двойного ослепления) у взрослых (169 пациентов) было выявлено преимущество использования нифуроксазида по сравнению с терапией пробиотиками [26]. В дальнейшем необходимо проведение рандомизированных клинических исследований для оценки эффективности применения данного препарата, в том числе в детской популяции.

СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА

Вакцинация

Одним из ведущих возбудителей гастроэнтеритов у детей является ротавирус. У пациентов грудного возраста гастроэнтерит, вызванный данным возбудителем, может приводить к тяжелому обезвоживанию и протекать в тяжелой форме. Ввиду этой особенности была разработана живая пероральная пентавалентная вакцина, содержащая пять живых штаммов ротавируса. В Российской Федерации вакцина Ротатек не входит в национальный календарь прививок — в отличие от многих других стран Европы, Северной Америки и Азии [27]. Согласно исследованиям, вакцинация значительно снижает количество случаев острого ротавирусного гастроэнтерита и, как следствие, уменьшает частоту госпитализаций в стационары [28]. Курс вакцинации состоит из введения 3 доз, первая из которых должна быть введена не ранее 6 нед и не позднее 12 нед [29]. В 2019 г. в США опубликованы данные когортного исследования, включавшего 1 474 535 младенцев, вакцинированных или частично вакцинированных пентавалентной ротавирусной вакциной за период с 2001–2017 гг. Выявлено, что в группе детей, получивших полный курс вакцинации, заболеваемость сахарным диабетом 1-го типа снизилась на 33% по сравнению с невакцинированной группой [30], похожие результаты были получены австралийскими исследователями [31]. В настоящее время высказываются предположения об этиологической роли ротавируса в патогенезе развития сахарного диабета 1-го типа [32]. Этот вопрос требует дальнейшего изучения, в том числе, в российской популяции.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCE

1. *Causes of death in children under 5, World, 2017*. Our World in Data. Available online: <https://ourworldindata.org/grapher/causes-of-death-in-children-under-5>. Accessed on October 21, 2020.
2. *Diarrhoea*. October, 2019. UNICEF Data: Monitoring the situation of children and women. Available online: <https://data.unicef.org/topic/child-health/diarrhoeal-disease>. Accessed on October 21, 2020.
3. King CK, Glass R, Bresee JS, et al. Managing acute gastroenteritis among children: oral rehydration, maintenance, and nutritional therapy. *MMWR Recomm Rep*. 2003;52(RR-16):1–16.
4. Elliott EJ. Acute gastroenteritis in children. *BMJ*. 2007;334(7583):35–40. doi: 10.1136/bmj.39036.406169.80.
5. Granado-Villar D, Cunill-De Sautu B, Granados A. Acute Gastroenteritis. *Pediatr Rev* 2012;33(11):487–495. doi: 10.1542/pir.33-11-487.
6. Молочкова О.В., Ковалев О.Б., Россина А.Л. и др. Клинико-этиологическая характеристика оги у госпитализированных детей города Москвы в 2015–2017 гг. // *Детские инфекции*. — 2018. — Т. 17. — № 3. — С. 27–33. [Molochkova OV, Kovalev OB, Rossina AL, et al. Clinico-etiological characteristics of acute intestinal infections in hospitalized children of Moscow in 2015–2017. *Detskie Infektsii = Children Infections*. 2018;17(3):27–33. (In Russ).] doi: 10.2627/2072-8107-2018-17-3-27-33.
7. Guarino A, Ashkenazi S, Gendrel D, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition; European

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема острого гастроэнтерита остается актуальной для педиатрии. Врач амбулаторной практики, как и педиатр стационара, часто встречаются с данной патологией. К сожалению, не каждый педиатр соблюдает принципы рациональной и доказательной фармакотерапии, что ведет к увеличению частоты необоснованных катетеризаций и удлинению периода нахождения в стационаре, а это, в свою очередь, повышает количество необоснованных госпитализаций, уменьшает экономическую рентабельность и приводит к развитию боязни лечебных учреждений у детей. Часто мы забываем, что каждый лишний укол — это боль для ребенка. Развитие знаний о современных подходах к терапии частых патологических состояний, включая острый гастроэнтерит, позволит нам минимизировать негативное психологическое воздействие на детей и, в результате, улучшить качество лечения и комплаентность наших пациентов, этой цели посвящена и данная статья. Необходимо дальнейшее проведение качественных рандомизированных клинических исследований часто используемых препаратов для оценки их эффективности и безопасности. В том числе следует придерживаться принципа минимизации назначения препаратов — для терапии не только острого гастроэнтерита, но и других распространенных, часто самостоятельно купирующийся патологий в педиатрии.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

CONFLICT OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

А.А. Иванов

<https://orcid.org/0000-0002-6137-6138>

- Society for Pediatric Infectious Diseases. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: update 2014. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;59(1):132–152. doi: 10.1097/MPG.0000000000000375.
8. *Оказание стационарной помощи детям: руководство по ведению наиболее распространенных болезней детского возраста*. — 2-е изд. — Всемирная организация здравоохранения; 2014. [Pocket book of hospital care for children: guidelines for the management of common childhood illnesses. 2nd ed. World Health Organization; 2014. (In Russ).] Доступно по: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/81170/9789244548370_rus.pdf. Ссылка активна на 01.10.2020.
9. Schnadower D, Tarr PI, Gorelick MH, et al. Validation of the modified Vesikari score in children with gastroenteritis in 5 US emergency departments. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013;57(4):514–519. doi: 10.1097/MPG.0b013e31829ae5a3.
10. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 10 мая 2017 г. № 203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи» [Prikaz Ministerstva zdravookhraneniya RF ot 10 maya 2017 g. № 203n "Ob utverzhenii kriteriev ocenki kachestva medicinskoj pomoshchi". (In Russ).]
11. Fonseca BK, Holdgate A, Craig JC. Enteral vs intravenous rehydration therapy for children with gastroenteritis: a meta-

analysis of randomized controlled trials. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2004;158(5):483–490. doi: 10.1001/archpedi.158.5.483.

12. Nager AL, Wang VJ. Comparison of nasogastric and intravenous methods of rehydration in pediatric patients with acute dehydration. *Pediatrics.* 2002;109(4):566–572. doi: 10.1542/peds.109.4.566.

13. Freedman SB, Willan AR, Boutis K, Schuh S. Effect of Dilute Apple Juice and Preferred Fluids vs Electrolyte Maintenance Solution on Treatment Failure Among Children With Mild Gastroenteritis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2016;315(18):1966–1974. doi: 10.1001/jama.2016.5352.

14. Niño-Serna LF, Acosta-Reyes J, Veroniki A-A, Florez ID. Antiemetics in Children With Acute Gastroenteritis: A Meta-analysis. *Pediatrics.* 2020;145(4):e20193260. doi: 10.1542/peds.2019-3260.

15. Restrictions on the use of domperidone-containing medicines. European Medicines Agency; 2014. Available online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/domperidone-article-31-referral-restrictions-use-domperidone-containing-medicines_en.pdf. Accessed on October 1, 2020.

16. U.S. Food and Drug Administration. *How to Request Domperidone for Expanded Access Use.* Marth 08, 2020. Available online: <https://www.fda.gov/drugs/investigational-new-drug-ind-application/how-request-domperidone-expanded-access-use#:~:text=Domperidone%20is%20not%20currently%20a,domperidone%2Dcontaining%20products%20is%20illegal>. Accessed October 1, 2020.

17. Лечение диареи: учебное пособие для врачей и других категорий медработников старшего звена. — Всемирная организация здравоохранения; 2005. — 44 с. [The treatment of diarrhoea: a manual for physicians and other senior health workers. World Health Organization; 2005. 44 p. (In Russ).] Доступно по: https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0007/130696/9244593181R.pdf. Ссылка активна на 01.10.2020.

18. Pérez-Gaxiola G, Cuello-García CA, Florez ID, Pérez-Pico VM. Smectite for acute infectious diarrhoea in children. *Cochrane Database Sys Rev.* 2018;4(4):CD011526. doi: 10.1002/14651858.CD011526.pub2.

19. Liang Y, Zhang L, Zeng L, et al. Racecadotril for acute diarrhoea in children. *Cochrane Database Sys Rev.* 2019;12(12):CD009359. doi: 10.1002/14651858.CD009359.pub2.

20. Racecadotril (Рацекадотрил): инструкция лекарственного средства // VIDAL: справочник лекарственных средств. [Racecadotril (Ratsekadotril): instruktsiya lekarstvennogo sredstva. VIDAL: spravochnik lekarstvennykh sredstv. (In Russ).] Доступно по: <https://www.vidal.ru/drugs/molecule/2431>. Ссылка активна на 01.10.2020.

21. Allen SJ, Martinez EG, Gregorio GV, Dans LF. Probiotics for treating acute infectious diarrhoea. *Cochrane Database Sys Rev.* 2010;11(11):CD003048. doi: 10.1002/14651858.CD003048.pub3.

22. Basu S, Chatterjee M, Ganguly S, Chandra PK. Efficacy of Lactobacillus rhamnosus GG in acute watery diarrhoea of Indian children: a randomised controlled trial. *J Paediatr Child Health.* 2007;43(12):837–842. doi: 10.1111/j.1440-1754.2007.01201.x.

23. Schnadower D, Tarr PI, Casper TC, et al. Lactobacillus rhamnosus GG versus Placebo for Acute Gastroenteritis in Children. *N Engl J Med.* 2018;379(21):2002–2014. doi: 10.1056/NEJMoa1802598.

24. Probiotics and prebiotics. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines; 2014. Available online: <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/probiotics-and-prebiotics-english-2017.pdf>. Accessed on September 20, 2020.

25. Su GL, Ko CW, Bercik P, et al. AGA Clinical Practice Guidelines on the Role of Probiotics in the Management of Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology.* 2020;159(2):697–705. doi: 10.1053/j.gastro.2020.05.059.

26. Begovic B, Ahmedtagic S, Calkic L, et al. Open Clinical Trial on Using Nifuroxazide Compared to Probiotics in Treating Acute Diarrhoeas in Adults. *Mater Sociomed.* 2016;28(6):454–458. doi: 10.5455/msm.2016.28.454-458.

27. Приказ Минздрава России от 21 марта 2014 г. N 125н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям» (в ред. Приказов Минздрава России от 16.06.2016 N 370н, от 13.04.2017 N 175н, от 19.02.2019 N 69н). [Prikaz Minzdrava Rossii ot 21 marta 2014 g. N 125n “Ob utverzhdenii natsional’nogo kalendarya profilakticheskikh privivok i kalendarya profilakticheskikh privivok po epidemicheskim pokazaniyam” (v red. Prikazov Minzdrava Rossii ot 16.06.2016 N 370n, ot 13.04.2017 N 175n, ot 19.02.2019 N 69n). (In Russ).]

28. Jonesteller CL, Burnett E, Yen C, et al. Effectiveness of Rotavirus Vaccination: A Systematic Review of the First Decade of Global Postlicensure Data, 2006–2016. *Clin Infect Dis.* 2017;65(5):840–850. doi: 10.1093/cid/cix369.

29. Ротатек® (Rotateq): инструкция лекарственного средства // VIDAL: справочник лекарственных средств [Rotatek® (Rotateq): instruktsiya lekarstvennogo sredstva // VIDAL: spravochnik lekarstvennykh sredstv. (In Russ).] Доступно по: https://www.vidal.ru/drugs/rotateq__38534. Ссылка активна на 01.10.2020.

30. Rogers MAM, Basu T, Kim C. Lower Incidence Rate of Type 1 Diabetes after Receipt of the Rotavirus Vaccine in the United States, 2001–2017. *Sci Rep.* 2019;9(1):7727. doi: 10.1038/s41598-019-44193-4.

31. Perrett KP, Jachno K, Nolan TM, Harrison LC. Association of Rotavirus Vaccination With the Incidence of Type 1 Diabetes in Children. *JAMA Pediatr.* 2019;173(3):280–282. doi: 10.1001/jamapediatrics.2018.4578.

32. Harrison LC, Perrett KP, Jachno K, et al. Does rotavirus turn on type 1 diabetes? *PLoS Pathog.* 2019;15(10):e1007965. doi: 10.1371/journal.ppat.1007965.

Статья поступила: 03.10.2020, принята к печати: 23.10.2020
The article was submitted 03.10.2020, accepted for publication 23.10.2020

С.Г. Губанова, Л.С. Намазова-Баранова, А.В. Пашков, И.В. Зеленкова, В.А. Ганковский

НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, Москва, Российская Федерация

Современные диагностические исследования в ринологии: необходимое и достаточное

Автор, ответственный за переписку:

Губанова Светлана Геннадьевна, кандидат медицинских наук, врач-оториноларинголог дневного стационара оториноларингологического и сурдологического профиля НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН

Адрес: 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, стр. 1, **тел.:** +7 (499) 137-01-97, **e-mail:** svetlanagub@gmail.com

В статье представлен обзор наиболее современных методов диагностики заболеваний полости носа, околоносовых пазух и носоглотки; обоснована целесообразность назначения дополнительных обследований при различной патологии. Обсуждаются методы лабораторной диагностики и способы забора материала для микробиологической верификации возбудителей заболеваний. Описаны методы функциональной диагностики нарушений носового дыхания.

Ключевые слова: ринология, носовое дыхание, эндоскопия, обоняние, ринометрия, дети

Для цитирования: Губанова С.Г., Намазова-Баранова Л.С., Пашков А.В., Зеленкова И.В., Ганковский В.А. Современные диагностические исследования в ринологии: необходимое и достаточное. *Педиатрическая фармакология*. 2020;17(5):450–454. doi: 10.15690/pf.v17i5.2183.

ВВЕДЕНИЕ

Точный диагноз в ринологии основывается на данных анамнеза, осмотра и на дополнительных обследованиях. На сегодняшний день существует множество разновидностей обследований для уточнения диагноза. Необходимость назначения каждого из них зависит от состояния пациента. Некоторые виды обследований уже устарели и не востребовааны, другие нужны в определенных клинических ситуациях; также есть обследования, которые требуются в клинических исследованиях.

Необходимо отметить, что некоторые заболевания манифестируют симптомами воспаления верхних дыхательных путей. Это не только острые респираторные инфекции, но и тяжелые системные патологические состояния — такие, например, как гранулематоз или васкулит. Поэтому чем раньше будет поставлен точный диагноз, тем выше шансы пациента на успех терапии основного заболевания. Иногда жалобы и выявленные при осмотре симптомы настолько скудны, что верный диагноз и выбор лечения напрямую зависят от дополнительных методов обследования. Также с помощью специальных методик возможно оценить

симптомы, которые напрямую не связаны с состоянием носового дыхания, но могут свидетельствовать в пользу других патологий, в частности нейродегенеративного состояния (например, снижение обоняния при болезни Альцгеймера). Наконец, на сегодняшний момент существуют объективные методы оценки эффективности хирургического вмешательства, что может быть важно для оценки качества оказанной медицинской помощи.

В последние годы отмечается значительный прогресс в разработке методов функциональной диагностики нарушений носового дыхания. Для анализа и объективизации дыхательной функции носа были предложены новые методы, позволяющие более полно понять функции носа, особенно при комбинированном использовании этих методов [1].

Учитывая важность различных методов обследования в уточнении диагноза, следует помнить, что не все известные на данном этапе развития ринологии методики необходимы каждому из пациентов. Тем не менее, как оториноларингологи, так и врачи других специальностей должны знать и применять на практике современные диагностические возможности при обследовании пациентов.

Svetlana G. Gubanova, Leyla S. Namazova-Baranova, Aleksandr V. Pashkov,
Irina V. Zelenkova, Victor A. Gankovsky

Research Institute of Pediatrics and Children's Health in «Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences», Moscow, Russian Federation

Modern Diagnostic Studies in Rhinology: Necessary and Sufficient

The article provides the overview of the most modern diagnostics methods for diseases of the nasal cavity, paranasal sinuses and nasopharynx. The advisability of additional examinations for various pathologies has been provided. Methods of laboratory diagnostics and methods of material sampling for microbiological verification of pathogens are discussed. Methods of functional diagnostics of nasal breathing disorders are described.

Keywords: rhinology, nasal breathing, endoscopy, sense of smell, rhinometry, children

For citation: Gubanova Svetlana G., Namazova-Baranova Leyla S., Pashkov Aleksandr V., Zelenkova Irina V., Gankovsky Victor A. Modern Diagnostic Studies in Rhinology: Necessary and Sufficient. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric Pharmacology*. 2020;17(5):450–454. doi: 10.15690/pf.v17i5.2183.

КЛИНИЧЕСКИЙ ОСМОТР

Как и при любой другой патологии, обследование пациента с заболеванием верхних дыхательных путей начинается со сбора анамнеза.

Затруднение носового дыхания и заложенность носа являются наиболее распространенными ринологическими симптомами, о которых сообщают до 80% пациентов. Выделения из носа (ринорея) — вторая по частоте жалоба, при этом многие пациенты описывают так называемый «постназальный синдром» (ощущение стекания слизи из носа в глотку). Выделения из носа могут быть прозрачными и водянистыми, как это обычно наблюдается при рините, хотя односторонняя водянистая ринорея должна вызывать подозрение на ликворею.

Давление или боль в области лица могут быть связаны с риносинуситом, особенно с обострениями хронической патологии околоносовых пазух, больше характерной для взрослых, чем для детей. Но причиной так называемых «синусовых головных болей» не всегда является гнойный процесс в околоносовых пазухах [2]. Например, боль в области лица и пульсирующий характер головной боли, а также светобоязнь нехарактерны для риносинусита [2].

Изменение обоняния может быть описано как снижение (гипосмия) или полное отсутствие (аносмия). Сопутствующая заложенность носа может указывать на кондуктивную потерю, например, при полипах носа, но необходимо учитывать также предшествующую черепно-мозговую травму, инфекцию и патологические неврологические состояния. Нарушения обоняния могут быть идиопатическими, но патология полости носа обязательно должна быть исключена в первую очередь. Гипосмия характерна для хронического риносинусита, но редко встречается при рините [3, 4].

Заложенность носа, чихание и выделения из носа часто являются признаком аллергического ринита. Важно выявить частоту и продолжительность симптомов аллергического ринита и их влияние на повседневную жизнь, поскольку это позволяет классифицировать диагноз как интермиттирующий или персистирующий аллергический ринит и определить тяжесть течения болезни (легкое, средней тяжести или тяжелое течение) в соответствии с рекомендациями ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) [5].

Для каждой конкретной нозологии требуется определенный набор исследований для подтверждения точного диагноза. Так, например, согласно Европейскому позиционному документу по риносинуситу и полипам носа (EPOS 2020), диагноз риносинусита определяется на основе клинических симптомов, эндоскопических признаков и/или данных компьютерной томографии (КТ) [6]. К симптомам риносинусита относятся:

- заложенность носа;
- выделения из носа;
- боль/давление в области проекции околоносовых пазух;
- снижение или потеря обоняния.

Для предварительного диагноза достаточно выявить два или более симптома. Острый риносинусит определяется как состояние, сопровождающееся симптомами в течение менее 12 нед, в то время как хронический риносинусит сохраняется более 12 нед. Таким образом, собрав только анамнез, можно с уверенностью предположить диагноз «риносинусит». Дополнительные методы обследования подтверждают точный диагноз.

Тщательное обследование головы и шеи считается «золотым стандартом» для всех пациентов с жалобами

на нарушение носового дыхания. При осмотре важно оценить следующие симптомы:

- затруднение носового дыхания (дыхание ртом);
- динамический коллапс боковых стенок носа;
- деформации наружного носа, которые могут вызвать функциональные и/или косметические проблемы.

Передняя риноскопия позволяет оценить передние отделы носовой полости в целом, передние отделы носовой перегородки, передние концы нижних и средних носовых раковин. Деформация передней части носовой перегородки с большей вероятностью связана с заложенностью носа и затруднением носового дыхания, чем искривление перегородки в задних отделах [7]. Крупные носовые полипы легко визуализируются при передней риноскопии. Как было показано в более ранних исследованиях, диагностическая точность передней риноскопии при хроническом риносинусите в сочетании с анамнезом составляет от 66 до 77% [8]. Тем не менее, принято считать, что передняя риноскопия полезна, но во многих случаях не является окончательной диагностической методикой.

Эндоскопия позволяет проводить более всестороннее исследование полости носа, среднего носового хода, сфеноэтроидального кармана и постназального пространства и на современном этапе является неотъемлемой частью ринологического обследования [9]. Также эндоскопия может использоваться для оценки реакции как на медицинское, так и на хирургическое лечение и позволяет фото/видеодокументировать выявленные изменения. Эндоскопия повышает диагностическую точность по сравнению с только передней риноскопией до 85% [7, 9]. В нескольких исследованиях сообщается о диагностической специфичности эндоскопии до 95% [9]. В педиатрической практике эндоскопия является самым безопасным и информативным инструментом диагностики патологии носоглотки. На данный момент эндоскопия практически вытеснила рентгенографию носоглотки как метод диагностики у детей.

Задняя риноскопия, пальцевое исследование носоглотки и диафаноскопия на современном этапе развития ринологических исследований не используются, так как заменены эндоскопией и лучевыми методами визуализации.

Таким образом, тщательный анамнез следует использовать в сочетании с полным ринологическим осмотром, в котором эндоскопия является наиболее важной частью. Это позволяет применять системный подход как для дифференциальной диагностики, так и в обсуждении необходимости дальнейших исследований и планировании соответствующего ведения пациента в каждом конкретном случае.

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

Большинство пациентов с заболеваниями полости носа и околоносовых пазух не нуждаются в дополнительных методах лабораторной диагностики, так как для оценки клинической картины патологического состояния достаточно осмотра, эндоскопии и визуализации. Тем не менее при некоторых состояниях лабораторные исследования очень полезны. Например, у пациентов с диагнозом «гранулематоз с полиангиитом» (гранулематоз Вегенера) отмечаются частые носовые кровотечения, образование корок, затрудняющее носовое дыхание, и в некоторых случаях — перфорации перегородки носа. Такие клинические проявления иногда бывают первыми симптомами этого системного заболевания. В данной ситуации требуется подтверждение диагноза не только посредством биопсии (что в ряде случаев

бывает недостаточным), но и по результатам лабораторных методов диагностики. В частности, определение уровня антинейтрофильных цитоплазматических антител (ANCA) подтверждает диагноз и отражает степень тяжести заболевания [10]. Сочетание клинических признаков, положительной серологической диагностики, некротического васкулита и гранулематозного воспаления при биопсии подтверждает точный диагноз.

МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Забор материала из полости носа и околоносовых пазух для микробиологического исследования является общепризнанной практикой. В течение длительного времени «золотым стандартом» забора материала для микробиологического исследования при риносинусите являлась пункция верхнечелюстной пазухи. Аспират, полученный таким образом, являлся наиболее диагностически значимым микробиологическим материалом при риносинусите. Но несмотря на свои преимущества, метод забора материала остается инвазивной процедурой, связанной с местной травмой ткани, дискомфортом и возможным риском осложнений. Кроме того, отделяемое из верхнечелюстной пазухи не предоставляет информации о микробиологии других пазух. Многочисленные сравнительные исследования продемонстрировали высокую степень согласованности между забором материала для культивирования возбудителей из верхнечелюстной пазухи путем аспирации отделяемого при пункции и мазками из среднего носового хода под эндоскопическим контролем [11]. По этим причинам микробиологическое исследование аспиратов из верхнечелюстных пазух в последнее время теряет популярность. При остром рините и остром риносинусите оценка микробиологического профиля возбудителя не требуется, так как терапия назначается эмпирически, причем во многих случаях без применения антибактериальных средств. В случае если эмпирическое противомикробное лечение неэффективно, следует назначать дополнительные диагностические процедуры, включая микробиологическое исследование возбудителя. Роль микробной флоры при хроническом риносинусите остается неясной. На данный момент дискутируется проблема назначения антибактериальной терапии в соответствии с чувствительностью возбудителя. Считается, что такая терапия будет эффективна в купировании симптомов обострения хронического риносинусита, но в отдаленной перспективе на результаты лечения не повлияет.

ИССЛЕДОВАНИЕ ОБОНЯНИЯ

Для оценки некоторых органов чувств достаточно спросить пациента о наличии дисфункции. Несколько исследований показали, что подобный скрининговый опрос не отражает состояния обоняния [12], а это означает, что нарушенное обоняние может быть совершенно незамеченным пациентом и врачом, если объективно не исследовано [3,12]. Даже у пациентов, заявляющих, что они имеют обонятельные нарушения, степень дисфункции постоянно недооценивается [13]. Обонятельная функция учитывается при участии пациента в каком-либо клиническом исследовании, а также оценивается как один из показателей успеха хирургического вмешательства или консервативного лечения. Методы исследования обоняния делятся на субъективные и объективные. В свою очередь, субъективные методы исследования подразделяются на три категории:

- обонятельная идентификация;
- обонятельная дискриминация;
- ретроназальное обонятельное тестирование.

Тестирование обонятельной функции у детей является более сложной задачей, так как они не всегда могут быть достаточно знакомы с запахами или просто не имеют терпения, чтобы выполнить полный взрослый тест. Некоторые идентификационные тесты недавно были утверждены в странах Западной Европы для использования у детей в возрасте после 5 лет [14].

Объективное обонятельное тестирование базируется на регистрации вызванных биоэлектрических потенциалов мозга в ответ на обонятельное раздражение. Впервые оно было описано более 30 лет назад Г. Кобалом и его коллегами [15] и может рассматриваться как зарегистрированный клинический инструмент, который больше не ограничивается только клиническими исследованиями. Учитывая длительность и высокую стоимость методики, объективное обонятельное тестирование используется только в некоторых клиниках и в основном зарезервировано для страховых случаев.

ЛУЧЕВЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ

Лучевая диагностика точно визуализирует те области, которые недоступны оценке при рутинном осмотре, и используется для обеспечения точной оценки анатомии, подтверждения клинических симптомов, результатов эндоскопических исследований, способствует объективной оценке патологии с точки зрения как диагностики, так и степени тяжести заболевания [16]. Однако то, как и когда выполняется сканирование, влияет на результаты обследования.

Стандартные рентгенологические исследования околоносовых пазух в затылочной-подбородочной проекции (проекция Уотера) и затылочной-лобной проекции (проекция Калдвелла) все еще рутинно используются, особенно в случае острого воспаления и для диагностики переломов лицевого скелета. Но в последнее время значимость рентгенографии в ринологии снижается из-за эффекта наложения исследуемых структур и появления других, более точных, методов лучевой визуализации. На данный момент развития современной ринологии использование рентгенографии и ультразвуковых методов обследования в качестве методов визуализации не рекомендуется [17] ввиду низкой информативности.

Компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) являются одними из наиболее важных диагностических инструментов. Если точный диагноз невозможен на основании данных КТ или МРТ, то как минимум предоставляется дифференциальный диагноз. Кроме того, МРТ позволяет охарактеризовать мягкие ткани.

Предоперационная КТ является обязательной для операции на околоносовых пазухах в большинстве стран и должна быть доступна для хирурга в операционной. Это стало стандартом медицинской помощи с появлением эндоскопической хирургии пазух носа [18]. Помимо диагностики, визуализация также играет важную роль в последующем наблюдении для мониторинга рецидива заболевания.

Технологии и возможности обработки компьютерных исследований продолжают развиваться и совершенствоваться. При обследовании возникает необходимость применять не только высокоинформативные, но и безопасные методы исследования, особенно при обследовании детей. Предпринимаются попытки уменьшить дозу лучевой нагрузки, сократить время сканирования и использовать методы постобработки, сохраняя при этом качество изображения [19]. Одним из примеров такого исследования является конусно-лучевая КТ. Традиционно этот метод визуализации используется

в стоматологии, но в последнее время конусно-лучевая КТ применяется в ринологии для получения изображений с высоким разрешением. Еще одним преимуществом конусно-лучевой КТ является возможность построения 3D-изображений. Недостатками конусно-лучевой КТ считаются более длительное время сканирования, вероятность движения пациента и отсутствие дифференциации мягких тканей.

MPT используется для визуализации мягких тканей у больных с осложненным течением воспалительных заболеваний околоносовых пазух и является методом выбора у пациентов с подозрением на новообразование. При аносмии/гипосмии посредством MPT визуализируется обонятельный путь, измеряется размер обонятельных луковиц и исключается внутричерепная причина нарушения обоняния. Есть некоторые противопоказания к проведению MPT, такие как наличие кардиостимулятора, клипированной аневризмы, некоторых кохлеарных имплантатов и протезов.

ОБЪЕКТИВНЫЕ МЕТОДЫ ИНСТРУМЕНТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ОБСТРУКЦИИ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

Носовая обструкция является распространенной жалобой при многих заболеваниях носа и влияет на качество жизни, поэтому ее объективное измерение очень важно [20]. В нижних дыхательных путях симптомы оцениваются и отслеживаются с помощью функциональных тестов легких. Многие авторы считают, что аналогичным образом оценка носовой обструкции с помощью объективных методов должна стать частью рутинного клинического тестирования [21]. С функциональной точки зрения требуется точная диагностика степени и локализации стеноза, вызывающего обструкцию носовых дыхательных путей, и разграничение «физиологического» и «патологического» искривления носовой перегородки.

Объективные измерения, такие как акустическая ринометрия, ринорезистометрия и риноманометрия, являются наиболее часто используемыми методами, демонстрирующими хорошую корреляцию друг с другом [22]. Результаты этих исследований помогают в диагностике нарушения носового дыхания, а также в мониторинге реакции на лечение — как медикаментозное, так и хирургическое.

Акустическая ринометрия является легкой в применении, неинвазивной и надежной техникой, хорошо воспринимаемой пациентами. Метод основывается на компьютерном анализе отражения звука от внутриносовых структур. Звуковые импульсы создаются и направляются в носовую полость с помощью носового адаптера. Геометрическая форма носовой полости создает специфическую картину отражений звука. Микрофон у ноздри записывает спектр отражаемых звуков. Специальная компьютерная программа рассчитывает площади поперечных сечений для различных расстояний от ноздри на основе амплитуды изменений звукового спектра. Данный метод позволяет получить объективную картину внутриносовой геометрии. Измерения проводятся до и после устранения заложенности путем орошения слизистой оболочки полости носа раствором деконгестанта. Доступность методики обеспечивает проведение этого исследования у детей [23, 24].

Техника измерения и схема обследования при ринорезистометрии аналогична риноманометрии. Ринорезистометрия не только объективно оценивает степень обструкции носовых ходов, но и дает началь-

ную информацию о причинах повышенного сопротивления, таких как, например, сужение воздушного канала, высокий уровень турбулентности, инспираторный коллапс носового клапана. В качестве параметра внутреннего ширины носа используется гидравлический диаметр. Этот параметр можно использовать для надежной и объективной оценки изменений отечности, например, при эндоназальных аллергопробах [25]. Физической основой риноманометрии является объективное синхронное измерение скорости потока воздуха и разницы давлений между внешним давлением до носовой кости и у заднего края полости носа (у хоан). Установлено, что носовое сопротивление уменьшается с возрастом и ниже для девочек, чем для мальчиков [26]. Основной целью риноманометрии на сегодняшний день является объективная оценка степени обструкции носовых ходов.

Риноманометрия имеет ряд преимуществ. Во-первых, при проведении исследования требуется минимальное сотрудничество пациента с врачом, поэтому риноманометрия может быть проведена у детей. Во-вторых, исследование безопасно и легко воспроизводимо, что важно при повторных измерениях.

Все три теста могут использоваться для объективной оценки заложенности носа, связанной с хроническим риносинуситом [27], аллергическим ринитом [28] или с деформацией носовой перегородки. Тестирование до и после устранения отечности слизистой оболочки полости носа дает возможность дифференцировать причины заложенности носа (отек слизистой оболочки или фиксированная структурная деформация) [29]. Это может быть полезно при выборе соответствующего хирургического вмешательства, а также при оценке результатов медикаментозной терапии или операции в полости носа [29, 30].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая ценность дополнительных методов обследования пациентов с различной патологией полости носа, околоносовых пазух и носоглотки, необходимо рационально подходить к их назначению. Это особенно важно в педиатрической практике. Рекомендуется использовать методы диагностики, обладающие следующими преимуществами:

- высокая информативность;
- безопасность;
- возможность документировать изменения, выявленные при обследовании.

Это позволяет поставить точный диагноз, назначить адекватную терапию или выбрать наиболее целесообразный метод и объем хирургического вмешательства. Наблюдение пациентов в катамнезе также требует внимательного подхода к назначению необходимых методов обследования.

Таким образом, использование современных диагностических инструментов при обследовании пациентов с заболеваниями полости носа, носоглотки и околоносовых пазух дает возможность выбора оптимальной тактики лечения, снижает риски осложнений и рецидива заболеваний, тем самым повышая уровень оказания медицинской помощи, открывает новые перспективы в исследовании ранее неизученных проблем.

ВКЛАД АВТОРОВ

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

Л.С. Намазова-Баранова — научное руководство, разработка дизайна исследования, проведение критического анализа материалов и формирование выводов, написание текста рукописи; А.В. Пашков — обзор и подбор публикаций по теме статьи; И.В. Зеленкова — обзор и подбор публикаций по теме статьи; В.А. Ганковский — обзор и подбор публикаций по теме статьи.

CONTRIBUTION OF AUTHORS

S.G. Gubanova — study design, critical analysis of materials and conclusion generation, writing of the manuscript; L.S. Namazova-Baranova — scientific advising, study design, critical analysis of materials and conclusion generation, writing of the manuscript; A.V. Pashkov — review and selection of publications on the topic of the article; I.V. Zelenkova — review and selection of publications on the topic of the article; V.A. Gankovsky — review and selection of publications on the topic of the article.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCE

- Gruetzmacher S, Lang C, Mlynski G. The combination of acoustic rhinometry, rhinostometry and flow simulation in noses before and after turbinate surgery: a model study. *ORL J Otolaryngol Relat Spec.* 2003;65(6):341–347. doi: 10.1159/000076052.
- Jones NS. The prevalence of facial pain and purulent sinusitis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2009;17(1):38–42. doi: 10.1097/M00.0b013e32831b9e45.
- Philpott C, Wolstenholme C, Goodenough P, et al. Comparison of Subjective Perception with Objective Measurement of Olfaction. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006;134(3):488–490. doi: 10.1016/j.otohns.2005.10.041.
- Hsueh WD, Conley DB, Kim H, et al. Identifying clinical symptoms for improving the symptomatic diagnosis of chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2013;3(4):307–314. doi: 10.1002/alr.21106.
- Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108(5 Suppl):S147–S334. doi: 10.1067/mai.2001.118891.
- Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. *Rhinology.* 2012;58(Suppl S29):1–464. doi: 10.4193/Rhin20.600.
- Bhattacharyya N, Lee LN. Evaluating the diagnosis of chronic rhinosinusitis based on clinical guidelines and endoscopy. *Otolaryngol Neck Surg.* 2010;143(1):147–151. doi: 10.1016/j.otohns.2010.04.012.
- Hughes RG, Jones NS. The role of nasal endoscopy in outpatient management. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 1998;23(3):224–226. doi: 10.1046/j.1365-2273.1998.00131.x.
- Shargorodsky J, Bhattacharyya N. What is the role of nasal endoscopy in the diagnosis of chronic rhinosinusitis? *Laryngoscope.* 2013;123(1):4–6. doi: 10.1002/lary.23385.
- Greco A, Marinelli C, Fusconi M, et al. Clinic manifestations in granulomatosis with polyangiitis. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2016;29(2):151–159. doi: 10.1177/0394632015617063.
- Dubin MG, Ebert CS, Coffey CS, et al. Concordance of middle meatal swab and maxillary sinus aspirate in acute and chronic sinusitis: a meta-analysis. *Am J Rhinol.* 2005;19(5):462–470.
- Landis BN, Hummel T, Hugentobler M, et al. Ratings of overall olfactory function. *Chem Senses.* 2003;28(8):691–694. doi: 10.1093/chemse/bjg061.
- Haxel BR, Bertz-Duffy S, Fruth K, et al. Comparison of subjective olfaction ratings in patients with and without olfactory disorders. *J Laryngol Otol.* 2012;126(07):692–697. doi: 10.1017/S002221511200076X.
- Schriever VA, Agosin E, Altundag A, et al. Development of an International Odor Identification Test for Children: The Universal Sniff Test. *J Pediatr.* 2018;198:265–272.e3. doi: 10.1016/j.jpeds.2018.03.011.
- Kobal G. *Elektrophysiologische Untersuchungen des menschlichen Geruchssinns.* Thieme Verlag; 1981. pp. 1-161.
- Lund VJ, Stammberger H, Fokkens WJ et al. European position paper on the anatomical terminology of the internal nose and paranasal sinuses. *Rhinol Suppl.* 2014;24:1–34.
- Orlandi RR, Kingdom TT, Hwang PH, et al. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2016;6(Suppl 1):S22–S209. doi: 10.1002/alr.21695.
- Savy L, Lloyd G, Lund VJ, et al. Optimum imaging for inverted papilloma. *J Laryngol Otol.* 2000;114(11):891–893. doi: 10.1258/0022215001904284.
- Bulla S, Blanke P, Hassepass F, et al. Reducing the radiation dose for low-dose CT of the paranasal sinuses using iterative reconstruction: Feasibility and image quality. *Eur J Radiol.* 2012;81(9):2246–2250. doi: 10.1016/j.ejrad.2011.05.002.
- Valero A, Navarro A, del Cuvillo A, et al. Position Paper on Nasal Obstruction: Evaluation and Treatment. *J Invest Allergol Clin Immunol.* 2018;28(2):67–90. doi: 10.18176/jiaci.0232.
- Hopkins C, Hettige R, Soni-Jaiswal A, et al. Chronic Rhinosinusitis Outcome Measures (CHROME), developing a core outcome set for trials of interventions in chronic rhinosinusitis. *Rhinol J.* 2018;56(1):22–32. doi: 10.4193/Rhin17.247.
- Roithmann R, Cole P, Chapnik J, et al. Acoustic rhinometry, rhinomanometry, and the sensation of nasal patency: a correlative study. *J Otolaryngol.* 1994;23(6):454–458.
- Marques VC, Anselmo-Lima WT. Pre- and postoperative evaluation by acoustic rhinometry of children submitted to adenoidectomy or adenotonsillectomy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2004;68(3):311–316. doi: 10.1016/j.ijporl.2003.10.017.
- Liukkonen K, Virkkula P, Pitkanen A. Acoustic rhinometry in small children. *Rhinology.* 2006;44(2):160–163.
- Martins de Oliveira GM, Rizzo JA, Camargos PA, et al. Are measurements of peak nasal flow useful for evaluating nasal obstruction in patients with allergic rhinitis? *Rhinology.* 2015;53(2):160–166. doi: 10.4193/Rhin14.048.
- Laine-Alava MT, Murtolahti S, Crouse UK, et al. Upper airway resistance during growth: A longitudinal study of children from 8 to 17 years of age. *Angle Orthod.* 2016;86(4):610–616. doi: 10.2319/052715-359.1.
- Varvanskaya A, Lopatin A. Efficacy of long-term low-dose macrolide therapy in preventing early recurrence of nasal polyps after endoscopic sinus surgery. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2014;4(7):533–541. doi: 10.1002/alr.21318.
- de Souza Campos Fernandes S, Ribeiro de Andrade C, da Cunha Ibiapina C. Application of Peak Nasal Inspiratory Flow reference values in the treatment of allergic rhinitis. *Rhinology.* 2014;52(2):133–136. doi: 10.4193/Rhino13.158.
- Chin D, Marcellis G, Malek J, et al. Nasal peak inspiratory flow (NPIF) as a diagnostic tool for differentiating decongestable from structural nasal obstruction. *Rhinology.* 2014;52(2):116–121. doi: 10.4193/Rhin13.126.
- Fuller JC, Levesque PA, Lindsay RW. Functional septorhinoplasty in the pediatric and adolescent patient. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2018;111:97–102. doi: 10.1016/j.ijporl.2018.06.003.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

CONFLICT OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

С.Г. Губанова

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

Л.С. Намазова-Баранова

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

А.В. Пашков

<https://orcid.org/0000-0002-3197-2879>

И.В. Зеленкова

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

В.А. Ганковский

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

Н.Н. Мартынович¹, Ю.П. Съемщикова¹, Н.Ю. Руденко², В.М. Шинкарева², К.В. Егорычева²¹ Иркутский государственный медицинский университет, Иркутск, Российская Федерация² Иркутская государственная областная детская клиническая больница, Иркутск, Российская Федерация

Синдром Хантера: клинический случай ранней диагностики заболевания

Автор, ответственный за переписку:

Мартынович Наталья Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России

Адрес: 664003, Иркутск, ул. Красного восстания, 1, тел.: +7 (914) 875-58-61, e-mail: mn-07@bk.ru

Обоснование. Настоящий клинический случай орфанного заболевания интересен диагностикой в раннем возрасте, что крайне важно для проведения своевременной специфической терапии и соответствующего динамического наблюдения. **Описание клинического случая.** Диагностика мукополисахаридоза II типа (синдром Хантера) в возрасте 18 мес основывалась на характерных внешних проявлениях, рецидивирующем отите и поражении костно-суставной системы вне поражения других органов и декомпенсации состояния. Немаловажное значение для ранней диагностики имела информированность врачей о критериях болезни и алгоритме ее диагностики, а также доступность лабораторного подтверждения наследственного снижения активности лизосомного фермента идуронат-2-сульфатазы (I2S). Пациенту проведено молекулярно-генетическое исследование, выявлены мутации в гене IDS, кодирующем идуронат-2-сульфатазу. Начата заместительная ферментная терапия препаратом идурсульфазы согласно протоколу. На фоне проводимой терапии (4-й мес терапии оригинальным препаратом) состояние с улучшением в виде стабильного нервно-психического развития (без задержки), увеличения подвижности в крупных суставах, увеличения эластичности кожи, уменьшения гепатоспленомегалии и отсутствия тугоухости. **Заключение.** Своевременная диагностика мукополисахаридоза позволяет своевременно назначить ферментную заместительную терапию и значительно облегчить течение болезни, несмотря на тяжелый врожденный дефект метаболизма гликозаминогликанов.

Ключевые слова: клинический случай мукополисахаридоза, лизосомные болезни накопления, болезнь Хантера, врожденный дефект метаболизма гликозаминогликанов, идурсульфаз, идуронат-2-сульфатаза, ферментзаместительная терапия, дети раннего возраста

Для цитирования: Мартынович Н.Н., Съемщикова Ю.П., Руденко Н.Ю., Шинкарева В.М., Егорычева К.В. Синдром Хантера: клинический случай ранней диагностики заболевания. *Педиатрическая фармакология*. 2020;17(5):455–458. doi: 10.15690/pf.v17i5.2185.

455

ОБОСНОВАНИЕ

Орфанные заболевания во многих случаях трудны для диагностики, особенно в раннем возрасте [1, 2]. Вместе с тем заподозрить врожденные дефекты метаболизма, вовремя направить на этап лабораторной/генетической диагностики должен любой педиатр.

Настоящий клинический случай примечателен ранней диагностикой мукополисахаридоза, несмотря на отсутствие поражения нервной системы и мультиорганности поражений. Данный пример должен быть интересен врачам практического здравоохранения, особенно педиатрам и узким специалистам поликлинического звена.

Natalya N. Martynovich¹, Yulia P. Semshchikova¹, Natalya Yu. Rudenko², Vera M. Shinkareva², Kristina V. Egorycheva²¹ Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russian Federation² Irkutsk State Regional Children's Clinical Hospital, Irkutsk, Russian Federation

Hunter Syndrome: Clinical Case of Early Diagnostics

Background. This clinical case of orphan disease can be interesting for its early diagnostics which is essential for timely specific therapy and sufficient dynamic observation. **Clinical case description.** Mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome) diagnosis at the age of 12 months was based on common external manifestations, recurrent otitis and isolated osteoarticular system lesions without any other systems decompensations. The awareness of doctors about the disease criteria and its diagnostics algorithm, as well as the availability of laboratory testing on lysosomal enzyme iduronate-2-sulfatase (I2S) activity are crucial for early diagnosis. The patient has undergone molecular genetic testing: mutations in the IDS gene encoding iduronate-2-sulfatase were revealed. The enzyme replacement therapy with idursulfase according to the protocol has been started. Patient's condition has improved on the therapy (after 4 months of the therapy): stable neuropsychic development (no delay), increased large joints flexibility, reduced hepatosplenomegaly, and no hearing loss. **Conclusion.** Timely diagnostics of mucopolysaccharidosis allows to start enzyme replacement therapy early and significantly ease the disease course despite the severe congenital defect in the glycosaminoglycans metabolism.

Keywords: clinical case of mucopolysaccharidosis, lysosomal storage diseases, Hunter syndrome, congenital defect of glycosaminoglycans metabolism, idursulfase, iduronate-2-sulfatase, enzyme replacement therapy, infants

For citation: Martynovich Natalya N., Semshchikova Yulia P., Rudenko Natalya Yu., Shinkareva Vera M., Egorycheva Kristina V. Hunter Syndrome: Clinical Case of Early Diagnostics. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2020;17(5):455–458. doi: 10.15690/pf.v17i5.2185.

Рис. 1. Фото пациента Ф. до терапии, 20 мес

Fig. 1. Patient F. photo before therapy, 20 months



КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

О пациенте

Пациент Ф. (рис. 1), 18 мес (дата рождения — 17.05.2018), поступил в отделение педиатрии с жалобами на затруднение носового дыхания, храпящее дыхание, деформацию костей черепа, рецидивирующие отиты.

Anamnesis vitae. Ребенок родился от 3-й беременности, 2-х родов. Первая беременность — замершая в сроке 12 нед, вторая в 2009 г. — рождение здоровой девочки путем оперативных родов; в настоящую беременность мать перенесла ОРВИ в 26 нед (неосложненное течение, симптоматическое лечение), в 32 нед определен по ультразвуковому исследованию узел на пуповине, в 33 нед беременности — фетоплацентарная недостаточность 16 степени, госпитализирована для наблюдения и консервативной коррекции.

Настоящие роды в 36 нед путем кесарева сечения в связи с внутриутробной гипоксией плода. Масса тела при рождении — 2320 г, длина тела — 46 см. Закричал сразу, оценка по APGAR — 6/7 баллов. После родов находился на искусственной вентиляции легких в течение 3 дней, выписан из родильного дома на 12-е сут. Вакцинация согласно национальному календарю профилактический прививок с 1 мес, затем по индивидуальному графику; естественное вскармливание — в течение 1 мес жизни, в связи с недостаточным набором массы переведен на смешанное вскармливание до 1,5 мес жизни, после чего ребенок отказался от груди и переведен на искусственное вскармливание адаптированными смесями.

Нервно-психическое развитие: голову держит с 1,5 мес, ползает с 7 мес, сидит с 9 мес. Говорит отдельные слова, речь понимает, контактен, эмоционально активен.

Первые зубы появились в 12 мес, с дисплазией эмали.

Из перенесенных заболеваний: в 9 мес жизни — ветряная оспа, неосложненное типичное течение. В возрасте 1 года выставлен диагноз — рахит, витамин D-резистентный (?), период костных изменений.

Этническая принадлежность — русский.

Anamnesis morbi. Аудиологический скрининг в родильном доме — отрицательный, в связи с чем наблюдался сурдологом, а с 8 мес до настоящего времени — ЛОР-врачом по поводу рецидивирующего экссудативного отита. Отмечалось стридорозное дыхание в возрасте 2–3 мес. К 11 мес появилось храпящее дыхание и затруднение носового дыхания, установлено наличие аденоидов 2 степени. В возрасте 1 год 3 мес осмотрен сурдологом, выставлен диагноз: 2-сторонняя тугоухость, неуточненная. При повторной консультации сурдолога и ЛОР-врача констатированы 2-сторонний экссудативный средний отит, аденоиды 2 степени. В возрасте 1 год 7 мес ЛОР-врач Консультативно-диагностического центра Иркутской государственной областной детской клинической больницы рекомендовал консультацию генетика, в связи с частыми ЛОР-инфекциями, подозрением на тугоухость, особенностями фенотипа.

В возрасте 1 год 8 мес (январь 2020 г.) мальчик был осмотрен генетиком и выставлен предварительный диагноз: Задержка физического развития. Возможна семейная форма низкорослости (рост матери 142 см, роста отца 182 см.) Мукополисахаридоз(?), дано направление на исследование крови и мочи в Медико-генетический научный центр г. Москва.

Физикальная диагностика

Масса тела — 12,8 кг, длина тела — 84 см, ИМТ — 17,6 кг/м²; физическое развитие — выше среднего, дисгармоничное. Нервно-психическое развитие соответствует возрасту. Состояние ребенка тяжелое по основному заболеванию, самочувствие не страдает. Телосложение правильное, конституция гиперстеническая. Особенности фенотипа: лицо пастозное, с изменениями по типу гарголизма, голова брахицефалической формы, макро- и скафоцефалия, широкая западающая переносица, эпикант, удлиненный фильтрум, маленький нос с вывернутыми наружу ноздрями, пухлые губы, редкие зубы, высокое небо, короткая шея, килевидная грудная клетка, короткие толстые пальцы (с начальными проявлениями по типу «когтистой лапы») (рис. 2), тугоподвижность в концевых фалангах кистей, локтевых, коленных, голеностопных, лучезапястных суставах, плоская стопа. Температура тела — 36,6 °C. Видимые слизистые оболочки бледно-розового цвета, чистые. Миндалины увеличены до 2–3-й степени. Кожные покровы смуглые, умеренной влажности, чистые от сыпи, кожа утолщена. Подкожно-жировая клетчатка развита достаточно, распределена равномерно. Носовое дыхание несколько затруднено. ЧДД 23/мин. При перкуссии легких перкуторно — без патологии, аускультативно — дыхание

Рис. 2. Проявления по типу «когтистой лапы»

Fig. 2. Hands deformities



пузрыльное, хрипов нет, равномерно проводится по всем легочным полям. Тоны сердца ритмичные, удовлетворительной звучности, систолический шум в области верхушки сердца. ЧСС 120 уд/мин, АД — 90/50 мм рт. ст. Живот увеличен в объеме, при пальпации мягкий, доступен глубокой пальпации во всех отделах. Пальпируется печень +2 см от края правого подреберья по среднеключичной линии. Селезенка не пальпируется. Физиологические отправления без особенностей, со стороны других органов патологии не выявлено.

При лабораторном исследовании показатели общеклинических анализов крови и мочи, биохимического анализа крови (АлТ, АсТ, ЛДГ, глюкоза, билирубин, холестерин, триглицериды, мочевины, креатинин, щелочная фосфатаза, белковые фракции, электролиты, показатели КЩС) — в пределах нормальных референтных значений.

Данные ЭКГ: выявлена миграция суправентрикулярного водителя ритма с ЧСС 107–130 уд/мин, отклонение электрической оси вправо, синдром ранней реполяризации желудочков, усиление электрических потенциалов миокарда правого желудочка.

По ультразвуковому обследованию органов брюшной полости выявлена гепатоспленомегалия: КВР печени — 10,5 см, структура умеренно неоднородна, эхогенность обычная; размер селезенки 8,1/2,7 см, площадь — 17 см², с диффузно-мелкоочаговыми изменениями.

Ребенок был консультирован узкими специалистами: неврологом и нейрохирургом выявлен сагиттальный краниостеноз; ортопедом — дисплазия тазобедренных суставов, синдром Клиппеля – Фейля, килевидная деформация грудной клетки, нарушение осанки «плоская спина», комбинированные контрактуры суставов верхних, нижних конечностей легкой степени. Учитывая данные фенотипа ребенка, заподозрена врожденная патология, и ребенок был направлен на консультацию генетика. По результатам тандемной масс-спектрометрии: активность фермента идуронат-2-сульфатазы (IDS) снижена — уровень 0,2 ммоль/л/ч (при норме >0,69 ммоль/л/ч). Проведена ДНК-диагностика методом прямого секвенирования по Сенгеру — выделен патогенный вариант g148568514G>A в гомизиготном состоянии в гене IDS.

В НИИЦ ЗД (Москва) подтвержден диагноз мукополисахаридоза II типа (синдром Хантера). В отделении по жизненным показаниям начата ферментзаместительная терапия препаратом идурсульфаза в дозе 0,5 мг/кг/введение, внутривенно, еженедельно, пожизненно (см. рис. 3 — фото пациента на фоне терапии).

Предварительный диагноз

Основной диагноз: мукополисахаридоз II типа (синдром Хантера).

Сопутствующий: аденоиды 2–3-й степени. Гипертрофия миндалин 2–3-й степени, двусторонний экссудативный отит. Сагиттальный краниостеноз. Дисплазия тазобедренных суставов. Синдром Клиппеля – Фейля. Килевидная деформация грудной клетки. Нарушение осанки «плоская спина». Комбинированные контрактуры суставов верхних, нижних конечностей легкой степени.

Динамика и исходы

За период наблюдения и ферментзаместительной терапии (5 мес) состояние ребенка стабильное, без признаков прогрессирования болезни, без ухудшения самочувствия, лечение переносит удовлетворительно. В плане дальнейшего ведения — оперативная коррекция краниостеноза, динамическое наблюдение сурдолога и ортопеда.

Рис. 3. Фото пациента Ф., 22 мес на фоне проводимой терапии
Fig. 3. Patient F. photo, 22 months during therapy



Прогноз

Прогноз для жизни благоприятный, требуется пожизненная заместительная терапия и реабилитация у специалистов (ортопед, невролог, кардиолог, сурдолог, дефектолог, окулист).

ОБСУЖДЕНИЕ

Как известно, мукополисахаридоз II типа является наследственной лизосомной болезнью накопления и характеризуется снижением активности лизосомного фермента идуронат-2-сульфатазы, вызванным мутацией в гене IDS. Дефицит фермента приводит к накоплению гликозаминогликанов в лизосомах, преимущественно фракций гепаран- и дерматансульфата и проявляется прогрессирующими психоневрологическими нарушениями, поражением паренхиматозных органов, гепатоспленомегалией, сердечно-легочными расстройствами, костными деформациями [3, 4]. Течение болезни в отсутствие лечения приводит к необратимым мультиорганным изменениям.

В большинстве случаев поражение нервной системы регистрируется к 1,5–2 годам в виде умственной отсталости и судорожного синдрома. Регресс когнитивных функций наряду с тяжелой потерей слуха, обструктивным апноэ оказывают существенное влияние на развитие ребенка и прогноз.

Данный клинический случай интересен тем, что поражение нервной системы и паренхиматозных органов еще не наступило, а показаниями для проведения дообследования на мукополисахаридоз стали фенотипические изменения, костно-суставные изменения и рецидивирующие отиты.

Мы считаем, что своевременно начатая ферментозаместительная терапия позволит избежать развитие необратимых прогрессирующих изменений со стороны всех внутренних органов и систем. Более того, учитывая высокие компенсаторные возможности детского организма, можно ожидать и нормализацию метаболических изменений.

Рис. 4. Пациент спустя 4 мес терапии
Fig. 4. Patient after 4 months of therapy



В результате терапии оригинальным препаратом (Элапраза в дозе 0,5 мг/кг/введение еженедельно) всего в течение 4 мес родителями **отмечаются увеличение физической активности ребенка, приобретение новых привычек и навыков, уменьшение плотности и «огрубелости» кожи.** Объективно нами отмечено **увеличение подвижности в крупных суставах, уменьшение степени гепатомегалии** (по ультразвуковому исследованию — КВР на 1 см в динамике), **отсутствие спленомегалии.** Однако уровень гликозаминогликанов (ГАГ) в моче на фоне проводимой терапии еще остается повышенным — 16 мг/ммоль креат. (при максимально допустимых значениях до 13 мг/ммоль креат.). Для достоверной оценки уровня ГАГ в динамике необходимо проведение анализа спустя 12 мес от начала заместительной терапии. Примечательно, что, несмотря на сохранение гипертрофии аденоидов и миндалин, экссудативного отита, нарушений слуха до сих пор не было зафиксировано. Родителями также отмечается положительный эмоциональный фон ребенка (рис. 4).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, дебют на 1-м году жизни множественных поражений костно-суставной системы, отитов

рецидивирующего характера, наличие даже некоторых характерных черт лица требуют включения мукополисахаридоза в дифференциально-диагностический поиск. Максимально более раннее назначение ферментзаместительной терапии приводит к облегчению тяжести течения и улучшению прогноза болезни. Возможность применения идурсульфазы (Элапраза) у детей с 16 мес позволяет начинать лечение пациентов с синдромом Хантера в раннем возрасте сразу после подтверждения диагноза.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От законного представителя — родителя пациента получено письменное добровольное информированное согласие на публикацию описания клинического случая, в том числе и информированное медицинское согласие на использование медицинских данных пациента (результатов обследования, лечения и наблюдения) в научных целях (дата подписания 09.09.2020), а также письменное добровольное информированное согласие на публикацию изображений пациента в медицинском журнале, включая его электронную версию (дата подписания 09.09.2020).

INFORMED CONSENT

The patient's legal representative (mother, Leonova Oksana Vladimirovna) has signed written voluntary informed consent on publication of clinical case description, as well as medical informed consent on patient's data (results of diagnostics, treatment and observation) for scientific purpose and for publication of photos in medical journal (on-line version included) (signed on 09.09.2020).

ВЫРАЖЕНИЕ ПРИЗНАТЕЛЬНОСТИ

Выражаем признательность законному представителю пациента за предоставление фотоматериалов.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors express gratitude to patient's legal representative for providing photo materials.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

CONFLICT OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

Н.Н. Мартынович

<http://orcid.org/0000-0002-5428-602X>

Ю.П. Сьемщикова

<http://orcid.org/0000-0001-9049-0450>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCE

1. Атлас редких болезней / под ред. А.А. Баранова, Л.С. Намазовой-Барановой. — 2-е изд., испр. и доп. — М.: ПедиатрЪ; 2016. — 420 с. [Atlas redkikh boleznei. Baranov AA, Namazova-Baranova LS, eds. — 2nd augmented ed. — Moscow: Peditr; 2016. — 420 p. (In Russ).]
2. Мартынович Н.Н., Барзунова Т.В., Сьемщикова Ю.П. Опыт практической подготовки будущих врачей педиатров по дисциплине по выбору «Орфанные заболевания» // Тихоокеанский медицинский журнал. — 2020. — № 1(79). — С. 85–87. [Martynovich NN, Barzunova TV, Semschikova YuP. Experience of practical training

of future pediatricians in academic discipline of choice "Orfan diseases". *Pacific Medical Journal*. 2020;(1(79)):85–87. (In Russ).] doi: 10.34215/1609-1175-2020-1-85-87.

3. Martin R, Beck M, Eng C, et al. Recognition and diagnosis of mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Pediatrics*. 2008;121(2):377–386. doi: 10.1542/peds.2007-1350.

4. Thappa DM, Singh A, Jaisankar TJ, et al. Pebling of the Skin: A Marker of Hunter's Syndrome. *Pediatr Dermatol*. 1998;15(5):370–373. doi: 10.1046/j.1525-1470.1998.1998015370.x.

Н.В. Федорова¹, Н.В. Журкова¹, Н.Д. Вашакмадзе^{1, 2}, М.А. Бабайкина¹,
Г.В. Ревуненков¹, К.В. Савостьянов³, О.Б. Гордеева^{1, 2}, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2}

¹ НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, Москва, Российская Федерация

² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

³ ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

Сочетание порока развития сердечно-сосудистой системы и муколипидоза II типа: клинический случай

Автор, ответственный за переписку:

Федорова Нина Владимировна, старший научный сотрудник отдела орфанных болезней и инвалидизирующих заболеваний, врач — детский кардиолог НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ФГБУЗ «Центральная клиническая больница» РАН

Адрес: 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, стр. 1, **тел. рабочий:** +7 (499) 137-01-97, **e-mail:** oazisckb@yandex.ru

Обоснование. Муколипидоз II типа (I-клеточная болезнь, ICD) — заболевание из группы лизосомных болезней накопления. Это очень редкое заболевание, в литературе описано мало случаев с подтвержденным диагнозом «муколипидоз». Еще реже приводится описание изменений сердечно-сосудистой системы у детей с данной наследственной болезнью. **Описание клинического случая.** В статье приведено описание клинического случая муколипидоза II типа с патологией сердечно-сосудистой системы — поражением клапанного аппарата сердца в сочетании с гипоплазией брюшного отдела аорты с обратимой дисфункцией миокарда на фоне терапии хронической сердечной недостаточности (ХСН). У пациентки отмечалось огрубление черт лица, гиперплазия десен, макроглоссия, изменение скелета по типу множественного дизостоза, диффузная мышечная гипотония, «плотный» подкожно-жировой слой. Сочетание артериальной гипертензии, дилатации полостей сердца, гипертрофии стенок левого желудочка (ЛЖ), а также данных КТ-аортографии позволили диагностировать гипоплазию брюшного отдела аорты. **Заключение.** Поражение кардиоваскулярной системы у пациентов с муколипидозом влечет за собой развитие тяжелых, жизнеугрожающих состояний, несвоевременная диагностика может привести к ухудшению течения заболевания. К тактике ведения пациента необходим мультидисциплинарный подход.

Ключевые слова: муколипидоз II типа, лизосомные болезни накопления, ген GNPTAB, I-клеточная болезнь, ICD, неонатальный гиперпаратиреоз, гипоплазия брюшного отдела аорты

Для цитирования: Федорова Н.В., Журкова Н.В., Вашакмадзе Н.Д., Бабайкина М.А., Ревуненков Г.В., Савостьянов К.В., Гордеева О.Б., Намазова-Баранова Л.С. Сочетание порока развития сердечно-сосудистой системы и муколипидоза II типа: клинический случай. *Педиатрическая фармакология*. 2020;17(5):459–466. doi: 10.15690/pf.v17i5.2186.

ОБОСНОВАНИЕ

Муколипидозы (МЛ) — группа редких наследственных заболеваний, относящихся к лизосомным болезням накопления, обусловленная нарушением внутрилизосомной деградации сфинголипидов, гликозаминогликанов (ГАГ), гликопротеинов [1].

Впервые заболевание было описано в 1967 г. J.G. Leroy и R.I. Demars [2]. При наблюдении детей с гурлер-подобным фенотипом они обратили внимание, что у двоих детей не отмечалось изменений роговицы и гиперэкскреции мукополисахаридов. При культивации клеток кожных фибробластов этих пациентов выявлено, что цитоплазматические включения отличаются от тех, которые были описаны у детей с синдромом Гурлер [2, 3]. В 1969 г. J.G. Leroy, R.I. Demars и J.M. Opitz дали этому заболеванию название «I-клеточная болезнь» (inclusion cell disease) [4].

В 1970 г. J.W. Spranger, H.R. Wiedemann был предложен термин «муколипидоз» [5]. Изначально к МЛ относили 4 типа, которые были помечены соответственно как I, II, III и IV, однако открытие биохимических процессов, дефект которых приводил к развитию того или иного типа заболевания, внес коррективы в классификацию. Таким образом, в соответствии с Международной классификацией болезней десятого пересмотра (МКБ-10) теперь МЛ I типа (сиалидоз) классифицируется как гликопротеиноз (E77.1), а МЛ IV типа (сиалолипидоз), учитывая иной механизм обменных нарушений (нарушение транспорта лизосомальных субстратов через мембрану), отнесен к группе ганглиозидозов (E75.1) [6].

В настоящее время, согласно МКБ-10, различают 2 типа МЛ, характеризующихся снижением внутриклеточной активности лизосомальных гидролаз:

E77. Нарушения обмена гликопротеинов.

- E77.0 Дефекты посттрансляционной модификации лизосомных ферментов:

— Муколипидоз II (I-клеточная болезнь);

— Муколипидоз III (псевдополидистрофия Гурлер) [6].

В соответствии с генетической базой OMIM [7], различают четыре типа МЛ (см. таблицу). В 2008 г. в связи с пересмотром номенклатуры были внесены коррективы в названия типов МЛ [8].

Наиболее тяжелое течение имеет муколипидоз, тип II.

Муколипидоз, тип II

МЛ II типа (I-клеточная болезнь, mucopolipidosis II alpha/beta; I-cell disease, OMIM #252500) — наследственное заболевание, относящееся к группе лизосомных болезней накопления, обусловленное недостаточностью N-ацетилглюкозаминил-1-фосфотрансферазы вследствие мутации гена *GNPTAB* (OMIM *607840). В результате ее дефицита происходит нарушение фосфорилирования маннозного остатка лизосомных ферментов, что приводит к дефекту распознавания их клетками, и ферменты выбрасываются во внеклеточное пространство. Внутриклеточная концентрация лизосомных ферментов снижается, что приводит к накоплению субстратов в клетке, и в конечном итоге клетка гибнет [9]. Ген *GNPTAB* картирован на коротком плече 12 хромосомы (12q23.3). Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу и встречается с одинаковой частотой как у мужчин, так и у женщин. МЛ II типа — крайне редкое наследственное заболевание, точная распространенность в мире неизвестна и зависит от региона, в среднем частота встречаемости 1:200 000 новорожденных [7]. В регионе Сагений-Лак-Сен-Жан в провинции Квебек выявлена наиболее высокая частота рождения детей с МЛ, тип II — 1:6184 новорожденных [10].

Основные клинические проявления муколипидоза, тип II

Уже в периоде новорожденности дети с МЛ II типа имеют ряд клинических проявлений: тугоподвижность

плечевых суставов, уплощенное лицо, мелкие орбиты, запавшую и широкую переносицу, «толстую» кожу с восковой текстурой (у новорожденных наиболее заметна на мочках ушей и вокруг них), деформацию грудной клетки (включая кифоз), длинных трубчатых костей, косолапость, врожденный вывих бедра. Клинические изменения согласовываются с данными рентгенологической картины: отставание костного возраста, картина остеопении, тела позвонков деформированы, ребра имеют расширенные реберно-хрящевые сочленения, но суженные паравертебральные части, дисплазия таза проявляется в виде узких тел подвздошных костей и относительно длинных лобковых и седалищных костей; наклонные, неглубокие крыши вертлужной впадины и двусторонний, часто асимметричный вывих бедра [11].

При тяжелом течении заболевания выявляется картина транзиторного неонатального гиперпаратиреоза [11, 12].

У всех пациентов отмечается прогрессирующая задержка роста, ребенок практически перестает расти к 2 годам. Поражение костной системы проявляется изменениями скелета по типу множественного дизостоза: короткая шея, бочкообразная грудная клетка, тугоподвижность суставов, двусторонняя вальгусная деформация бедер, изменение кисти по типу «когистой лапы», конусообразная деформация фаланг, частичный краниосиноз, «башмакообразная» деформация турецкого седла [11].

Черепно-лицевые дизоморфии включают в себя макроцефалию, брахицефалию, выступающие лобные бугры, гипертелоризм глаз, эпикант, «отечные» веки, запавшую, широкую переносицу, маленький нос с открытыми вперед ноздрями, большой рот, макроглоссию, гиперплазию десен, толстые губы. У детей выявляется макрокорнея, возможно легкое помутнение роговицы [11]. Характерным симптомом заболевания является грубая задержка психомоторного и речевого развития. Практически у всех пациентов выявляются пупочные, пахово-мошоночные грыжи, большой выступаю-

Nina V. Fedorova¹, Natalia V. Zhurkova¹, Nato D. Vashakmadze^{1, 2}, Marina A. Babaykina¹, Grigory V. Revunenko¹, Kirill V. Savostyanov³, Olga B. Gordeeva^{1, 2}, Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 2}

¹ Research Institute of Pediatrics and Children's Health in «Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences», Moscow, Russian Federation

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

³ National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

Comorbid Cardiovascular Malformation and Type II Mucopolipidosis: Clinical Case

Background. Type II mucopolipidosis (I-cell disease, ICD) is one of the lysosomal storage diseases. It is very rare disease; the literature describes only few cases with confirmed diagnosis of mucopolipidosis. Cardiovascular changes in children with such pathology are even less often. **Clinical case description.** The article describes the clinical case of type II mucopolipidosis alongside with cardiovascular pathology — valvular heart apparatus defect with abdominal aortic hypoplasia and reversible myocardial dysfunction on the therapy of chronic heart failure (CHF). The patient has coarse face, gingival hyperplasia, macroglossia, dysostosis multiplex, diffuse muscular hypotonia, and mass of subcutaneous tissue. Arterial hypertension, heart cavities dilatation, left ventricular (LV) walls hypertrophy, and data of CT aortography let us to diagnosis abdominal aortic hypoplasia. **Conclusion.** Cardiovascular malformation in patients with mucopolipidosis leads to severe, life-threatening conditions development. Untimely diagnosis can worsen the course of disease. Multidisciplinary approach is needed for the patient management.

Keywords: type II mucopolipidosis, lysosomal storage disease, gene *GNPTAB*, I-cell disease, neonatal hyperparathyroidism, abdominal aortic hypoplasia.

For citation: Fedorova Nina V., Zhurkova Natalia V., Vashakmadze Nato D., Babaykina Marina A., Revunenko Grigory V., Savostyanov Kirill V., Gordeeva Olga B., Namazova-Baranova Leyla S. Comorbid Cardiovascular Malformation and Type II Mucopolipidosis: Clinical Case. *Pediatricheeskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2020;17(5):459-466. doi: 10.15690/pf.v17i5.2186.

Таблица. Основные клинические проявления различных типов муколипидозов (источник: Журкова Н.В., 2020)

Table. Major clinical signs of different types of mucopolipidoses (source: Zhurkova N.V., 2020)

Тип МЛ до пересмотра номенклатуры в 2008 г.	Тип МЛ	Ген	Номер OMIM	Возраст манифестации заболевания	Основные клинические проявления
Муколипидоз, тип II (I-клеточная болезнь)	Муколипидоз, тип II альфа/бета (I-клеточная болезнь)	GNPTAB	252500	1-й мес жизни	Задержка физического развития, изменения лица по типу гарголизма, изменения скелета по типу множественного дизостоза. Грубая задержка психомоторного развития, поражения сердечно-сосудистой системы, зрительного анализатора
Муколипидоз, тип IIIA	Муколипидоз, тип III альфа/бета	GNPTAB	252600	2–3-й год жизни	Низкий рост, грубоватые черты лица, изменение скелета по типу множественного дизостоза, помутнение роговицы, гиперметропический астигматизм, утолщение кожи, карпальный туннельный синдром. Иногда — когнитивные нарушения
Муколипидоз, тип IIIC	Муколипидоз, тип III гамма	GNPTG	252605	1-е годы жизни	Низкий рост, грубые черты лица, миопия, помутнение роговицы, утолщение, регургитация и стеноз аортального клапана, изменение скелета по типу множественного дизостоза. Интеллект — норма, у части пациентов — умственная отсталость легкой степени
—	Муколипидоз, тип IV	MCOLN1	252650	1-й год жизни	Микроцефалия, прогрессирующее поражение ЦНС, грубая задержка психоречевого развития, отсутствие речи, спастический тетрапарез. Помутнение роговицы, фиброзная дисплазия роговицы, прогрессирующая дегенерация сетчатки, атрофия зрительного нерва, светобоязнь, страбизм

ший живот, гепатоспленомегалия, диффузная мышечная гипотония, утолщенная кожа. Дети часто болеют бронхитами, пневмониями, отитами. Часто формируется кондуктивная тугоухость, однако значительная потеря слуха встречается редко. Сенсоневральная тугоухость нехарактерна [11].

МЛ II типа характеризуется 100% летальностью в первой декаде жизни, как правило, от повторных инфекционных заболеваний. В отличие от МЛ II типа, при МЛ III типа клинический дебют заболевания возникает после 2 лет жизни, течение менее злокачественное, формируются менее выраженные скелетные проявления, когнитивные функции минимально нарушены или в норме, продолжительность жизни при данной форме заболевания значительно дольше — при МЛ III гамма типа пациенты доживают до пожилого возраста [13, 14].

Учитывая характер и патогенез заболевания, изменения со стороны сердца сходны с изменениями, наблюдающимися у пациентов с другими лизосомными болезнями, в частности мукополисахаридозами. Так, чаще всего по данным эхокардиографии (Эхо-КГ) описывают уплотнение и утолщение створок аортального и митрального клапанов, при длительном течении заболевания — формирование гипертрофии миокарда желудочков вследствие внутриклеточного накопления нерасщепленных субстратов [14]. Помимо характерных для данного заболевания изменений, в литературе встречаются описания сочетания проявлений МЛ с другой кардиальной патологией.

Одно из подробных описаний развития дилатационной кардиомиопатии (ДКМП) у пациента с МЛ II типа

было сделано в 2006 г. Р. Mueller с коллегами наблюдали пациента, у которого с 8 нед отмечались изменения скелета по типу множественного дизостоза, грубые черты лица, гиперплазия десен, грубый голос, тугоподвижность суставов и врожденный вывих бедра, по данным Эхо-КГ — умеренная дилатация левого желудочка (ЛЖ) с сократимостью миокарда на нижней границе нормы. У ребенка были исключены хромосомная патология и синдром Гурлер. На фоне кардиометаболической терапии отмечено прогрессирование клинической симптоматики к 10 мес, по данным Эхо-КГ — отрицательная динамика в виде снижения сократительной способности миокарда и нарастания дилатации левых отделов сердца, структурных аномалий и поражения клапанов сердца диагностировано не было, по данным рентгенографии — кардиоомегалия, сердце шарообразной формы. На фоне назначения базисной терапии хронической сердечной недостаточности (ХСН) выявлена значимая положительная динамика в виде уменьшения клинических проявлений ХСН, по данным Эхо-КГ отмечалось улучшение сократительной способности миокарда, но сохранялась дилатация ЛЖ. Ребенок погиб в возрасте 30 нед от повторной респираторной инфекции [15].

В 2010 г. А. Siles и соавт. был описан ребенок с МЛ II типа и явлениями застойной сердечной недостаточности, у которого в возрасте 1 мес была диагностирована атрезия левой коронарной артерии [16].

Сочетание врожденной митральной недостаточности и характерного для МЛ утолщения створок митрального клапана, потребовавшего протезирования митрального клапана описано М. Daimon и М. Yamagishi [17].

В 2018 г. R.L. Bounds и коллеги представили клинический случай — у 2-месячного пациента с МЛ II типа с подтвержденной атрезией левой коронарной артерии и недостаточностью митрального клапана средней степени. После успешно проведенного хирургического лечения атрезии коронарной артерии отмечалась нормализация сократительной способности миокарда, но прогрессировали признаки митральной недостаточности, что потребовало протезирования митрального клапана. Повторное кардиохирургическое лечение также было успешным, но, несмотря на это, состояние ребенка прогрессивно ухудшалось, отмечались частые респираторные инфекции, что потребовало установки трахеостомы [18].

Не у всех пациентов с подтвержденным диагнозом МЛ отмечены изменения со стороны сердца. Так, при наблюдении пациентов в Саудовской Аравии только у 1 из 3 были зафиксированы изменения по данным эхокардиографии [19].

Диагностика МЛ II типа заключается в выявлении фенотипических признаков заболевания, описанных выше, а также в специфических методах обследования, таких как последовательное проведение энзимодиагностики и молекулярно-генетического исследования. Энзимодиагностика — определение активности лизосомных ферментов в лейкоцитах крови, при необходимости — в культуре кожных фибробластов. В крови наблюдается повышение активности β -глюкуронидазы, общей гексозаминидазы, N-ацетил-альфа-D-глюкозаминидазы и других лизосомных ферментов, снижение активности N-ацетилглюкозамин-1-фосфотрансферазы. В культуре кожных фибробластов наблюдается снижение активности лизосомных ферментов. Молекулярно-генетическое обследование включает исследование всех экзонов и прилегающих интронных областей гена *GNPTAB* [7, 20]. При МЛ II типа содержание ГАГ в моче находится в пределах референсных значений [21].

Дифференциальную диагностику следует проводить между заболеваниями из группы лизосомных болезней накопления: мукополисахаридозом I типа, мукополисахаридозом VII типа, сиалидозом, галактосиалидозом, GM1-ганглиозидозом, GM2-ганглиозидозом (вариант Зандхоффа), фукозидозом, множественной сульфатазной недостаточностью, а также в ряде случаев — с неонатальным гиперпаратиреозом, ризомиелической точечной хондродистрофией.

Лечение заболевания — симптоматическое. Патогенетическая терапия для МЛ II типа не разработана. Учитывая положительный эффект от трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при лечении пациентов с мукополисахаридозом I типа, проводилось исследование по использованию данного вида лечения у пациентов с МЛ II типа, однако данная тактика оказалась безуспешной [22]. Изучается возможность инновационной терапевтической стратегии для МЛ II типа, основанной на использовании антисмысловых олигонуклеотидов, способствующих пропуску 19 экзона гена *GNPTAB*, в котором находится мутация *c.3503_3504del*, наиболее часто встречающаяся при данном заболевании.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

Ребенок от матери 30 лет, страдающей хроническим гастритом, миопией, мочекаменной болезнью, варикозом нижних конечностей; отец не обследован.

Девочка от 1-й беременности, протекавшей на фоне раннего токсикоза, анемии, маловодия, фетоплацентарной недостаточности во II и III триместрах.

Роды первые, на 37-й нед, индуцированные в связи с выявленными аномалиями развития плаценты — краевым прикреплением пуповины, гипоплазией плаценты с патологической незрелостью ворсин. Масса тела при рождении — 2050 г, длина тела — 46 см. Оценка по шкале APGAR 6/8 баллов, асфиксия в родах.

После рождения состояние ребенка расценено как среднетяжелое в связи с признаками угнетения центральной нервной системы (ЦНС) и морфофункциональной незрелости. По данным Эхо-КГ патологии не выявлено. В общем анализе крови отмечалась транзиторная тромбоцитопения до $80 \times 10^9/\text{л}$. На 7-е сут жизни ребенок переведен в отделение интенсивной терапии в связи с нарастанием признаков угнетения ЦНС, микроциркуляторными нарушениями. В последующие дни происходило нарастание неврологической симптоматики до резкого угнетения ЦНС, гипонатриемия, периодически — гипергликемия, что было расценено как клиника транзиторного гипокортицизма на фоне течения инфекционного процесса. На фоне проведения комплексной терапии состояние ребенка с положительной динамикой.

Со 2-го мес жизни отмечалась недостаточная прибавка веса, микросоматическое дисгармоничное физическое развитие. В возрасте 2 мес ребенок был обследован кардиологом, клинически отмечалась мраморность при беспокойстве, шум на основании сердца, по данным Эхо-КГ выявлено снижение сократительной способности миокарда: фракция выброса (ФВ) — 51%, без значимой дилатации ЛЖ (конечно-диастолический размер ЛЖ (КДР ЛЖ) — 24 мм (норма — до 22 мм)) при ЧСС — 149 уд/мин, недостаточность трикуспидального клапана (ТК) 1–2-й степени. Ребенку назначена метаболическая терапия курсами.

В возрасте 4 мес ребенок госпитализирован в стационар по месту жительства с признаками острой респираторной инфекции. При осмотре отмечалась легкая пастозность век, деформация грудной клетки (сердечный горб), пальпаторно по средне-ключичной линии печень +2,0 см из-под края реберной дуги, систолический шум на верхушке сердца. По данным рентгенографии — кардиомегалия (КТИ 0,71), при проведении Эхо-КГ — расширение полости ЛЖ (КДР 31 мм (норма до 24 мм)), снижение сократительной способности миокарда (ФВ 41% (норма 55–70)), гипертрофия стенки правого желудочка (ПЖ) — до 4 мм, стенки ЛЖ не утолщены, створки клапанов не изменены. При лабораторном обследовании выявлено резкое повышение уровня щелочной фосфатазы до 2404 ЕД. Состояние расценено как миокардит, назначена терапия преднизолоном 1 мг/кг/сут, каптоприлом 0,5 мг/кг/сут.

Несмотря на проводимую терапию, состояние ребенка с отрицательной динамикой: отмечалось прогрессирование симптомов сердечной недостаточности, по Эхо-КГ — нарастание дилатации ЛЖ до 33 мм, снижение сократительной способности миокарда ЛЖ до 35%. В терапию подключен дигоксин, препараты калия, продолжен прием преднизолона с постепенной отменой. Несмотря на проведенную коррекцию терапии, состояние ребенка продолжало ухудшаться — появились одышка, тахипноэ, тахикардия, в связи с чем в терапию подключен спиронолактон в дозе 1,4 мг/кг/сут. В соответствии с рекомендациями генетика по месту жительства проведено исследование мочи на аминокислотурии и аминокислотоводности — патологии не выявлено.

В 5 мес ребенок консультирован в Федеральном центре по месту жительства. При проведении Эхо-КГ впервые отмечена гипертрофия миокарда ЛЖ: задняя

стенка ЛЖ (ЗСЛЖ) — 5 мм, межжелудочковая перегородка (МЖП) — 6 мм, ЛЖ сферичной формы, глобальная сократительная способность снижена, насосная функция ЛЖ повышена, минимальная митральная регургитация. Проведена мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ): исключен врожденный порок сердца — аномальное отхождение левой коронарной артерии.

В возрасте 5 мес 29 дней ребенок впервые поступил в отделение кардиологии НМИЦ здоровья детей МЗ РФ.

Физикальная диагностика

При осмотре: масса тела — 5,2 кг (ниже 3-го центиля), рост — 61 см (3–10-й центиль). ИМТ — 14 кг/м². Физические развитие низкое, дисгармоничное за счет дефицита массы тела. Особенности фенотипа: долихоцефалия, плоский затылок, выступающий лоб, грубые черты лица, гипертелоризм глаз, широкое, плоское переносье, синофриз, густые брови, «отечность» век, низкорасположенные ушные раковины, гиперплазия десен (рис. 1). У ребенка отмечались деформация грудной клетки, сколиоз, тугоподвижность крупных и мелких суставов, повышенная плотность мягких тканей при отсутствии отека, синдром, выраженная диффузная мышечная гипотония.

Наблюдалась задержка психомоторного развития: девочка непродолжительное время держала голову, не переворачивалась, за предметами следила, улыбалась, реагировала на окружающих, брала игрушки. Одышки не отмечалось. При аускультации — тоны сердца звучные, ритмичные, отмечалась тахикардия до 130–160 уд/мин, повышение артериального давления до 130/70 мм рт. ст. на верхних конечностях и до 150/90 мм рт. ст. на нижних конечностях.

Диагностические процедуры

По данным лабораторного обследования выявлено повышение уровня суммарной КФК до 254 Ед/л (при нор-

ме 25–140), повышение КФК-МВ до 11,6 Ед/л (при норме до 3,4), увеличение уровня ЛДГ — 315 Ед/л (при норме 91–225), мочевой кислоты — 374 мкмоль/л (при норме 140–210), АСТ — 57 Ед/л (при норме менее 42), снижение сывороточного железа — 4 мкмоль/л (при норме 7,2–17,9). Проведено исследование мочи на экскрецию ГАГ — содержание ГАГ в моче в пределах референсных значений.

По данным ЭКГ были выявлены признаки гипертрофии обоих желудочков и левого предсердия, нарушение реполяризации преимущественно задней стенки ЛЖ. При проведении Эхо-КГ диагностировано уплотнение створок всех клапанов, предсердия не расширены, гипертрофия стенок ПЖ и ЛЖ до 3 и 6–7 мм соответственно, умеренная дилатация ЛЖ со снижением сократительной способности до 39% по Тейхольцу и до 31% по Симпсону, минимальная недостаточность на митральном клапане, нарушение диастолической функции по 1-му типу. По данным рентгенографии органов грудной клетки умеренная кардиомегалия с КТИ 0,62.

Учитывая выявленную артериальную гипертензию у ребенка грудного возраста, наличие гипертрофии миокарда по данным Эхо-КГ, для исключения врожденных аномалий развития аорты и ее ветвей проведена КТ-аортография грудного и брюшного отделов аорты: КТ-данных за пороки расположения магистральных сосудов грудной и брюшной полости не получено. КТ-картина уменьшения диаметра брюшной аорты ниже верхней брыжеечной артерии (гипоплазия?) на 45–50%. Конкременты желчного пузыря (рис. 2).

При проведении УЗИ органов брюшной полости выявлены конкременты желчного пузыря. Печень не увеличена, паренхима диффузно неоднородна; селезенка не увеличена, паренхима не изменена.

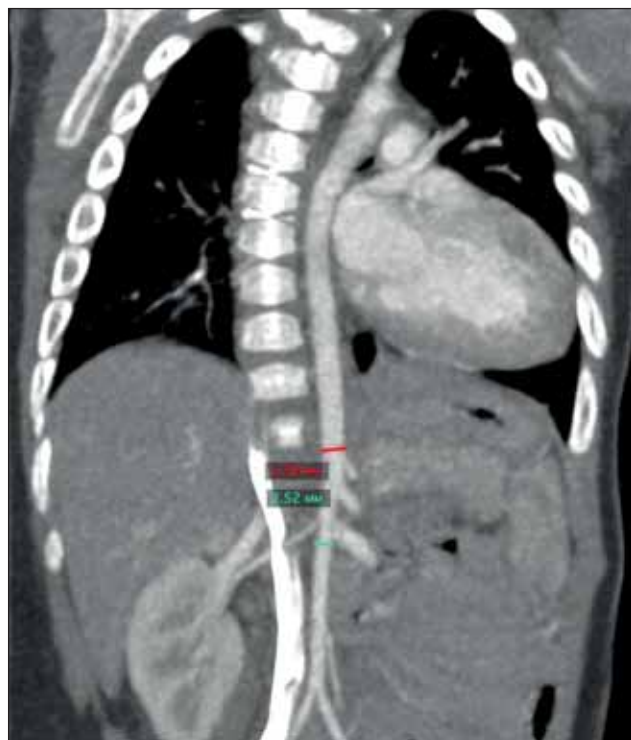
В связи с наличием у ребенка диффузной мышечной гипотонии была проведена электронейромиография,

Рис. 1. Внешний вид пациента в возрасте 5 мес 29 дней

Fig. 1. General appearance of patient at the age of 5 months 29 days



Рис. 2. КТ-аортография грудного и брюшного отдела аорт
Fig. 2. CT aortography of thoracic and abdominal aorta



Примечание. Зеленым цветом показано уменьшение диаметра брюшной аорты.

Note. Abdominal aorta diameter decrease is shown with green.

по результатам которой убедительных данных за наличие поражения периферического нейромоторного аппарата не получено.

Учитывая особенности фенотипа, кардиологом заподозрено заболевание из группы лизосомных болезней накопления.

Клинический диагноз

По результатам клинико-инструментального обследования ребенку установлен диагноз: Кардиомиопатия, вторичная, дилатационный тип. Недостаточность митрального клапана. Гипоплазия брюшного отдела аорты. Артериальная гипертензия. ХСН 2А стадии. ФК II по Росс. Наследственная патология неуточненная.

Дифференциальная диагностика

Основное заболевание, по поводу которого ребенок поступил в кардиологический стационар, было диагностировано, однако требовало уточнения фоновое заболевание. Учитывая ранний дебют, характерный фенотип, скелетные деформации, проводилась дифференциальная диагностика между МЛ II типа и мукополисахаридозом I типа.

Динамика и исходы

Ребенку проведена коррекция терапии ХСН (проведено повышение дозы каптоприла до 2 мг/кг/сут, продолжен прием дигоксина в дозе 0,02 мг/сут, назначен биспролол 0,1 мг/кг/сут, спиронолактон 0,5 мг/кг/сут, фуросемид 1,3 мг/кг/сут, ацетилсалициловая кислота 3 мг/кг/сут, на фоне чего отмечена положительная динамика клинически в виде нормализации артериального давления, повышения двигательной активности ребенка, улучшения аппетита.

Пациент консультирован врачом-генетиком, и, учитывая данные клинической картины (особенности фенотипа, огрубление черт лица, поражение костно-суставной системы, поражение сердечно-сосудистой системы, выраженную диффузную мышечную гипотонию, а также отсутствие гиперэкскреции гликозаминогликанов с мочой), у ребенка заподозрен диагноз — МЛ II типа. Для уточнения диагноза методом прямого автоматического секвенирования были исследованы все кодирующие экзоны (1–21) гена *GNPTAB*, а также прилегающие к ним интронные области: выявлен патогенный нуклеотидный вариант *c.3503_3504del* в гомозиготном состоянии, приводящий к аминокислотному варианту *p.Leu1168Glnfs**, описанный ранее у пациентов с МЛ II типа [9]. Исследование проводилось в лаборатории молекулярной генетики и медицинской геномики НМИЦ здоровья детей МЗРФ.

На основании данных клинической картины и молекулярно-генетического обследования ребенку установлен диагноз — МЛ, тип II.

При динамическом наблюдении клинически отмечены улучшение состояния ребенка, тенденция к нормализации артериального давления. Через 4 мес на фоне проводимой терапии по данным Эхо-КГ сохранялась гипертрофия миокарда ПЖ и ЛЖ без нарастания в динамике, выявлена нормализация размеров ЛЖ и его сократительной способности (ЛЖ КДР/КСР 24/16 мм, ФВ — 66% Тейхольц, 55% Симпсон), но при этом впервые в 10 мес отмечено утолщение створок аортального и митрального клапанов и к 14 мес — нарастание недостаточности митрального клапана до 2-й степени. В биохимическом анализе сохранялось повышение уровня щелочной фосфатазы до 681 Ед/л (при норме 50–350), однако отмечена нормализация показателей КФК-МВ, ЛДГ и КФК.

Далее наблюдение за ребенком проводилось специалистами по месту жительства. Отмечались прогрессирующая задержка психомоторного развития, отставание в физическом развитии, частые респираторные заболевания. Постепенно происходило огрубление черт лица, прогрессировало поражение костной системы (рис. 3).

Рис. 3. Пациентка с муколипидозом, тип II, в возрасте 3 года 3 мес

Fig. 3. Patient with type II mucopolipidosis at the age of 3 years 3 months



При проведении МРТ позвоночника диагностировано выпрямление шейного лордоза с формированием кифотической деформации на уровне С2–С5 позвонков, резкая кифотическая деформация на уровне нижне-шейного и верхнегрудного отделов позвоночника, с выраженной деформацией тел позвонков, S-образным правосторонним изгибом и сужением саггитального размера позвоночного канала на уровне нижнешейного и верхнегрудного отделов позвоночника (до 0,44 см) (рис. 3). Спинной мозг на данном уровне значительно деформирован, истончен. Вышележащие отделы спинного мозга утолщены, с изменениями сигнала по типу миелопатии. Определяется увеличение угла Богарта более 135° (норма — до 122°). Форма остальных тел позвонков неправильная двояковогнутая, клиновидная, без признаков повреждения замыкательных пластин. По данным МРТ головного мозга выявлялась МР-картина перивентрикулярного лейкоареоза на уровне тел, передних и задних рогов боковых желудочков с двух сторон, микрокисты шишковидной железы.

Со временем состояние ребенка постепенно ухудшалось, появились неврологические нарушения: псевдобульбарный синдром, гипертонус мышц нижних конечностей, патологические кистевые и стопные знаки, отсутствие опоры на ноги при вертикализации, снижение двигательной активности, присоединились респираторные нарушения вследствие частых инфекций дыхательных путей, явления полиорганной недостаточности, приведшие к летальному исходу в 4 года.

ОБСУЖДЕНИЕ

МЛ, тип II — заболевание из группы лизосомных болезней накопления, для которого характерны прогрессирующее течение и мультисистемный характер поражения. Заподозрить заболевание в первые месяцы жизни позволяет наличие у ребенка грубых черт лица, гиперплазии десен, макроглоссии, наличия пупочных, пахово-мошоночных грыж, частых респираторных заболеваний.

У представленного пациента много фенотипических проявлений, характерных для МЛ II типа, которые не были своевременно выявлены, и только в связи с прогрессирующей недостаточностью кровообращения ребенок был направлен в Федеральный центр г. Москвы, где уже при поступлении было обращено внимание на особенности его фенотипа, артериальную гипертензию при низкой сократимости миокарда. Учитывая возраст ребенка и фенотипические признаки, проводилась дифференциальная диагностика между двумя лизосомными болезнями: мукополисахаридозом I типа и МЛ II типа, однако выявленное уплотнение мягких тканей позволило нам с большей долей вероятности предположить у ребенка МЛ II типа. Исследование мочи на экскрецию ГАГ не выявило отклонений от нормы, что исключило диагноз мукополисахаридоза. После консультации генетика и получения данных молекулярно-генетического обследования был подтвержден диагноз МЛ II типа.

В данном случае выявленная по данным Эхо-КГ гипертрофия миокарда, вероятно, имеет комбинированный характер — как вследствие инфильтрации тканей сердца нерасщепленными субстратами, так и в результате гипертензии.

Дисфункция миокарда, клиника застойной сердечной недостаточности, определяющие тяжесть состояния ребенка в 1-м полугодии жизни, обратное развитие клинических симптомов ХСН, нормализация размеров

полостей сердца и его сократительной способности на фоне адекватно подобранной терапии ХСН и превалирование проявлений МЛ II типа (выраженная задержка психомоторного развития, прогрессирование мышечной гипотонии, скелетных нарушений, изменения клапанного аппарата сердца и др.) позволяют утверждать, что при наличии сочетанной патологии, а именно обменного заболевания и врожденного порока развития сосудов, своевременная диагностика и соответствующее лечение способны улучшить качество жизни пациента, но не влияют на течение основного заболевания и его прогноз.

Сочетание МЛ II типа с гипоплазией брюшного отдела аорты в литературных источниках на данный момент не описано.

Приведенный клинический случай показывает необходимость комплексного и всестороннего обследования пациентов с редкими заболеваниями, для которых характерно поражение сердечно-сосудистой системы. Сочетание наследственного заболевания с врожденными пороками развития нередко встречается в педиатрической практике, но наличие у ребенка с заболеванием из группы лизосомных болезней накопления врожденного порока развития сосудов может привести к выраженному ухудшению состояния пациента.

В приведенном клиническом примере показаний к хирургическому вмешательству не было, однако, принимая во внимание особенности проявлений лизосомных болезней накопления, в том числе МЛ II типа, в случае необходимости оперативного лечения следует учитывать ряд особенностей при интубации пациента и послеоперационного ведения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, приведенный клинический случай демонстрирует, что педиатрическое сообщество недостаточно осведомлено о редких заболеваниях, в том числе из группы болезней накопления. Муколипидоз II типа — редкое наследственное заболевание из группы лизосомных болезней, требующее, учитывая полисистемность поражения, мультидисциплинарного подхода с вовлечением не только педиатров и генетиков, но и кардиологов, неврологов, ортопедов, офтальмологов, оториноларингологов и других специалистов. В литературе имеются немногочисленные наблюдения пациентов с МЛ II типа, среди которых только у части больных встречаются описания патологии сердечно-сосудистой системы — как изолированно проявлений основного заболевания, так и в сочетании с другой патологией сердца и сосудов.

Имеющиеся разрозненные описания не позволяют судить о частоте встречаемости МЛ, частоте и характере изменений сердечно-сосудистой системы у детей с данным заболеванием, в связи с чем целесообразно создание международного регистра пациентов.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От законного представителя получено письменное добровольное информированное согласие на публикацию описания клинического случая, на использование его медицинских данных и изображений (дата подписания 03.11.2020).

ВЫРАЖЕНИЕ ПРИЗНАТЕЛЬНОСТИ

С особой благодарностью хочется отметить Подклетнову Татьяну Владимировну за полезные обсуж-

дения и многолетнюю плодотворную совместную работу с орфанными пациентами.

ACKNOWLEDGMENTS

Special thanks goes to Podkletnova Tatyana Vladimirovna for extremely helpful discussions and longstanding fruitful joint work with orphan patients.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

CONFLICT OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

Н.Д. Вашакмадзе

<https://orcid.org/0000-0001-8320-2027>

Н.В. Журкова

<https://orcid.org/0000-0001-6614-6115>

Н.В. Федорова

<https://orcid.org/0000-0003-0058-8046>

М.А. Бабайкина

<https://orcid.org/0000-0001-9510-5515>

О.Б. Гордеева

<https://orcid.org/0000-0001-8311-9506>

Л.С. Намазова-Баранова

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCE

1. Харрисон Т.Р. Лизосомные болезни накопления // *Внутренние болезни: в 10 книгах; книга 8; пер. с англ.* — М.: Медицина; 1996. — С. 250–273. [Kharrison TR. Ligosomnye bolezni nakopleniya. In: *Vnutrennie bolezni: v 10 knigakh; kniga 8; per. s angl.* Moscow: Meditsina; 1996. pp. 250–273. (In Russ).]
2. Leroy JG, DeMars RI. Mutant enzymatic and cytological phenotypes in cultured human fibroblasts. *Science*. 1967;157(3790):804–806. doi: 10.1126/science.157.3790.804.
3. De Mars RI, Leroy JG. The remarkable cells cultured from a human with Hurler's syndrome: An approach to visual selection for in vitro genetic studies. *In Vitro*. 1966;2:107–118.
4. Leroy JG, Spranger JW, Feingold M, et al. I-cell disease: a clinical picture. *J Pediatr*. 1971;79(3):360–365. doi: 10.1016/s0022-3476(71)80142-7.
5. Spranger JW, Wiedemann HR. The genetic mucopolidoses. Diagnostic and differential diagnosis. *Humangenetik*. 1970;9(2):113–139. doi: 10.1007/BF00278928.
6. *Международная классификация болезней 10-го пересмотра* (МКБ-10). Available online: MKB-10.com. Accessed on November 03,2020.
7. *Mucopolidosis, type II alpha/beta*. OMIM. #252500. Available online: <https://omim.org/entry/252500>. Accessed on November 03,2020.
8. Cathey SS, Kudo M, Tiede S, et al. Molecular order in mucopolidosis II and III nomenclature. *Am J Med Genet*. 2008;146A(4):512–513. doi: 10.1002/ajmg.a.32193.
9. Kudo M, Brem MS, Canfield WM. Mucopolidosis II (I-cell disease) and mucopolidosis IIIA (classical pseudo-hurler polydystrophy) are caused by mutations in the GlcNAcphosphotransferase alpha/beta-subunits precursor gene. *Am J Hum Genet*. 2006;78(3):451–463. doi: 10.1086/500849.
10. De Braekeleer M. Hereditary disorders in Saguenay-Lac-St-Jean (Quebec, Canada). *Hum Hered*. 1991;41(3):141–146. doi: 10.1159/000153992.
11. Leroy JG, Cathey SS, Friez MJ. GNPTAB-Related Disorders. *GeneReviews® [Internet]* Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2020. Available online: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1828>. Accessed on November 03,2020.
12. Leyva C, Buch M, Wierenga KJ, et al. A neonate with mucopolidosis II and transient secondary hyperparathyroidism. *J Pediatr* Endocrinol Metab, 2019;32(12):1399–1402. doi: 10.1515/jpem-2019-0162.
13. Семьякина А.Н., Воскобоева Е.Ю., Букина Т.М. и др. Клинико-генетическая характеристика муколипидоза II и IIIA типов у детей // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2017. — Т. 62. — № 3. — С. 71–78. [Semyachkina AN, Voskoboeva EYu, Bukina TM, et al. Clinical and genetic characteristics of mucopolidosis II and IIIA types in children. *Rossiiskii Vestnik Perinatologii i Pediatrii*. 2017;62(3):71–78. (In Russ).] doi: 10.21508/1027-4065-2017-62-3-71-78.
14. Cathey SS, Leroy JG, Wood T, et al. Phenotype and genotype in mucopolidoses II and III alpha/beta: a study of 61 probands. *J Med Genet*. 2010;47(1):38–48. doi: 10.1136/jmg.2009.067736.
15. Mueller P, Moeckel A, Daehnert T. Severe dilated cardiomyopathy as an unusual finding in a young infant with mucopolidosis type 2. *Images Paediatr Cardiol*. 2006;8(4):1–6.
16. Siles A, Mitchell G, Dahdah N. An Infant with Mucopolidosis-II and an Atrietic orifice of the Left Coronary Artery. *Cardiol Young*. 2010;20(1):97–99. doi: 10.1017/S1047951109991843.
17. Daimon M, Yamagishi M. Surgical treatment of marked mitral valvar deformity combined with I-cell disease 'Mucopolidosis II'. *Cardiol Young*. 2005;15(5):517–519. doi: 10.1017/S104795110500140X.
18. Bounds RL, Kuebler J, Cholette JM, et al. Left Main Coronary Artery Atresia in an Infant With Inclusion-Cell Disease. *World J Pediatr Congenit Heart Surg*. 2018;9(2):246–250. doi: 10.1177/2150135116664701.
19. Alfadhel M, AlShehhi W, Alshaalan H, et al. Mucopolidosis II: first report from Saudi Arabia. *Ann Saudi Med*. 2013;33(4):382–386. doi: 10.5144/0256-4947.2013.382.
20. Velho RV, Harms FL, Danyukova T, et al. The lysosomal storage disorders mucopolidosis type II, type III alpha/beta, and type III gamma: Update on GNPTAB and GNPTG mutations. *Hum Mutat*. 2019;40(7):842–864. doi: 10.1002/humu.23748.
21. Singh A, Prasad R, Gupta AK, et al. I Cell Disease (Mucopolidosis II Alpha/Beta): From Screening to Molecular Diagnosis. *Indian J Pediatr*. 2017;84(2):144–146. doi:10.1007/s12098-016-2243-7.
22. Lund TC, Cathey SS, Miller WP, et al. Outcomes after Hematopoietic Stem Cell Transplant for Children with I-Cell Disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014;20(11):1847–1851. doi: 10.1016/j.bbmt.2014.06.019.

Статья поступила: 03.09.2020, принята к печати: 23.10.2020

The article was submitted 03.09.2020, accepted for publication 23.10.2020

<https://doi.org/10.15690/pf.v17i5.2187>

Т.А. Калюжная^{1, 2}, М.В. Федосеенко^{1, 2}, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2},
Ф.Ч. Шахтактинская^{1, 2}, А.М. Сельвян¹, С.В. Толстова¹, Т.Е. Привалова^{1, 2}

¹ НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, Москва, Российская Федерация

² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

Анализ научных данных, подтверждающих эффективность вакцинации пневмококковой конъюгированной вакциной в когорте детей с бронхиальной астмой

Автор, ответственный за переписку:

Калюжная Татьяна Анатольевна, кандидат медицинских наук, врач-педиатр, ведущий научный сотрудник отдела разработки научных подходов к иммунизации пациентов с отклонениями в состоянии здоровья и хроническими болезнями НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН.

Адрес: 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, стр. 1, **тел. рабочий:** +7 (499) 137-01-97, **e-mail:** grechukh83@rambler.ru

В данной публикации приводится опровержение научно-популярной статьи, появившейся в январе 2020 года на новостном сайте MDedge, в которой утверждалось об отсутствии эффекта от вакцинации 7-валентной пневмококковой конъюгированной вакциной в отношении инвазивных форм *Streptococcus pneumoniae* у детей с бронхиальной астмой. Автор публикации ссылается на статью «Asthma and the Risk of Invasive Pneumococcal Disease: A Meta-analysis», в которой описываются эпизоды развития инвазивной пневмококковой инфекции и пневмонии среди детей с бронхиальной астмой и здоровых, получивших пневмококковую конъюгированную вакцину. На основании полученных данных делаются выводы о том, что вакцина ПКВ7 обеспечивает ограниченную защиту от колонизации только вакцинными серотипами пневмококка, входящими в ее состав, и проблеме стойкого носительства серотипов, не входящих в состав вакцины, что свидетельствует о высоком риске пневмококковых заболеваний у детей с БА. При анализе вышеупомянутой статьи было выявлено, что репрезентативность данных крайне низкая. Например, неверно подобраны исследуемые группы, а также не анализировалась схема введения ПКВ7, при нарушении которой может выработаться недостаточно эффективный иммунитет, что приведет к развитию заболевания. Немаловажным фактом является отсутствие информации о тяжести течения БА и проводимой ингаляционной кортикостероидной терапии среди привитых детей. В настоящее время существуют многочисленные научные исследования, в которых показана клиническая эффективность ПКВ в отношении профилактики ИПИ, в том числе у детей, страдающих бронхиальной астмой. Большинство экспертов мирового уровня поддерживают необходимость применения ПКВ7 у детей с БА для профилактики ИПИ и предлагают пациентам старше 6 лет, получающим ингаляционную кортикостероидную терапию, дополнительное введение пневмококковой полисахаридной вакцины.

Ключевые слова: вакцинация, пневмококковая конъюгированная вакцина, бронхиальная астма, научно-популярная статья, инвазивная пневмококковая инфекция, серотипы пневмококка, пневмококковая полисахаридная вакцина.

Для цитирования: Калюжная Т.А., Федосеенко М.В., Намазова-Баранова Л.С., Шахтактинская Ф.Ч., Сельвян А.М., Толстова С.В., Привалова Т.Е. Анализ научных данных, подтверждающих эффективность вакцинации пневмококковой конъюгированной вакциной в когорте детей с бронхиальной астмой. Педиатрическая фармакология. 2020;17(5):467–471. doi: 10.15690/pf.v17i5.2187.

В январе 2020 г. на одном из новостных сайтов появилась научно-популярная статья журналистки Michele G. Sullivan [1], в которой утверждалось о якобы отсутствии эффекта от вакцинации в отношении инвазивных форм пневмококковой инфекции у детей, вакцинированных 7-валентной пневмококковой конъюгированной вакциной (ПКВ7).

Напомним, обозреватели сайта MDedge представляют медицинские новости из надежных и авторитетных источников, но не имеют при этом высшего и среднего медицинского образования, что, с нашей точки зрения, не позволяет им сделать те профессиональные заключения, которые были даны относительно

результатов научных исследований, в данном случае — в отношении вакцинации пациентов с астмой против пневмококковой инфекции (ПИ). Теперь давайте разберемся с первоисточником.

В статье J.A. Castro-Rodriguez и коллег «Asthma and the Risk of Invasive Pneumococcal Disease: A Meta-analysis», на которую ссылается репортер, приводятся когортные исследования «случай-контроль», описывающие эпизоды развития инвазивной пневмококковой инфекции (ИПИ) и мукозальной пневмонии среди детей с бронхиальной астмой (БА) и здоровых, получивших ПКВ7 [2].

На основании полученных данных делаются выводы о том, что вакцина ПКВ7 обеспечивает ограниченную

защиту от колонизации только вакцинными серотипами пневмококка, входящими в ее состав, и проблеме стойкого носительства серотипов, не входящих в состав вакцины, что свидетельствует о высоком риске пневмококковых заболеваний у детей с БА.

Журналистка приводит некорректные данные, которые дословно гласят, что «у детей, страдающих астмой, вероятность развития ИПИ на 90% выше, чем у здоровых пациентов (отношение шансов = 1,90; 95% доверительный интервал = 1,63–2,11; I₂ = 1,7%), а эпизоды пневмонии чаще встречались среди больных с астмой, чем в контрольной группе» [1].

Действительно, риск развития пневмоний в целом у детей с БА в сравнении с общей популяцией остается выше, но найти связь с вакцинацией ПКВ7 при этом не представляется возможным в условиях дизайна предполагаемого исследования.

Кроме того, репрезентативность ряда других фактов крайне низкая.

Так, в данной статье были неверно подобраны исследуемые группы. Например, 3 ретроспективных когортных исследования (26 миллионов человеко-лет) сравниваются с 1 исследованием «случай-контроль» (количество обследуемых детей составляет 3294) [2].

На наш взгляд, в данной работе не анализировалась схема введения ПКВ7, при нарушении которой может выработаться недостаточно эффективный иммунитет, что приведет к развитию заболевания.

Более того, отсутствует информация о тяжести течения БА и проводимой ингаляционной кортикостероидной терапии.

Бесспорно, у детей с БА риск развития ИПИ выше в сравнении со здоровыми, но это не говорит о неэффективности вакцинации против ИПИ [2].

На основании неправильно подобранных групп сравнения достоверно судить о результатах неблагонадежного исследования сложно и следует признать данные журналистской заметки недостоверными.

К сожалению, для простых обывателей и профессионалов использование необъективных сведений из новостного источника может способствовать формированию антипрививочного скепсиса.

В ответ на опубликованную статью врач-инфекционист из Чикаго (штат Иллинойс) Tina Q. Tap приводит статистические данные Соединенных Штатов Америки, согласно которым использование конъюгированных пневмококковых вакцин значительно (почти в 10 раз!!!) снизило частоту ИПИ и пневмоний у американских детей с 95 случаев на 100 000 человеко-лет в 1998 г. до 9 случаев на 100 000 человек в 2016 г. [3].

По результатам научных данных, собранных за последние 2 десятилетия, накоплен внушительный объем научных наблюдений, включая метаанализ, в котором показана клиническая эффективность ПКВ в отношении профилактики ИПИ, в том числе у детей, страдающих БА [4–19].

Группа авторов (Pilišvili T. et al., 2010) проводили клиническое исследование «случай-контроль», направленное на оценку факторов риска развития ИПИ [4].

Действительно, дети с БА чаще страдают инвазивными пневмококковыми заболеваниями (ИПЗ) и поэтому нуждаются в проведении специфической профилактики. Примером эффективности вакцинации у детей с астмой служит публикация о снижении частоты ИПИ после вакцинации ПКВ7 [4]. Благодаря иммунизации, у детей с БА и другими хроническими заболеваниями значительно снизился риск развития ИПИ. Автор подчеркивает, что исследование не выявило повышенного риска

**Tatiana A. Kaliuzhnaia^{1, 2}, Marina V. Fedoseenko^{1, 2}, Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 2},
Firuza Ch. Shakhtakhtinskaya^{1, 2}, Arevaluis M. Selvyan¹, Svetlana V. Tolstova¹, Tatiana E. Privalova^{1, 2}**

¹ Research Institute of Pediatrics and Children's Health in «Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences», Moscow, Russian Federation

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

The Analysis of Scientific Data on the Efficacy of Pneumococcal Conjugated Vaccine in the Cohort of Children with Bronchial Asthma

This article refutes one popular-science review that has appeared on the MDedge news site in January 2020. It has stated that there was no effect of vaccination with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV-7) against invasive forms of Streptococcus pneumoniae in children with bronchial asthma. The author of this publication refers to the article «Asthma and the Risk of Invasive Pneumococcal Disease: A Meta-analysis» that described episodes of invasive pneumococcal disease and pneumonia development in children with bronchial asthma and in healthy children who was vaccinated with pneumococcal conjugate vaccine. It was concluded that the PCV-7 provides limited protection against colonization only with vaccine pneumococcus serotypes (according to the obtained data), and, thus, there was high risk of carriage of non-included serotypes in children with bronchial asthma (BA). The analysis of the article mentioned above has revealed that the representativeness of the data is extremely low. For example, the study groups were selected incorrectly, the PCV-7 administration scheme was not analyzed, whereas its violation may cause ineffective immunity development and as result disease development. Another crucial aspect is the lack of any data on the BA severity and inhaled corticosteroid therapy in vaccinated children. Nowadays, there are numerous scientific studies on the clinical efficacy of PCV in the prevention of IPD including the children with BA. Most world-class experts support the necessity of PCV-7 usage in children with BA for the prevention of IPD and suggest their patients over 6 years old on inhaled corticosteroid therapy to perform additional administration of pneumococcal polysaccharide vaccine.

Keywords: vaccination, pneumococcal conjugate vaccine, bronchial asthma, popular-science review, invasive pneumococcal disease, pneumococcal serotypes, pneumococcal polysaccharide vaccine

For citation: Kaliuzhnaia Tatiana A., Fedoseenko Marina V., Namazova-Baranova Leyla S., Shakhtakhtinskaya Firuza Ch., Selvyan Arevaluis M., Tolstova Svetlana V., Privalova Tatiana E. The Analysis of Scientific Data on the Efficacy of Pneumococcal Conjugated Vaccine in the Cohort of Children with Bronchial Asthma. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2020;17(5): 467–471. doi: 10.15690/pf.v17i5.2187.

развития ИПИ, вызванных невакцинными штаммами, у детей с БА, получивших вакцину [4].

На основании проведенного исследования делается вывод о том, что вакцинация с помощью ПКВ7 является эффективным инструментом снижения вероятности развития ИПИ среди пациентов различных групп риска. По мере появления новых конъюгированных вакцин с более широким охватом серотипов следует ожидать дополнительного снижения ИПИ. Именно пациенты с БА должны стать приоритетными кандидатами в их назначении.

В ретроспективном популяционном когортном исследовании, проводившемся в Корее в 2010–2011 гг., участвовали дети 6–18 лет и взрослые, страдающие БА [5].

В статье упоминается, что у детей и взрослых с БА риск ИПИ значительно выше, чем у лиц с другими заболеваниями. Результатом введения в календарь пневмококковой конъюгированной вакцины явилось снижение количества эпизодов ИПИ на 45% в общей популяции (на 100 000 человек) во всех возрастных группах и на 94% в отношении штаммов, входящих в состав вакцины [5].

Нельзя не отметить достоинства ПКВ, которая обладает высокой иммунологической активностью, обеспечивает долгосрочный иммунитет и способствует профилактике носительства *S. pneumoniae* в носоглотке, а также обладает высоким популяционным эффектом в виде снижения заболеваемости различными клиническими формами ИПИ в группе непривитых [6].

Опираясь на данные международных исследований [7–11], авторы рекомендуют однократную вакцинацию 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакциной (ПКВ13) [12–15] с последующим введением 23-валентной пневмококковой полисахаридной вакцины (ППВ23) детям с БА старше 6 лет с тяжелым и среднетяжелым течением заболевания, получающим ингаляционную кортикостероидную терапию (ИГКС).

В 2014 г. было описано когортное ретроспективное исследование, проводившееся в 2007–2010 гг. среди детей в возрасте до 24 мес, которые были привиты ПКВ7 по графику. В данной группе среди получивших вакцину были и дети, страдающие БА [16].

Целью исследования явилась оценка рисков развития ИПИ у здоровых и детей с БА (таблица).

Согласно результатам, большинство случаев ИПИ в 2007 г. как у здоровых, так и пациентов с БА были связаны с невакцинными серотипами 19А и 7F.

В ходе обсуждения результатов исследователи признают наиболее вероятной причиной сохраняющегося высокого уровня ИПИ у детей из групп риска невакцинные серотипы пневмококка.

В заключении авторы рекомендуют для детей с хроническими заболеваниями применять не ПКВ7, а ПКВ13. А в последующем для расширения защиты от серотипового пейзажа *S. pneumoniae* дополнительно использовать

ППВ23 с целью снижения риска развития ИПИ, вызванных штаммами возбудителя, не входящего в состав ПКВ7.

Многие эксперты поддержали применение схемы последовательной иммунизации ПКВ с дальнейшим введением ППВ23, призванной сформировать более широкую защиту от тяжелых форм ИПИ [16, 17, 19].

В продолжение вышеописанного доктор М.А. Rose и коллеги исследовали уровень серопротекции у дошкольников (от 2 до 5 лет) с легкой и умеренной формой БА, однократно привитых ПКВ7 с последующим введением ППВ23. Половина пациентов получили последовательную вакцинацию против ИПИ с интервалом в 8 нед, в то время как остальные — с 10-месячным интервалом. Было доказано, что обе последовательные схемы введения пневмококковой вакцины были безопасными и иммуногенными, однако уровень антител был выше в группе вакцинированных ППВ23 с более продолжительным интервалом. Таким образом, недостаточный иммунный ответ вследствие некорректной схемы введения может способствовать увеличению частоты ИПИ среди детей с БА [17].

Тяжесть течения заболевания, клиническая картина и проводимая терапия влияют на степень поствакцинальной иммунной защиты при БА, поскольку у детей с хорошо контролируемой астмой без рецидивирующих респираторных инфекций в анамнезе уровни пневмококковых антител и процентная доля серотип-специфической защиты от *S. pneumoniae* сопоставимы с таковыми у здоровых [18].

Обратимся к данным литературы, касающимся риска развития ИПИ у лиц с БА, получающим ИГКС.

Недавнее квазикогортное исследование, в котором приняли участие 152 412 пациентов (1928 человек перенесли пневмонию в момент наблюдения) в возрасте от 12 до 35 лет, подтвердило повышенный риск развития пневмонии у пациентов с БА, получающих как низкие (RD: 1,60 [1,06–2,45]), умеренные (RD: 1,53 [1,12–2,08]), так и высокие дозы (RD: 1,96 [1,64–2,34]) ИГКС [19].

В исследовании «случай-контроль» у детей с астмой, получавших терапию ИГКС не менее 30 дней (средняя продолжительность — 8,6 месяцев), колонизация ротоглотки *S. pneumoniae* была выше, чем у детей, не принимающих гормональную терапию (скорректированный коэффициент распространенности 3,75 [1,72–8,18]). Причем чаще всего пневмококк высевался у детей школьного возраста и подростков, страдающих астмой, независимо от тяжести заболевания и применения ПКВ в первые годы жизни [19].

Отложение ИГКС на слизистой ротоглотки может подавлять иммунный ответ слизистой оболочки и способствовать росту инвазивных штаммов пневмококка. Тем самым более высокий уровень носительства бактерии в ротоглотке, наряду с нарушением клиренса дыхательных путей, характерным для астмы, может потен-

Таблица. Риск развития ИПИ у здоровых детей и пациентов с БА

Table. Risk of invasive pneumococcal disease developing in healthy children and in patients with bronchial asthma

Основные характеристики	ИПИ, показатель на 100 тыс.		Пневмококковая пневмония, показатель на 100 тыс.	
	до 5 лет	5–17 лет	до 5 лет	5–17 лет
Здоровые	7,3	1,1	34,6	14,4
Астма	11,6	2,3	119,3	40,9
Риск выше (раз)	в 1,6	в 2,1	в 3,5	в 2,8

циально увеличить риск пневмококковых заболеваний, таких как пневмония или ИПИ [19].

Поэтому данная категория пациентов должна быть привита не только пневмококковой конъюгированной, но и полисахаридной вакциной, содержащей более разнообразный серотиповый пейзаж.

В результате проведенного анализа научных данных, в том числе многочисленных клинических исследований, можно сделать вывод о том, что вакцинация ПКВ7 является эффективной и приводит к снижению риска развития ИПИ как среди здоровых, так и среди лиц с хроническими заболеваниями, в т.ч. страдающих БА.

В заключении важно подчеркнуть, что в настоящее время в большинстве стран мира здоровым детям проводится рутинная иммунизация против ИПИ, которая формирует долговременную иммунологическую память и имеет более расширенный спектр защиты от *S. pneumoniae* в сравнении с ПКВ7. Наряду с этим пациентам с высоким риском развития тяжелых форм ИПЗ применяется дополнительная вакцинация ППВ23 для расширения спектра серотиповой защиты, предложенная в методических рекомендациях по вакцинопрофилактике ПИ у детей [20].

Всеобщая иммунизация детей ПКВ за последние 15 лет резко изменила ландшафт пневмококковой инфекции. Во многих странах, где была внедрена вакцинация, сообщалось о снижении ИПИ, являющейся причиной пневмонии, эмпиемы, мастоидита, острого и осложненного среднего отита [15, 16, 20].

За последние десятилетия накоплен огромный опыт применения пневмококковых вакцин, которые существенно улучшают клиническое течение БА с достижением длительной ремиссии заболевания, а также способствуют предотвращению развития ИПИ. Применение вакцин против пневмококка необходимо не только в качестве профилактики, но и для снижения распространения антибиотикорезистентных штаммов, появляющихся в результате неконтролируемого применения антибактериальных веществ.

Вакцинация против пневмококковой инфекции у больных с БА приводит к элиминации возбудителя из мокроты, а однократное введение пневмококковой вакцины способствует элиминации *S. pneumoniae* из мокроты в 88% [21].

Итак, нами были представлены данные многолетних клинических наблюдений, свидетельствующие об эффективности пневмококковой вакцинации пациентов с БА и другими хроническими заболеваниями.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCE

1. Sullivan MG. Despite PCV, pediatric asthma patients face pneumococcal risks. *MDedge News*. January 3, 2020. Available online: <https://www.mdedge.com/chestphysician/article/214985/asthma/despite-pcv-pediatric-asthma-patients-face-pneumococcal-risks>. Accessed on November 06, 2020.
2. Castro-Rodriguez JA, Abarca K, Forno E. Asthma and the Risk of Invasive Pneumococcal Disease: A Meta-analysis. *Pediatrics*. 2020;145(1):e20191200. doi: 10.1542/peds.2019-1200.
3. Tan TQ. Asthma and Invasive Pneumococcal Disease in the Age of Pneumococcal Conjugate Vaccines. *Pediatrics*. 2020;145(1):e20193360. doi: 10.1542/peds.2019-3360.
4. Pilishvili T, Zell ER, Farley MM, et al. Risk factors for invasive pneumococcal disease in children in the era of conjugate vaccine use. *Pediatrics*. 2010;126(1):e9–e17. doi: 10.1542/peds.2009-2150.
5. Kwak BO, Chung JT, Park YM. The association between asthma and invasive pneumococcal disease: a nationwide study in Korea. *J Korean Med Sci*. 2015;30(1):60–65. doi: 10.3346/jkms.2015.30.1.60.
6. Намазова-Баранова Л.С., Федосеенко М.В., Вишнева Е.А. и др. Теоретические основы и реальные результаты: обзор

В ходе накопленного опыта, приобретенного российскими и зарубежными учеными [3, 4, 6, 21], вакцинация против пневмококковой инфекции была внедрена в Национальный календарь прививок как для здоровых, так и для пациентов с хроническими заболеваниями, в особенности страдающих БА.

В обсуждаемой и анализируемой нами статье говорится о ПКВ7, которая применялась на заре эпохи новых конъюгированных вакцин и имела ограниченный ареал защиты. Тем не менее, именно эта вакцина обладала протективным эффектом в отношении 7 серотипов пневмококка, вызывающих ИПИ, чему имеются многочисленные научно подтвержденные доказательства.

Представленный нами разбор статьи еще раз подтверждает несостоятельность приведенных научных данных, отраженных в ней, и отсутствие весомых аргументов в отношении иррациональности иммунизации ПКВ для детей с БА. Напротив, проанализировав имеющуюся доказательную литературу, мы можем еще раз с уверенностью подтвердить правильность выбранной стратегии иммунизации детей, страдающих БА, против сильнейшего респираторного патогена — пневмококковой инфекции!

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

CONFLICT OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

Т.А. Калужная

<https://orcid.org/0000-0003-1453-4671>

М.В. Федосеенко

<https://orcid.org/0000-0003-0797-5612>

Л.С. Намазова-Баранова

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

Ф.Ч. Шахтактинская

<https://orcid.org/0000-0002-3270-4374>

Т.Е. Привалова

<https://orcid.org/0000-0003-4680-2925>

- материалов по вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции в мире // *Педиатрическая фармакология*. — 2018. — Т. 15. — № 1. — С. 58–74. [Namazova-Baranova LS, Fedoseenko MV, Vishneva EA, et al. Theoretical Background and Real Results: A Data Review on Vaccine Prevention of Pneumococcal Infection in the World. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2018;15(1):58–74. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v15i1.1844.
7. Esposito S, Musio A, Principi N. Paediatric asthma and pneumococcal vaccination. *Vaccine*. 2013;31(44):5015–5019. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.08.090.
 8. Klemets P, Lyytikäinen O, Ruutu P, et al. Risk of invasive pneumococcal infections among working age adults with asthma. *Thorax*. 2010; 65(8): 698–702. doi: 10.1136/thx.2009.132670.
 9. Zhang L, Prietsch SO, Mendes AP, et al. Inhaled corticosteroids increase the risk of oropharyngeal colonization by *Streptococcus pneumoniae* in children with asthma. *Respirology*. 2013;18(2):272–277. doi: 10.1111/j.1440-1843.2012.02280.x.
 10. Jung JA, Kita H, Yawn BP, et al. Increased risk of serious pneumococcal disease in patients with atopic conditions other than asthma.

J Allergy Clin Immunol. 2010;125(1):217–221. doi: 10.1016/j.jaci.2009.10.045.

11. Luo R, Mann B, Lewis WS, et al. Solution structure of choline binding protein A, the major adhesin of *Streptococcus pneumoniae*. *EMBO J.* 2005;24(1):34–43. doi: 10.1038/sj.emboj.7600490.

12. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Recommendations for the prevention of *Streptococcus pneumoniae* infections in infants and children: use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) and pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23) *Pediatrics.* 2010;126(1):186–190. doi: 10.1542/peds.2010-1280.

13. Nuorti JP, Whitney CG. Prevention of pneumococcal disease among infants and children — use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine — recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 2010;59:1–18.

14. Choi EH, Kim KH, Kim YJ, et al. Recommendation for use of the newly introduced pneumococcal protein conjugate vaccines in Korea. *Korean J Pediatr.* 2011;54(4):146–151. doi: 10.3345/kjp.2011.54.4.146.

15. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) recommended immunization schedules for persons aged 0 through 18 years and adults aged 19 years and older — United States, 2013. *MMWR Suppl.* 2013;62(1):1.

16. Pelton SI, Weycker D, Farkouh RA, et al. Risk of pneumococcal disease in children with chronic medical conditions in the era of

pneumococcal conjugate vaccine. *Clin Infect Dis.* 2014;59(5):615–623. doi: 10.1093/cid/ciu348.

17. Rose MA, Gruendler M, Schubert R, et al. Safety and immunogenicity of sequential pneumococcal immunization in preschool asthmatics. *Vaccine.* 2009;27(38):5259–5264. doi: 10.1016/j.vaccine.2009.06.054.

18. Quezada A, Maggi L, Norambuena X, et al. Response to pneumococcal polysaccharide vaccine in children with asthma, and children with recurrent respiratory infections, and healthy children. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2016;44(4):376–381. doi: 10.1016/j.aller.2016.01.003.

19. Qian CJ, Coulombe J, Suissa S, Ernst P. Pneumonia risk in asthma patients using inhaled corticosteroids: a quasi-cohort study. *Br J Clin Pharmacol.* 2017;83(9):2077–2086. doi: 10.1111/bcp.13295.

20. Клинические рекомендации по вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции у детей. М.; 2018 [Klinicheskie rekomendatsii po vaksinoprofilaktike pnevmokokkovoi infektsii u detei. Moscow; 2018. (In Russ).]

21. Протасов А.В., Андреева Н.П., Костинова А.М. Вакцинация пациентов с бронхиальной астмой против гриппа и пневмококковой инфекции // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. — 2019. — № 4. — С. 90–98. [Protasov AV, Andreeva NP, Kostinova AM. Vaccination of patients with bronchial asthma against influenza and pneumococcal infection. (*Žurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii* = Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology. 2019;(4):90–98. (In Russ).] doi: 10.36233/0372-9311-2019-4-90-98.

Статья поступила: 30.09.2020, принята к печати: 23.10.2020

The article was submitted 30.09.2020, accepted for publication 23.10.2020

БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА

Под редакцией: А.А. Баранова,
Л.С. Намазовой-Барановой, Р.М. Хаитова

В руководстве изложены принципы диагностики и лечения бронхиальной астмы у детей, представлена стратегия ведения пациентов с острой астмой, коррекция базисной терапии в зависимости от уровня контроля болезни. Руководство основано на современных международных и клинических рекомендациях Союза педиатров России, полностью отражает текущие подходы к диагностике и терапии бронхиальной астмы у детей согласно принципам доказательной медицины.

Книга предназначена для врачей аллергологов, педиатров, пульмонологов и ординаторов, обучающихся по специальности «педиатрия» и «аллергология».



<https://doi.org/10.15690/pf.v17i5.2184>

А.А. Баранов^{1, 2}, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 3, 4}, В.Ю. Альбицкий¹,
С.А. Шер¹, К.Е. Эфендиева^{1, 3}

¹ НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, Москва, Российская Федерация

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

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

⁴ Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Российская Федерация

Вклад российских педиатров в создание Международной педиатрической ассоциации (IPA) и проведение ее первого съезда

Автор, ответственный за переписку:

Эфендиева Камилла Евгеньевна, кандидат медицинских наук, заместитель руководителя по международным связям и образовательной деятельности, ведущий научный сотрудник, врач аллерголог-иммунолог НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, доцент кафедры факультетской педиатрии РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Адрес: 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, стр. 1, e-mail: kamillaef@inbox.ru

Официальная история Международной педиатрической ассоциации начинается 28 июля 1910 г, когда был принят ее Устав на заседании Французской ассоциации детских врачей. Этому знаменательному событию предшествовали годы продвижения профессором педиатрии И.В. Троицким идеи «наука не имеет отечества, так как ей принадлежит весь мир». Он призывал к совместной работе педиатров всех стран мира с регулярным обсуждением полученных результатов. Профессор И.В. Троицкий разработал Устав, определив цель и задачи будущей Международной педиатрической ассоциации, во многом определив дальнейшее развитие мировой и российской педиатрической науки.

Ключевые слова: Международная педиатрическая ассоциация, педиатрия, история

Для цитирования: Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Альбицкий В.Ю., Шер С.А., Эфендиева К.Е. Вклад российских педиатров в создание Международной педиатрической ассоциации (IPA) и проведение ее первого съезда. *Педиатрическая фармакология*. 2020;17(5):472–475. <https://doi.org/10.15690/pf.v17i5.2184>.

472

Alexander A. Baranov^{1, 2}, Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 3, 4}, Valery Yu. Albitskiy¹,
Stella A. Sher¹, Kamilla Y. Efendieva^{1, 3}

¹ Research Institute of Pediatrics and Children's Health in «Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences», Moscow, Russian Federation

² Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

³ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

⁴ Belgorod State National Research University, Belgorod, Russian Federation

The Russian pediatricians contribution in creation of the International Pediatric Association (IPA) and its first congress

The official history of the International Pediatric Association begins on July 28, 1910, when its Charter was adopted at the meeting of the French Pediatric Association. This significant event was preceded by the years of professor I.V. Troitsky promotion of such idea as “science does not have any fatherland because the whole world belongs to it”. He has encouraged pediatricians from all countries of the world for the joint work with regular discussion of the results. Professor I.V. Troitsky has developed the Charter and has defined the goal and objectives of the future International Pediatric Association, largely determining the further evolution of pediatric science.

Keywords: International Pediatric Association, pediatrics, history

For citation: Baranov Alexander A., Namazova-Baranova Leyla S., Albitskiy Valery Yu., Sher Stella A., Efendieva Kamilla Y. The Russian pediatricians contribution in creation of the International Pediatric Association (IPA) and its first congress. *Pediatric pharmacology*. 2020;17(5):472–475. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/pf.v17i5.2184>.

В 2020 г. исполняется 110 лет замечательному событию в истории мировой педиатрии: 28 июля 1910 г. был принят первый Устав Международной педиатрической ассоциации и сформулирована основная цель её создания — «единение товарищей, живущих в разных странах и занимающихся детскими болезнями». Это произошло на заседании Французской ассоциации детских врачей, которое состоялось на медицинском факультете Парижского университета [1].

В работе данного исторического заседания активное участие приняли представители российского педиатрического сообщества в лице профессоров Н.С. Корсакова (Москва) и В.П. Жуковского (г. Юрьев, в настоящее время г. Тарту, Эстония). Их приезд в Париж не являлся случайным, ибо автором обсуждаемого проекта Устава был российский профессор педиатрии, руководитель кафедры детских болезней Харьковского университета Иван Виссарионович Троицкий. Однако, к сожалению, болезнь помешала ему отправиться во Францию, и вместо него поехал В.П. Жуковский [2].

Следует отметить, что российские учёные-педиатры поддерживали связи с зарубежными коллегами со второй половины XIX — начала XX столетий, когда в разных городах России при университетских педиатрических кафедрах создавались научные общества детских врачей практически одновременно с подобными профессиональными организациями в странах Европы. Так, в 1884 г. первый научный кружок педиатров был создан в Германии, во Фрайбурге, а через год — в 1885 г., — в столице Российской Империи, Санкт-Петербурге; в 1892 г. — одновременно во Франции, в Париже, и в Москве. О сотрудничестве российских и иностранных педиатров свидетельствуют также и материалы о том, что почётными членами Петербургского Общества детских врачей являлись зарубежные коллеги из Берлина (Е. Непоч), Вюрцберга (С. Gerhard), Парижа (Н. Roger), Лондона (С. West), Нью-Йорка (А. Jacobi) [3].

Идея организации Международного общества детских врачей с периодическим проведением съездов была не нова, и этот вопрос не раз поднимался на педиатрических секциях медицинских съездов, однако все попытки заканчивались лишь заявлениями и пожеланиями [4]. Но только И.В. Троицкий начал реальную подготовку к созданию международного сообщества педиатров. Учёный считал, что для решения многих вопросов педиатрии необходима совместная работа педиатров всех стран мира с регулярным обсуждением полученных результатов [5]. Он настойчиво заявлял о необходимости его создания, чтобы показать достойное место педиатрии как самостоятельной медицинской специальности и «вознаградить её за все оказанные ею человечеству благодеяния» [6].

Разработав проект Устава Международной педиатрической ассоциации, И.В. Троицкий отправил его на французском языке известному учёному Е. Perier, который опубликовал данный текст во французском журнале *Annales de médecine et chirurgie infantile* в № 8 за 1907 г. [1, 6]. Проект Устава, регламентировавший не только цели и задачи международной педиатрической ассоциации, но и все стороны её деятельности, активно обсуждался российскими и западными педиатрами. Оценив, что его проект представляет чрезвычайно большой интерес для коллег и находит широкое признание, И.В. Троицкий с 1907 г. по 1911 г. ведёт активную переписку с известными российскими и западно-европейскими педиатрами и общественными деятелями по вопросу создания международной ассоциации педиатров и про-

ведению ее съезда [7]. Так, он обращается к знаменитому французскому профессору педиатрии, руководителю детской больницы Hôpital des Enfants Malades, председателю Французского общества педиатров Victor Henri Hutinel с предложением возглавить Международный организационный комитет Ассоциации детских врачей. На слова И.В. Троицкого «наука не имеет отечества, так как ей принадлежит весь мир», V.H. Hutinel ответил, что «истина заключается в том, что у науки нет родины; существуют разнообразно направленные научные течения в каждой отдельно взятой стране, и идеалом является установление между нами определённого равновесия». V.H. Hutinel дал положительный ответ на предложение стать Президентом организационного комитета I Международного съезда детских врачей [6].

В Уставе, в который накануне начала работы съезда Международный организационный комитет внёс незначительные поправки, указывалось, что в обязанности каждого постоянного члена Международной ассоциации педиатров входило ежегодное внесение членских взносов казначею Национального отдела, участие в работе съезда являлось бесплатным. Казначей Национальных отделов передавали каждые три года 80% собранных членских взносов казначею съезда на покрытие расходов по его проведению. Врачи, на являвшиеся членами Международной ассоциации обязаны были платить за участие в научных заседаниях съезда. Программу каждого съезда определял Международный комитет [1, 6].

После утверждения проекта Устава его основной автор приступил к организации Русского комитета Международной ассоциации педиатров. В его состав вошли А.А. Кисель, Н.С. Корсаков, В.П. Жуковский, А.Н. Шкарин, Д.А. Соколов, А.Н. Устинов, П.П. Эминет и другие известные отечественные педиатры, в том числе женщины-врачи А.Н. Салтыкова и Е.М. Бенкендорф. Избранное бюро Русского комитета возглавил сам И.В. Троицкий [6, 8].

Можно, не преувеличивая, сказать, что, во многом благодаря многолетней подготовительной деятельности И.В. Троицкого и его непосредственных помощников (Н.С. Корсаков, В.П. Жуковский, V.H. Hutinel и другие), 7-9 октября 1912 г. состоялся I Международный съезд педиатров. Несмотря на предложение И.В. Троицкого организовать Международный съезд детских врачей в России, большинство иностранных педиатров местом его проведения выбрали Париж — как город, где была учреждена первая в мире детская больница, — Hôpital des Enfants Malades, основанная в 1802 г. Заседания съезда проходили в аудиториях медицинского факультета Парижского университета и той самой больницы. В работе форума принимали участие делегации детских врачей из 13 стран: Франции, России, Австрии, Германии, Италии, Бельгии, Нидерландов, Норвегии, Швейцарии, Венгрии, Польши, Румынии, Бразилии. Наиболее представительные делегации из Италии и Франции насчи-

Иван Виссарионович Троицкий
Ivan Vissarionovich Troitsky



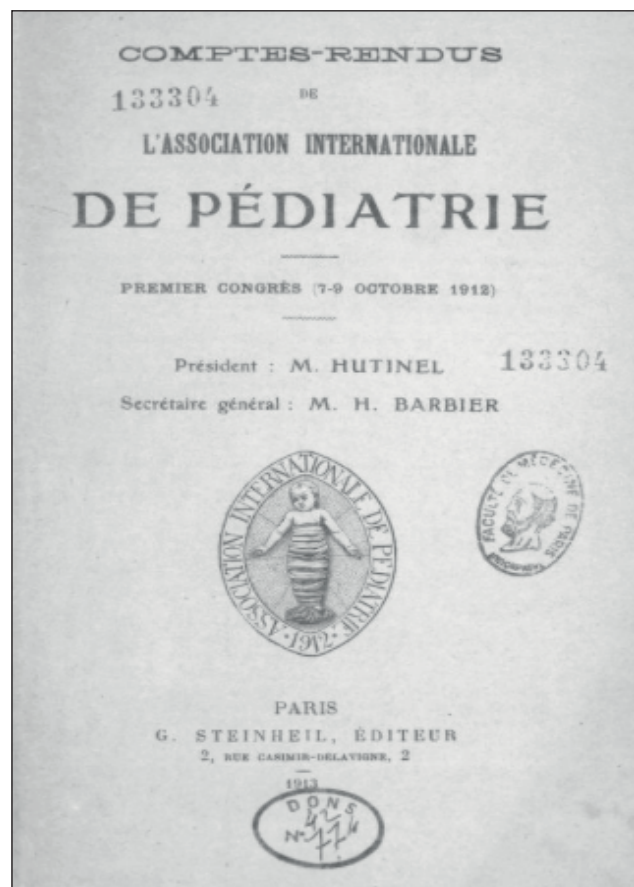
тивали, соответственно, 100 и 94 человека. Из России на съезд прибыло 23 детских врача [1, 8].

Съезд открыл профессор V.H. Hutinel. С приветственным словом выступили представители всех делегаций, в частности от российской — доктор С.А. Острогорский. И.В. Троицкий, к великому сожалению, по дороге в Париж заболел и не смог приехать на съезд. Он направил из Варшавы приветствие на французском языке, в котором написал о том, что в течение 6 лет мечтал принять участие в первом международном празднике педиатров, но из-за болезни, связанной со стрептококковой инфекцией, вынужден был прервать свою поездку в Париж. Поскольку он являлся инициатором этого форума, ему «тем более больно не присутствовать на его апогее». И.В. Троицкий пожелал плодотворной деятельности всем коллегам и попросил не забыть Россию при выборе страны проведения второго съезда [1, 6].

Доклад И.В. Троицкого, написанный на французском языке, зачитал главный секретарь съезда — французский профессор H. Barbier. Доклад состоял из двух частей, первая из которых (L'organisation definitive de l'association) представляла собой отчёт с указанием в хронологическом порядке мероприятий по подготовке и организации как Международной ассоциации детских врачей, так и I Международного съезда. Во второй части (Les travaux de pédiatrie des médecins français depuis quatre siècles) был представлен подробный обзор за четыре столетия научных трудов французских учёных-педиатров, их заслуги в области клинической педиатрии, заявившей всему миру, что она «не только имеет право

Научные труды I съезда Международной педиатрической ассоциации. Париж, 7–9 октября 1912 г.

Scientific papers of I International Pediatric Association congress, Paris, October 7–9, 1912



на самостоятельность, но и особое внимание к себе», поскольку изучает «те периоды человеческой жизни, в которые закладывается фундамент будущего здоровья взрослых». Прекрасное владение французским языком и широкая эрудиция позволили русскому, а не французскому учёному подготовить чрезвычайно интересный и ценный доклад, имевший большое значение для истории педиатрии [4, 5].

Затем делегаты съезда выступали с программными докладами по наиболее актуальным проблемам патологии детского возраста. По первому программному вопросу слово предоставили российским педиатрам П.П. Эминет и Е.М. Бенкендорф, выступавшим по темам «Классификация анемии детского возраста» и «Анемии у детей при хронических инфекциях» [4, 6]. Проблемам анемии у детей посвятили свои выступления также делегаты из Франции, Италии, Швейцарии. Второй программный вопрос касался полиомиелита, его эпидемиологии, кардиопатологии при данной инфекции, детского паралича, обусловленного вирусом полиомиелита, и обсуждался он педиатрами из Германии, Венгрии, Швеции, Бразилии, Франции, Румынии, Италии. Делегаты из Италии и Бельгии дискутировали по таким темам, как патогенез рахита, изменения со стороны щитовидной и вилочковой железы при рахите; малярия и её профилактики среди школьников, исследования ферментов молока в детском питании [6, 9].

Особо хотим обратить внимание читателей на следующий, важный для истории педиатрии России и Украины факт. На заключительном заседании I Международного съезда педиатров его делегаты отправили свои фотографии И.В. Троицкому, выражая искреннюю признательность и благодарность организатору форума, а профессор V.H. Hutinel назвал его отцом I Международного съезда педиатров [4, 6].

Таким образом, можно констатировать весомый вклад российских педиатров и, прежде всего, И.В. Троицкого, в создание Международной педиатрической ассоциации и проведении I Международного съезда педиатров. Тем самым была заложена основа для последующих совместных совещаний педиатров всех стран, дальнейшего широкого международного сотрудничества с целью сохранения жизни и здоровья подрастающего поколения.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

CONFLICT OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

А.А. Баранов

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

Л.С. Намазова-Баранова

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

В.Ю. Альбицкий

<https://orcid.org/0000-0003-4314-8366>

С.А. Шер

<http://orcid.org/0000-0003-4364-2604>

К.Е. Эфендиева

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCE

1. *Comptes-Rendus de l'Association de Pédiatrie*. Premier Congres. 7–9 Octobre 1912. Steinheil G, ed. Paris; 1913. 478 p.
2. Альбицкий В.Ю., Намазова-Баранова Л.С., Шер С.А. *Союз педиатров России (Исторический очерк 1927–2017 гг.)*. — М.: ПедиатрЪ, 2017. — 204 с. [Al'bitskii VYu, Namazova-Baranova LS, Sher SA. *Soyuz pediatrov Rossii (Istoricheskii ocherk 1927–2017 gg.)*. M.: Peditr, 2017. 204 p. (In Russ).]
3. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю., Шер С.А. Предыстория создания Общества детских врачей России // Вопросы современной педиатрии. — 2016. — Т. 15. — № 3. — С. 231–234. [Baranov AA, Albitsky VYu, Sher SA. Background to the Creation of the Society of Paediatricians of Russia. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2016;15(3):231–234. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v15i3.1558.
4. Угнивенко Т.С. Материалы к истории I Международного съезда педиатров // Педиатрия. — 1962. — № 6. — С. 81–83. [Ugnivenko TS. Materialy k istorii I Mezhdunarodnogo s'ezda pediatrov. *Pediatriya*. 1962;(6):81–83. (In Russ).]
5. Угнивенко Т.С. *К истории Отечественной педиатрии*: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Днепропетровск; 1957. — 14 с. [Ugnivenko TS. *K istorii Otechestvennoi pediatrii*. [abstract of dissertation]. Dnepropetrovsk; 1957. 14 p. (In Russ).]
6. Майданник В.Г. История организации Международной ассоциации детских врачей и первого съезда: факты известные и неизвестные // Педиатрия. — 2005. — № 2. — С. 104–108. [Maidannik VG. Istoriya organizatsii mezhdunarodnoi assotsiatsii detskikh vrachei i Pervogo s'ezda: fakty izvestnye i neizvestnye. *Pediatriya*. 2005;(2):104–108. (In Russ).]
7. Варсакин М.И. Профессор И.В. Троицкий (К 30-летию со дня смерти) // Педиатрия. — 1953. — № 6. — С. 71–76. [Varsakin MI. Professor I.V. Troitskii (K 30-letiyu so dnya smerti). *Pediatriya*. 1953;(6):71–76. (In Russ).]
8. Микиртичан Г.Л. К 100-летию созыва Первого съезда все-российского съезда педиатров // Вопросы современной педиатрии. — 2012. — Т. 11. — № 2. — С. 198–202. [Mikirtichan GL. In commemoration of the 100th anniversary of convocation of the First Paediatricians Congress. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2012;11(2):198–202. (In Russ).]
9. Cataldi L. *The first international meeting of paediatrics in Europe* (The abstract). A computerized information service for the participants of Europaediatrics. Rome, 2000.

Статья поступила: 12.08.2020, принята к печати: 09.10.2020
The article was submitted 12.08.2020, accepted for publication 09.10.2020

АЛЛЕРГОЛОГИЯ И ИММУНОЛОГИЯ. Практические рекомендации для педиатров

Под общей редакцией
Л.С. Намазовой-Барановой, А.А. Баранова, Р.М. Хаитова
М.: Изд-во «ПедиатрЪ», 2020. — 512 с.



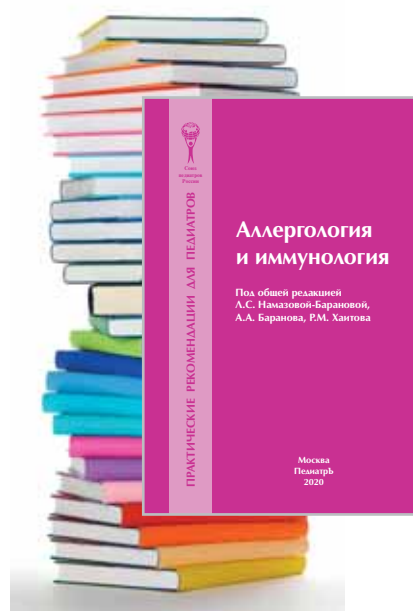
475

PEDIATRIC PHARMACOLOGY. 2020;17(5)

ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ / 2020 / ТОМ 17 / № 5

Ведущими специалистами Союза педиатров России и других профессиональных ассоциаций врачей подготовлены рекомендации по аллергическим болезням, патологии иммунной системы и вакцинации, в основу которых положены принципы доказательной медицины. Рассматриваются вопросы патогенеза, клинического течения, диагностики и лечения атопического дерматита, аллергического ринита, бронхиальной астмы; особое внимание уделено алгоритму действий врача при неотложных аллергических состояниях. Представлены диагностические критерии основных форм иммунодефицитов и принципы их лечения. Помимо общих вопросов вакцинации, авторы акцентируют внимание на иммунопрофилактике наиболее проблемной категории пациентов — детей с аллергической патологией и иммунодефицитными состояниями.

Книга предназначена для практикующих врачей — педиатров, аллергологов-иммунологов, дерматологов, врачей общей практики, студентов медицинских вузов.



Хронология и тематика форумов Союза педиатров России

■ Съезды педиатров (Российской империи, советской и современной России)
 ■ Конгрессы, конференции, ассамблеи и другие мероприятия

Год проведения	Тематика мероприятия	Место и дата проведения
1912	I Всероссийский съезд детских врачей. Тематика: попечение о детях грудного возраста в России; диетическое лечение расстройств питания в грудном возрасте; значение туберкулина для распознавания туберкулеза у детей и др.	Петербург, 27–31 декабря 1912 г.
1923	II Всероссийский съезд детских врачей совместно со II Всероссийским противотуберкулезным съездом. Тематика: организация борьбы с туберкулезом у детей; влияние голода на детский организм, его физическое развитие, на течение инфекционных заболеваний	Москва, 27 мая – 2 июня 1923 г.
1925	III Всесоюзный съезд детских врачей. Тематика: патогенез расстройств питания у грудных детей; конституциональные нарушения у детей; борьба с глистными инвазиями; деятельность консультаций охраны материнства и младенчества	Ленинград, 3–10 июня 1925 г.
1927	IV съезд детских врачей: создание Всесоюзного общества детских врачей, координация деятельности и задачи научных обществ педиатров, методика рационального вскармливания ребенка, вопросы активной и пассивной иммунизации при дифтерии, кори, скарлатине, эндокринная патология и др.	Москва, 30 мая – 4 июня 1927 г.
1933	Наркомздрав РСФСР утвердил Устав и состав Правления Общества детских врачей РСФСР. Создание Общества детских врачей РСФСР	Москва, 26 января 1933 г.
1934	Всероссийская конференция детских врачей. Тематика: борьба с желудочно-кишечными инфекциями в детском возрасте	Москва, 6–8 апреля 1934 г.
	Пленум Правления Общества детских врачей РСФСР: отчет о работе и план на 1935 г.	Москва, 9 декабря 1934 г.
1935	V Всесоюзный съезд педиатров: принятие резолюции по оформлению Общества детских врачей во всех союзных республиках по типу Общества детских врачей в РСФСР, организация детского здравоохранения, детского питания, строительства яслей, детских больниц, вопросы патогенеза расстройств пищеварения, борьба с детскими инфекциями, туберкулезом и др.	Ленинград, 5–10 июня 1935 г.
1940	Слияние Общества детских врачей РСФСР с Всесоюзным Обществом детских врачей. Но фактически Правление Всероссийского общества детских врачей выполняло обязанности Всесоюзного Правления в течение Великой Отечественной войны и до 1947 г.	Москва, 1 января 1940 г.
1947	VI Всесоюзный съезд детских врачей, посвященный 100-летию со дня рождения Н.Ф. Филатова. Тематика: отчет о деятельности Общества в годы Великой Отечественной войны, принятие резолюции по актуальным темам педиатрии (борьба с ранней детской смертностью, пневмонии, септико-токсические состояния, расстройства питания, рахит, туберкулез и др.)	Москва, 26 мая – 1 июня 1947 г.
1957	I Всероссийская конференция детских врачей: обсуждение двух актуальных проблем – пневмонии у детей и антибиотикотерапия	Москва, 22–24 февраля 1957 г.
	VII Всесоюзный съезд детских врачей: резолюция по организации лечебно-профилактической помощи детям, рациональному вскармливанию детей раннего возраста, терапии полиомиелита и других детских инфекций, патологии бронхолегочной системы и желудочно-кишечного тракта	Ленинград, 28 июня – 3 июля 1957 г.

Год проведения	Тематика мероприятия	Место и дата проведения
1959	I Республиканский съезд детских врачей: обсуждение проблем ревматизма, туберкулеза у детей, патологии новорожденных, улучшения медицинского обслуживания детского населения	Москва, 14–19 декабря 1959 г.
1962	II Всероссийская конференция детских врачей: отчет о работе Общества за 1960/61 г., организация научной работы, помощь органам здравоохранения и др.	Горький, 29–31 января 1962 г.
	VIII Всесоюзный съезд детских врачей. Тематика: задачи по снижению перинатальной и ранней детской смертности, изучению влияния медикаментов на внутриутробное развитие плода, профилактика антенатальной патологии, терапия гемолитической болезни новорожденных, перспективы ликвидации массовых инфекционных заболеваний у детей и др.	Киев, 26–30 июня 1962 г.
1964	II Всероссийский съезд детских врачей. Тематика: обсуждение лечения и профилактики рахита, нефропатии, мер по снижению уровня детских инфекций, вопросов вакцинации и др.	Ленинград, 19–24 октября 1964 г.
1967	IX Всесоюзный съезд детских врачей. Тематика: значение аллергии в патологии детства, респираторные вирусные инфекции у детей	Тбилиси, 17–21 апреля 1967 г.
1969	III Всероссийский съезд детских врачей. Тематика: развитие специализированной педиатрической помощи	Москва, 27–31 января 1969 г.
1973	IV Всероссийский съезд детских врачей. Тематика: совершенствование организации амбулаторно-поликлинической помощи детям, диагностика и лечение патологии почек, заболеваний крови и др.	Саратов, 21–24 ноября 1973 г.
1974	X Всесоюзный съезд детских врачей. Тематика: охрана здоровья матери, плода и новорожденного, двухэтапная система выхаживания недоношенных, развитие медико-генетической службы в педиатрии и др.	Москва, 22–26 октября 1974 г.
1977	V Всероссийский съезд детских врачей. Тематика: перспективы развития стационарной специализированной помощи детям и др.	Казань, 30 ноября – 2 декабря 1977 г.
1981	VI Всероссийский съезд детских врачей. Тематика: охрана здоровья школьников, диспансеризация, внедрение эндоскопических методов исследования, лечение и профилактика заболеваний органов пищеварения у детей и др.	Горький, 15–17 декабря 1981 г.
1982	XI Всесоюзный съезд детских врачей. Тематика: расширение сети медико-генетических консультаций, специализированных роддомов с отделениями для новорожденных и выхаживания недоношенных, внедрение скрининг-тестов, создание профилактических отделений в детских поликлиниках, совершенствование системы оздоровления часто болеющих детей путем организации яслей-садов санаторного типа, развитие сети кабинетов иммунопрофилактики, изучение аллергической патологии, иммунологических нарушений у детей и др.	Москва, 30 ноября – 3 декабря 1982 г.
1987	VII Всероссийский съезд детских врачей. Тематика: совершенствование диспансеризации детского населения РСФСР, выделение групп риска по различным патологическим состояниям, научное обоснование профилактических мероприятий	Иваново, 29–30 июня 1987 г.
1988	XII Всесоюзный съезд детских врачей. Тематика: перестройка детского здравоохранения, показатели здоровья детей, младенческая смертность и дифференцированные пути ее снижения по территориям с ее различным уровнем; программа Советского детского фонда им. В.И. Ленина по оказанию помощи детям и др.	Москва, 6–8 декабря 1988 г.
1992	I Всероссийский съезд акушеров-гинекологов и педиатров: проблемы перинатологии, влияние фармакотерапии матери на плод, родовые травмы, профилактика детской инвалидности и др.	Челябинск, 9–11 сентября 1992 г.
1994	Российская ассамблея «Охрана здоровья матери и ребенка»	Москва, 25–26 января 1994 г.

Год проведения	Тематика мероприятия	Место и дата проведения
1994	Учредительная конференция Союза педиатров России	Москва, 27 января 1994 г.
	Практическая конференция «Достижения отечественной гастроэнтерологии в диагностике и терапии органов пищеварения у детей»	Нижний Новгород, 14–16 июня 1994 г.
1995	I Конгресс педиатров России «Новые технологии в педиатрии»	Москва, 19–21 апреля 1995 г.
1996	II Конгресс педиатров России «Болезни органов пищеварения у детей. Питание здорового и больного ребенка»	Нижний Новгород, 28–30 мая 1996 г.
1997	II Национальная ассамблея «Охрана здоровья матери и ребенка»: охрана репродуктивного здоровья населения	Москва, 18–20 февраля 1997 г.
1998	VIII* (XIII**) Съезд педиатров России «Современные проблемы педиатрии»	Москва, 24–26 февраля 1998 г.
	III Конгресс педиатров России «Экологические и гигиенические проблемы педиатрии»	Москва, 27–28 октября 1998 г.
	IV Конгресс педиатров России «Охрана психического здоровья детей и подростков»	Москва, 17–18 ноября 1998 г.
1999	V Конгресс педиатров России «Здоровый ребенок»	Москва, 16–18 февраля 1999 г.
	Научно-практическая конференция «Болезни органов дыхания у детей: диагностика, лечение, профилактика»	Москва, 20–21 сентября 1999 г.
	Всероссийская научно-практическая конференция «Гигиена детей и подростков на пороге III тысячелетия»	Москва, 6–17 ноября 1999 г.
2000	VI Конгресс педиатров России «Неотложные состояния у детей»	Москва, 15–17 февраля 2000 г.
	Научно-практическая конференция педиатров России «Фармакотерапия и фармакогенетика в педиатрии»	Москва, 26–28 сентября 2000 г.
2001	IX (XIV) Съезд педиатров России «Детское здравоохранение России: стратегия развития»	Москва, 19–22 февраля 2001 г.
	Научно-практическая конференция педиатров России «Фармакотерапия инфекционных болезней у детей»	Москва, 9–10 октября 2001 г.
2002	VII Конгресс педиатров России «Детская гастроэнтерология: настоящее и будущее»	Москва, 12–14 февраля 2002 г.
	Научно-практическая конференция педиатров России «Фармакотерапия аллергических болезней у детей»	Москва, 24–25 сентября 2002 г.
2003	VIII Конгресс педиатров России «Современные проблемы профилактической педиатрии»	Москва, 18–21 февраля 2003 г.
	Научно-практическая конференция педиатров России «Фармакотерапия в педиатрии»	Москва, 23–24 сентября 2003 г.
	Международный форум «Дети в чрезвычайных ситуациях»	Москва, 14–16 октября 2003 г.
2004	IX Конгресс педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии»	Москва, 10–12 февраля 2004 г.

* VIII — Всероссийский съезд (отсчет с I Республиканского съезда 1959 г.)

** XIII — Всероссийский съезд (отсчет с I Съезда 1912 г.)

Год проведения	Тематика мероприятия	Место и дата проведения
2004	Международный конгресс «Здоровье, обучение, воспитание детей и молодежи»	Москва, 12–14 мая 2004 г.
	Научно-практическая конференция педиатров России «Фармакотерапия в педиатрии»	Москва, 28–29 сентября 2004 г.
	Научная конференция «Региональные особенности состояния здоровья детей России»	Москва, 3–4 июня 2004 г.
2005	X (XV) Съезд педиатров России «Пути повышения эффективности медицинской помощи детям»*	Москва, 7–10 февраля 2005 г.
	Научно-практическая конференция педиатров России «Фармакотерапия в педиатрии»	Москва, 3–4 октября 2005 г.
2006	X Конгресс педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии»	Москва, 6–9 февраля 2006 г.
	Научно-практическая конференция педиатров России «Фармакотерапия в педиатрии»	Москва, 18–19 сентября 2006 г.
2007	XI Конгресс педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии»	Москва, 5–8 февраля 2007 г.
	Конференция «Роль педиатров в реализации национального проекта «Здоровье», посвященная 80-летию Общества детских врачей — Союза педиатров России	Москва, 1 июня 2007 г.
	Научно-практическая конференция педиатров России «Фармакотерапия и диетология в педиатрии»	Москва, 17–18 октября 2007 г.
2008	XII Конгресс педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии»	Москва, 19–22 февраля 2008 г.
	I Конгресс педиатров Урала «Актуальные проблемы педиатрии»	Екатеринбург, 22–23 мая 2008 г.
	Научно-практическая конференция педиатров России «Фармакотерапия и диетология в педиатрии»*	Иваново, 16–17 сентября 2008 г.
2009	I Общенациональный форум Всероссийской политической партии «Единая Россия» и Союза педиатров России «Здоровье детей — основа здоровья нации»	Москва, 16 февраля 2009 г.
	XVI Съезд педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии»	Москва, 16–19 февраля 2009 г.
	4-й Европейский конгресс педиатров — IV Europaediatrics–2009	Москва, 3–6 июля 2009 г.
	XIII Конгресс педиатров России «Фармакотерапия и диетология в педиатрии»	Томск, 27–29 сентября 2009 г.
	Научно-практическая конференция педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии»	Калуга, 10–11 ноября 2009 г.
2010	II Общенациональный форум Всероссийской политической партии «Единая Россия» и Союза педиатров России «Здоровье детей — основа здоровья нации»	Москва, 14 февраля 2010 г.
	XIV Конгресс педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии»	Москва, 15–18 февраля 2010 г.

* Поскольку Союз педиатров России стал правопреемником не только Всероссийского, но и Всесоюзного Общества детских врачей, принято решение — определять только номера съездов СПР как продолжение Всесоюзных, без дублирования информации новейшего времени

Год проведения	Тематика мероприятия	Место и дата проведения
2010	Региональная научно-практическая конференция «Актуальные проблемы педиатрии»	Ханты-Мансийск, 26–27 апреля 2010 г.
	Научно-практическая конференция педиатров России «Фармакотерапия и диетология в педиатрии»	Ставрополь, 21–22 сентября 2010 г.
2011	III Общенациональный форум Всероссийской политической партии «Единая Россия» и Союза педиатров России «Здоровье детей — основа здоровья нации»	Москва, 14 февраля 2011 г.
	XV Конгресс педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» • I Форум детских медицинских сестер	Москва, 14–17 февраля 2011 г.
	Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Современные вопросы педиатрии»	Якутск, 14–16 марта 2011 г.
	16-й Конгресс Европейского союза школьной и университетской медицины и здоровья «EUSUHM-2011»	Москва, 9–10 июня 2011 г.
	Региональная научно-практическая конференция «Актуальные проблемы педиатрии»	Владивосток, 7–9 сентября 2011 г.
	Научно-практическая конференция педиатров России «Фармакотерапия и диетология в педиатрии»	Казань, 20–22 сентября 2011 г.
2012	XVI Конгресс педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» • I Евразийский форум по редким болезням • II Форум детских медицинских сестер	Москва, 24–27 февраля 2012 г.
	II Конгресс педиатров Урала с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии», • I Форум детских медицинских сестер Урала	Екатеринбург, 16–18 мая 2012 г.
	Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Фармакотерапия и диетология в педиатрии» • I Российско-китайский форум экспертов «Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции — вклад в развитие здорового поколения»	Красноярск, 17–19 сентября 2012 г.
2013	XVII Съезд педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии» • I Всероссийская конференция «Неотложная детская хирургия и травматология» • II Евразийский форум по редким болезням • III Форум детских медицинских сестер	Москва, 14–17 февраля 2013 г.
	Всероссийская научно-практическая конференция «Фармакотерапия и диетология в педиатрии», посвященная 250-летию создания государственной системы охраны здоровья детей в России и Научного центра здоровья детей РАМН	Москва, 27–29 сентября 2013 г.
2014	XVII Конгресс педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» • II Всероссийская конференция «Неотложная детская хирургия и травматология» • III Евразийский форум по редким болезням • IV Форум детских медицинских сестер	Москва, 13–15 февраля 2014 г.
	Научно-практическая конференция педиатров России «Фармакотерапия и диетология в педиатрии»	Белгород, 27–28 сентября 2014 г.
2015	XVIII Конгресс педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии»: • III Всероссийская конференция «Неотложная детская хирургия и травматология» • IV Евразийский форум по редким болезням • V Форум детских медицинских сестер • VIII Международный форум детских хирургов с мастер-классами	Москва, 14–16 февраля 2015 г.
	Научно-практическая конференция педиатров России «Фармакотерапия и диетология в педиатрии»	Иркутск, 7–9 сентября 2015 г.

Год проведения	Тематика мероприятия	Место и дата проведения
2016	XIX Конгресс педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» • IV Всероссийская конференция с международным участием «Неотложная детская хирургия и травматология» • V Евразийский форум по редким болезням • VI Форум детских медицинских сестер • IX Международный форум детских хирургов «Актуальные проблемы колопроктологии»	Москва, 12–14 февраля 2016 г.
	Научно-практическая конференция педиатров России «Фармакотерапия и диетология в педиатрии»	Нижний Новгород, 15–17 сентября 2016 г.
2017	XVIII Съезд педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» • V Всероссийская конференция с международным участием «Неотложная детская хирургия и травматология» • VI Евразийский форум по редким болезням • VII Форум детских медицинских сестер • X Международный форум детских хирургов	Москва, 17–19 февраля 2017 г.
	Научно-практическая конференция педиатров России «Фармакотерапия и диетология в педиатрии»	Грозный, 28–30 сентября 2017 г.
2018	XX Конгресс педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» • VI Всероссийская конференция «Неотложная детская хирургия и травматология» • VII Евразийский форум по редким болезням • VIII Форум детских медицинских сестер • XI Международный форум детских хирургов	Москва, 16–18 февраля 2018 г.
2019	XXI Конгресс педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» • I Всероссийский Форум «Волонтеры-медики — детям России» • I Национальная ассамблея «Защищенное поколение» • I Всероссийский семинар «Страховая медицина в охране здоровья детей» • VII Всероссийская конференция «Неотложная детская хирургия и травматология» • VIII Евразийский форум по редким болезням • IX Форум детских медицинских сестер • XII Международный форум детских хирургов	Москва, 15–17 февраля 2019 г.
	Всероссийская конференция «Вакцинопрофилактика актуальных инфекций у детей»	Иркутск, 24–26 апреля 2019 г.
	Научно-практическая конференция педиатров России «Фармакотерапия и диетология в педиатрии» • II Российско-китайский симпозиум по вакциноуправляемым инфекциям и специфической иммунопрофилактике • IV Конгресс педиатров Урала • IV Уральский форум детских медицинских сестер	Екатеринбург, 23–24 сентября 2019 г.
	II Национальная ассамблея «Защищенное поколение»	Москва, 7 октября 2019 г.
2020	XXII Конгресс педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» • I Всероссийская конференция детских дерматологов • I Саммит медицинских специалистов и организаторов здравоохранения «Нутритивные компоненты программирования здоровья» • II Всероссийский семинар «Страховая медицина в охране здоровья детей» • II Всероссийский Форум «Волонтеры — детям России» • III Национальная ассамблея «Защищенное поколение» • IX Евразийский форум по редким болезням • X Форум детских медицинских сестер • XIII Международный форум детских хирургов и травматологов-ортопедов	Москва, 21–23 февраля 2020 г.

Сохраним здоровье детей – сохраним Россию!

Региональные мероприятия под эгидой Союза педиатров России в 2020 г.

Название конференции	Дата проведения	Организаторы	Место проведения	Контакты организаторов
XIII Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Воронцовские чтения. Санкт-Петербург — 2020». Посвящается 85-летию со дня рождения проф. И.М. Воронцова	28–29 февраля	Санкт-Петербургское региональное отделение	Санкт-Петербург	Шабалов Николай Павлович: aleks-shabalov2007@yandex.ru
Научно-практическая конференция «Актуальные вопросы педиатрии»	26–27 марта	Региональное отделение в Республике Коми	Сыктывкар	Кораблева Наталья Николаевна: kemcard@yandex.ru
Школа педиатра: орфанные заболевания	27 марта	Иркутское областное региональное отделение	Иркутск	Рычкова Любовь Владимировна: rychkova.nc@gmail.com
Республиканская образовательная и научно-практическая конференция «Приоритетные направления в сохранении и укреплении здоровья детей Республики Башкортостан»	9 апреля	Башкирское республиканское отделение	Уфа	Яковлева Людмила Викторовна: fock20051@mail.ru
Республиканская научно-практическая конференция «Избранные вопросы детской гастроэнтерологии»	16 апреля	Удмуртское республиканское региональное отделение	Ижевск	Вихарева Елена Геннадьевна: avihareva@yandex.ru
XIV Всероссийский форум «Здоровье детей. Современная стратегия профилактики и терапии ведущих заболеваний»	24–25 апреля	Санкт-Петербургское региональное отделение	Санкт-Петербург	Шабалов Николай Павлович: aleks-shabalov2007@yandex.ru
Школа педиатра: орфанные заболевания	27 апреля	Региональное отделение в Республике Северная Осетия — Алания	Владикавказ	Бораева Татьяна Темирболатовна: 23510krok@mail.ru
Региональная образовательная и научно-практическая конференция «Актуальные вопросы педиатрии»	17 мая	Башкирское республиканское отделение	Стерлитамак	Яковлева Людмила Викторовна: fock20051@mail.ru
VI Междисциплинарный медицинский форум «Актуальные вопросы врачебной практики. Марьямоль» (симпозиум «Современные аспекты педиатрии и неонатологии»)	6 июня	Региональное отделение в Республике Коми	Сыктывкар	Кораблева Наталья Николаевна: kemcard@yandex.ru

Конференция «Актуальные вопросы педиатрии и неонатологии»	18–19 июня	Мордовское региональное отделение	Саранск	Балыкова Лариса Александровна: larisabalykova@yandex.ru
V Всероссийский форум с международным участием «Современная педиатрия. Санкт-Петербург — Белые ночи — 2020»	19–20 июня	Санкт-Петербургское региональное отделение	Санкт-Петербург	Шабалов Николай Павлович: aleks-shabalov2007@yandex.ru
Школа педиатра: орфанные заболевания	I полугодие	Костромское региональное отделение Общественной организации «Союз педиатров России»	Кострома	Мавренкова Анна Николаевна: DetOtdel@mail.dzo-kostroma.ru
Школа педиатра: орфанные заболевания	I полугодие	Калининградское региональное отделение Общественной организации «Союз педиатров России»	Калининград	Шуляк Галина Алексеевна: sekretar_terem@mail.ru
Школа педиатра: орфанные заболевания	II полугодие	Курское региональное отделение	Курск	Горяинова Ирина Леонидовна: konzdrav@kursk.ru
Всероссийская научно-практическая конференция «Фармакотерапия и диетология в педиатрии»	Сентябрь	Общероссийская общественная организация «Союз педиатров России»	Санкт-Петербург	Новик Геннадий Айзикович: ga_novik@mail.ru
XII Всероссийский форум «Педиатрия Санкт-Петербурга: опыт, инновации, достижения»	25–26 сентября	Санкт-Петербургское региональное отделение	Санкт-Петербург	Шабалов Николай Павлович: aleks-shabalov2007@yandex.ru
I Всероссийский форум с международным участием «Антибиотикорезистентность — актуальная проблема педиатрии XXI века»	9–10 октября	Башкирское республиканское отделение	Уфа	Яковлева Людмила Викторовна: fock20051@mail.ru
Школа педиатра: орфанные заболевания	16–17 октября	Региональное отделение в Республике Татарстан	Казань	Мальцев Станислав Викторович: maltc@mail.ru
IV Научно-практическая конференция «Заболевания органов дыхания. Актуальные вопросы. Современные решения»	30 октября	Региональное отделение в Республике Коми	Сыктывкар	Кораблева Наталья Николаевна: kemcard@yandex.ru
XV Российский форум «Здоровое питание и нутриционная поддержка: медицина, образование, инновационные технологии»	6–7 ноября	Санкт-Петербургское региональное отделение	Санкт-Петербург	Шабалов Николай Павлович: aleks-shabalov2007@yandex.ru
Школа педиатра: орфанные заболевания	7 ноября	Башкирское республиканское отделение	Уфа	Яковлева Людмила Викторовна: fock20051@mail.ru
Республиканская образовательная научно-практическая конференция «Здоровье ребенка и современные подходы к его сохранению»	25 ноября	Башкирское республиканское отделение	Уфа	Яковлева Людмила Викторовна: fock20051@mail.ru
XII Всероссийская научно-практическая конференция «Аллергические и иммунопатологические заболевания — проблема XXI века»	11–12 декабря	Санкт-Петербургское региональное отделение	Санкт-Петербург	Шабалов Николай Павлович: aleks-shabalov2007@yandex.ru

Запруднов Анатолий Михайлович

27.07.1939–26.06.2020



Союз педиатров России с прискорбием сообщает, что 27 июня 2020 г., не дожив одного месяца до 81 года, ушел из жизни выдающийся ученый-педиатр, один из ведущих отечественных детских гастроэнтерологов, почетный член Союза педиатров России,

доктор медицинских наук, профессор кафедры педиатрии с инфекционными болезнями у детей ФДПО Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова Анатолий Михайлович Запруднов.

Вся его профессиональная жизнь была связана с РНИМУ им. Н.И. Пирогова. Закончив ВУЗ в 1963 г., Анатолий Михайлович сделал блестящую академическую карьеру, пройдя путь от ассистента и доцента кафедры пропедевтики детских болезней под руководством члена-корреспондента РАМН проф. А. В. Мазурина до заведующего организованной им в alma mater кафедры педиатрии и инфекционных болезней на факультете усовершенствования врачей, которой он руководил в течение 25 лет.

У педиатров страны был неоспорим авторитет Анатолия Михайловича как ведущего специалиста в области детской гастроэнтерологии. Под его руководством опубликованы первый в нашей стране «Справочник по детской гастроэнтерологии» (1995) и монография «Желудочно-кишечные кровотечения», в которой впервые в педиатрической практике обобщен многолетний опыт ургентной

терапии этого тяжелого состояния. Им написаны популярные в медицинской и научной среде монографии «Гельминтозы у детей» (2001), «Фармакотерапия заболеваний органов пищеварения у детей» (2007), «Билиарная патология у детей» (2008), «Заболевания кишечника в детском возрасте» (2018) и др.

Под руководством профессора А.М. Запрудного защищено 8 докторских и 15 кандидатских диссертаций, опубликовано более 600 научных работ, в том числе 2 монографии и 5 учебников, в том числе учебники «Детские болезни» в двух томах и «Общий уход за детьми» для педиатрических факультетов медицинских высших учебных заведений.

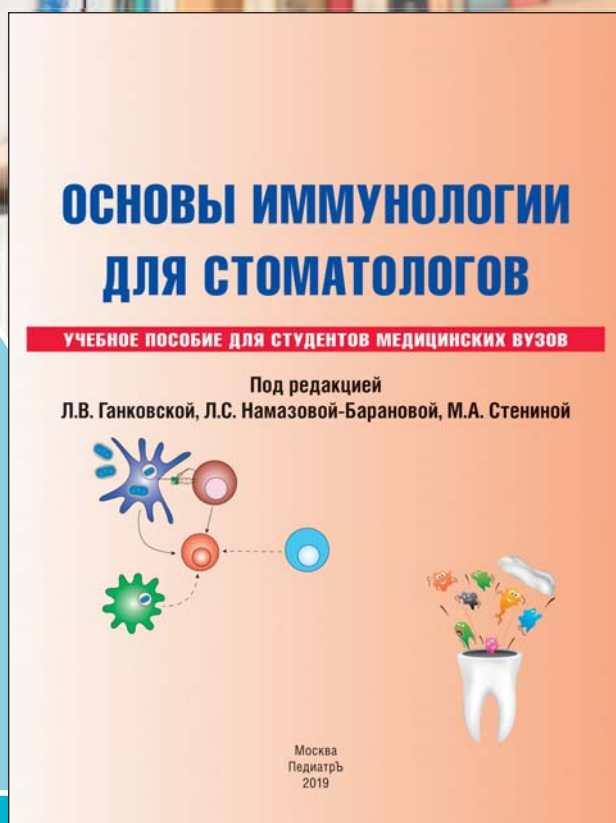
Следует отметить заслуги профессора А.М. Запрудного как незаурядного организатора детского здравоохранения. Нельзя не вспомнить, что в начале 90-х годов прошлого века он входил в команду академика А.А. Баранова по организации Союза педиатров России. По его инициативе на базе Измайловской детской клинической больницы г. Москвы было открыто первое в России детское гастроэнтерологическое отделение, работавшее в тесном тандеме с Горьковским НИИ педиатрии, руководимым А.А. Барановым. Более 20 лет он являлся главным внештатным детским гастроэнтерологом и в течение 5 лет — главным педиатром Комитета здравоохранения Москвы.

В нашей памяти Анатолий Михайлович надолго останется как доброжелательный, энергичный, порядочный, верный идеалам российской педиатрии человек и специалист.

Союз педиатров России

УВАЖАЕМЫЕ ЧИТАТЕЛИ!

Издательство «ПедиатрЪ» выпустило третью книгу серии «Основы иммунологии» — учебно-методическое пособие для студентов-стоматологов «**Основы иммунологии для стоматологов**» под редакцией Л.В. Ганковской, Л.С. Намазовой-Барановой, М.А. Стениной.



В первом разделе

освещаются основы общей иммунологии: структура иммунной системы и общие закономерности ее функционирования. Дана характеристика основных механизмов врожденного и адаптивного иммунитета. Отдельные главы посвящены характеристике клеток иммунной системы, процессам дифференцировки Т- и В-лимфоцитов, структуре и функциям антител, системе цитокинов. Рассматриваются строение и функции главного комплекса гистосовместимости человека.

Во втором разделе

изучаются особенности ответа иммунной системы на микробиоту ротовой полости. Проведен анализ иммунопатогенеза хронических воспалительных процессов в пародонте, а также осложнений вне ротовой полости, вызываемых обитающими в ней бактериями.

По вопросам приобретения обращайтесь в издательство «ПедиатрЪ»

E-mail: sales@spr-journal.ru, **Тел.:** +7 (916) 650-01-27.
Вильма Саакян

Третий раздел

ознакомит читателей с проявлениями нарушений иммунной системы при первичных и вторичных иммунодефицитах, аллергических и аутоиммунных болезнях. В пособии приведен перечень вопросов для самоконтроля.

Предложенная структура пособия поможет студентам выделить принципиальные аспекты изучаемых процессов, организовать и конкретизировать изучение дисциплины.

Ранее выпущенные книги серии





Уважаемые читатели!

Предлагаем вашему вниманию новинки издательства «ПедиатрЪ»



ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКА ГЕМОФИЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ ТИПА В. **Клинические рекомендации для педиатров**

М.: ПедиатрЪ, 2020. — 36 с.

Экспертами Союза педиатров России разработаны клинические рекомендации по иммунопрофилактике гемофильной инфекции типа *b*. Представлены характеристика возбудителя, эпидемиология вызванной им инфекции, а также подробно рассмотрены клинические формы — как неинвазивные (острый средний отит, конъюнктивит и др.), так и инвазивные (пневмония, эпиглоттит, септический артрит, остеомиелит, перикардит, эндокардит и др.). Убедительно показаны обоснованность, необходимость и экономическая эффективность единственного надежного метода специфической профилактики — вакцинации. Дана характеристика вакцин гемофильной инфекции типа *b*, приведены схемы вакцинации, сформулированы показания и противопоказания к ее проведению. Представлены особенности иммунизации детей с отклонениями в состоянии здоровья. Данное издание предназначено для педиатров, иммунологов, вакцинологов, инфекционистов, студентов медицинских вузов, ординаторов.



О ПЕДИАТРИИ, О СЕБЕ И НЕ ТОЛЬКО...

М.: ПедиатрЪ, 2020. — 148 с.

Автор подробно освещает свой творческий путь от педиатра сельской больницы до руководителя педиатрической службы Советского Союза и директора ведущего в стране учреждения — Научного центра здоровья детей. Красной нитью в книге проходит мысль о том, что в стране была создана самая прогрессивная и эффективная модель оказания медицинской помощи детскому населению, которая в трудные постсоветские годы предотвратила рост смертности и заболеваемости детей. Книга содержит ряд выступлений автора, которые дают представление о его понимании развития педиатрической науки и практики.



МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ СЛУХА У ДЕТЕЙ

Авторы: А.В. Пашков, И.В. Наумова, И.В. Зеленкова

В брошюре представлен обзор наиболее востребованных методов исследования слуха у детей. Последовательность описания методик соотносится с возрастом ребенка начиная с периода новорожденности. Первый раздел посвящен вопросу аудиологического неонатального скрининга. Также приведены другие актуальные аудиологические методы, позволяющие получать информацию о состоянии органа слуха и слухового анализатора и применять полученные данные для лечения и слухоречевой реабилитации детей с тугоухостью. В заключительных разделах описаны субъективные аудио-логические тесты. Методика тональной пороговой аудиометрии является базовым тестом для оценки слуховой функции. Описанные речевые тесты позволяют оценивать коммуникативные навыки и показывать эффективность проведенного слухопротезирования или кохлеарной имплантации с последующей слухоречевой реабилитацией пациента.

Брошюра предназначена для врачей сурдологов-оториноларингологов, отоларингологов, неонатологов и педиатров, а также для студентов медицинских вузов и ординаторов.

По вопросам приобретения обращайтесь в издательство «ПедиатрЪ»

E-mail: sales@spr-journal.ru, **Тел.:** +7 (916) 650-01-27, Вильма Саакян