

ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ ПЕДИАТРИИ



Союз
педиатров
России

Научно-практический журнал Союза педиатров России

Издается с 2002 г.

Выходит один раз в два месяца

ISSN 1682-5527 (print); ISSN 1682-5535 (Online)

Учредитель

Союз педиатров России

Главный редактор

Баранов А.А., д.м.н., проф.,
академик РАН

Заместители главного редактора

Ван Ден Анкер Д., д.м.н., проф.
(Базель, Швейцария);

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

Эрих Й., проф. (Ганновер, Германия)

Научный редактор

Сайгитов Р.Т., д.м.н.

Ответственный секретарь

Островская А.С.

Выпускающий редактор

Сухачёва Е.Л.

Отдел рекламы

Сенюхина А.Б., rek1@spr-journal.ru

Телефон (916) 650-03-48

Адрес редакции

117335, г. Москва, ул. Вавилова,
д. 81, корп. 1

Телефон (499) 132-02-07,

(916) 650-07-42

e-mail: redactorspr@spr-journal.ru

www.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

Редколлегия

Александров А.Е. (Москва), д.м.н., проф.

Альбицкий В.Ю. (Москва), д.м.н., проф.

Баканов М.И. (Москва), д.м.н., проф.

Бакулев А.Л. (Саратов), д.м.н., проф.

Беляева И.А. (Москва), д.м.н., проф.

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

Ваганов Н.Н. (Москва), д.м.н., проф.

Волгина С.Я. (Казань) д.м.н., проф.

Зельман В.Л. (Лос-Анджелес, США), проф.

Зоркин С.Н. (Москва), д.м.н., проф.

Иванова В.В. (Санкт-Петербург), д.м.н.,
проф., член.-корр. РАН

Катаргина Л.А. (Москва), д.м.н., проф.

Клочкова О.А. (Москва), к.м.н.

Копова С.Р. (Москва), д.м.н.

Константиноулос А. (Афины, Греция),
проф.

Конь И.Я. (Москва), д.м.н., проф.

Короткий Н.Г. (Москва), д.м.н., проф.

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

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

Куличенко Т.В. (Москва), д.м.н., проф. РАН

Макарова С.Г. (Москва), д.м.н., проф.

Макинтош Д. (Лондон, Великобритания),
проф.

Мурашкин Н.Н. (Москва), д.м.н.

Нисевич Л.Л. (Москва), д.м.н., проф.

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

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

Петозлло-Мантовани М. (Фоджиа,
Италия), проф.

Печкуров Д.В. (Самара), д.м.н., проф.

Полунина Н.В. (Москва), д.м.н., проф.,
член.-корр. РАН

Пушков А.А. (Москва), к.м.н.

Рахманина Н. (Вашингтон, США), проф.

Рошаль Л.М. (Москва), д.м.н., проф.

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

Рыков М.Ю. (Москва), к.м.н.

Семикина Е.Л. (Москва), д.м.н.

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

Сухарева Л.М. (Москва), д.м.н., проф.

Талалаев А.Г. (Москва), д.м.н., проф.

Учайкин В.Ф. (Москва), д.м.н., проф.,
академик РАН

Чумакова О.В. (Москва), д.м.н., проф.

Эйгенманн Ф. (Цюрих, Швейцария),
проф.

Яковлева Т.В. (Москва), д.м.н., проф.

Янг Я. (Пекин, Китай), проф.

Издатель

Издательство «ПедиатрЪ»
117335, г. Москва, ул. Вавилова,
д. 81, корп. 1
Телефон: (499) 132-02-07,
(916) 650-07-42



Журнал «Вопросы современной педиатрии» зарегистрирован в Министерстве Российской Федерации по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций 25.07.2003 г. Перерегистрирован 15.12.2005 г. Регистрационный номер ПИ №ФС77-22768.

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 «Полиграфист и издатель», 119501, Москва, ул. Веерная, 22-3-48. Тел. +7 (499) 737-78-04.

Тираж 7000 экземпляров.
Подписные индексы в каталоге «Роспечать»: для физических лиц — 82574
для юридических лиц — 82575

ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ ПЕДИАТРИИ / 2019 / ТОМ 18 / № 2

СОДЕРЖАНИЕ

СОЦИАЛЬНАЯ ПЕДИАТРИЯ И ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

В.Ю. Альбицкий, С.А. Шер, О.В. Яремчук

- 86 РАЗВИТИЕ СОВЕТСКОЙ СИСТЕМЫ ЯСЕЛЬНОЙ ПОМОЩИ В 1930–1940 гг.**

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

А.А. Баранов, Л.С. Намазова-Баранова, И.А. Беляева, Е.В. Антонова, Е.А. Вишнёва, Е.П. Бомбардинова, В.И. Смирнов, А.И. Молодченков, М.О. Зубрихина

- 91 АБИЛИТАЦИЯ МЛАДЕНЦЕВ С СОЧЕТАННОЙ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ: ВОЗМОЖНОСТИ ПЕРСОНАЛИЗАЦИИ ПОДХОДОВ И МЕТОДОВ**

Е.И. Алексеева, Д.Д. Ванькова, М.А. Солошенко, Т.М. Дворяковская, К.Б. Исаева, Р.В. Денисова, А.В. Мамутова, А.М. Чомахидзе, Н.А. Маянский, Н.Е. Ткаченко

- 101 ВАКЦИНАЦИЯ ПРОТИВ ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ ПАЦИЕНТОВ С СИСТЕМНЫМ ЮВЕНИЛЬНЫМ ИДИОПАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ, ПОЛУЧАЮЩИХ БИОЛОГИЧЕСКУЮ ТЕРАПИЮ: ОБЗОР МЕЖДУНАРОДНОГО ОПЫТА**

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Н.Н. Кораблева, Е.Н. Першина, В.А. Гусев

- 109 РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ СИМПТОМОВ ЖИЗНЕУГРОЖАЮЩИХ СОБЫТИЙ У ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ: ОДНОМОМЕНТНОЕ ПОПУЛЯЦИОННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ**

Н.В. Шахова, Е.М. Камалтынова, Т.С. Кашинская

- 118 ДИАГНОСТИКА БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ В ВОЗРАСТЕ 3–6 ЛЕТ С ПРИМЕНЕНИЕМ СЫВОРОТОЧНОГО ПЕРИОСТИНА И СУРРОГАТНЫХ МАРКЕРОВ ЭОЗИНОФИЛЬНОГО ВОСПАЛЕНИЯ (ЭОЗИНОФИЛЫ КРОВИ И УРОВЕНЬ ОБЩЕГО IGE): ОДНОМОМЕНТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ**

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Л.А. Балыкова, Е.И. Науменко, Н.В. Ивянская, Ю.А. Петрушкина, Е.А. Власова, Н.Н. Урзьева, И.В. Леонтьева, А.Н. Урзьева

- 125 ТРАНСПЛАНТАЦИЯ СЕРДЦА КАК МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ РЕФРАКТЕРНОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ВСЛЕДСТВИЕ ПОСТМИОКАРДИТИЧЕСКОЙ ДИЛАТАЦИОННОЙ КАРДИОМИОПАТИИ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ**

Е.Н. Ефанова, Ю.Э. Русак, А.В. Горшкова, Е.А. Васильева

- 134 ТРИХОТИЛЛОМАНИЯ И ТРИХОБЕЗОАР У ПОДРОСТКА: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ**

Е.С. Михайлин, Л.А. Иванова, М.М. Шило

- 138 ПЕРВИЧНАЯ ДИАГНОСТИКА СИНДРОМА МАРФАНА У БЕРЕМЕННОЙ В ВОЗРАСТЕ 16 ЛЕТ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ**

ПЕРВЫЙ ВЫБОР

Что давать малышу сначала, что потом? Этот вопрос волнует всех мам и пап. Схемы кормления могут быть разными, но для любой из них родители могут смело выбирать продукты из нашей гипоаллергенной линейки «ПЕРВЫЙ ВЫБОР». Низкая иммуногенность продуктов прикорма «ФрутоНяня» клинически доказана*.

Гипоаллергенные продукты «ФрутоНяня» - «ПЕРВЫЙ ВЫБОР» для питания:

- здоровых детей
- детей с риском развития аллергии
- детей, страдающих аллергией



ГИПОАЛЛЕРГЕННО
клинически
доказано



Пюре натуральное из капусты брокколи рекомендовано для питания детей с 4 мес. Пюре из мяса индейки рекомендовано для питания детей с 6 мес. Соk яблочный осветленный для питания детей с 4 мес. Пюре яблочное натуральное для питания детей с 4 мес. Каша гречневая безмолочная быстрорастворимая, обогащенная витаминами и минеральными веществами, для питания детей с 4 мес. Вода питьевая артезианская для питания детей с 0 мес. Необходима консультация специалиста.

* Гипоаллергенность клинически доказана: в НЦЗД в 2011, 2013 и 2016 гг. прошли исследования 18 продуктов прикорма «ФрутоНяня»: сок из яблоч осветленный, сок из груш осветленный, сок из яблоч и груш с мякотью, сок прямого отжима из яблоч, сок прямого отжима из яблоч и слив, сок прямого отжима из яблоч и черной смородины, пюре из яблоч, пюре из груш, пюре из чернослива, пюре из брокколи, пюре из цветной капусты, пюре из тыквы, пюре из кабачков, пюре из кролика, пюре из индейки, каша рисовая безмолочная, каша гречневая безмолочная. Идеальным питанием для ребенка раннего возраста является грудное молоко. Первый выбор продуктов для первого знакомства с соответствующей категорией продукции «ФрутоНяня».

Реклама.

CURRENT PEDIATRICS (MOSCOW)



The Union of Pediatricians of Russia Scientific Practical Journal

Published since 2002

Issued once in two months

ISSN 1682-5527 (print); ISSN 1682-5535 (Online)

Founder

The Union of Pediatricians of Russia

Editor-in-chief

Baranov A.A., MD, PhD, professor,
academician of RAS

Deputy editors-in-chief

Erikh Y., prof. (Hannover, Germany);
Namazova-Baranova L.S., PhD,
professor, academician of RAS
(Moscow, Russian Federation);
Van Den Anker D., PhD, prof.
(Basel, Switzerland)

Research editor

Saygıtov R.T., MD, PhD

Editorial secretary

Ostrovskaya A.S., MD

Publishing editor

Sukhacheva E.L.

Advertising department

Senyuhina A.B., rek1@spr-journal.ru
Phone: (916) 650-03-48

Correspondence address

"Paediatrician" Publishers LLC
81 Vavilova Street, block 1,
117335, Moscow, Russian Federation
tel.: (499) 132-02-07,
(916) 650-07-42
www.spr-journal.ru

**The Journal is in the List
of the leading scientific journals
and publications of the Supreme
Examination Board (VAK), which are
to publish the results
of doctorate theses.**

Editorial board

Albitsky V.Yu. (Moscow), MD, professor

Aleksandrov A.E. (Moscow), PhD, prof.

Bakanov M.I. (Moscow), PhD, prof.

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

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

Bogomil'skiy M.R. (Moscow), PhD, prof.,
RAS cor. member

Chumakova O.V. (Moscow), PhD, prof.

Eygenmann F. (Zurich, Switzerland), prof.

Ivanova V.V. (Saint-Petersburg), PhD, prof.,
RAS cor. member

Katargina L.A. (Moscow), PhD, prof.

Klochkova O.A. (Moscow), MD

Konova S.R. (Moscow), PhD, prof.

Konstantopoulos A. (Athens, Greece), prof.

Kon' I.Ya. (Moscow), PhD, prof.

Korotkiy N.G. (Moscow), PhD, prof.

Korsunskiy A.A. (Moscow), PhD, prof.

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

Kulichenko T.V. (Moscow), PhD, RAS prof.

Makarova S.G. (Moscow), PhD

McIntosh D. (London, United Kingdom),
prof.

Murashkin N.N. (Moscow), PhD

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

Novik G.A. (Saint-Petersburg), PhD, prof.

Peterkova V.A. (Moscow), PhD, prof.,
academician of RAS

Petoello-Mantovani M. (Foggia, Italy), prof.

Pechkurov D.V. (Samara), PhD, prof.

Polunina N.V. (Moscow), PhD, prof., RAS cor.
member

Pushkov A.A. (Moscow), MD, PhD

Rakhmanina N. (Washington, USA), prof.

Roshal' L.M. (Moscow), PhD, prof.

Rumyantsev A.G. (Moscow), PhD, prof.

Rykov M.Yu. (Moscow), PhD

Semikina E.L. (Moscow), PhD, prof.

Sukharev A.G. (Moscow), PhD, prof.,
academician of RAS

Sukhareva L.M. (Moscow), PhD, prof.

Talalaev A.G. (Moscow), PhD, prof.

Uchaykin V.F. (Moscow), PhD, prof.,
academician of RAS

Vaganov N.N. (Moscow), PhD, prof.

Volgina S.Ya. (Kazan'), PhD, prof.

Yakovleva T.V. (Moscow), PhD, prof.

Yang Ya. (Beijing, China), prof.

Zel'man V.L. (Los Angeles, USA), prof.

Zorkin S.N. (Moscow), PhD, prof.

Publisher

«Paediatrician» Publishers LLG
81 Vavilova Street, block 1,
117335, Moscow, Russian Federation
tel.: (499) 132-02-07, (916) 650-07-42



Mass media registration certificate dated July 25, 2003.
Series ПИ № 77-159878 Federal service for surveil-
lance 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 «**Current pediatrics**»
Printed by «PRINTER & PUBLISHER» Ltd,
22-3-48, Veernaya street, Moscow, 119501.
Tel. +7 (499) 737-78-04.

Edition 7000 copies
Subscription indices are in the catalogue «Rospechat»
For natural persons 82574
For juridical persons 82575

CURRENT PEDIATRICS (MOSCOW) / 2019 / V. 18 / № 2

CONTENT

SOCIAL PEDIATRICS AND HEALTH CARE

Valery Yu. Albitsky, Stella A. Sher, Oksana V. Yaremchuk

- 86 DEVELOPMENT OF THE SOVIET NURSERY SYSTEM IN 1930–1940 yy.**

LITERATURE REVIEW

Alexander A. Baranov, Leyla S. Namazova-Baranova, Irina A. Belyaeva, Elena V. Antonova, Elena A. Vishneva, Elena P. Bombardirova, Vladimir I. Smirnov, Alexsei I. Molodchenkov, Mariay O. Zubrikhina

- 91 ABILITATION OF INFANTS WITH COMBINED PERINATAL PATHOLOGY: CAPABILITIES OF APPROACHES AND METHODS PERSONALIZATION**

Ekaterina I. Alekseeva, Dariya D. Van'kova, Margarita A. Soloshenko, Tatyana M. Dvoryakovskaya, Kseniya B. Isaeva, Rina V. Denisova, Anna V. Mamutova, Aleksandra M. Chomahidze, Nikolay A. Mayanskiy, Natalya E. Tkachenko

- 101 PNEUMOCOCCAL VACCINE IN PATIENTS WITH SYSTEMIC JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS RECEIVING BIOLOGIC THERAPY: INTERNATIONAL PRACTICE REVIEW**

ORIGINAL ARTICLES

Natalya N. Korableva, Ekaterina N. Pershina, Vladimir A. Gusev

- 109 THE PREVALENCE OF SYMPTOMS OF LIFE-THREATENING EVENTS IN INFANTS OF THE FIRST YEAR OF LIFE: A CROSS-SECTIONAL POPULATION STUDY**

Natalia V. Shakhova, Elena M. Kamal'tynova, Tatyana S. Kashinskaya

- 118 DIAGNOSIS OF BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN 3–6 YEARS OLD BY USING SERUM PERIOSTIN AND SURROGATE MARKERS OF EOSINOPHILIC INFLAMMATION (BLOOD EOSINOPHILS AND TOTAL IGE): A CROSS-SECTIONAL STUDY**

CLINICAL OBSERVATIONS

Larisa A. Balykova, Elena I. Naumenko, Nataliya V. Ivyanskaya, Yulia A. Petrushkina, Ekaterina A. Vlasova, Nadezhda N. Urzjaeva, Irina V. Leontieva, Anna N. Urzjaeva

- 125 HEART TRANSPLANTATION AS A TREATMENT METHOD FOR REFRACTORY HEART FAILURE DUE TO POST-MYOCARDITIS DILATED CARDIOMYOPATHY: A CLINICAL CASE**

Elena N. Efanova, Yuriy E. Rusak, Alena V. Gorshkova, Ekaterina A. Vasilyeva

- 134 TRICHOTILLOMANIA AND TRICHOBEZOAR IN TEENAGER: A CLINICAL CASE**

Evgeniy S. Mikhaylin, Lada A. Ivanova, Mariya M. Shilo

- 138 PRIMARY DIAGNOSIS OF MARFAN SYNDROME IN PREGNANT 16 YEARS OLD GIRL: A CLINICAL CASE**



Возвращая ДЕТСТВО

Современный стандарт терапии системного ювенильного идиопатического артрита^{1,2}

- У 9 из 10 детей значительно снижаются проявления системного артрита и отсутствует лихорадка к 12 неделе лечения³
- Каждый второй ребенок преодолевает зависимость от глюкокортикоидов через год терапии⁴

1. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 9 ноября 2012 г. № 777/н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи детям при юношеском артрите с системным началом» [Электронный ресурс] Официальный портал Министерства здравоохранения Российской Федерации cr.rosminzdrav.ru 29.11.2018 <https://www.rosminzdrav.ru/documents/8396-prikaz-ministerstva-zdravoohraneniya-rossiyskoy-federatsii-ot-9-noyabrya-2012-g-uv-utverzhenii-standarta-pervichnoy-mediko-sanitarnoy-pomoschi-detyam-pri-yunosheskom-artrite-s-sistemnym-nachalom>; 2. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 7 ноября 2012 г. № 668/н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи детям при юношеском артрите с системным началом» [Электронный ресурс] Официальный портал Министерства здравоохранения Российской Федерации cr.rosminzdrav.ru 29.11.2018 <https://www.rosminzdrav.ru/documents/9018-prikaz-ministerstva-zdravoohraneniya-rossiyskoy-federatsii-ot-7-noyabrya-2012-g-668n-ob-utverzhenii-standarta-spetsializirovannoy-meditsinskoy-pomoschi-detyam-pri-yunosheskom-artrite-s-sistemnym-nachalom>; 3. De Benedetti F, Brunner HJ, Ruperto N et al. N Engl J Med 2012; 367: 2385-95; 4. De Benedetti F, Brunner H, Ruperto N et al. Pediatric Rheumatology 2011; 9 (Suppl 1): P 164

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА АКТЕМРА®

АКТЕМРА® (Тоцилизумаб). Регистрационный номер: ЛП-003186. **Лекарственная форма:** Раствор для подкожного введения. **Фармакологическое действие:** тоцилизумаб – рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело к человеческому рецептору интерлейкина-6. **Показания:** Ревматоидный артрит со средней или высокой степенью активности у взрослых как в виде монотерапии, так и в комбинации с метотрексатом и/или с другими базисными противовоспалительными препаратами, в том числе для торможения рентгенологически доказанной деструкции суставов. Гигантоклеточный артериит у взрослых пациентов. Активный полиартрикулярный ювенильный идиопатический артрит у пациентов в возрасте 2 лет и старше как в виде монотерапии, так и в комбинации с метотрексатом. Активный системный ювенильный идиопатический артрит у пациентов в возрасте 1 года и старше как в виде монотерапии, так и в комбинации с метотрексатом. **Противопоказания:** Гиперчувствительность к тоцилизумабу, любому компоненту препарата в анамнезе. Активные инфекционные заболевания (в том числе туберкулез). Комбинация с ингибиторами фактора некроза опухоли (ФНО)-альфа или применение в течение 1 месяца после лечения анти-ФНО антителами. Детский возраст до 18 лет для пациентов с ревматоидным артритом и гигантоклеточным артериитом. Детский возраст до 2 лет для пациентов с полиартрикулярным ювенильным идиопатическим артритом. Детский возраст до 1 года для пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом. **Способ применения и дозы:** Ревматоидный артрит: подкожное введение 162 мг 1 раз в неделю. Гигантоклеточный артериит: подкожное введение 162 мг 1 раз в 3 недели для пациентов с массой тела <30 кг и 162 мг 1 раз в 2 недели для пациентов с массой тела ≥30 кг. Системный ювенильный идиопатический артрит: подкожное введение 162 мг 1 раз в 2 недели для пациентов с массой тела <30 кг и 162 мг 1 раз в неделю для пациентов с массой тела ≥30 кг. **Побочное действие:** очень часто (≥1/10) – инфекции верхних дыхательных путей, гиперхолестеринемия, реакции в месте введения; часто (≥1/100 и <1/10) – флегмона, пневмония, инфекции, вызванные Herpes simplex 1 типа и Herpes zoster, боли в животе, язвы ротовой полости, гастрит, сыпь, зуд, крапивница, головная боль, головокружение, повышение активности «печеночных» трансаминаз, увеличение массы тела, повышение общего билирубина, повышение АД, лейкопения, нейтропения, периферические отеки, реакции гиперчувствительности, кашель, одышка, конъюнктивит; нечасто (≥1/1000 и <1/100) – диарея, стоматит, язва желудка, перфорация желудочно-кишечного тракта, пилоритрицидермия, анафилактические реакции, нефролитиаз, гипотиреоз. **Условия хранения:** хранить при температуре 28°С в защищенном от света и недоступном для детей месте, не замораживать. **Подробная информация** изложена в инструкции по медицинскому применению препарата Актемра®.

АКТЕМРА® (Тоцилизумаб). Регистрационный номер: ЛСР-003012/09. **Лекарственная форма:** концентрат для приготовления раствора для инфузий, 20 мг/мл. **Фармакологическое действие:** тоцилизумаб – рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело к человеческому рецептору интерлейкина-6. **Показания:** Ревматоидный артрит со средней или высокой степенью активности у взрослых как в виде монотерапии, так и в комбинации с метотрексатом и/или с другими базисными противовоспалительными препаратами, в том числе для торможения рентгенологически доказанной деструкции суставов. Активный полиартрикулярный ювенильный идиопатический артрит у пациентов в возрасте 2 лет и старше как в виде монотерапии, так и в комбинации с метотрексатом. Активный системный ювенильный идиопатический артрит у пациентов в возрасте 2 лет и старше как в виде монотерапии, так и в комбинации с метотрексатом. **Противопоказания:** Гиперчувствительность к тоцилизумабу, любому компоненту препарата в анамнезе; Активные инфекционные заболевания (в т.ч. туберкулез). Детский возраст до 2 лет для пациентов с полиартрикулярным ювенильным идиопатическим артритом и системным ювенильным идиопатическим артритом. Детский возраст до 18 лет для пациентов с ревматоидным артритом. Комбинация с ингибиторами ФНО-альфа или применение в течение 1 месяца после лечения анти-ФНО антителами. **Способ применения и дозы:** Ревматоидный артрит: внутривенно капельно в дозе 8 мг/кг 1 раз в четыре недели. Не рекомендуется увеличение дозы свыше 800 мг на одну инфузию пациентам с массой тела выше 100 кг. Полиартрикулярный ювенильный идиопатический артрит: внутривенно капельно 1 раз в четыре недели в дозе 10 мг/кг пациентам с массой тела <30 кг и 8 мг/кг пациентам с массой тела <30 кг и 8 мг/кг пациентам с массой тела ≥30 кг. **Побочное действие:** очень часто (≥1/10) – инфекции верхних дыхательных путей; часто (≥1/100 и <1/10) – флегмона, инфекции, вызванные Herpes simplex 1 типа и Herpes zoster, боли в животе, язвы ротовой полости, гастрит, сыпь, зуд, крапивница, головная боль, головокружение, повышение активности «печеночных» трансаминаз, увеличение массы тела, повышение АД, лейкопения, нейтропения, гиперхолестеринемия, периферические отеки, реакции гиперчувствительности, кашель, одышка, конъюнктивит; нечасто (≥1/1000 и <1/100) – диарея, стоматит, язва желудка, перфорация желудочно-кишечного тракта, повышение общего билирубина, гипертриглицеридемия, нефролитиаз, гипотиреоз, анафилактические реакции. **Условия хранения:** хранить при температуре 2–8°С в защищенном от света и недоступном для детей месте, не замораживать. **Подробная информация** изложена в инструкции по медицинскому применению препарата Актемра®.

АКТЕМРА®
тоцилизумаб

ЗАО «Рош-Москва»
Официальный дистрибьютор
«Ф.Хoffmann-Ля Рош Лтд.» (Швейцария)
Россия, 107031 г. Москва
Трубная площадь, дом 2
МФК «Галерея Неглинная»
Тел.: +7 (495) 229-29-99
Факс: +7 (495) 229-79-99
www.roche.ru



Сделайте шаг к защите от пневмококковой инфекции



Превенар 13

Едиственная пневмококковая конъюгированная вакцина для детей от 2 месяцев и взрослых всех возрастов*

Вакцина пневмококковая полисахаридная конъюгированная адсорбированная, тринадцативалентная

*КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ по применению лекарственного препарата ПРЕВЕНАР® 13 (вакцина пневмококковая полисахаридная конъюгированная адсорбированная, тринадцативалентная)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА:

суспензия для внутримышечного введения
Вакцина Превенар® 13 представляет собой капсулярные полисахариды 13 серотипов пневмококка: 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F, индивидуально конъюгированные с дифтерийным белком CRM и адсорбированные на алюминии фосфате.

ОПИСАНИЕ

Гомогенная суспензия белого цвета.

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ

профилактика пневмококковых инфекций, включая инвазивные (в том числе менингит, бактериемию, сепсис, тяжелые пневмонии) и неинвазивные (внебольничные пневмонии и средние отиты) формы заболеваний, вызываемых *Streptococcus pneumoniae* серотипов 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F с 2-х месяцев жизни и далее без ограничения по возрасту;

- в рамках национального календаря профилактических прививок;
- у лиц групп повышенного риска развития пневмококковой инфекции.

Вакцинация проводится в рамках национального календаря профилактических прививок согласно утвержденным срокам, а также лицам групп риска по развитию пневмококковой инфекции: с иммунодефицитными состояниями, в т.ч. ВИЧ - инфекцией, онкологическими заболеваниями, получающим иммуносупрессивную терапию; с анатомической/функциональной асплинией; с установленным кохлеарным имплантом или планирующие на эту операцию; пациентам с подтеканием спинномозговой жидкости; с хроническими заболеваниями легких, сердечнососудистой системы, печени, почек и сахарным диабетом; больным бронхиальной астмой; недоношенным детям; лицам, находящимся в организованных коллективах (детские дома, интернаты, армейские коллективы); реновасцентом острого среднего отита, менингита, пневмонии; длительно и часто болеющим детям; пациентам, инфицированным микобактерией туберкулеза; всем лицам старше 50 лет; табакокурльщикам.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность на предшествующее введение Превенар® 13 или Превенар® (в том числе, анафилактический шок, тяжелые генерализованные аллергические реакции); повышенная чувствительность к дифтерийному анатоксину и/или вспомогательным веществам;
острые инфекционные или неинфекционные заболевания, обострения хронических заболеваний. Вакцинацию проводят после выздоровления или в период ремиссии.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Способ введения

Вакцину вводят в разовой дозе 0,5 мл внутримышечно. Детям первых лет жизни прививки проводят в верхне-наружную поверхность средней трети бедра, лицам старше 2-х лет - в дельтовидную мышцу плеча.

Перед применением шприц с вакциной Превенар® 13 необходимо хорошо встряхнуть до получения гомогенной суспензии. Не использовать, если при осмотре содержимого шприца выявляются инородные частицы, или содержимое выглядит иначе, чем в разделе «Описание» настоящей инструкции.

Не вводить Превенар® 13 внутрисосудисто и внутримышечно в оголенную область!

Если начата вакцинация Превенар® 13, рекомендуется завершить ее также вакциной Превенар® 13. При вынужденном увеличении интервала между инъекциями любого из приведенных выше курсов вакцинации, введение дополнительных доз Превенар® 13 не требуется.

Схема вакцинации

Возраст начала вакцинации	Схема вакцинации	Интервалы и дозировка
2-6 мес	3+1 или 2+1	Индивидуальная иммунизация: 3 дозы с интервалом не менее 4 нед между введениями. Первую дозу можно вводить с 2-х мес. Ревакцинация однократно в 11-15 мес. Массовая иммунизация детей: 2 дозы с интервалом не менее 8 нед между введениями. Ревакцинация однократно в 11-15 мес.
7-11 мес	2+1	2 дозы с интервалом не менее 4 нед между введениями. Ревакцинация однократно на втором году жизни
12-23 мес	1+1	2 дозы с интервалом не менее 8 нед между введениями
2 года и старше	1	Однократно

Дети, ранее вакцинированные Превенар®

Вакцинация против пневмококковой инфекции, начатая 7-валентной вакциной Превенар®, может быть продолжена Превенар® 13 на любом этапе схемы иммунизации.

Лица в возрасте 12 лет и старше

Превенар® 13 вводится однократно. Необходимость ревакцинации Превенар® 13 не установлена. Решение об интервале между введением вакцин Превенар® 13 и ППВ23 следует принимать в соответствии с официальными методическими рекомендациями.

Особые группы пациентов

У пациентов после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток рекомендуется серия иммунизаций, состоящая из 4 доз препарата Превенар® 13 по 0,5 мл. Первая серия иммунизации состоит из введения трех доз препарата; первая доза вводится с третьей по шестой месяц после трансплантации. Интервал между введениями должен составлять 1 месяц. Ревакцинирующую дозу рекомендуется вводить через 6 месяцев после введения третьей дозы.

Недоношенным детям рекомендуется четырехкратная вакцинация. Первая серия иммунизации состоит из 3-х доз. Первую дозу следует вводить в возрасте 2 месяцев независимо от массы тела ребенка, последующие дозы - с интервалом 1 месяц. Введение четвертой (бустерной) дозы рекомендуется в возрасте 12-15 месяцев.

Пожилые пациенты

Иммуногенность и безопасность вакцины Превенар® 13 подтверждены для пожилых пациентов.

Условия хранения и транспортирования

При температуре от 2 до 8° С. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте. Транспортировать при температуре от 2-25° С. Не замораживать. Допускается транспортирование при температуре выше 2-8° С не более пяти дней.

СРОК ГОДНОСТИ

3 года. Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

ПРЕДПРИЯТИЕ-ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

1. Файзер Айрланд Фармасьютикалс, Ирландия Грейндж Касти Бизнес-парк, Клондалкин, Дублин 22, Ирландия
2. ООО «НПО Петровас Фарм», Российская Федерация 142143, Московская область, г. Подольск, с. Покров, ул. Сосновая, д. 1

УПАКОВКА:

ООО «НПО Петровас Фарм», Российская Федерация 142143, Московская область, г. Подольск, с. Покров, ул. Сосновая, д. 1

ПРЕТЕНЗИИ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ НАПРАВЛЯТЬ ПО АДРЕСУ:

1. 000 «Файзер Инновации», 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С), Телефон: (495) 287-5000, факс: (495) 287-5300
2. 000 «НПО Петровас Фарм», Российская Федерация, 142143, Московская область, г. Подольск, с. Покров, ул. Сосновая, д. 1 Тел./факс: (495) 926-2107, e-mail: info@prevenar.ru
3. Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор): 109074, Москва, Славянская пл., д. 4, стр. 1 Тел.: (495) 696-4538, (499) 578-0230

ООО «Файзер Инновации», Россия, 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С) Тел.: +7 (495) 287 50 00, Факс: +7 (495) 287 53 00.





Уважаемые читатели!

Педиатры Национального научно-практического центра здоровья детей и Союз педиатров России подготовили для вас книгу полезных советов на каждый день о детях в возрасте от 0 до 18 лет.

В первой части вас ждут ответы на вопросы:

- Как правильно кормить ребенка?
 - Как выбрать подгузник?
 - Почему малыш плачет?
 - В чем причина плохой успеваемости в школе?
 - Вредные привычки, общение в социальных сетях, первая влюбленность...
- Вторая часть издания посвящена проблемам здоровья.
- Что могут означать те или иные симптомы?
 - Когда нужно срочно идти к врачу?

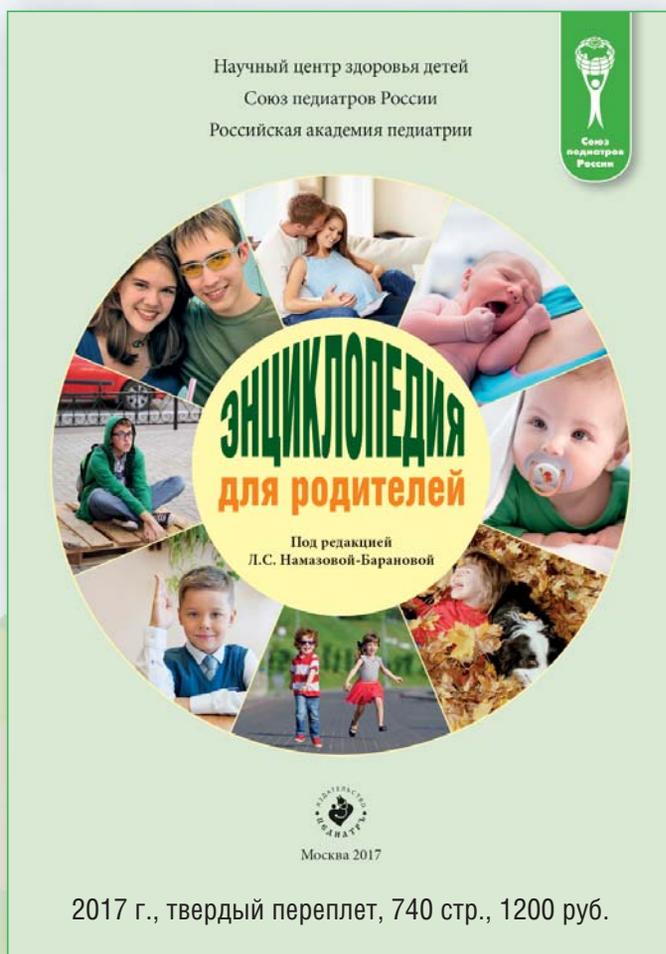
В энциклопедии также предусмотрены советы по оказанию первой помощи до обращения к врачу, изложены юридические и социальные аспекты «надлежащего родительства».

Книгу можно приобрести на сайте:

<http://www.spr-journal.ru/sc5/shop/entsiklopediya-dlya-roditeley/>

Звоните по тел.: +7 (916) 650-01-27

По Москве возможна доставка курьером.



DOI: 10.15690/vsp.v18i2.2010

В.Ю. Альбицкий¹, С.А. Шер¹, О.В. Яремчук²¹ Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья им. Н.А. Семашко, Москва, Российская Федерация² Самарский медицинский колледж им. Н. Ляпиной, Самара, Российская Федерация

Развитие советской системы ясельной помощи в 1930–1940 гг.

Контактная информация:

Альбицкий Валерий Юрьевич, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник Национального НИИ общественного здоровья им. Н.А. Семашко

Адрес: 105064, Москва, ул. Воронцово поле, д. 12, стр. 1, e-mail: albicky1941@yandex.ru

Статья поступила: 20.04.2019 г., принята к печати: 26.04.2019 г.

В публикации представлены результаты историко-медицинского исследования развития системы ясельной помощи в 1930–1940 гг. в Советском Союзе. Массовое привлечение женщин к строительству социалистического общества требовало их освобождения от домашнего труда, заботы о ребенке и создания сети учреждений охраны материнства и младенчества, основными среди которых стали ясли. Благодаря активному строительству детских учреждений в 1932–1933 гг. в крупных промышленных центрах местами в яслях были обеспечены 80%, в колхозах сезонными яслями — 66% детей. Прирост ясельных коек в СССР в 1938 г. за предшествующие два года составил 30,5%. Несмотря на грандиозные успехи, достигнутые в создании сети яслей, в процессе строительства были допущены некоторые ошибки, а также выявлены недостатки в медицинском обслуживании здоровых и больных детей, в частности нерациональная планировка ясельных помещений, невозможность изоляции одной группы от остальных на период карантина в случае возникновения детской инфекции, массовый характер заболеваемости детскими инфекциями в яслях, недостаточная квалификация медицинского персонала, неудовлетворительное заполнение ясельных мест при значительной потребности в ясельном обслуживании. Для решения данных проблем большое значение придавалось созданию ясельных изоляторов-больниц для обслуживания больных, а также детей, находившихся на карантине.

Ключевые слова: охрана материнства и младенчества, ясли, дети.

(Для цитирования: Альбицкий В.Ю., Шер С.А., Яремчук О.В. Развитие советской системы ясельной помощи в 1930–1940 гг. *Вопросы современной педиатрии*. 2019; 18 (2): 86–90. doi: 10.15690/vsp.v18i2.2010)

Дефицит мест для детей в государственных дошкольных учреждениях является достаточно острой проблемой, широко обсуждаемой как на государственном уровне, так и в средствах массовой информации и среди населения Российской Федерации. В настоящее время при рождении младенца в семье возникает необходимость немедленной постановки ребенка в лист ожидания в муниципальный детский сад. Об актуальности проблемы свидетельствует тот факт, что в своем Послании к Федеральному Собранию 20 февраля 2019 г. Президент В. В. Путин подчеркнул, что «до конца 2021 г. нужно полностью решить проблему с яслями, создать 90 тыс. мест уже в этом году».

Проблема не нова. Если обратиться к истории нашего государства, то можно вспомнить, что на протяжении 1930-х годов XX века в СССР злободневным являлся вопрос развития ясельной помощи. Дело в том, что молодому советскому государству требовались миллионы рабочих рук, в том числе и женских. В 1932 г. женщины составили 1/3 рабочих кадров, занятых в промышленности, или 6,5 млн. В колхозах женская рабочая сила составляла 40% [1]. Вовлечение всех трудоспособных женщин в процессы реконструкции народного хозяйства требовало их освобождения от домашнего труда, заботы о ребенке и массового развертывания учреждений охраны материнства и младенчества (ОММ), основ-

Valery Yu. Albitsky¹, Stella A. Sher¹, Oksana V. Yaremchuk²¹ Semashko National Research Institute of Public Health, Moscow, Russian Federation² Samara Medical College n.a. Lyapina, Samara, Russian Federation

Development of the Soviet Nursery System in 1930–1940 yy.

The results of historical and medical research of development of nursery system in 1930–1940 in the Soviet Union are presented in this publication. Large-scale involvement of women to creation of socialist society has demanded to get rid of house work, care of their own child, and as a result creation of network of maternal and child health institutions. The nurseries have become the most common. Thanks to dynamic building and construction work of child care facilities in 1932–1933 yy up to 80% of children had places in nurseries in large industrial centres, and up to 66% of children had places in seasonal nurseries in collective farms. The increase of nursery capacity in the USSR in 1938 for previous two years was 30.5%. Despite massive success in the field of nursery network creation, there were some mistakes during construction and some drawbacks in health services for ill and healthy children were revealed. For instance: irrational nursery space planning, inability to isolate one group from another during quarantine in case of childhood infection, massive morbidity with childhood infection in nurseries, incompetence of medical staff, insufficient nurseries capacity management in case of high necessity of nursery care. High importance was given to creation of nursery isolation hospitals for patients and children on a quarantine for solving these problems.

Key words: maternal and child health, nursery, children.

(For citation: Albitsky Valery Yu., Sher Stella A., Yaremchuk Oksana V. Development of the Soviet Nursery System in 1930–1940 yy. *Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics*. 2019; 18 (2): 86–90. doi: 10.15690/vsp.v18i2.2010)

ными среди которых стали ясли. Строительство яслей «в сочетании с такой организацией жизни детей в яслях, которая обеспечивала бы их нормальное физическое развитие и правильное воспитание» стали «важнейшей государственной и политической задачей» [2].

О значимости проблемы свидетельствует тот факт, что в 1930-е годы партия и правительство приняли около 30 документов, касавшихся развития системы ясельной помощи. Так, 20/IX-1932 г. Всероссийский центральный исполнительный комитет Советов рабочих и солдатских депутатов и Совет народных комиссаров (Совнарком) РСФСР приняли постановление «О ясельном обслуживании детей в городах, промышленных центрах, совхозах, МТС и колхозах». 22/IX-1933 г. Совнарком принял постановление об организации в структуре Наркомздрава РСФСР ясельного управления, которое возглавила член Коллегии Наркомздрава П. Г. Сазонова, ее заместителем назначили Г. Я. Левина, старшим инспектором по организации ясельной сети — М. А. Виннер. В ведении ясельного управления находились не только ясли, но и пищевые станции, молочные кухни, детские консультации. В его функции входило ясельное строительство и разработка плановых проектов; обеспечение медицинским оборудованием; организация и рационализация лечебного дела; снабжение яслей медикаментами, питанием, хозяйственными принадлежностями и др. [3].

От деятельности яслей зависела «возможность нормальной работы матерей на производстве» и «жизнь обслуживаемых яслями миллионов детей в возрасте от 1 месяца до 3 лет». Вот почему органы здравоохранения обращали «особое внимание на правильную организацию ясельного обслуживания, рациональное использование коечного фонда, анализ деятельности отдельных яслей и изучение состояния физического развития ясельных детей» [2].

В городах РСФСР за годы I пятилетки (1928–1932 гг.) число ясельных коек выросло с 31 955 до 199 814 [1], а к 1935 г. увеличилось в 7 раз и составило около 230 тыс. [4]. Городские ясли обслуживались по производственному и территориальному принципу: ясли для грудничков строили вблизи фабрик и заводов, для детей старше 1 года — рядом с жилыми кварталами. Такой принцип организации яслей являлся целесообразным и удобным как для матери, так и для ребенка. Работа яслей на предприятии проходила под руководством здравпунктов, врач которых входил в состав Совета яслей [5].

Большую роль в научно-организационном обеспечении ясельной помощи сыграл Центральный научный институт охраны материнства и младенчества (ЦНИОММ), и прежде всего два его выдающихся представителя — Е. А. Федер и Н. С. Назарова. Открытые в 1925 г. при Институте показательные ясли (заведующая Н. С. Назарова) стали образцом организации яслей по всей стране. На протяжении 1927–1931 гг. ЦНИОММ направил 26 экспедиций в регионы, где внедрялись в жизнь новые формы организации дошкольных учреждений и готовились кадры для яслей на местах [6]. В 1931 г. Институт направил несколько бригад в различные районы, где они в течение 3–4 месяцев изучали и анализировали условия работы тружениц, выявляли недостатки и намечали основные пути их решения [7]. По диссертационным данным К. П. Веселковой (1958),

при ЦНИОММ была создана специальная комиссия, которая тщательно расследовала деятельность нескольких яслей не только в Москве, но и в ряде других городов, в том числе в Куйбышеве.

В 1932 г. в структуре ЦНИОММ был организован сектор яслей, который возглавил профессор Е. А. Федер. Опыт работы показательных яслей и ясельного сектора института доказали преимущества общественного воспитания детей. В годы индустриализации страны с целью повышения производительности труда матери-труженицы и создания нормальных условий для развития детей работниц А. Е. Федер предложил провести перестройку работы яслей и выделить ясли кратковременного пребывания ребенка (8–9 ч), ясли удлиненного типа (12–14 ч) и суточные ясли. Также он ратовал за создание ясельных комбинатов, включавших в себя все три типа яслей [5].

В сельской местности, где развитие яслей началось позже, чем в городе, организовали ясли трех типов — постоянные, летние сезонные и полевые передвижные. В 1932 г. насчитывалось 34 970 мест в постоянных сельских яслях, которые обслуживали колхозниц и работниц совхозов, трудившихся круглый год в качестве трактористок, доярок, птицеводов, а также учившихся в техникумах и на курсах. В постоянных яслях находились груднички, ползунки и дети до трехлетнего возраста. Летние ясли работали от начала посевной до конца уборочной. К 1935 г. летние сезонные ясли насчитывали около 4 млн детей (в 40 раз больше по сравнению с 1928 г.). Полевые ясли организовывали на время уборочной кампании с целью обеспечения ребенка правильного грудного вскармливания [1].

Со временем происходил не только бурный количественный рост яслей, но и менялся их характер, происходила рационализация работы персонала. В 1932–1933 гг. в крупных промцентрах охват яслями составлял 80% детей работниц, в колхозах сезонными яслями — 66% [8]. Показатели прироста ясельных мест во вторую пятилетку (1933–1937 гг.) по годам приведены в табл. 1.

При таком темпе роста ясельной сети дети работниц тяжелой промышленности обеспечивались яслями на 100%. В сельской местности охват постоянными яслями был значительно ниже по сравнению с городом и составлял около 26% (Московская и Ленинградская области, Средневолжский край, Северный Кавказ, Коми и др.), обеспеченность летними яслями во время полевых работ составляла около 75% [9].

С расширением ясельной сети все большее значение приобретало оснащение яслей. В Ленинградском институте ОММ изучали и разрабатывали соответствующие возрасту и размерам тела ребенка ясельное оборудование, детскую мебель, одежду, дидактический материал, необходимые для правильного психофизического развития детей, их достижений в области моторной, сенсорной и речевой сферы [10].

Важно отметить, что вместе с развитием сети яслей по всей стране в их деятельности отмечались просчеты и недостатки, в том числе и в медицинском обслуживании детей, на которые указывал Е. А. Федер.

Во-первых, в течение первой пятилетки были сделаны грубые ошибки в строительстве яслей. Отрицательным моментом стало отсутствие единых требований к проектированию таких помещений, которым занимались многие

Таблица 1. Прирост ясельных мест по годам (1933–1937 гг.)

Table 1. Increase of spaces in nurseries through the years (in 1933–1937 yy.)

Годы	1933	1934	1935	1936	1937
Ясельные места (%)	152 000 (11,3)	249 000 (18,3)	313 000 (23)	276 000 (20,3)	371 000 (27,1)

организации: их требования по строительству яслей противоречили друг другу, не было объединенной организации, накапливаемый опыт строительства не суммировался. Из-за нерациональной планировки ясельного помещения в случае возникновения детской инфекции в одной из групп ее невозможно было изолировать от остальных на период карантина, поэтому нередко отмечалась повышенная заболеваемость детей в яслях. Таким образом, важнейшей задачей яслей стало обслуживание не только здоровых, но и больных детей. В 1937 г. ЦНИОММ разработал инструкцию, утвержденную Наркомздравом, об организации при яслях карантинных групп и специальных дневных изоляторов, где заболевшие дети находились на протяжении рабочего дня [8].

Во-вторых, существовала проблема дефицита и недостаточной квалификации медицинского персонала. Главная причина этого заключалась в нереальности подготовки необходимого количества квалифицированных кадров в соответствии со взятыми темпами ясельного строительства. Но была и другая причина: зарплата врачей и медсестер в яслях была ниже, чем в консультациях и стационарах. Лишь с 1 января 1939 г. сотрудников яслей приравнивали по заработной плате к аналогичным работникам лечебных учреждений здравоохранения [11].

В-третьих, нерациональное использование ясельной сети: неполное и недостаточное заполнение ясельных мест, несмотря на значительную потребность в ясельном обслуживании. Это объяснялось тем, что мощность значительной части яслей, прежде всего вновь выстроенных, использовалась не полностью вследствие завышенных норм площадей и групповых помещений. В 1936–1937 гг. было построено 207 таких ясельных объектов.

В-четвертых, как сказано, заболеваемость в яслях детскими инфекциями нередко приобретала массовый характер. Об этом свидетельствуют многие литературные и архивные источники 30-х годов. По-видимому, достаточно высокой была и смертность детей, посещающих ясли. Убедительных источников, подтверждающих данный посыл, мы пока не нашли, но о том, что эта гипотеза правдоподобна, говорит факт публикации выдающегося отечественного демографа В.В. Паевского о специальной методике измерения уровня смертности детей, посещавших ясли.

Заведующая яслями при ЦНИОММ Н.С. Назарова провела большую персональную работу по глубокому и детальному изучению «технологического процесса» яслей и деятельности персонала по отдельным режимным моментам. Результаты исследования дали возможность положить в основу проектирования ясельных зданий санитарно-гигиенические и противоэпидемические требования, обеспечивавшие возможность борьбы с инфекциями, правильное воспитание детей, организацию труда персонала, экономический лимит в отношении строительных и эксплуатационных затрат. Проект предусматривал фильтры для приема и первичного осмотра детей, два бокса для временной изоляции детей до осмотра врачом при подозрении на какую-либо инфекцию, стационар-изолятор для больных детей, который имел отдельный вход с улицы. Число коек в изоляторе определялось 10% штатного числа коек в яслях [12, 13].

Важным оставался вопрос обеспечения каждого учреждения квалифицированным персоналом. На 100-коечное учреждение приходился 1 врач, 2 сестры-инструктора; в изоляторе на 10–15 больных детей создавался специальный пост медицинского персонала [8].

Особенно бурный рост детских учреждений отмечался со времени опубликования постановления «О запрещении абортов, увеличении материальной помощи роже-ницам, установлении государственной помощи много-семейным, расширении родильных домов, детских яслей, детских садов, усилении уголовного наказания за непла-теж алиментов и о некоторых изменениях в законода-тельстве о разводах» от 27 июня 1936 г. В документе ука-зывалось на увеличение ассигнований на строительство детских учреждений, в том числе яслей. Вместе с тем было выявлено, что медленное расширение ясельной сети свя-зано с тем, что типовые проекты 1933–1936 гг., несмотря на достаточно удовлетворительное решение вопроса пла-нировки зданий, все еще были дорогими [14].

В третьей пятилетке перед органами здравоохра-нения стояли задачи расширения ясельного обслужива-ния за счет более рационального использования суще-ствовавшей сети дошкольных учреждений. На 1 января 1938 г. сеть ясельных коек в городах и промцентрах СССР составляла 347 500 против 266 510 на 1 января 1936 г. По РСФСР количество развернутых коек на 1 января 1938 г. составляло 219 000 против 182 000 в 1936 г. Таким образом, прирост коек за два года составил по СССР 81 000 (30,5%), по РСФСР — 37 000 (20,3%). По Москве и Ленинграду прирост ясельных коек за 1937–1938 гг. представлен в табл. 2.

Изучение архивных материалов позволило устано-вить, что в мае 1938 г. начальник Управления ОММ Народ-ного комиссариата земледелия (НКЗ) СССР Н.В. Ма-нанникова направила Наркому НКЗ М.Ф. Болдыреву докладную записку, в которой отметила необходимость новых проектов ясельного строительства и пересмотра принципов ясельного обслуживания [15]. Данные доку-менты стали ответом на специальное постановление Совнаркома СССР от 11 июня 1938 г., в котором отме-чены излишества в проектах ясельных зданий 1936–1937 гг., необходимость подготовки более экономичных проектов для обеспечения строительства значительного числа учреждений в кратчайшие сроки [16].

На основании изучения деятельности ряда регионов в области ясельной помощи, а также собственного опыта сотрудники ЦНИОММ внесли свои предложения по пере-смотру всей системы ясельного обслуживания, оптимиза-ции использования коек в целях максимального охвата детей уже существовавшей сетью. По мнению экспер-тов, основная ошибка заключалась в том, что, «желая всемерно обслужить мать во время производственного процесса», не принималось во внимание «возможное участие других взрослых членов семьи, что привело к пре-увеличению числа коек с круглосуточным и длительным обслуживанием». Проведенное специалистами ЦНИОММ в апреле 1938 г. выборочное обследование 15 яслей в городах Иваново, Калинин, Ярославль, Тула показало, что 9-часовое обслуживание составляло 40%, длитель-

Таблица 2. Число и прирост ясельных коек в Москве и Ленинграде за 1937–1938 гг.

Table 2. Number and increase of spaces in nurseries in Moscow and Leningrad in 1937–1938 yy.

Город	1936 г.	1938 г.	Прирост коек, %
Москва	15 000	19 603	30
Ленинград	14 960	18 639	30

ное — 30–35%, суточное — 25%. Сотрудники Института провели расчет и показали, что круглосуточные группы в каждом яслях нерентабельны, и необходимости в ночном обслуживании ребенка яслями не было. При наличии 3–4 суточных групп в яслях, в каждой группе на ночь оставалось по 7–8 детей, а иногда менее, что вело к чрезвычайно нерациональному использованию персонала. Все это заставило пересмотреть вопрос о формах ясельной помощи детей в сторону укорочения суточного обслуживания, при этом сокращались расходы по фонду заработной платы, а также на питание, поскольку четырехразовый прием пищи заменялся трехразовым. Кроме того, ребенок получал полный дневной рацион, хотя не съедал всего назначенного ему в яслях питания из-за одного домашнего кормления, что вело к большим остаткам пищи и дополнительному повышению стоимости ясельной койки. Недостатки в работе яслей касались и отсутствия повседневного методического руководства и контроля качества работы. Наиболее рентабельным в смысле использования койки и стоимости содержания являлось 9-часовое обслуживание в часы работы матери и обслуживание в одной группе 28–30 детей в две смены [15].

В целях улучшения обслуживания детей ясельной сетью директор ГНИОММ Ф.И. Зборовская предложила провести ряд мероприятий, в частности перевести кормящих матерей на двухсменную работу без ночных смен; детей 1–3 лет старших ясельных групп организовать в подгруппы по 10–12 детей, чтобы вся группа имела не более 30 детей; подготовить место для прогулок и сна на воздухе в течение круглого года при отсутствии веранды; группы с суточным пребыванием должны составлять не более 10% всей коечной сети и находиться в отдельных яслях; комплектовать ясли с детьми старше 1 года по признаку места жительства матери; установить строгую экономию в оборудовании яслей, не допуская излишеств, в том числе и в пищевом рационе, с учетом длительности пребывания ребенка в яслях. Относительно обслуживания больных детей в яслях Ф.И. Зборовская рекомендовала часть заболевших лечить дома с обязательным получением матерью бюллетеня, для чего необходимо по этому поводу иметь соответствующее распоряжение ВЦСПС. Для лечения более серьезных заболеваний, а также при неблагоприятных домашних условиях, не позволяющих организовать лечение на дому, имея в виду недостаток коек в больницах для маленьких детей, целесообразно за счет коек в изоляторах яслей организовать в них специальные больницы для ясельных детей. Все вышеуказанные мероприятия, по ориентировочным расчетам, позволили увеличить пропускную способность ясельной сети примерно на 30–35 тыс. коек, улучшить качество работы яслей, обеспечить их квалифицированным персоналом и усилить методическое руководство [15].

13 сентября 1938 г. Наркомздрав СССР направил информационное письмо по поводу планов расширения ясельной сети Председателю Совнаркома СССР В.М. Молотову. В письме Наркомздрав указал на намеченное развертывание около 49 тыс. новых мест в яслях, построенных по проектам 1936–1937 гг., на организацию сменности для грудных младенцев, подгрупп для старших детей и сокращение количества детей, обслуживаемых круглосуточно. Последующая проверка ясель на местах (Москва и Московская область, Орехово-Зуево, Калинин, Ивановская область, БССР, Днепропетровская и Харьковская области) показала правильность проведения намеченных Наркомздравом мероприятий.

Согласно архивным данным, 19 февраля 1939 г. состоялось заседание комиссии по выработке «Основных

общесоюзных строительных норм и установок для проектирования детских яслей», на котором с отчетом о работе бригады врачей по деятельности изоляторов выступила Н.С. Назарова. По материалам отчета бригады выяснилось, что 10% ясельных детей не посещают группы, на основании чего был сделан вывод о том, что количество мест в изоляторах должно составлять 10% от общего числа мест в яслях. Об изоляторах существовали самые разноречивые мнения на местах. Часто изоляторы работали плохо, а иногда даже являлись источником инфекции. Бригада обследовала три изолятора больших яслей с хорошим медицинским обслуживанием и установила, что кроме больных детей в них также помещали здоровых (12–15%) и карантинных (4–18%), при этом 14–21% детей на карантине находились в группах, 5% — на дому. Н.В. Мананникова высказала мнение о необходимости организации изоляторов только при больших круглосуточных яслях. Такие изоляторы служили для госпитализации детей из расчета 1 койка на 19 больных в год, или 50 ясельных коек. Например, для Москвы нужно было 600 коек для обслуживания тяжелых больных и еще 2–3% коек для детей с легким течением заболевания [13].

В конце 30-х годов вышло несколько постановлений партии и правительства, в соответствии с которыми заводы и фабрики со значительным применением женского труда должны были отчислять на содержание яслей 0,25% фонда заработной платы данного предприятия. Созданные при центральном и региональных управлениях яслями советы осуществляли руководство и контроль за своевременным выполнением возложенных на предприятия обязательств по финансированию строительства, оборудования и снабжения яслей, а также детских пищевых станций и молочных кухонь. Краевые и областные исполкомы проводили проверку санитарного состояния яслей, необходимости их ремонта, обеспечения бельем, мебелью, одеждой, посудой, медицинским обслуживанием [17].

Из архивных материалов стало известно, что 25 февраля и 16 марта 1940 г. Отдел лечпрофпомощи детям Наркомздрава СССР направил в адрес отдела капстроительства НКЗ титульные списки яслей, подлежащих строительству в 1940 г. за счет хозяйственных наркоматов и ведомственных учреждений на основании Постановления Совнаркома СССР и ЦК ВКП(б) от 17 декабря 1939 г. Однако с осени 1940 г. Наркомздрав СССР разослал в ряд союзных республик (РСФСР, Белорусскую, Армянскую, Азербайджанскую и др.) сообщения от З/Х-40 г., согласно которым «в 1941 г. промышленными и хозяйственными наркоматами и предприятиями строительство яслей не предусматривается» [18]. Можно предположить, что к концу 1940 г. Советское правительство вынуждено было уменьшить финансирование ясельной помощи, сократить строительство новых яслей в пользу военно-промышленного комплекса вследствие сложной международной политической ситуации, понимания неизбежности начала войны.

Таким образом, на основании анализа архивных и литературных источников по реализации такого приоритетного направления в области ОММ в СССР в 30-е годы, как ясельная помощь, можно заключить, что, несмотря на имевшие место организационные трудности в ясельном строительстве и недостатки в медицинском обслуживании, были достигнуты значительные успехи в обеспечении яслями детей трудящихся женщин в городе и на селе, а также в создании изоляторов для оказания стационарной помощи больным детям.

Изучение опыта создания сети яслей и развития ясельной помощи в Советском Союзе дает возможность

извлечь из прошлого исторические уроки, которые можно использовать при решении такой современной актуальной государственной задачи, как дефицит ясельных мест.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Охрана материнства и младенчества в колхозах. В кн.: *За здоровую смену / Под ред. С.А. Бахмутской, А.И. Доброхотовой, Н.Ф. Ладыгиной, и др.* — М.-Л.: Государственное медицинское издательство; 1934. — С. 3–37. [*Maternity and infancy care in communal farms.* In: *For healthy the rising generation.* Ed by SA Bahmutskaja, AI Dobrohotova, NF Ladygina, i dr. Moscow-Leningrad: Gosudarstvennoe medicinskoe izdatel'stvo; 1934. pp. 3–37. (In Russ).]
2. Зборовская Ф.И. *Организация лечебно-профилактической помощи детям.* — М.-Л.: Медгиз; 1941. — 135 с. [Zborovskaya FI. *Organization of the treatment and preventive help to children.* Moscow-Leningrad: Medgiz; 1941. 135 p. (In Russ).]
3. Государственный архив Российской Федерации (ГАРФ). Фонд А-482. Описание 1, дело 694. *Штатные расписания Центрального аппарата Наркомздрава РСФСР и подведомственных учреждений (1933 г.).* — Л. 51, 55–57 об. [State Archive of the Russian Federation. Fund A-482. Inventory 1, case 694. *Staff lists of central office Narkomzdrav of RSFSR and subordinated institutions (1933).* Leaf 51, 55–57 back. (In Russ).]
4. Гольдберг Б., Лякерман Т. *Технический минимум ясельного работника.* — М.: Государственное медицинское издательство; 1935. — С. 4–5. [Gol'dberg B, Ljakerman T. *Technical minimum nursery worker.* Moscow: Gosudarstvennoe medicinskoe izdatel'stvo; 1935. pp. 4–5. (In Russ).]
5. Федер Е.А. *Ясли лицом к производству.* — М.; 1931. — 29 с. [Feder EA. *Nursery facing production.* Moscow; 1931. 29 p. (In Russ).]
6. Альбицкий В.Ю., Баранов А.А., Шер С.А. *Государственный научный институт охраны материнства и младенчества (1922–1940).* Вып. IV. — М.: ПедиатрЪ; 2013. — 96 с. [Albitskiy VYu, Baranov AA, Sher SA. *State Scientific Institute of Maternity and Infancy Care (1922–1940).* Вып. IV. Moscow: Pediatr; 2013. 96 p. (In Russ).]
7. Лебедева В.П. *Работа в деревне.* В кн.: *Охрана материнства и младенчества в стране Советов.* — М.-Л.: Государственное медицинское издательство; 1934. — С. 228–254. [Lebedeva VP. *Work in the village.* In: *Maternity and infancy care in the country of the Soviets.* Moscow-Leningrad: Gosudarstvennoe medicinskoe izdatel'stvo; 1934. pp. 228–254. (In Russ).]
8. Назарова Н.С., Дунаевский А.Ю. *Ясельное строительство. Принципы планировки и элементы яслей / Под ред. Е.А. Федер, С.А. Бахмутской.* — М.-Л.: Государственное медицинское издательство; 1934. — 55 с. [Nazarova NS, Dunaevskiy AYu. *Nursery school construction. Principles of planning and elements of nursery schools.* Ed by EA Feder, SA Bahmutskoj. Moscow-Leningrad: Gosudarstvennoe medicinskoe izdatel'stvo; 1934. 55 p. (In Russ).]
9. ГАРФ. Фонд А-482, оп. 2, дело 297. *Резолюции I Всесоюзной конференции по планированию здравоохранения и рабочего отдыха. Объяснительная записка по II пятилетнему плану здравоохранения. К составлению пятилетнего плана по здравоохранению на 1933–1937 гг. (1932–1933).* — Л. 23. [State Archive of the Russian Federation (SARF). Fund A-482. Inventory 2, case 297. *Resolutions I of the All-Union Conference on planning of Health care and working rest. An explanatory note according to the II five-year plan of Health care. To drawing up the five-year plan for Health care for 1933–1937 (1932–1933).* Leaf 23. (In Russ).]
10. Бобылева О.В., Дорон А.П., Чернушко Е.М. *Ясли (помещение и оборудование).* — Государственный научно-исследователь-

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

CONFLICT OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

С. А. Шер <http://orcid.org/0000-0003-4364-2604>

- ский институт охраны материнства и младенчества им. Клары Цеткин; М.-Л.: Ленинградское отделение Биомедгиз; 1937. — № 3. — С. 11–28. [Bobileva OV, Doron AP, Chernushko EM. *Nursery School (room and equipment).* The state research institute of maternity and infancy care of Klara Tsetkin; Moscow-Leningrad: Leningradskoe otdelenie Biomedgiz; 1937;(3):11–28. (In Russ).]
11. ГАРФ. Фонд 8009. Наркомздрав СССР, опись 21, дело 1. *Стенограмма заседания комиссии Отдела лечебно-профилактической помощи детям по развитию поликлинической сети в III пятилетке (27 мая 1937–29 октября 1937).* — Л. 93–94. [SARF. Fund 8009. Inventory 21, case 1. *The shorthand report of a meeting of the committee of Department of the treatment and preventive medicine to children for development of outpatient clinics network in the III five-years period (May 27, 1937–October 29, 1937).* Leaf 93–94.]
 12. *Здание, оборудование и штаты яслей.* М.: Издательство Музея охраны материнства и младенчества Мособлздрава; 1935. — С. 3–5, 8–18. [*Building, equipment and staff of a nursery school.* Moscow: Izdatel'stvo Muzeja ohrany materinstva i mladenchestva Mosoblzdra; 1935. Pp. 3–5, 8–18. (In Russ).]
 13. ГАРФ. Фонд 8009, Наркомздрав СССР. Опись 21, дело 9. *Протоколы совещаний комиссии по выработке «Основных общесоюзных строительных норм и установок для проектирования детских яслей» (2 февраля–25 апреля 1939).* — Л. 12. [SARF. Fund 8009. Inventory 21, case 9. *Protocols of the committee's meetings on development of "Main all-union construction standards and installations for design of a children's nursery school" (February 2–25 April, 1939).* Leaf 12. (In Russ).]
 14. *Охрана материнства и родовспоможение.* В кн.: *Справочник по организации здравоохранения (основные постановления и ведомственные материалы) / Отв. ред. А.Н. Шабанов. Составители: Ф. Артемьев, И. Ермолаев.* — М.: Медгиз; 1950. — С. 325–330. [*Maternity care and obstetric aid.* In: *Reference book on the organization of health care (main resolutions and departmental materials).* Ed by A.N. Shabanov, F. Artem'ev, I. Ermolaev Moscow: Medgiz; 1950. pp. 325–330. (In Russ).]
 15. ГАРФ. Фонд 8009, Наркомздрав СССР. Опись 21, дело 3. *Протоколы совещаний в Управлении Охраны материнства и младенчества и другие материалы по вопросам строительства яслей (11 мая–17 октября 1938).* — Л. 195, 197–197 об., 198–199. [SARF. Fund 8009. Inventory 21, case 3. *Protocols of meetings in Management of maternity and infancy care and other materials concerning construction of a nursery school (May 11–17 October, 1938).* Leaf 195, 197–197 reverse side, 198–199. (In Russ).]
 16. Центральный государственный архив Самарской области. Фонд Р-4054. Опись 1, дело 34. Л. 33, 52. [Central State Archive of the Samara region. Fund R-4054. Inventory 1, case 34. Leaf 33, 52. (In Russ).]
 17. Гольфельд А.Я. *Очерки по истории педиатрии СССР.* — М.: Медицина; 1970. — 184 с. [Gol'feld AY. *Sketches on history of pediatrics of the USSR.* Moscow: Medicina; 1970. 184 p. (In Russ).]
 18. ГАРФ. Фонд Р-8009, Наркомздрав СССР. Опись 21, дело 12. *Титульные списки и другие материалы по строительству детских лечебно-профилактических учреждений на 1940 год (март-декабрь 1940).* — Л. 2–3, 47. [SARF. Fund 8009. Inventory 21, case 12. *Title lists and other materials on construction of children's treatment and prevention institution for 1940 (March-December, 1940).* Leaf 2–3, 47. (In Russ).]

А.А. Баранов¹, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2}, И.А. Беляева^{2, 3}, Е.В. Антонова⁴, Е.А. Вишнёва^{1, 2, 4}, Е.П. Бомбардинова⁴, В.И. Смирнов⁴, А.И. Молодченков⁵, М.О. Зубрихина⁶

¹ Центральная клиническая больница, Москва, Российская Федерация

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

³ Морозовская детская городская клиническая больница, Москва, Российская Федерация

⁴ Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

⁵ Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление», Москва, Российская Федерация

⁶ Общество с ограниченной ответственностью «Технологии системного анализа», Москва, Российская Федерация

Абилитация младенцев с сочетанной перинатальной патологией: возможности персонализации подходов и методов

Контактная информация:

Беляева Ирина Анатольевна, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник лаборатории неонатологии и проблем здоровья раннего детского возраста НМИЦ здоровья детей; профессор кафедры факультетской педиатрии РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 3, тел.: +7 (499) 134-03-92, e-mail: irinaneo@mail.ru

Статья поступила: 17.04.2019 г., принята к печати: 26.04.2019 г.

Патологические состояния перинатального периода, в первую очередь перинатальные поражения центральной нервной системы, сопряжены с риском отсроченных нейросоматических заболеваний, нередко приводящих к инвалидности. Успешность реализации индивидуального потенциала компенсации каждого ребенка зависит от динамического анализа состояния пациента на всех этапах наблюдения, персонализированного выбора необходимых и достаточных методов коррекции полисистемных нарушений. В обзоре отражены современные представления об этиологии и патогенезе основных патологических состояний перинатального периода, выделены ведущие механизмы их развития. Современные неинвазивные диагностические методы позволяют обеспечить коррекцию витальных функций и предупредить каскадные реакции нейронального апоптоза. В раннем неонатальном периоде установлена саногенетическая значимость некоторых лечебных методик (терапевтическая гипотермия, эритропоэтин, кофеин). Бесспорна роль организации внешней факторов, обуславливающих эпигенетическое воздействие: оптимальной нутритивной стратегии и коррекции кишечной микробиоты, мягкой сенсорной и двигательной стимуляции. Успешность абилитации во многом зависит от преемственной командной деятельности специалистов и взаимодействия с семьей. Методы многофакторного статистического анализа позволяют не только прогнозировать исходы перинатальных поражений, но и создавать рабочие математические модели персонализированного выбора средств абилитации.

Ключевые слова: новорожденные, дети раннего возраста, перинатальные поражения мозга, абилитация, инвалидность.

(Для цитирования: Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Беляева И.А., Антонова Е.В., Вишнёва Е.А., Бомбардинова Е.П., Смирнов В.И., Молодченков А.И., Зубрихина М.О. Абилитация младенцев с сочетанной перинатальной патологией: возможности персонализации подходов и методов. *Вопросы современной педиатрии*. 2019; 18 (2): 91–100. doi: 10.15690/vsp.v18i2.2011)

ВВЕДЕНИЕ. БАЗОВОЕ ЗНАЧЕНИЕ СТАРТОВЫХ ЭТАПОВ ОНТОГЕНЕЗА

В последние десятилетия на фоне успехов фундаментальных исследований была сформулирована ключевая медико-биологическая концепция, обозначившая значимость ранних этапов онтогенеза в обеспечении здоровья человека на протяжении не только детства, но и взрослой жизни. Парадигма «первых 1000 дней» позволяет связать многие особенности отдаленных психосоматических и нейроэндокринных нарушений с влияниями на организм, имевшими место в периоде от зачатия до достижения двухлетнего возраста: в первую очередь это касается рисков формирования нейроэндокринной патологии [1–3]. Подавляющее большин-

ство инвалидизирующих заболеваний, прежде всего неврологических, этиологически связано с патологией перинатального периода и формируется на протяжении первых лет жизни [4]. В настоящее время в основу парадигмы «первых 1000 дней» заложена теория DOHaD (Developmental Origin of Health and Diseases), постулирующая роль стартовых дизонтогенезов в определении индивидуальной предрасположенности к патологическим состояниям [5–7]. Последние достижения в области нейробиологии и молекулярной генетики (расшифровка молекулярных механизмов нарушений развития мозга) позволяют оценить индивидуальные генетические составляющие компенсаторно-пластических процессов у каждого пациента [8, 9].

Существует две основные гипотезы формирования компенсаторных механизмов в процессе онтогенетического развития центральной нервной системы (ЦНС): «принцип Кеннарда», согласно которому компенсаторные возможности развивающейся ЦНС ребенка выше, чем возможности взрослого человека [10]; «принцип Хебба» постулирует особую чувствительность незрелого мозга к повреждениям [11]. По-видимому, эти принципы не исключают, а взаимно дополняют друг друга, особенно при односторонних поражениях мозга (гомотопические области здорового полушария берут на себя функции пострадавшего). Однако использование компенсаторных возможностей реально только при адекватных, постоянных и последовательных «тренировках», т.е. при постановке и решении задач по формированию умений и навыков [12].

Анализ и оценка индивидуальных темпов развития и качественных характеристик компенсаторных процессов у младенцев с перинатальной патологией позволяют существенно повысить эффективность их реабилитации, сделать ее в значительной мере персонализированной.

Одним из основных факторов, накладывающих индивидуальный «отпечаток» на характеристики перинатальной патологии, является степень зрелости младенца к моменту рождения. Среди недоношенных детей, родившихся с экстремально низкой массой тела и достигших 6,5-летнего возраста, частота инвалидности составляет 33,5%, при этом одной из основных причин инвалидирующих расстройств является детский церебральный паралич (ДЦП) [13]. Более того, у подавляющего большинства пациентов, родившихся недоношенными, есть и соматические нарушения, существенно затрудняющие их нейрореабилитацию и требующие комплексного под-

хода [14–16]. Учитывая особенности нейроонтогенеза младенца, пострадавшего в перинатальном периоде, мы будем пользоваться более обоснованным термином «абилитация», означающим «создание условий для адекватного онтогенетического формирования умений и навыков». Термин «абилитация», для обозначения восстановительного лечения младенцев, был предложен основоположником отечественной детской неврологии Л.О. Бадаляном.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ. ГЕНЕТИКА И ЭПИГЕНЕТИКА

При рассмотрении проблем абилитации детей, пострадавших в перинатальном периоде, на первый план, как правило, выходят проблемы, связанные с тяжелыми перинатальными поражениями ЦНС гипоксического или травматического генеза [17, 18]. Значительно меньше внимания уделяется восстановительному лечению детей, перенесших инфекционную патологию — неонатальный сепсис, врожденную пневмонию и др. [19]. Тем не менее хорошо известно, что инфекционно-воспалительные заболевания, как правило, развиваются на фоне гипоксии, перенесенной ребенком внутриутробно и/или интранатально [20]. Комплексный подход к пациентам приобретает особую значимость в связи с тем, что в последние годы выявлены общие патогенетические механизмы гипоксически-геморрагических и инфекционных поражений у новорожденных с участием каскада сходных патохимических реакций, в т.ч. системы цитокинов и молекул клеточной адгезии [21].

В публикациях последних десятилетий было показано, что факторы риска развития бактериальных инфекций у новорожденных, в первую очередь хориоамнионит у роженицы, связаны еще и с высоким риском тяжелого

Alexander A. Baranov¹, Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 2}, Irina A. Belyaeva^{2, 3}, Elena V. Antonova⁴, Elena A. Vishneva^{1, 2, 4}, Elena P. Bombardirova⁴, Vladimir I. Smirnov⁴, Alexsei I. Molodchenkov⁵, Mariya O. Zubrikhina⁶

¹ Central Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

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

³ Morozovskaya Children's City Hospital, Moscow, Russian Federation

⁴ National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

⁵ Computer Science and Control, Moscow, Russian Federation

⁶ SIA «Technologies for systems analysis», Moscow, Russian Federation

Abilitation of Infants with Combined Perinatal Pathology: Capabilities of Approaches and Methods Personalization

Perinatal pathologies and foremost perinatal central nervous system injury are attended with delayed neurosomatic disorders frequently leading to disability. The success of realisation of individual compensation potential of every child depends on dynamics analysis of patient's condition on every survey stage, personalized choice of necessary and sufficient methods of polysystemic diseases correction. The contemporary view on ethiology and pathogenesis of main perinatal pathologies are presented in this review, main mechanisms of its development are also revealed. Recent non-invasive diagnostic technique allow to perform correction of vital signs and prevent cascade reactions of neuronal apoptosis. The sanogenetic importance of some therapeutic interventions (therapeutic hypothermia, erythropoietin, caffeine) is established in early neonatal period. The role of implementation of external factors causing epigenetic effects is clear: optimal nutrition, correction of intestinal microbiota, sensory and motional stimulation. The abilitation success depends largely on successive team activity of specialists and their collaboration with the family. Methods of multifactorial statistical analysis allow not only to prognosticate the outcomes of perinatal affection, but also to create effective mathematical models for personalized choice of facilitation measures.

Key words: newborns, tender age children, perinatal brain injury, abilitation, disability.

(For citation: Baranov Alexander A., Namazova-Baranova Leyla S., Belyaeva Irina A., Antonova Elena V., Vishneva Elena A., Bombardirova Elena P., Smirnov Vladimir I., Molodchenkov Alexey I., Zubrikhina Mariya O. Abilitation of Infants with Combined Perinatal Pathology: Capabilities of Approaches and Methods Personalization. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2019; 18 (2): 91–100. doi: 10.15690/vsp.v18i2.2011)

перинатального поражения ЦНС — перивентрикулярной лейкомаляции [22, 23].

В патогенезе первичного поражения ЦНС и его отсроченных последствий одна из ведущих ролей принадлежит процессам нейронального и глиального апоптоза, нарушению синаптогенеза и деструкции белого мозгового вещества. Нарушения ионного транспорта, активация фагоцитоза и выброс свободных радикалов, а также дисбаланс возбуждающих и тормозящих нейротрансмиттеров — это индукторы апоптоза нейронов [24, 25]. В то же время включаются механизмы компенсации — это ингибиторы апоптоза, нейтрофины и ростовые факторы, индукторы ангиогенеза, которые обеспечивают антиапоптотическую направленность компенсаторных реакций и пролонгированную адаптацию тканей к факторам повреждения [26, 27]. В процессах компенсации и саногенеза при перинатальном поражении мозга немаловажная роль отводится состоянию и степени зрелости сосудистого русла, в т.ч. гематоэнцефалического барьера, что особенно важно для недоношенных детей [27].

На фоне ионного дисбаланса и дефицита энергии в нейронах и клетках глии при перинатальной гипоксии наблюдаются ступенчатые нарушения функции клеточных структур, прежде всего митохондрий [28, 29]. В экспериментальных исследованиях было выявлено снижение трансмембранного потенциала этих структур на фоне длительного воздействия агрессивного гипоксического метаболита глутамата. Нарушения функции митохондрий в свою очередь изменяют биоэнергетику нервных клеток, что способствует формированию порочного круга в метаболизме страдающих нейронов [30]. В частности, снижается обеспеченность нейронов таким важным энергетическим субстратом, как аденозинтрифосфат [31].

Наряду со степенью зрелости макроорганизма на момент воздействия гипоксии, а также другими сопряженными факторами риска (в т.ч. состояние здоровья беременной, инфекции, интоксикации) в определении характера и тяжести острого поражения мозга и его отдаленных последствий немаловажная роль принадлежит генетическим вариантам, т.е. индивидуальной генетической составляющей компенсаторных систем [32].

Во всех вышеописанных нейрохимических и микроструктурных реакциях задействовано множество ферментных систем, функционирование которых первично определяется экспрессией определенных генов: именно поэтому младенцы со сходной тяжестью поражения ЦНС при одинаковой степени незрелости имеют различные исходы патологии. Так, современные полногеномные исследования позволили обнаружить гены, ассоциированные с высоким риском спонтанных преждевременных родов [33]. При анализе сочетанного влияния генетических и эпигенетических факторов были расшифрованы связи метилирования геномной ДНК и экспрессии микроРНК с укорочением срока беременности [34].

Чувствительность ЦНС к факторам перинатального поражения зависит от эпигенетической регуляции индивидуального генома [35]. Так, установлено, что гипоксия индуцирует факторы транскрипции генов-мишеней, регулирующих кислородный гомеостаз (система HIF-1, hypoxia-inducible factor 1) [36]. Известно также, что внутриутробная гипоксия влияет на экспрессию генов, ответственных за индукцию апоптоза в тканях развивающегося мозга [37]. Фенотип, «чувствительный» к гипоксии, формируется также при метилировании (с подавлением

активности) гена эритропоэтина, что снижает экспрессию последнего [38].

В настоящее время изучается многоэтапное взаимодействие генетических и эпигенетических механизмов в ангиогенезе мозга у эмбрионов [39] и предпринимаются попытки коррекции ишемии мозга в эксперименте на молекулярном уровне с использованием микроРНК [40]. Установлено, что недостаточное питание беременной (на примере самки овцы) изменяет экспрессию генов в гипоталамических нейронах плода, что может способствовать развитию отсроченной эндокринной патологии [41]. Повреждающий эффект в отношении генома был выявлен для никотина [42] и алкоголя [43]. Многие биологически активные агенты, в т.ч. гормоны, могут играть важную роль в антенатальном «программировании» риска неврологических нарушений. Так, глюкокортикоиды могут влиять на экспрессию генов, регулирующих пролиферацию, дифференциацию и апоптоз клеток нейронов и глии [44].

В последние годы установлена роль некоторых вариантов генов, ответственных за резистентность развивающегося мозга к гипоксии в ситуациях тяжелого постнатального стресса, например при хирургических операциях в связи с критическим врожденным пороком сердца (ВПС). Выявлены варианты гена апополипротеина E ε2, связанные с неблагоприятными последствиями у оперированных детей [45].

Особую значимость при определении индивидуального потенциала компенсации приобретает наложение перинатальной патологии на фоновые (предшествующие по времени развития) патологические состояния: прежде всего, это различные врожденные пороки (в т.ч. дисгенезии мозга, врожденные пороки сердца и других органов) и наследственные заболевания. К фоновым факторам принято относить также недоношенность, переносимость, задержку внутриутробного развития. Наиболее частая ситуация в практической неонатологии — сочетание критического порока сердца (требующего urgentной хирургической коррекции) и перинатальных поражений мозга, которые, с одной стороны, усугубляют тяжесть нарушений гемодинамики, с другой — приобретают большую тяжесть на фоне системных расстройств кровообращения из-за ВПС [46], причем по жизненным показаниям хирургическую коррекцию порока проводят в первые дни и недели жизни ребенка. Ряд исследователей отмечает важную роль предоперационных (пре- и постнатальных) поражений мозга, среди которых чаще всего отмечаются повреждения белого мозгового вещества, очаги перивентрикулярной ишемии и лейкомаляции [47–49]. Следует различать исходную первичную перинатальную патологию ЦНС и вторичные послеоперационные неврологические осложнения, связанные с анестезиологическим пособием, искусственным кровообращением на фоне гипотермии, экстракорпоральной мембранной оксигенацией (тромбозы и эмболии, дисрегуляция газового гомеостаза и метаболизма, синдром «текущих капилляров») [50] для прогнозирования характера вероятных неврологических исходов.

Особенности гемодинамики внутриутробного ребенка с ВПС могут негативно отразиться и на антенатальном созревании структур мозга и создать предпосылки для его повышенной чувствительности к гипоксии [51, 52]. В связи со значительной распространенностью ВПС в популяции и успешностью их хирургической коррекции проблемы нарушений психомоторного развития этих пациентов

становятся все более актуальными [53]. Таким образом, при оценке последствий перинатальных поражений ЦНС у детей, оперированных по поводу ВПС, следует выделять пациентопосредованные («врожденные») факторы риска (тип порока, наличие других аномалий, недоношенность, мужской пол) и процедуропосредованные («изменяемые») факторы или периоперативные и постоперативные параметры, связанные, прежде всего с длительностью интраоперационной гипоперфузии жизненно важных органов и развитием вышеуказанных осложнений [53]. По мнению некоторых авторов, «вклад» интраоперационных и послеоперационных факторов в последующее нервно-психическое развитие ребенка (оценка в возрасте 14 мес по шкале Бейли) не превышает 5% [49].

В то же время в определении характеристик психомоторного развития и у пациентов с ВПС сохраняют свою значимость многочисленные генетические и эпигенетические влияния: например, возможны мутации, связанные со структурой регулирующих белков [45]. Сочетание «классической» перинатальной гипоксии с исходной генетической патологией (врожденными нарушениями метаболизма и другими наследственными болезнями) или с негрубыми дисгенезиями мозга создает немалые трудности при оценке характера и тяжести поражения ЦНС [54], поскольку истинная тяжесть поражения ЦНС выявляется постепенно. Поиск «генетического фона» необходим при несоответствии тяжести клинических симптомов данным анамнеза (течение беременности и родов, выраженность интранатальной гипоксии); наличии судорожного синдрома, синдрома «вялого ребенка», сочетании неврологических и соматических (полиорганных) расстройств [55].

В последние годы описаны новые генетические синдромы, протекающие под «маской» перинатальных поражений ЦНС, в частности синдром истощения митохондриальной ДНК [56].

НУТРИТИВНЫЕ АСПЕКТЫ ЭТАПНОЙ АБИЛИТАЦИИ ДЕТЕЙ С ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Значимость оптимального питания (прежде потребление белка) в процессах нейрогенеза, начиная с ранних этапов внутриутробного развития, не вызывает сомнений [57]. В экспериментальных исследованиях установлено, что дефицит белков в питании беременных самок крыс приводит не только к гипоксии плода, но и к уменьшению количества нейронов и синаптических связей в его мозге (преимущественно в гиппокампе и мозжечке), что приводит к нарушениям поведения в постнатальном периоде [58]. Установлена связь между недостаточным питанием внутриутробного ребенка и замедлением темпов постнатального психического развития [59, 60].

Постнатальная недостаточность питания также существенно влияет на тяжесть церебральных нарушений: в наибольшей степени это влияние установлено у недоношенных детей. Дефицит питательных веществ у них тормозит созревание микроструктуры коры, что было установлено при исследовании мозга методом диффузно-тензорной томографии [61]. Более высокие показатели вербального интеллекта в возрасте 7–8 лет были установлены у недоношенных младенцев, получавших в первые месяцы жизни рацион, обогащенный микронутриентами, витаминами и минералами [62]. Оценки влияния различных пищевых добавок, в т.ч. длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот, на нейропластические процессы при перинатальных поражениях мозга противоречивы [63, 64].

В последние годы активно изучается влияние количественных и качественных характеристик микробиоты кишечника младенца с динамикой нейроонтогенеза в норме и при перинатальной патологии. Сформулировано понятие оси «микробиота кишечника–головной мозг» [65]. В экспериментальных работах выявлены нарушения синтеза нейротрансмиттеров и экспрессии нейротрофинов у мышей со стерильным кишечником [66]. При внесении индигенных микроорганизмов в раннем постнатальном онтогенезе эти нейрохимические реакции восстанавливаются. Аналогичные работы подтверждают наличие «программирующего потенциала» микробиоты в отношении нейрогенеза через системы сигнальных молекул, но только на этапе «критического окна», т.е. в первые месяцы жизни [67, 68]. Недостаточное разнообразие микробиоты кишечника, а также запоздалая колонизация кишечника младенца материнской микробиотой при родоразрешении путем кесарева сечения являются триггерными факторами снижения уровней Th1-хемокинов в крови и, следовательно, снижения темпов нейропластических процессов при перинатальных заболеваниях [69].

УРГЕНТНАЯ ДИАГНОСТИКА ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ПОРАЖЕНИЙ МОЗГА

Среди современных методов диагностики перинатальных поражений нервной системы у новорожденных безусловный приоритет принадлежит неинвазивным — инструментальным — методам, которые постоянно совершенствуются. В первую очередь используются методы нейровизуализации, из них наиболее информативными являются компьютерная и магнитно-резонансная томография (МРТ) мозга [70]. МРТ может использоваться у младенцев первых дней жизни [71]. У младенцев с последствиями перинатальных поражений мозга, прежде всего у детей с формирующимся ДЦП, при оценке состояния моторных и сенсорных проводящих путей успешно используются диффузно-тензорная МРТ и трактография [72]. Выбор трактографии для оценки характера и тяжести перинатального поражения ЦНС обусловлен его возможностями выявлять минимальные изменения проводниковых структур, т.е. белого вещества головного мозга (миелинизация моторных и сенсорных проводников), а также деструктивные изменения мозолистого тела [73]. Однако в периоде новорожденности чаще используется стандартная МРТ. Этот метод в раннем неонатальном периоде позволяет оценить также эффективность терапевтической гипотермии при тяжелой гипоксически-ишемической энцефалопатии и прогноз для пациента [74]. К нетравматичным методам оценки потенциала компенсации ребенка с перинатальной патологией относятся также электроэнцефалография (ЭЭГ), в первую очередь, амплитудно-интегрированная ЭЭГ в связи с меньшими затруднениями при ее записи у пациентов в критическом состоянии [75, 76].

Менее широко в клинической практике применяются исследование содержания некоторых биологически активных веществ — нейропептидов, эндотелийзависимых факторов, ферментов, среди которых принято выделять как маркеры апоптоза, так и нейротрофины [21, 77]. В последние годы внимание исследователей привлекает анализ патогенетической роли эндотелиальной дисфункции при перинатальных поражениях мозга и, соответственно, оценка диагностической значимости вазоактивных медиаторов у доношенных и недоношен-

ных новорожденных [77]. Субстраты, продуцируемые эндотелием, отражают характер локальных и системных гемодинамических реакций [78]. Определение их уровня в плазме крови позволяет оценить состояние гематоэнцефалического барьера, экспрессию факторов воспаления, транспортных молекул и белков клеточной адгезии [79]. Содержание в периферической крови ангиомаркеров (эндотелина-1, ангиотензина, гомоцистеина, фактора Виллебранда и некоторых других субстратов) зависит как от степени зрелости новорожденного пациента, так и от выраженности церебральной ишемии. Также показано, что гипоксически-ишемическое повреждение эндотелия характеризуется увеличением уровней эндотелина-1, ангиотензина II, гомоцистеина, оксида азота, что приводит к нарушениям микроциркуляции и структурным повреждениям нервных клеток [77].

В настоящее время установлено значительное количество субстратов-нейромаркеров в сыворотке крови и ликворе. В отечественном исследовании [21] проведен двухэтапный анализ уровней таких маркеров, как белок S100, нейротрофический фактор мозга (brain-derived neurotrophic factor, BDNF), васкулоэндотелиальный фактор роста (vascular endothelial growth factor, VEGF), молекула клеточной адгезии активированных лейкоцитов (activated leukocyte cell adhesion molecule, ALCAM). Установлено, что уровни белков, связанных с деградацией нервной ткани (S100, ALCAM), находились в реципрокных отношениях с маркерами нейропластических процессов (BDNF и VEGF); значительное повышение уровней маркеров деградации ассоциировалось с грубыми гипоксически-геморрагическими поражениями ЦНС (в первую очередь, с развитием ДЦП).

ПЕРВИЧНАЯ РЕАНИМАЦИЯ И АДЕКВАТНАЯ УРГЕНТНАЯ ТЕРАПИЯ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ: ВОЗМОЖНОСТИ «ПЕРВОГО ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ОКНА»

Постоянное совершенствование и персонализация алгоритмов начального этапа реабилитации новорожденных позволяет в настоящее время обеспечить выживаемость подавляющего большинства младенцев, родившихся в критическом состоянии (от англ. *near miss* — *почти потерянный*), в том числе и крайне незрелых недоношенных с низкой массой тела [78]. Однако в результате происходит увеличение риска отсроченной инвалидности и снижение качества жизни детей с перинатальной патологией [4]. При первичной реанимации новорожденных в полной мере осуществляется холистический подход (подход с позиций целостного организма). Коррекция жизненно важных функций, в первую очередь респираторная и гемодинамическая поддержка, — это начальное звено (или стартовая абилитация) при сочетанной перинатальной патологии, как патологии ЦНС, так и патологии органов дыхания (профилактика формирования бронхолегочной дисплазии), транзиторной ишемии миокарда, гипоксического поражения других органов, в т.ч. почек [79, 80]. Без оптимальной и в то же время неинвазивной или малоинвазивной реанимации успешность последующей абилитации сомнительна [81].

По мнению многих исследователей, первое терапевтическое окно, на этапе которого еще можно затормозить и эффективно компенсировать процессы нейронального апоптоза после перенесенной тяжелой гипоксии, — это первые часы и сутки жизни младенца [82–84]. В последние годы к наиболее эффективным способам интенсив-

ной терапии гипоксически-ишемических поражений мозга на этом этапе относят терапевтическую гипотермию, которая включена в клинические рекомендации большинства стран [85]. Метод гипотермии имеет противопоказания и возрастные ограничения — применяется у доношенных младенцев, однако в последние годы отмечались попытки применения у «поздних» недоношенных [86]. Методика терапевтической гипотермии при оценке ее отсроченной эффективности (уровень нервно-психического развития по шкале Бейли) оказалась наиболее достоверным способом ингибирования нейронального апоптоза [71]. Расшифрованы механизмы саногенетического (антиапоптотического) действия гипотермии: она снижает уровни свободно-радикальных метаболитов, глутамата, уменьшает частоту тяжелых неврологических исходов (ДЦП и глубокого когнитивного дефицита) в среднем на 15% [87–89]. Вместе с тем отмечается необходимость строгого контроля за безопасностью процедуры гипотермии, включая мониторинг ЭЭГ [90].

Медикаментозные методы ургентной нейропротекции пока не имеют достаточной доказательной базы [32]. Продолжается поиск и обоснование применения некоторых медикаментов, пока преимущественно в экспериментах на животных [91]. К препаратам, которые обладают потенциальным антиапоптотическим эффектом в раннем постнатальном периоде, относят эритропоэтин [92], ксенон [93], мелатонин [94], топирамат [95] и некоторые другие лекарственные средства [96], пока не внедренные в отечественную клиническую практику. Наиболее перспективным и обоснованным, чаще при комбинации с гипотермией, представляется использование эритропоэтина, который уже применяется в зарубежных странах [97, 98].

Интерес представляет нейропротективный эффект средств, которые направлены на поддержание в перинатальном периоде витальных функций — дыхания и гемодинамики [99]. Так, установлено, что последствия гипоксических энцефалопатий менее выражены у недоношенных, получивших антенатальную стероидную профилактику респираторного дистресс-синдрома и постнатально — препараты сурфактанта [100]. Также более благоприятные неврологические исходы отмечены у младенцев, получивших нестероидные противовоспалительные препараты с целью облитерации открытого артериального протока [101]. Выявлен ургентный и отсроченный нейропротективный эффект дыхательного аналептика кофеина, применение которого позволяет также сократить частоту и снизить выраженность бронхолегочной дисплазии у глубоконедоношенных [102].

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ КОМПЛЕКСНОЙ АБИЛИТАЦИИ ДЕТЕЙ, ПОСТРАДАВШИХ В ПЕРИНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

Начало восстановительного лечения (реабилитация/абилитация) при сочетанной перинатальной патологии может иметь место уже на первом месяце жизни ребенка — в остром и раннем восстановительном периоде перинатального поражения, хотя чаще большинство абилитационных воздействий осуществляется после стихания острых проявлений болезни и стабилизации витальных функций. У недоношенных детей, с одной стороны, этот этап может наступить в более позднем постнатальном возрасте (в зависимости от гестационного возраста и тяжести перинатальной патологии), с другой стороны, предполагается, что у недоношенных детей

вследствие их незрелости удлиняются периоды терапевтических окон [102].

В любом периоде онтогенеза реабилитационные воздействия основаны на общих методологических принципах: индивидуальном подходе с позиций целостного организма (оценка тяжести основной и сопутствующей патологии на фоне индивидуальных конституционально-генетических характеристик), комплексном использовании факторов среды (звуковые, тактильные, зрительные раздражения), медикаментозных и немедикаментозных средств реабилитации, гуманизации лечебно-диагностического процесса с активным привлечением семьи, а также этапности и преемственности в деятельности специалистов (медиков, педагогов), осуществляющих коррекционные воздействия [81, 103].

Одним из основных составляющих успешной реабилитации младенцев является адекватное вскармливание, поскольку без оптимальной дотации калориями и нутриентами (прежде всего белком), минералами, микроэлементами и витаминами невозможны последовательные пластические процессы в развивающемся мозге [57]. В наибольшей степени потребности поврежденной нервной системы и других систем организма могут быть удовлетворены при продолжительном грудном вскармливании — не только молоком матери, но и при необходимости донорским грудным молоком [104, 105]. Наибольшую значимость вскармливание грудным молоком, содержащим уникальные компоненты — естественные нейротропные (ненасыщенные жирные кислоты, сиаловые кислоты и нуклеотиды), имеет для недоношенных детей [106]. Вскармливание грудным молоком обеспечивает через адекватное созревание нейроэндокринной регуляции не только оптимальный состав тканей тела и профилактику отдаленных эндокринных нарушений [106], но и нейропластические процессы у незрелых детей [107]. Так, установлено, что на фоне грудного вскармливания параллельно темпам нарастания уровня инсулиноподобного фактора роста 1 у недоношенных от рождения до достижения постменструального возраста 35 нед увеличивается объем белого мозгового вещества (по данным МРТ) к 40-й нед постконцептуального возраста. У этих пациентов к достижению скорректированного возраста 24 мес установлены более высокие показатели когнитивного развития по шкале Бейли [108]. У младенцев, получающих продолжительное грудное вскармливание, при прочих равных условиях определен более высокий уровень интеллекта, чем у детей на искусственном вскармливании [109].

Таким образом, поддержка и продвижение грудного вскармливания в неонатальном стационаре совместного пребывания детей и матерей (или в стационаре семейно-ориентированного выхаживания), включая создание банков грудного молока, — это неотъемлемая составляющая этапной реабилитации [105]. Решение вопроса об индивидуальных сроках обогащения грудного молока для недоношенных младенцев может быть обеспечено при использовании контроля динамики физического развития и состава тела (методом воздушной плевтизографии), а также гормонального профиля [110]. В практике врачей, занимающихся реабилитацией младенцев с перинатальной патологией, прежде всего неврологов, на первый план выступают проблемы выбора медикаментозной коррекции неврологических нарушений, однако большинство широко применяемых в нашей стране препаратов-нейротропных не имеет строгой доказательной базы для их назначения (в т.ч. для препаратов

пептидных регуляторов), за исключением противосудорожных препаратов, применяемых по клиническим показаниям [111].

В последние годы в связи с нарастающей «фармацевтической агрессией» увеличилась значимость пошаговой этапной немедикаментозной коррекции резидуальных неврологических нарушений: анти- и гипогравитационной терапии (укладки, моделирование невесомости), новые методы гидрокинезио- и кинезиотерапии, мягкой физиотерапии. Этапная реабилитация перинатально пострадавших детей на протяжении всего раннего детства требует применения не только медицинских, но и коррекционно-педагогических методик: необходимо целенаправленное медико-педагогическое сопровождение пациентов и их семей [112].

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ИСХОДОВ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ И ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ АБИЛИТАЦИИ

Прогнозирование возможных исходов перинатальных болезней в остром периоде основано на максимально полной оценке как факторов повреждения, так и индивидуального потенциала компенсации с учетом результатов современной диагностики, возможности которой отражены выше. Наиболее затруднительно прогнозирование ближайших и отдаленных исходов перинатальных поражений мозга у глубоко недоношенных детей, т.к. в этой популяции существует повышенный риск не только грубых неврологических нарушений, но и умеренной задержки развития с минимальными поведенческими расстройствами, которые, тем не менее, значительно нарушают социализацию пациентов [113]. Установлено также, что предиктором развития стойких неврологических нарушений у маловесных недоношенных является уменьшение объемов белого мозгового вещества, определяемое с помощью магнитно-резонансной и позитронно-эмиссионной томографии, преимущественно в мозжечке, гиппокампе, мозолистом теле, а также уменьшение объемов таламуса и базальных ганглиев [114]. К условным маркерам повышенного риска отсроченных двигательных нарушений у недоношенных детей некоторые исследователи относят снижение оценки младенца по динамической нейромоторной шкале с нормативами от 23 до 37 нед гестационного возраста [115].

В практической неонатологии, как отечественной, так и зарубежной, пока редко используются многомерные методы математико-статистического анализа для проверки гипотез, создания прогностических алгоритмов и вероятностных программ ведения пациентов. Возможно, в ближайшем будущем будут разработаны комплексы обработки медицинской информации с использованием методов нейролингвистического программирования (методы нейронных сетей) [116, 117].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современные отечественные и зарубежные аналитические исследования посвящены, как правило, оценке эффективности отдельных методов диагностики, терапии и реабилитации при конкретных формах перинатальной патологии. Исследований комплексного характера с мультисистемной оценкой исходов перинатальной патологии недостаточно: они в основном касаются недоношенных детей.

Установлено, что при перинатальной патологии компенсаторные возможности мозга могут быть реализо-

ваны только в процессе этапной комплексной нейрореабилитации. Современные наукоемкие технологии позволяют осуществлять комплексное неинвазивное обследование новорожденных младенцев уже в первые часы и дни их жизни и получать объективную информацию не только о характере и тяжести перинатальной патологии, но и об индивидуальных характеристиках компенсаторных процессов (диффузно-взвешенная МРТ, МРТ-трактография, мониторинг ЭЭГ, оценка состава тела и др). Эти методы в сочетании с динамической количественной оценкой клинико-неврологических симптомов и системным анализом коморбидных соматических нарушений позволяют разработать персонализированные программы этапной реабилитации для младенцев, пострадавших в перинатальном периоде.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Данный этап исследования выполнен в 2018 г. в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России на средства гранта РФФИ № 17-29-02424/17 «Модели и методы расчета "окна абилитации" восстановления психосоматического здоровья детей с патологией перинатального периода».

FINANCING SOURCE

This stage of research was carried out in 2018 in FSAI «National Medical Research Center for Children's Health»

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Woo Baidal JA, Locks LM, Cheng ER, et al. Risk factors for childhood obesity in the first 1000 days: a systematic review. *Am J Prev Med.* 2016;50(6):761–779. doi: 10.1016/j.amepre.2015.11.012.
2. Blake-Lamb TL, Locks LM, Perkins ME, et al. Interventions for childhood obesity in the first 1000 days a systematic review. *Am J Prev Med.* 2016;50(6):780–789. doi: 10.1016/j.amepre.2015.11.010.
3. Mameli C, Mazzantini S, Zuccotti GV. Nutrition in the first 1000 days: the origin of childhood obesity. *Int J Environ Res Public Health.* 2016;13(9):E838. doi: 10.3390/ijerph13090838.
4. *Современные медико-социальные проблемы неонатологии.* / Под ред. А.А. Баранова, Г.В. Яцык. — М.: Педиатр; 2015. — 352 с. [Sovremennye mediko-sotsial'nye problemy neonatologii. Ed by AA Baranov, GV Yatsyk. Moscow: Peditr; 2015. 352 p. (In Russ.)]
5. Langley-Evans SC. Developmental programming of health and disease. *Proc Nutr Soc.* 2006;65(1):97–105. doi: 10.1079/pns2005478.
6. Godfrey KM, Barker DJ. Fetal programming and adult health. *Public Health Nutr.* 2007;4(2B):611–624. doi: 10.1079/PHN2001145.
7. De Boo HA, Harding JE. The developmental origins of adult disease (Barker) hypothesis. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2006;46(1):4–14. doi: 10.1111/j.1479-828X.2006.00506.x.
8. Скребицкий В.Г., Штарк М.Б. Фундаментальные особенности пластичности нервной системы // *Вестник РАМН.* — 2012. — Т. 67. — № 9. — С. 39–44. [Skrebickii VG, Shtark MB. The fundamentals of neuronal plasticity. *Annals of the Russian academy of medical sciences.* 2012;67(9):39–44. (In Russ.)] doi: 10.15690/vramn.v67i9.405.
9. Салмина А.Б., Комлева Ю.К., Кувачева Н.В., и соавт. Молекулярные механизмы нарушения развития мозга в пре- и неонатальном периоде // *Вопросы современной педиатрии.* — 2012. — Т. 11. — № 6. — С. 15–20. [Salmina AB, Komleva YK, Kuvacheva NV, et al. Molecular mechanisms of neurodevelopmental alterations in prenatal and neonatal periods. *Current Pediatrics.* 2012;11(6):15–20. (In Russ.)] doi: 10.15690/vsp.v11i6.487.
10. Bennet L, Van Den Heuvel L, Dean JM, et al. Neural plasticity and the Kennard principle: does it work for the preterm brain? *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2013;40(11):774–784. doi: 10.1111/1440-1681.12135.
11. Hebb DO. The organization of behavior. New York: John Wiley & Sons; 1949.
12. Krageloh-Mann I, Lidzba K, Pavlova MA, et al. Plasticity during early brain development is determined by ontogenetic potential. *Neuropediatrics.* 2017;48(02):66–71. doi: 10.1055/s-0037-1599234.
13. Serenius F, Ewald U, Farooqi A, et al. Neurodevelopmental outcomes among extremely preterm infants 6.5 years after active perinatal care in Sweden. *JAMA Pediatr.* 2016;170(10):954–963. doi: 10.1001/jamapediatrics.2016.1210.
14. Намазова-Баранова Л.С., Деев И.А., Кобякова О.С., и соавт. Особенности соматической патологии у детей с низкой, очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении в различные возрастные периоды жизни // *Бюллетень сибирской медицины.* — 2016. — Т. 15. — № 4. — С. 140–149. [Namasova-Baranova LS, Deev IA, Kobyakova OS, et al. Features of somatic pathology in children with low, verylow and extremely low birth weight at different ages of life (review of the world literature). *Bulletin of Siberian Medicine.* 2016;15(4):140–149. (In Russ.)] doi: 10.20538/1682-0363-2016-4-140-149.
15. Gabis LV, Tsubary NM, Leon O, et al. Assessment of abilities and comorbidities in children with cerebral palsy. *J Child Neurol.* 2015;30(12):1640–1645. doi: 10.1177/0883073815576792.
16. Zelnik N, Lahat E, Heyman E, et al. The role of prematurity in patients with hemiplegic cerebral palsy. *J Child Neurol.* 2016;31(6):678–682. doi: 10.1177/0883073815610430.
17. Spittle A, Orton J, Anderson PJ, et al. Early developmental intervention programmes provided post hospital discharge to prevent motor and cognitive impairment in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(11):CD005495. doi: 10.1002/14651858.CD005495.pub4.
18. Romantsik O, Calevo MG, Bruschetti M. Head midline position for preventing the occurrence or extension of germinal matrix-intraventricular hemorrhage in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;(7):CD012362. doi: 10.1002/14651858.CD012362.pub2.
19. Soucy-Giguere L, Gasse C, Giguere Y, et al. Intra-amniotic inflammation and child neurodevelopment: a systematic review protocol. *Syst Rev.* 2018;7(1):12. doi: 10.1186/s13643-018-0683-z.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

CONFLICT OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

А. А. Баранов

<http://orcid.org/0000-0002-3874-4721>

Л. С. Намазова-Баранова

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

И. А. Беляева

<https://orcid.org/0000-0002-8717-2539>

Е. В. Антонова

<http://orcid.org/0000-0002-1660-3346>

Е. А. Вишнёва

<https://orcid.org/0000-0001-7398-0562>

Е. П. Бомбардинова

<https://orcid.org/0000-0002-6677-2914>

А. И. Молодченко

<https://orcid.org/0000-0003-0039-943X>

20. Gutierrez MA, Uribe AF, Tabares CS. Sepsis and neonatal hypoxic ischemic encephalopathy. *J Neurol Stroke*. 2016;4(2):00124. doi: 10.15406/jnsk.2016.04.00124.
21. Трепилец С.В., Голосная Г.С., Трепилец В.М., Кукушкин Е.И. Гипоксически-геморрагические поражение мозга у новорожденных: значение определения нейрохимических маркеров, маркеров воспаления и апоптоза в неонатальном периоде и результаты катамнестического наблюдения // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2018. — Т. 97. — № 1. — С. 31–37. [Trepilets VM, Golosnaya GS, Trepilets SV, Kukushkin EI. Hypoxic hemorrhagic brain lesions in neonates: the significance of determination of neurochemical markers, inflammation markers and apoptosis in the neonatal period and catamnesis follow-up results. *Pediatrics*. 2018;97(1):31–37. (In Russ.)] doi: 10.24110/0031-403X-2018-97-1-31-37.
22. Zhao J, Chen Y, Xu Y, Pi G. Effect of intrauterine infection on brain development and injury. *Int J Dev Neurosci*. 2013;31(7):543–549. doi: 10.1016/j.ijdevneu.2013.06.008.
23. Yuan TM, Sun Y, Zhan CY, Yu HM. Intrauterine infection/inflammation and perinatal brain damage: role of glial cells and Toll-like receptor signaling. *J Neuroimmunol*. 2010;229:16–25. doi: 10.1016/j.jneuroim.2010.08.008.
24. Lee YA. White matter injury of prematurity: its mechanisms and clinical features. *J Pathol Transl Med*. 2017;51(5):449–455. doi: 10.4132/jptm.2017.07.25.
25. Back SA, Rosenberg PA. Pathophysiology of glia in perinatal white matter injury. *Glia*. 2014;62(11):1790–1815. doi: 10.1002/glia.22658.
26. Volpe JJ. Brain injury in premature infants: a complex amalgam of destructive and developmental disturbances. *Lancet Neurol*. 2009;8(1):110–124. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70294-1.
27. Михеева И.Г., Лопанчук П.А., Кузнецова Ю.А., и соавт. Микрососудистые нарушения у новорожденных детей различного гестационного возраста с гипоксически-ишемическим поражением ЦНС // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2017. — Т. 96. — № 7. — С. 10–15. [Miheeva IG, Lopanchuk PA, Kuznetsova YA, et al. Microvascular abnormalities in newborns of different gestational age with hypoxic-ischemic CNS lesion. *Pediatrics*. 2017;96(7):10–15. (In Russ.)] doi: 10.24110/0031-403X-2017-96-1-10-15.
28. Duchon MR. Mitochondria, calcium-dependent neuronal death and neurodegenerative disease. *Pflügers Arch*. 2012;464(1):111–121. doi: 10.1007/s00424-012-1112-0.
29. Gouriou Y, Demaurex N, Bijlenga P, De Marchi U. Mitochondrial calcium handling during ischemia-induced cell death in neurons. *Biochimie*. 2011;93(12):2060–2067. doi: 10.1016/j.biochi.2011.08.001.
30. Kamer KJ, Mootha VK. The molecular era of the mitochondrial calcium uniporter. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2015;16(9):545–553. doi: 10.1038/nrm4039.
31. Surin AM, Khiroug S, Gorbacheva LR, et al. Comparative analysis and mitochondrial ATP synthesis in embryonic and postnatal hippocampal neuronal cultures. *Front Mol Neurosci*. 2013;5:102. doi: 10.3389/fnmol.2012.00102.
32. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Каркашадзе Г.А. Новые нейробиологические подходы к профилактике и лечению перинатальных поражений ЦНС. — М.: Российская академия наук; 2017. — 106 с. [Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Karkashadze GA. *Novye neyrobiologicheskie podkhody k profilaktike i lecheniyu perinatal'nykh porazhenij CNS*. Moscow: Rossiyskaya akademiya nauk; 2017. 106 p. (In Russ.)]
33. Karjalainen MK, Huusko JM, Ulvila J, et al. A potential novel spontaneous preterm birth gene, AR, identified by linkage and association analysis of X chromosomal markers. *PLoS One*. 2012;7(12):e51378. doi: 10.1371/journal.pone.0051378.
34. Parets SE, Conneely KN, Kilaru V, et al. DNA methylation provides insight into intergenerational risk for preterm birth in African Americans. *Epigenetics*. 2015;10(9):784–792. doi: 10.1080/15592294.2015.1062964.
35. Ma Q, Zhang L. Epigenetic programming of hypoxic-ischemic encephalopathy in response to fetal hypoxia. *Prog Neurobiol*. 2015;124:28–48. doi: 10.1016/j.pneurobio.2014.11.001.
36. Vazquez-Valls E, Flores-Soto ME, Chaparro-Huerta V, et al. HIF-1 α expression in the hippocampus and peripheral macrophages after glutamate-induced excitotoxicity. *J Neuroimmunol*. 2011;238(1–2):12–18. doi: 10.1016/j.jneuroim.2011.06.001.
37. Burd I, Welling J, Kannan G, Johnston MV. Excitotoxicity as a common mechanism for fetal neuronal injury with hypoxia and intrauterine inflammation. *Adv Pharmacol*. 2016;76:85–101. doi: 10.1016/bs.apha.2016.02.003.
38. Watson JA, Watson CJ, McCann A, Baugh J. Epigenetics, the epicenter of the hypoxic response. *Epigenetics*. 2010;5(4):293–296. doi: 10.4161/epi.5.4.11684.
39. Tudisco L, Della Ragione F, Tarallo V, et al. Epigenetic control of hypoxia inducible factor-1 α -dependent expression of placental growth factor in hypoxic conditions. *Epigenetics*. 2014;9(4):600–610. doi: 10.4161/epi.27835.
40. Zeng L, He X, Wang Y, et al. MicroRNA-210 overexpression induces angiogenesis and neurogenesis in the normal adult mouse brain. *Gene Ther*. 2014;21(1):37–43. doi: 10.1038/gt.2013.55.
41. Stevens A, Begum G, Cook A, et al. Epigenetic changes in the hypothalamic proopiomelanocortin and glucocorticoid receptor genes in the ovine fetus after periconceptional undernutrition. *Endocrinology*. 2010;151(8):3652–3664. doi: 10.1210/en.2010-0094.
42. Suter MA, Abramovici AR, Griffin E, et al. In utero nicotine exposure epigenetically alters fetal chromatin structure and differentially regulates transcription of the glucocorticoid receptor in a rat model. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2015;103(7):583–588. doi: 10.1002/bdra.23395.
43. Ngai YF, Sulistyoningrum DC, O'Neill R, et al. Prenatal alcohol exposure alters methyl metabolism and programs serotonin transporter and glucocorticoid receptor in brain. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2015;309(5):R613–622. doi: 10.1152/ajpregu.00075.2015.
44. Li Y, Gonzalez P, Zhang L. Fetal stress and programming of hypoxic/ischemic-sensitive phenotype in the neonatal brain: mechanisms and possible interventions. *Prog Neurobiol*. 2012;98(2):145–165. doi: 10.1016/j.pneurobio.2012.05.010.
45. Gaynor JW, Kim DS, Arrington CB, et al. Validation of association of the apolipoprotein E ϵ 2 allele with neurodevelopmental dysfunction after cardiac surgery in neonates and infants. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;148(6):2560–2566. doi: 10.1016/j.jtcvs.2014.07.052.
46. Mebius MJ, Kooi EM, Bilardo CM, et al. Brain injury and neurodevelopmental outcome in congenital heart disease: a systematic review. *Pediatrics*. 2017;140(1):e20164055. doi: 10.1542/peds.2016–4055.
47. Hovels-Gurich HH. Factors influencing neurodevelopment after cardiac surgery during infancy. *Front Pediatr*. 2016;4:137. doi: 10.3389/fped.2016.00137.
48. Marino BS. New concepts in predicting, evaluating, and managing neurodevelopmental outcomes in children with congenital heart disease. *Curr Opin Pediatr*. 2013;25(5):574–584. doi: 10.1097/MOP.0b013e328328365342e.
49. International Cardiac Collaborative on Neurodevelopment (ICCON) Investigators. Impact of operative and postoperative factors on neurodevelopmental outcomes after cardiac operations. *Ann Thorac Surg*. 2016;102(3):843–849. doi: 10.1016/j.athoracsur.2016.05.081.
50. McQuillen PS, Goff DA, Licht DJ. Effects of congenital heart disease on brain development. *Prog Pediatr Cardiol*. 2010;29(2):79–85. doi: 10.1016/j.pppedcard.2010.06.011.
51. Donofrio MT, Duplessis AJ, Limperopoulos C. Impact of congenital heart disease on fetal brain development and injury. *Curr Opin Pediatr*. 2011;23(5):502–511. doi: 10.1097/MOP.0b013e32834aa583.
52. Herberg U, Hovels-Gurich H. Neurological and psychomotor development of fetuses and children with congenital heart disease — causes and prevalence of disorders and long-term prognosis. *Z Geburtshilfe Neonatol*. 2012;216(3):132–140. doi: 10.1055/s-0032-1312670.
53. Gaynor JW, Stopp C, Wypij D, et al. Neurodevelopmental outcomes after cardiac surgery in infancy. *Pediatrics*. 2015;135(5):816–825. doi: 10.1542/peds.2014-3825.
54. Барашнев Ю.И., Бахарев В.А., Новиков П.В. *Диагностика и лечение врожденных и наследственных заболеваний у детей (путеводитель по клинической генетике)*. — М.: Триада-Х; 2004. — 560 с. [Barashnev Yul, Bakharev VA, Novikov PV. *Diagnostika i lechenie vrozhdennykh i nasledstvennykh zabolevaniy u detey (putevoditel po klinicheskoy genetike)*. — M.: Triada-X; 2004. — 560 s.]

lechenie vrozhdennykh i nasledstvennykh zabolevanij u detej (putevoditel' po klinicheskoj genetike). Moscow: Triada-Kh; 2004. 560 p. (In Russ.)]

55. Martinello K, Hart AR, Yap S, et al. Management and investigation of neonatal encephalopathy: 2017 update. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2017;102:F346–F358. doi: 10.1136/archdischild-2015-309639.

56. Ипатова М.Г., Иткис Ю.С., Бычков И.О., и соавт. Синдром истощения митохондриальной ДНК у новорожденного ребенка // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* — 2018. — Т. 97. — № 1. — С. 71–77. [Ipatova MG, Itkis YS, Bychkov IO, et al. Mitochondrial DNA depletion syndrome in a newborn child. *Pediatrics.* 2018;97(1):71–77. (In Russ.)] doi: 10.24110/0031-403X-2018-97-1-71-77.

57. Беляева И.А., Бомбардинова Е.П., Смирнов И.Е., Харитонов Н.А. Нейротрофические аспекты вскармливания недоношенных детей // *Российский педиатрический журнал.* — 2015. — Т. 18. — № 5. — С. 30–37. [Belyaeva IA, Bombardirova EP, Smirnov IE, Kharitonova NA. Neurotrophic aspects of feeding preterm infants. *Russian Pediatric Journal.* 2015;18(5):30–37. (In Russ.)]

58. Penido AB, Rezende GH, Abreu RV, et al. Malnutrition during central nervous system growth and development impairs permanently the subcortical auditory pathway. *Nutr Neurosci.* 2012;15(1):31–36. doi: 10.1179/1476830511Y.0000000022.

59. Kerac M, Postels DG, Mallewa M, et al. The interaction of malnutrition and neurologic disability in Africa. *Semin Pediatr Neurol.* 2014;21(1):42–49. doi: 10.1016/j.spen.2014.01.003.

60. Roseboom TJ, Painter RC, van Abeelen AF, et al. Hungry in the womb: what are the consequences? Lessons from the Dutch famine. *Maturitas.* 2011;70(2):141–145. doi: 10.1016/j.maturitas.2011.06.017.

61. Vinall J, Grunau RE, Brant R, et al. Slower postnatal growth is associated with delayed cerebral cortical maturation in preterm newborns. *Sci Transl Med.* 2013;5(168):168ra8. doi: 10.1126/scitranslmed.3004666.

62. Lucas A, Morley R, Cole TJ. Randomised trial of early diet in preterm babies and later intelligence quotient. *BMJ.* 1998; 317(7171):1481–1487. doi: 10.1136/bmj.317.7171.1481.

63. Darlow BA, Graham PJ. Vitamin A supplementation to prevent mortality and short- and long-term morbidity in very low birthweight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(10):CD000501. doi: 10.1002/14651858.CD000501.pub3.

64. Schulzke SM, Patole SK, Simmer K. Long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(2):CD000375. doi: 10.1002/14651858.CD000375.pub4.

65. Collins SM, Surette M, Bercik P. The interplay between the intestinal microbiota and the brain. *Nat Rev Microbiol.* 2012; 10(11):735–742. doi: 10.1038/nrmicro2876.

66. Neufeld KM, Kang N, Bienenstock J, Foster JA. Reduced anxiety-like behavior and central neurochemical change in germ-free mice. *Neurogastroenterol Motil.* 2011;23(3):255–264.e119. doi: 10.1111/j.1365-2982.2010.01620.x.

67. DiGiulio DB. Diversity of microbes in amniotic fluid. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2012;17(1):2–11. doi: 10.1016/j.siny.2011.10.001.

68. Collado MC, Rautava S, Aakko J, et al. Human gut colonization may be initiated in utero by distinct microbial communities in the placenta and amniotic fluid. *Sci Rep.* 2016;6:23129. doi: 10.1038/srep23129.

69. Jakobsson HE, Abrahamsson TR, Jenmalm MC, et al. Decreased gut microbiota diversity, delayed Bacteroidetes colonisation and reduced Th1 responses in infants delivered by caesarean section. *Gut.* 2014;63(4):559–566. doi: 10.1136/gutjnl-2012-303249.

70. de Vries LS, Volpe JJ. Value of sequential MRI in preterm infants. *Neurology.* 2013;81(24):2062–2063. doi: 10.1212/01.wnl.0000437309.22603.0a.

71. Agut T, Leon M, Rebollo M, et al. Early identification of brain injury in infants with hypoxic ischemic encephalopathy at high risk for severe impairments: accuracy of MRI performed in the first days of life. *BMC Pediatrics.* 2014;14:177. doi: 10.1186/1471-2431-14-177.

72. Ермолина Ю.В., Намазова-Баранова Л.С., Мамедьяров А.М., и др. Роль диффузной тензорной магнитно-резонансной томографии и трактографии в диагностике структурных повреждений головного мозга у детей с церебральными параличами //

Вопросы современной педиатрии. — 2016. — Т. 15. — № 2. — С. 141–147. [Ermolina YV, Namazova-Baranova LS, Mamedyarov AM, et al. The role of diffusion-tensor magnetic resonance imaging and tractography in the diagnosis of structural brain disorders in children with cerebral palsy. *Current Pediatrics.* 2016;15(2):141–147. (In Russ.)] doi: 10.15690/vsp.v15i2.1531.

73. Bruckert L, Borchers LR, Dodson CK, et al. White matter plasticity in reading-related pathways differs in children born preterm and at term: a longitudinal analysis. *Front Hum Neurosci.* 2019;13:139. doi: 10.3389/fnhum.2019.00139.

74. Rutherford M, Malamateniou C, McGuinness A, et al. Magnetic resonance imaging in hypoxic-ischemic encephalopathy. *Early Hum Dev.* 2010;86(6):351–360. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2010.05.014.

75. Dunne JM, Wertheim D, Clarke P, et al. Automated electroencephalographic discontinuity in cooled newborns predicts cerebral MRI and neurodevelopmental outcome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2017;102(1):F58–64. doi: 10.1136/archdischild-2015-309697.

76. Bruns N, Blumenthal S, Meyer I, et al. Application of an amplitude-integrated EEG monitor (cerebral function monitor) to neonates. *J Vis Exp.* 2017;(127). doi: 10.3791/55985.

77. Смирнов И.Е., Кучеренко А.Г., Беляева И.А., и соавт. Медиаторы эндотелиальной дисфункции при церебральной ишемии у недоношенных детей // *Российский педиатрический журнал.* — 2017. — Т. 20. — № 4. — С. 196–201. [Smirnov IE, Kucherenko AG, Belyaeva IA, et al. Mediators of endothelial dysfunction in cerebral ischemia in premature infants. *Russian Pediatric Journal.* 2017;20(4):196–201. (In Russ.)] doi: 10.18821/1560-9561-2017-20(4)-196-201.

78. Kale PL, Jorge MH, Laurenti R, et al. Pragmatic criteria of the definition of neonatal near miss: a comparative study. *Rev Saude Publica.* 2017;51:111. doi: 10.11606/S1518-8787.2017051006587.

79. Weisz DE, Mirea L, Rosenberg E, et al. Association of patent ductus arteriosus ligation with death or neurodevelopmental impairment among extremely preterm infants. *JAMA Pediatr.* 2017;171(5):443–449. doi: 10.1001/jamapediatrics.2016.5143.

80. Kapadia VS, Lal CV, Kakkilaya V, et al. Impact of the neonatal resuscitation program-recommended low oxygen strategy on outcomes of infants born preterm. *J Pediatr.* 2017;191:35–41. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.08.074.

81. *Принципы этапного выхаживания недоношенных детей.* / Под ред. Л.С. Намазовой-Барановой. — М.: ПедиатрЪ; 2013. — 240 с. [Pprintsipy etapnogo vykhazhivaniya nedonosennykh detej. Ed by LS Namazova-Baranova. Moscow: Pediatr; 2013. 240 p. (In Russ.)]

82. Kasdorf E, Laptook A, Azzopardi D, et al. Improving infant outcome with a 10 min Apgar of 0. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2015;100(2):F102–105. doi: 10.1136/archdischild-2014-306687.

83. Jia W, Lei X, Dong W, Li Q. Benefits of starting hypothermia treatment within 6 h vs. 6–12 h in newborns with moderate neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *BMC Pediatr.* 2018;18(1):50. doi: 10.1186/s12887-018-1013-2.

84. Young L, Berg M, Soll R. Prophylactic barbiturate use for the prevention of morbidity and mortality following perinatal asphyxia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;(5):CD001240. doi: 10.1002/14651858.CD001240.pub3.

85. Jacobs SE, Berg M, Hunt R, et al. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(1):CD003311. doi: 10.1002/14651858.CD003311.pub3.

86. Wang LS, Cheng GQ, Zhou WH, et al. Meta-analysis of mild hypothermia for gestational age over 35-week newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2012; 92(20):1400–1404.

87. Celik Y, Atici A, Gulasi S, et al. The effects of selective head cooling versus whole-body cooling on some neural and inflammatory biomarkers: a randomized controlled pilot study. *Ital J Pediatr.* 2015;41:79. doi: 10.1186/s13052-015-0188-5.

88. Chalack LF, Sanchez PJ, Adams-Huet B, et al. Biomarkers for severity of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy and outcomes in newborns receiving hypothermia therapy. *J Pediatr.* 2014; 164(3):468–474.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.10.067.

89. Massaro AN, Jeromin A, Kadom N, et al. Serum biomarkers of MRI brain injury in neonatal hypoxic ischemic encephalopathy treated

- with whole-body hypothermia: a pilot study. *Pediatr Crit Care Med*. 2013;14(3):310–317. doi: 10.1097/PCC.0b013e3182720642.
90. Natarajan G, Laptook A, Shankaran S. Therapeutic hypothermia: how can we optimize this therapy to further improve outcomes? *Clin Perinatol*. 2018;45(2):241–255. doi: 10.1016/j.clp.2018.01.010.
91. Favrais G, Schwendimann L, Gressens P, Lelievre V. Cyclooxygenase-2 mediates the sensitizing effects of systemic IL-1 β on excitotoxic brain lesions in newborn mice. *Neurobiol Dis*. 2007; 25:496–505. doi: 10.1016/j.nbd.2006.10.012.
92. Juul SE, Mayock DE, Comstock BA, et al. Neuroprotective potential of erythropoietin in neonates; design of a randomized trial. *Matern Health Neonatol Perinatol*. 2015;1:27. doi: 10.1186/s40748-015-0028-z.
93. Amer AR, Oorschot DE. Xenon combined with hypothermia in perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy: a noble gas, a noble mission. *Pediatr Neurol*. 2018;84:5–10. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2018.02.009.
94. Tarocco A, Caroccia N, Morciano G, et al. Melatonin as a master regulator of cell death and inflammation: molecular mechanisms and clinical implications for newborn care. *Cell Death Dis*. 2019;10(4):317. doi: 10.1038/s41419-019-1556-7.
95. Ahrens S, Ream MA, Slaughter LA. Status epilepticus in the neonate: updates in treatment strategies. *Curr Treat Options Neurol*. 2019;21(2):8. doi: 10.1007/s11940-019-0546-5.
96. Solevag AL, Schmolzer GM, Cheung PY. Novel interventions to reduce oxidative-stress related brain injury in neonatal asphyxia. *Free Radic Biol Med*. 2019. pii: S0891-5849(18)32359-1. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2019.04.028.
97. Patel S, Ohls RK. Darbepoetin administration in term and preterm neonates. *Clin Perinatol*. 2015;42(3):557–566. doi: 10.1016/j.clp.2015.04.016.
98. Chen GF, Li HT, Huang JJ, et al. [Relationship between serum erythropoietin levels and brain injury in preterm infants. (Article in Chinese).] *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2016;18(10):947–952.
99. Favrais G, Tourneux P, Lopez E, et al. Impact of common treatments given in the perinatal period on the developing brain. *Neonatology*. 2014;106:163–172. doi: 10.1159/000363492.
100. Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(3):CD004454. doi: 10.1002/14651858.CD004454.pub2.
101. Ohlsson A, Walia R, Shah SS. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(4):CD003481. doi: 10.1002/14651858.CD003481.pub5.
102. Schmidt B, Roberts RS, Davis P, et al. Caffeine for apnea of prematurity trial group: caffeine therapy for apnea of prematurity. *N Engl J Med*. 2006;354:2112–2121. doi: 10.1056/nejmoa054065.
103. *Диагностика и комплексная реабилитация перинатальной патологии новорожденных детей.* / Под ред. Г.В. Яцык. — М.: ПедиатрЪ; 2012. — 156 с. [*Diagnostika i kompleksnaya reabilitatsiya perinatal'noj patologii novorozhdennykh detej*. Ed by GV Yatsyk. Moscow: PEDIATR; 2012. 156 p. (In Russ).]
104. Беляева И.А., Турти Т.В., Митиш М.Д., и др. Профилактические аспекты вскармливания недоношенных детей грудным молоком // *Педиатрическая фармакология*. — 2014. — Т. 11. — № 2. — С. 41–46. [Belyaeva IA, Turti TV, Mitish MD, et al. Preventive aspects of breast milk feeding in premature infants. *Pediatric pharmacology*. 2014;11(2):41–46. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v11i2.956.
105. Беляева И.А., Бомбардинова Е.П. Медико-организационные основы работы банка грудного молока // *Вопросы современной педиатрии*. — 2012. — Т. 11. — № 3. — С. 75–78. [Belyaeva IA, Bombardirova EP. Medical and organizational bases of breast milk bank functioning. *Current Pediatrics*. 2012;11(3): 75–78. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v11i3.300.
106. Беляева И.А., Намазова-Баранова Л.С., Турти Т.В., и др. Значение грудного вскармливания в профилактике отдаленных нарушений метаболизма: обзор литературы // *Педиатрическая фармакология*. — 2015. — Т. 12. — № 1. — С. 52–58. [Belyaeva IA, Namazova-Baranova LS, Turti TV, et al. Role of breastfeeding in preventing long-term metabolic disorders: review. *Pediatric pharmacology*. 2015;12(1):52–58. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v12i1.1247.
107. Беляева И.А., Намазова-Баранова Л.С., Бомбардинова Е.П., Окунева М.В. Нутритивный и гормональный статус недоношенных детей, родившихся с задержкой внутриутробного развития, при достижении ими постконцептуального возраста 38–42 недели // *Вестник РАМН*. — 2016. — Т. 71. — № 6. — С. 436–445. [Belyaeva IA, Namazova-Baranova LS, Bombardirova EP, Okuneva MV. Nutritional and hormonal status of premature infants born with intrauterine growth restriction at the term corrected age. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2016;71(6):436–445. (In Russ).] doi: 10.15690/vramn730.
108. Hansen-Pupp I, Hovel H, Lofqvist Ch, et al. Circulatory insulin-like growth factor-I and brain volumes in relation to neurodevelopmental outcome in very preterm infants. *Pediatric Research*. 2013;74(5):564–569. doi: 10.1038/pr.2013.135.
109. Anderson JW, Johnstone BM, Remley DT. Breast-feeding and cognitive development: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 1999; 70(4):525–535. doi: 10.1093/ajcn/70.4.525.
110. Беляева И.А., Окунева М.В., Бомбардинова Е.П. Физическое развитие и состав тела недоношенных младенцев на первом году жизни: связь потенциалов внутриутробного и постнатального роста // *Российский педиатрический журнал*. — 2018. — Т. 21. — № 3. — С. 132–137. [Belyaeva IA, Okuneva MV, Bombardirova EP. Physical development and composition of the body of premature infants in the first year of life: the relationship between the potentials of intrauterine and postnatal growth. *Russian Pediatric Journal*. 2018;21(3):132–137. (In Russ).] doi: 10.18821/1560-9561-2018-21-3-132-138.
111. *Неонатальная неврология.* / Под ред. В.М. Студеникина, Ш.Ш. Шамансурова. — М.: Медфорум; 2014. — 480 с. [*Neonatal'naya nevrologiya*. Ed by VM Studenikin, ShSh Shamansurov. Moscow: Medforum; 2014. 480 p. (In Russ).]
112. Беляева И.А., Бомбардинова Е.П., Токовая Е.И., и соавт. Немедикаментозная абилитация детей с перинатальными поражениями нервной системы // *Вопросы современной педиатрии*. — 2017. — Т. 16. — № 5. — С. 383–391. [Belyaeva IA, Bombardirova EP, Tokovaya EI, et al. Non-drug habilitation of children with perinatal affections of the nervous system. *Current Pediatrics*. 2017;16(5):383–391. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v16i5.1802.
113. Caesar R, Boyd RN, Colditz P, et al. Early prediction of typical outcome and mild developmental delay for prioritisation of service delivery for very preterm and very low birthweight infants: a study protocol. *BMJ Open*. 2016;6:e010726. doi: 10.1136/bmjopen-2015-010726.
114. Kelly CE, Chan L, Burnett AC, et al. Brain structural and microstructural alterations associated with cerebral palsy and motor impairments in adolescents born extremely preterm and/or extremely low birthweight. *Dev Med Child Neurol*. 2015;57: 1168–1175. doi: 10.1111/dmcn.12854.
115. Gagnon K, Cannon S, Weatherstone KB. The Premie-Neuro: opportunities and challenges for standardized neurologic assessment of the preterm infant. *Adv Neonatal Care*. 2012;12(5):310–317. doi: 10.1097/ANC.0b013e318265b3fa.
116. Софронов В.В., Русанова И.А., Волошин А.В. Прогностическое значение корреляционного анализа перинатального анамнеза // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2017. — Т. 62. — № 5. — С. 130–135. [Sofronov VV, Rusanova IA, Voloshin AV. Prognostic value of correlation analysis of perinatal anamnesis. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2017;62(5):130–135. (In Russ).] doi: 10.21508/1027-4065-2017-62-5-130-135.
117. Осовский С. *Нейронные сети для обработки информации.* — М.: Финансы и статистика; 2004. — 344 с. [Osovskij S. *Nejronnye seti dlya obrabotki informatsii*. Moscow: Finansy i statistika; 2004. 344 p. (In Russ).]

DOI: 10.15690/vsp.v18i2.2012

Е.И. Алексеева^{1, 2}, Д.Д. Ванькова¹, М.А. Солошенко¹, Т.М. Дворяковская^{1, 2}, К.Б. Исаева¹, Р.В. Денисова¹, А.В. Мамутова¹, А.М. Чомахидзе¹, Н.А. Маянский¹, Н.Е. Ткаченко¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

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

Вакцинация против пневмококковой инфекции пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом, получающих биологическую терапию: обзор международного опыта

Контактная информация:

Ванькова Дарья Дмитриевна, аспирант ревматологического отделения НМИЦ здоровья детей

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2/62, тел.: +7 (499) 134-14-94, e-mail: DD1201@mail.ru

Статья поступила: 04.04.2019 г., принята к печати: 26.04.2019 г.

В обзоре обобщен международный опыт иммунизации против пневмококка пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом (сЮИА), получающих биологическую терапию. Показана высокая эффективность и безопасность пневмококковых вакцин у детей с сЮИА. Многочисленные исследования демонстрируют адекватный иммунный ответ после вакцинации, в том числе на фоне терапии генно-инженерными биологическими препаратами. Профилактика пневмококковой инфекции у больных сЮИА снижает риск развития осложненных форм пневмококковых заболеваний.

Ключевые слова: дети, системный ювенильный идиопатический артрит, вакцинация, пневмококковая инфекция, профилактика, эффективность, безопасность, биологическая терапия, генно-инженерные биологические препараты.

(Для цитирования): Алексеева Е. И., Ванькова Д. Д., Солошенко М. А., Дворяковская Т. М., Исаева К. Б., Денисова Р. В., Мамутова А. В., Чомахидзе А. М., Маянский Н. А., Ткаченко Н. Е. Вакцинация против пневмококковой инфекции пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом, получающих биологическую терапию: обзор международного опыта. *Вопросы современной педиатрии*. 2019; 18 (2): 101–108. doi: 10.15690/vsp.v18i2.2012

Ekaterina I. Alekseeva^{1, 2}, Dariya D. Van'kova¹, Margarita A. Soloshenko¹, Tatyana M. Dvoryakovskaya^{1, 2}, Kseniya B. Isaeva¹, Rina V. Denisova¹, Anna V. Mamutova¹, Aleksandra M. Chomahidze¹, Nikolay A. Mayanskiy¹, Natalya E. Tkachenko¹

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

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

Pneumococcal Vaccine in Patients with Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis Receiving Biologic Therapy: International Practice Review

International practice of immunization against pneumococcus in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis (SJIA) receiving biological therapy is generalized in this review. High efficiency and safety of pneumococcal vaccines in children with SJIA is presented. Numerous researches show the adequate immune response after vaccination as well as alongside with genetically engineered biologic drugs therapy. Prevention of pneumococcal disease in patients with SJIA reduces the risk of development of pneumococcal diseases severe complications.

Key words: children, systemic juvenile idiopathic arthritis, vaccination, pneumococcal disease, prevention, efficiency, safety, biologic therapy, genetically engineered biologic drugs.

(For citation): Alekseeva Ekaterina I., Van'kova Dariya D., Soloshenko Margarita A., Dvoryakovskaya Tatyana M., Isaeva Kseniya B., Denisova Rina V., Mamutova Anna V., Chomahidze Aleksandra M., Mayanskiy Nikolay A., Tkachenko Natalya E. Pneumococcal Vaccine in Patients with Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis Receiving Biologic Therapy: International Practice Review. *Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics*. 2019; 18 (2): 101–108. doi: 10.15690/vsp.v18i2.2012

АКТУАЛЬНОСТЬ

Одной из ведущих причин смертности детского населения во всем мире является пневмония. В 2015 г. в мире от этого заболевания умерло более 920 тыс. детей. При этом пневмонией обусловлены 16% всех смертей среди детей в возрасте до 5 лет [1]. В Российской Федерации заболеваемость детей пневмонией в возрасте от 0 до 14 лет в 2016 и 2017 гг. составила 774 и 827 на 100 000 населения соответственно. Самые высокие показатели детской смертности от пневмонии зарегистрированы в группе детей до 1 года. Так, в 2016 г. от пневмонии умерло 346 младенцев (55% всех случаев смерти детей от этой причины), младенческая смертность составила 18,2 на 100 000 населения соответствующего возраста (2,2 на 100 000 всего детского населения) [2]. Стоимость диагностики и антибактериального лечения пневмонии в 2015 г. в 66 странах мира, предоставляющих отчеты для Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), составила 109 млн долларов США [1].

Инфекционным возбудителем около 1/3 всех пневмоний с альвеолярным уплотнением, подтвержденных рентгенографией грудной клетки, является пневмококк [3]. По оценкам ВОЗ, *Streptococcus pneumoniae* ежегодно является причиной смерти около полумиллиона детей в возрасте до 5 лет во всем мире, большинство этих смертей происходит в развивающихся странах [4].

Бактерии *S. pneumoniae*, представители условно-патогенной флоры слизистой оболочки верхних дыхательных путей человека, вызывают инвазивные (например, пневмония с плевритом или деструкцией, фебрильная бактериемия без видимого очага инфекции, менингит) и неинвазивные (мукозальные) заболевания [5, 6]. В структуре тяжелых пневмококковых инфекций пневмония превышает 95% [7]. В настоящее время выделено 96 серотипов *S. pneumoniae* в зависимости от структуры полисахарида клеточной стенки [6], который защищает бактерии от фагоцитоза клетками иммунной системы человека и является наиболее важным фактором вирулентности возбудителя. Серотип определяет вирулентность пневмококка, его устойчивость к антибиотикам и, в конечном итоге, форму и тяжесть заболевания [5]. Источником инфекции является больной человек — бактерионоситель вирулентного штамма. Начальным звеном патогенеза всех форм пневмококковой инфекции является формирование носительства, оно также служит основным триггером распространения антибиотикоустойчивых штаммов [8].

Показатели заболеваемости пневмококковой инфекцией выше в группе пациентов с заболеваниями, основной патогенеза которых являются нарушения иммунной системы [9, 10]. Известно также, что пневмонии и сепсис являются ведущими причинами смерти пациентов с ревматоидным артритом [9–11]. Следовательно, вакцинация таких пациентов является особенно актуальной мерой по предупреждению развития инфекционных заболеваний. В этой связи в ряде стран разработаны рекомендации по безопасной вакцинации пациентов с ревматическими заболеваниями [12], предназначенной в том числе для предупреждения инфекций, вызываемых устойчивыми к антибиотикам пневмококками [1, 9].

Значительного снижения заболеваемости пневмококковой инфекцией удалось достичь в течение последнего десятилетия в странах, которые ввели в календарь вакцинации пневмококковую полисахаридную конъюгированную вакцину (ПКВ). В программе ВОЗ и UNICEF «Интегрированный глобальный план действий по борьбе с пневмонией и диареей до 2025 года» вакцинация представлена одним из ключевых элементов [13]. Настоятельно рекомендуется включить пневмококковые вакцины для детей во все национальные программы иммунизации. В странах, которые внедрили ПКВ, наблюдалось значительное снижение бремени инвазивных пневмококковых заболеваний [14, 15]. В частности, в США с началом вакцинации 7-валентной ПКВ (ПКВ7) заболеваемость инвазивной пневмококковой инфекцией, вызванной 7 серотипами, снизилась со 100 случаев на 100 000 человек в 1998 г. до 9 в 2015. Для ПКВ13 показано снижение заболеваемости с 91 случая на 100 000 человек в 1998 г. до 2 в 2015 [2, 3, 9].

По состоянию на март 2018 г. 142 страны из 194 государств-членов ВОЗ включили ПКВ в свою национальную программу иммунизации на национальном или субнациональном уровнях [16]. Постепенное расширение охвата вакцинацией и даже неполный охват существенно снижают частоту инвазивных пневмококковых болезней во всех возрастных группах, а также способствуют формированию популяционного иммунитета, снижая уровень вирулентного бактерионосительства [5, 12, 17].

В Российской Федерации вакцинация против пневмококковой инфекции детей в возрасте от 2 мес до 5 лет, детей из групп риска, а также лиц, достигающих призывного возраста, включена в Национальный календарь профилактических прививок в конце 2014 г. (с изменениями от 2017 г.). Плановая иммунизация здоровых детей проводится с использованием ПКВ13 по схеме 2 и 4,5 мес с ревакцинацией в 1,5 года; при нарушении графика вакцинации предложены схемы догоняющей иммунизации [18]. По данным Роспотребнадзора [19], в 2016 г. против пневмококковой инфекции привито более 2,2 млн населения, из них детей 1,8 (82,5%). Отмечено, однако, что вакцинация часто проводится несвоевременно (сдвиг на более старший возраст) даже среди здоровых детей [19, 20].

ВАКЦИНАЦИЯ ИММУНОКОМПРОМЕТИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ

Вакцинация пациентов с аутоиммунными заболеваниями крайне важна, поскольку патология иммунной системы и применение иммуноподавляющей терапии ассоциированы с повышенным риском развития инфекций, в т.ч. предупреждаемых с помощью вакцин [21]. Такие пациенты чаще контактируют с вирулентными внутрибольничными штаммами вследствие регулярных госпитализаций [21]. Охват вакцинацией иммунокомпрометированных пациентов в настоящее время остается крайне низким [22]. Отчасти это связано с отсутствием исчерпывающей и точной информации у врачей о безопасности, эффективности и противопоказаниях к вакцинации таких пациентов, отчасти с отсутстви-

ем необходимых условий для вакцинации пациентов из группы риска [23].

Данные о безопасности и эффективности вакцин для популяции людей с ослабленным иммунитетом ограничены. В регистрационные исследования вакцинных препаратов иммунокомпрометированных пациентов, как правило, не включают, а в пострегистрационных исследованиях число таких больных невелико. Именно поэтому нет достаточного количества достоверных данных, позволяющих оценить побочные эффекты вакцинации [21, 24]. Детей, имеющих постоянные медицинские отводы от вакцинации, в среднем по России не более 1% [23]. Дети с аутоиммунными заболеваниями могут вакцинироваться в период компенсации основного заболевания, когда они должны получить весь необходимый объем иммунизации с целью профилактики тяжелых инфекционных заболеваний и обострений основного заболевания на фоне инфекционного процесса [23].

Охват вакцинацией больных ревматическими заболеваниями был оценен путем опроса 929 участников — пациентов двух ревматологических центров Великобритании [25]. Установлено, что только 44% были вакцинированы против пневмококка. За 12 мес до опроса 7,7% респондентов вспомнили хотя бы один эпизод тяжелой инфекции, требующей госпитализации; почти 40% сообщили о получении хотя бы одного курса антибиотиков. Эти данные подтверждают, что инфекции распространены у пациентов с ревматоидным артритом, и ревматологам необходимо вовремя выявлять факторы риска инфекционных осложнений [25].

В настоящее время Американской ассоциацией педиатров разработаны подробные рекомендации по скринингу, мониторингу и профилактике инфекционных осложнений. Даны инструкции по вакцинации иммунокомпрометированных лиц с учетом проводимой иммуносупрессии, ее степени. Также рекомендована вакцинация лиц, осуществляющих постоянный уход за ними [21, 24]. Схема вакцинация детей с хроническими воспалительными заболеваниями, к которым относится и ювенильный ревматоидный артрит, такова:

- 1) в возрасте от 2 до 5 лет ребенка следует привить однократно ПКВ13, если он привит трехкратно ПКВ7 или ПКВ13 до 24 мес жизни; привить двукратно ПКВ13, если полная вакцинация не завершена к 2 годам;
- 2) в возрасте 6–18 лет детей, которые не привиты ПКВ13, следует привить этой вакциной однократно;
- 3) детей необходимо прививать 23-валентной пневмококковой полисахаридной вакциной с 2 лет, не ранее чем через 8 нед от последнего введения ПКВ13; вторая доза полисахаридной вакцины должна быть получена через 5 лет.

Проведение вакцинации рекомендовано до инициации иммуносупрессивной терапии. Если она уже начата, то вакцинацию против пневмококка проводят при иммуносупрессии как низкого (преднизолон < 2 мг/кг в сутки и максимум ≤ 20 мг/сут; метотрексат ≤ 0,4 мг/кг в неделю; азатиоприн ≤ 3 мг/кг в сутки или 6-меркаптопурин ≤ 1,5 мг/кг в сутки), так и высокого (дозы препаратов, перечисленных выше, более высокие; терапия любыми генно-инженерными препаратами) уровня [21].

В Российской Федерации до настоящего времени остро стоит проблема вакцинации хронически больных, а также детей, получающих иммуносупрессивную терапию или имеющих иммунодефицит, т.к. эта группа пациентов имеет высокие риски развития инфекционных заболеваний, против которых разработаны средства вакцинопрофилактики [22]. Хотя отсутствуют научные обоснования повышенного риска вакцинации таких детей, тем не менее в результате отсутствия уверенности врача в безопасности вакцинации и четкого алгоритма действия в данной ситуации медицинские работники чаще отказываются от прививания «сложных» пациентов [26]. Еще один вопрос, который стоит перед специалистами отечественного здравоохранения, — это кто и когда должен заниматься вакцинацией иммунокомпрометированных лиц. Традиционно вакцинацией занимается участковый врач-педиатр, однако дети с хроническими заболеваниями наблюдаются у профильных специалистов, их терапия подбирается в условиях стационара. Следовательно, проводить вакцинацию пациента, давать рекомендации по ее продолжению на амбулаторном этапе лечения должны именно те специалисты, кто инициирует и проводит иммуносупрессивную терапию [22, 26, 27]. При этом особое внимание должно быть уделено пациентам, получающим генно-инженерные биологические препараты (ГИБП). С одной стороны, ГИБП позволяют лучше контролировать заболевание, чем небиологические болезньюмодифицирующие противоревматические препараты [28], с другой — применение ГИБП сопряжено с высоким риском туберкулеза, инфекции *S. pneumoniae*, *Listeria monocytogenes*, обострения хронических вирусных инфекций (гепатит В или С, герпес и ветряная оспа) [29–31]. Следует также учитывать, что восприимчивость к инфекционным болезням у пациентов с аутоиммунными заболеваниями повышается в фазе активной болезни [32].

Эффективность и безопасность вакцинации против пневмококковой инфекции иммунокомпрометированных лиц, в т.ч. больных ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА), изучены в ряде научных исследований [33–35]. Однако эти исследования проведены на небольших когортах пациентов, что ограничивает трактовку полученных данных и диктует необходимость дальнейшего изучения данной проблемы.

СИСТЕМНЫЙ ЮВЕНИЛЬНЫЙ ИДИПАТИЧЕСКИЙ АРТРИТ: ТЕРАПИЯ И СОПУТСТВУЮЩИЕ ИНФЕКЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ

Одной из форм ювенильного ревматоидного артрита, согласно классификации ILAR (International League of Associations for Rheumatology) [36], является системный ЮИА (сЮИА). В настоящее время его рассматривают не как аутоиммунное, а как аутовоспалительное заболевание [37, 38]. В основе патогенеза этого заболевания лежит активация механизмов врожденного иммунитета и гиперпродукция макрофагами провоспалительных цитокинов: интерлейкинов (interleukin, IL) 6, 1, 18, фактора некроза опухоли альфа (tumor necrosis factor alpha, TNFα), гранулоцитарного колониестимулирующего фактора. Последние индуцируют возникновение системных

клинических проявлений болезни (лихорадка, сыпь, гепатоспленомегалия, серозит, артрит, лимфаденопатия) и, в конечном итоге, развитие жизнеугрожающего осложнения — гемофагоцитарного синдрома [37–39]. Высокую эффективность в терапии системных проявлений и соответствие подходу «*treat-to-target*» при сЮИА показали ингибиторы IL1 (канакинумаб) и IL6 (тоцилизумаб) [40–42], одобренные в США для детей старше 2 лет с системным ревматоидным артритом.

Тоцилизумаб

Тоцилизумаб — рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело к человеческому рецептору IL6. Препарат селективно связывает как мембранные, так и растворимые формы рецептора. Блокируя IL6, индуктор реакций острой фазы воспаления [43–45], тоцилизумаб воздействует на функцию нейтрофилов, Т-клеток, моноцитов и остеокластов, дифференцировку В-клеток. Терапевтические эффекты блокады IL6 ожидаемо ассоциированы с развитием вторичного иммунодефицитного состояния [44, 46], отклонением от нормы значений лабораторных показателей (лейкопения с нейтропенией, тромбоцитопения), а также высоким риском инфекционных осложнений (в частности, бактериальных пневмоний) [47–49]. Предполагается, что инфекционные события могут служить триггером синдрома активации макрофагов [48, 50]. При этом важно, что тоцилизумаб может маскировать симптомы гемофагоцитарного синдрома [51], а также инфекционных осложнений (катаральные явления, лихорадка, повышение уровня С-реактивного белка при нейтропении) [48, 52]. В этой связи профилактика инфекционных осложнений и контроль лабораторных параметров (количества нейтрофилов и тромбоцитов) на фоне терапии тоцилизумабом должны быть приоритетной задачей ведения больных сЮИА.

Риск инфекций на фоне терапии тоцилизумабом изучен в метаанализе 6 клинических испытаний. Показана более высокая частота инфицирования при терапии тоцилизумабом в дозе 8 мг/кг каждые 4 нед в сочетании с метотрексатом по сравнению с группой контроля (только метотрексат): отношение шансов (ОШ) 1,30, доверительный интервал (ДИ) 1,07–1,58 [53]. При монотерапии не было показано статистически значимого увеличения инфекционной заболеваемости [53]. В исследовании, проведенном в США, не выявлено различий в частоте госпитализаций в связи с инфекционными событиями у пациентов с юношеским артритом, получающих тоцилизумаб [54].

В метаанализе 6 РКИ и 5 долгосрочных расширенных исследований, проведенных в Японии с участием 601 пациента, частота инфекций составила 6,2 на 100 пациенто-лет; доля больных, перенесших хотя бы одно инфекционное событие, в группе тоцилизумаба была не выше, чем в контрольной, — 41,9 и 37,6% соответственно [55].

Уровень заболеваемости серьезными инфекциями, потребовавшими назначения антибактериальной терапии или госпитализации, в реестре REGATE (Франция) составил 4,7 на 100 пациенто-лет, что было сопостави-

мо с результатами других исследований, посвященных изучению безопасности терапии тоцилизумабом [56]. В числе факторов риска инфицирования у лиц, получающих тоцилизумаб, были отмечены отсутствие антител против цитруллинированных белков (отношение рисков, ОР, 1,79; 95% ДИ 1,15–2,78), количество нейтрофилов > 5 тыс./мкл до начала терапии (ОР 1,94; 95% ДИ 1,32–2,85), сопутствующая терапия лефлуномидом (ОР 2,18; 95% ДИ 1,22–3,88). Было также показано, что снижение уровня нейтрофилов вдвое снижает риск инфицирования. При этом сопутствующая терапия метотрексатом не влияла на риск инфицирования и развития инфекционных осложнений [56].

Канакинумаб

Канакинумаб — человеческое моноклональное антитело к IL1 β , блокирующее связывание цитокина с рецептором, IL1 β -индуцированную активацию генов и синтез медиаторов воспаления [57]. Препарат был одобрен в США в 2013 г. в качестве монотерапии или в комбинации с метотрексатом для пациентов старше 2 лет с активным сЮИА и неадекватным ответом на терапию нестероидными противовоспалительными препаратами или системными глюкокортикостероидами [58]. Эффективность канакинумаба была продемонстрирована в многоцентровом открытом исследовании II фазы с участием 23 пациентов с активным сЮИА [59]. Ответ по педиатрической шкале ACR50 после первой дозы канакинумаба был достигнут на 15-е сут у 60% детей. Было показано, что доза канакинумаба 4 мг/кг связана с быстрым и устойчивым клиническим улучшением. При этом доза глюкокортикостероидов может быть снижена до 50% через 1 мес от начала терапии [59].

При использовании канакинумаба отмечалось увеличение риска развития вирусных и бактериальных инфекций по сравнению с группой контроля (плацебо) [60]. При терапии блокаторами IL1 (канакинумаб, анакинра) возможно развитие быстропрогрессирующих бактериальных инфекций, что предполагает необходимость регулярного и тщательного мониторинга состояния пациентов, получающих препараты этой группы [51]. Так, среди 245 пациентов с сЮИА, включенных в регистр BIKER (Германия) [61], в период наблюдения отмечено 110 случаев инфекционных событий, 11 из них были квалифицированы как серьезные: 3 — среди больных, получавших этанерцепт (2 пациента с сепсисом, один с гастроэнтеритом), 2 — на фоне тоцилизумаба (1 пациент с опоясывающим герпесом и 1 — с пневмонией), 6 — на фоне блокаторов IL1 (канакинумаб или анакинра) (1 пациент с пневмонией, 1 с тонзиллитом, 1 с энтеритом, 1 с простудой, 2 с бронхитом). Уровень общей инфекционной заболеваемости был выше в 11 и 7 раз соответственно в группе пациентов, получавших тоцилизумаб и блокаторы IL1, по сравнению с группой этанерцепта. Инфекции были наиболее частым триггером развития гемофагоцитарного синдрома даже у пациентов с хорошим контролем сЮИА [61]. В observational исследовании, проведенном во Франции в период с января 2011 по январь 2013 г. с участием 189 пациентов (из них 27 с сЮИА, 21 с периодической

болезнью, связанной с CAPS, 14 с семейной средиземноморской лихорадкой, 12 с мевалонат-киназным дефицитом, 35 с болезнью Стилла), получающих анакинру или канакиумаб, не было сообщений о повышении риска инфекционных заболеваний [62].

ИММУНИЗАЦИЯ ПРИ сЮИА НА ФОНЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Имеются ограниченные данные об иммуногенности и безопасности пневмококковых вакцин (в частности ПКВ13), вводимых в условиях иммуносупрессии. Проводились исследования с участием ВИЧ-инфицированных [63] и больных хроническим лимфоцитарным лейкозом [64]. В первом исследовании было показано значимое (в 2 и более раз [35]) увеличение титра антител у 50% привитых больных ВИЧ-инфекцией, во втором — у 58% пациентов с хроническим лимфоцитарным лейкозом [64]. Данных об эффективности, иммуногенности и безопасности пневмококковых вакцин у пациентов с ревматическими заболеваниями, получающими иммуносупрессивную терапию (метотрексат, ингибиторы TNF α , ингибиторы IL1 и IL6), также немного [10, 65, 66]. Так, J. Nagel и соавт. в 2008–2009 гг. однократно прививали ПКВ7 взрослых пациентов ($n = 505$) с ревматоидным артритом и спондилоартритом, получающих иммуносупрессивную терапию (в т. ч. ГИБП) [67]. В результате не обнаружено статистически значимых различий в частоте инфекционных событий среди вакцинированных и невакцинированных. В другом исследовании [68] было показано, что вакцинация ПКВ7 пациентов с ревматоидным артритом сопровождалась снижением риска развития пневмококковой инфекции на протяжении 4 лет после иммунизации. В числе предикторов развития инфекции после вакцинации были отмечены более старший возраст пациентов (исследование проводилось во взрослой популяции) и применение преднизолона перорально. Пациенты, привитые против пневмококка, получавшие метотрексат, имели более низкие уровни антител к пневмококку после вакцинации по сравнению с пациентами без метотрексата. Привитые против пневмококков пациенты с системной красной волчанкой, получавшие в дополнение к стандартному лечению белимуаб (ГИБП, стимулятор В-лимфоцитов), не показали недостаточного ответа к антигенам 12 серотипов пневмококка по сравнению с пациентами с системной красной волчанкой, получавшими стандартное лечение.

В Японии 190 больных ревматоидным артритом были вакцинированы ПКВ23 [69]. Пациенты были рандомизированы на группы, получающие тоцилизумаб ($n = 50$), тоцилизумаб + метотрексат ($n = 54$), метотрексат ($n = 62$), и контрольную группу (не получающую никаких лекарств; $n = 24$). Оценивали концентрации иммуноглобулина G и функциональную активность антител (опсофагоцитарный ответ) к серотипам пневмококка 6B и 23F до и через 4–6 нед после вакцинации. Показано, что частота положительного ответа в группе пациентов, получавших тоцилизумаб, была сопоставима с таковой в контрольной группе ревматоидного артрита для каждого серотипа. Метотрексат в комбинации с тоцилизумабом оказывал негативное влияние на эффектив-

ность вакцины по сравнению с группой, получавшей только тоцилизумаб: для серотипа 6B — ОШ 0,45; 95% ДИ 0,25–0,82, для серотипа 23F — ОШ 0,56; 95% ДИ 0,31–1,04; индекс опсонизации (показатель функциональной активности антител) для серотипа 23F — ОШ 0,54; 95% ДИ 0,29–0,99. Многофакторный анализ подтвердил, что тоцилизумаб не связан с неадекватным иммунным ответом на серотипы пневмококка, входящие в состав вакцины [69].

Схожие результаты оценки эффективности вакцинации против пневмококка пациентов, получающих тоцилизумаб, были показаны Т. Tsuru и соавт. в исследовании с участием 38 пациентов [70]. Пациенты с ревматоидным артритом, использующие тоцилизумаб и/или болезнь-модифицирующие противоревматические препараты ($n = 21$), получили 23-валентную полисахаридную пневмококковую вакцину. Титры антител измеряли каждые 4 нед в общей сложности 12 нед после вакцинации. Пневмококковые титры антител увеличились как минимум в 2 раза к 9 из 12 серотипов, иммунный ответ сохранился более 12 нед у всех пациентов.

Влияние тоцилизумаба на эффективность иммунизации пациентов с ревматоидным артритом изучалось в исследовании VISARA [71]. Пациенты ($n = 91$) с неадекватным ответом на предшествующую терапию основного заболевания были рандомизированы в соотношении 2:1 в группы тоцилизумаб + метотрексат и только метотрексат. Через 3 нед были получены контрольные образцы сыворотки крови и проведена вакцинация ПКВ23. На 8-й нед 60% пациентов на комбинированной терапии и 71% на монотерапии метотрексатом выработали защитный уровень антител более чем к 6 из 12 серотипов ПКВ23. Были сделаны выводы о том, что кратковременное лечение тоцилизумабом не влияет на гуморальные реакции, связанные с ПКВ23: разница 10,8% (ДИ от -33,7 до 12,0) [71].

Эффективность и безопасность вакцинации при лечении канакиумабом оценена у 68 пациентов с CAPS-синдромом (реестр β -CONFIDENT) [72]. Пациенты получили в общей сложности 159 инъекций вакцин: 107 против гриппа, 19 от пневмококка, 12 против столбняка/дифтерии, 21 инъекцию других вакцин. Как минимум одна нежелательная реакция была показана для 14% инъекций. Все 5 серьезных побочных эффектов вакцинации были связаны с пневмококковой вакцинацией. Реакции наблюдались в 70% случаев при вакцинации против пневмококка по сравнению с 7% при вакцинации против гриппа и 17% против столбняка/дифтерии (ОШ 31; 95% ДИ 8–119 и 11; 95% ДИ 2–74 соответственно). Реакции после пневмококковой вакцинации были более тяжелыми и продолжались значительно дольше (до 3 нед) по сравнению с вакцинами сравнения. У 2 пациентов пневмококковая вакцинация вызвала симптомы, соответствующие системному воспалению из-за реактивации CAPS. В своих выводах авторы исследования отметили, что пневмококковые вакцины в отличие от других вакцин часто вызывают тяжелые местные и системные реакции у пациентов с CAPS, получающих канакиумаб. В связи с этим пациентам с CAPS рекомендована ПКВ13 [72].

В настоящее время лицам с аутоиммунными заболеваниями, находящимся в условиях иммуносупрессии, рекомендована вакцинация инактивированными вакцинами [21]. Возможности иммунизации живыми вакцинами пока ограничены и сильно зависят от режима иммуносупрессии [24]. В январе 2016 г. Европейское общество детской ревматологии (European league against rheumatism, EULAR) совместно с Международным обществом по системным аутовоспалительным заболеваниям (International society of systemic auto-inflammatory diseases, ISSAID) объединились для поиска потенциальных пациентов для вакцинации живыми вакцинами. Было проведено ретроспективное многоцентровое исследование, в которое включали данные о пациентах, получивших живую аттенуированную вакцину на фоне терапии блокаторами IL1 или IL6 [73]. Всего проанализированы результаты вакцинации 17 пациентов (7 с сЮИА, 5 с CAPS, 4 с дефицитом мевалонат-киназы, 1 с семейной средиземноморской лихорадкой). Возникновение побочных эффектов отмечено у 3 пациентов, из них два случая серьезных побочных эффектов (случай ветряной оспы после вакцинации против ветряной оспы и случай пневмонии после вакцинации MMR). У 1 пациента была диарея после оральной вакцины против полиомиелита. Кроме того, у 7 пациентов отмечены обострения основных заболеваний легкой степени тяжести. Всего побочные эффекты и/или обострения отмечены у 9 (53%) из 17 пациентов. Результаты этого исследования не являются основанием для изменения существующих руководств. Однако ясно, что необходимы дальнейшие проспективные испытания для того, чтобы получить больше информации о безопасности и эффективности вакцинации живыми вакцинами больных ревматическими заболеваниями [73].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обобщая данные международных исследований и рекомендаций, можно сделать вывод о положительном влиянии вакцинации против пневмококка в группе пациентов с наиболее тяжелой формой ЮИА. Риск инфекционных заболеваний у детей с системным ЮИА, предотвращаемых такой эффективной и экономичной мерой, как вакцинопрофилактика, должен быть минимальным с современным миром. При отсутствии инфекционных заболеваний у ребенка с аутоиммунным или

аутовоспалительным заболеванием снижается риск обострения основного заболевания. На фоне стабильного состояния пациент имеет возможность получать патогенетическое лечение регулярно, что увеличивает соответствие траектории его лечения к подходу «*treat to target*», признанному во всем мире, целью которого является улучшение исходов заболевания при снижении степени инвалидизации, повышение качества жизни пациента.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Е. И. Алексеева — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Roche, Pfizer, Centocor, Novartis.

Т. М. Дворяковская — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Roche, Pfizer.

Р. В. Денисова — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Roche, Centocor, Novartis.

К. Б. Исаева — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Roche, Novartis.

Остальные авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS

Ekaterina I. Alexeeva — receiving research grants from Roche, Pfizer, Centocor, Novartis companies.

Tatyana M. Dvoryakovskaya — receiving research grants from Roche, Pfizer companies.

Rina V. Denisova — receiving research grants from Roche, Centocor, Novartis companies.

Kseniya B. Isaeva — receiving research grants from Roche, Novartis companies.

The other contributors confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

ORCID

Е. И. Алексеева

<http://orcid.org/0000-0002-3874-4721>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. who.int [Internet]. Health topics: Pneumonia. Available from: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/pneumonia>.
2. *Медико-демографические показатели Российской Федерации в 2016 году*. Стат. справочник. — М., 2017. — 254 с. [*Mediko-demograficheskie pokazateli Rossijskoj Federatsii v 2016 godu*. Stat. spravochnik. Moscow: 2017. 254 p. (In Russ).]
3. World Health Organization [Internet]. Measuring impact of streptococcus pneumoniae and haemophilus influenzae type b conjugate vaccination [cited 2017 August 12]. WHO; 2017. Available from: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/.
4. cdc.gov [Internet]. Pneumococcal disease. Surveillance and reporting. Available from: <https://www.cdc.gov/pneumococcal/surveillance.html>.
5. Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, et al. Harrison's manual of medicine. Harrison's principles of internal medicine 19th ed. New York: McGraw Hill Education Medical; 2016.
6. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Брико Н.И., и др. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции у детей // *Педиатрическая фармакология*. — 2018. — Т. 15. — № 3. — С. 200–211. [Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Brico NI, et al. Vaccinal prevention of pneumococcal infection in children. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2018; 15(3):200–211. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v15i3.1899.
7. O'Brien KL, Wolfson LJ, Watt JP, et al. Burden of disease caused by Streptococcus pneumoniae in children younger than 5 years: global estimates. *Lancet*. 2009;374(9693):893–902. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61204-6.

8. Schrag SJ, Beall B, Dowell S; World Health Organization. Communicable diseases cluster. Resistant pneumococcal infections: the burden of disease and challenges in monitoring and controlling antimicrobial resistance. WHO; 2001. Available from: <http://www.who.int/iris/handle/10665/66846>.
9. Rakoczi E, Szekanecz Z. Pneumococcal vaccination in autoimmune rheumatic diseases. *RMD Open*. 2017;3(2):e000484. doi: 10.1136/rmdopen-2017-000484.
10. Pinheiro FA, Souza DC, Sato EI. A study of multiple causes of death in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2015;42(12):2221–2228. doi: 10.3899/jrheum.150166.
11. Таточенко В.К., Озеретсковский Н.А. *Иммунопрофилактика-2018. Справочник*. 13-е изд., расш. — М.: Боргес; 2018. — 274 с. [Tatochenko VK, Ozeretskivskii NA. *Immunoprofilaktika-2018. Spravochnik*. 13th ed., enlarged. Moscow: Borges; 2018. 274 p. (In Russ).]
12. Ventola CL. Immunization in the United States: recommendations, barriers, and measures to improve compliance: part 1: childhood vaccinations. *PubFacts*. 2016;41(7):426–436.
13. WHO/UNICEF. Ending preventable child deaths from pneumonia and diarrhoea by 2025. The integrated Global Action Plan for Pneumonia and Diarrhoea (GAPPD). 2013.
14. Pilshvili T, Lexau C, Farley MM, et al. Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. *J Infect Dis*. 2010;201(1):32–41. doi: 10.1086/648593.
15. Steens A, Bergsaker MA, Aaberge IS, et al. Prompt effect of replacing the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine with the 13-valent vaccine on the epidemiology of invasive pneumococcal disease in Norway. *Vaccine*. 2013;31(52):6232–6238. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.10.032.
16. cdc.gov [Internet]. Pneumococcal disease — global pneumococcal disease and vaccine. Available from: <https://www.cdc.gov/pneumococcal/global.html>.
17. Ciruela P, Izquierdo C, Broner S, et al. The changing epidemiology of invasive pneumococcal disease after PCV13 vaccination in a country with intermediate vaccination coverage. *Vaccine*. 2018;36(50):7744–7752. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.05.026.
18. Приказ Министерства здравоохранения РФ № 125н от 21 марта 2014 г. «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям», с изменениями и дополнениями от 16 июня 2016 г., 13 апреля 2017 г. [The order of the Ministry of Health № 125n of 21 marta 2014 g. «Ob utverzhdenii natsional'nogo kalendarya profilakticheskikh privivok i kalendarya profilakticheskikh privivok po epidemicheskim pokazaniyam» (s izmeneniyami i dopolneniyami) dated 16 June 2016, 13 April 2017. (In Russ).] Доступно по: <http://base.garant.ru/191961/>. Ссылка активна на 10.12.2018.
19. Брико Н.И., Цапкова Н.Н., Сухова В.А., и др. Эпидемиологическая оценка первых результатов национальной программы иммунизации детей раннего возраста против пневмококковой инфекции в России // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. — 2017. — Т. 16. — № 5. — С. 16–21. [Brico NI, Tsapkova NN, Sukhova VA, et al. Epidemiological assessment of the first results of the national program of immunization of young children against pneumococcal infection in Russia. *Epidemiology Vaccinal Prevention*. 2017;16(5):16–21. (In Russ).] doi: 10.31631/2073-3046-2017-16-5-16-21.
20. Филатов Н.Н., Костинов М.П., Елагина Т.Н., и др. Факторы, влияющие на охват вакцинацией против пневмококковой инфекции детей первого года жизни на начальных этапах вакцинации // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. — 2017. — Т. 16. — № 3. — С. 78–83. [Filatov NN, Kostinov MP, Elagina TN, et al. Factors that influence the coverage of vaccination against pneumococcal infections of children up to 1 year old of age at the starting phase of vaccination. *Epidemiology Vaccinal Prevention*. 2017;16(3):78–83. (In Russ).] doi: 10.31631/2073-3046-2017-16-3-78-83.
21. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis*. 2014;58(3):309–318. doi: 10.1093/cid/cit816.
22. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Таточенко В.К. Научное обоснование вакцинации детей с отклонениями в состоянии здоровья // *Педиатрическая фармакология*. — 2010. — Т. 7. — № 2. — С. 6–24. [Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Tatochenko VK. Scientific justification for vaccination of children with health disturbances. *Pediatric pharmacology*. 2010;7(2):6–24. (In Russ).]
23. Никитюк Н.Ф., Глущенко В.А., Панин И.В. Организация иммунопрофилактики лиц с нарушениями в состоянии здоровья // *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. — 2016. — Т. 16. — № 1. — С. 35–42. [Nikityuk NF, Glushchenko VA, Panin IV. Scientific and methodical approaches to organizing and conducting immunization in patients with health disorders. *BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2016;16(1):35–42. (In Russ).] doi: 10.30895/2221-996X-2016-16-1-35-42.
24. Davies HD; Committee on infectious diseases. Infectious complications with the use of biologic response modifiers in infants and children. *Pediatrics*. 2016;138(2). pii: e20161209. doi: 10.1542/peds.2016-1209.
25. Subesinghe S, Rutherford AI, Ibrahim F, et al. A large two-centre study in to rates of influenza and pneumococcal vaccination and infection burden in rheumatoid arthritis in the UK. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016;17:322. doi: 10.1186/s12891-016-1187-4.
26. Симонова Е.Ю., Полевиченко Е.В. Характеристика внутрибольничного регистра детей с аспенией, проживающих в Ростовской области, и анализ охвата их вакцинацией против пневмококковой инфекции // *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия «Медицина»*. — 2010. — № 4. — С. 456–458. [Simonova EY, Polevichenko EV. The characteristic of the hospital register of children with asplenia, living in the Rostov region and the estimation of its role in the prophylactic of the pneumococcal infection. *Vestnik Rossijskogo universiteta druzhby narodov. Seriya «Meditsina»*. 2010;(4): 456–458. (In Russ).]
27. Белов Б.С., Наумцева М.С., Тарасова Г.М. Вакцинация в ревматологии: эволюция взглядов на проблему // *Медицинский совет*. — 2017. — № 5. — С. 142–147. [Belov BS, Naumtseva MS, Tarasova GM. Vaccination in rheumatology: evolution of views on the problem. *Meditsinskij sovet*. 2017;(5):142–147. (In Russ).] doi: 10.21518/2079-701X-2017-5-142-147.
28. Cassidy JT, Petty RE Laxer R, Lindsley C. Textbook of pediatric rheumatology. 6th Edition. Elsevier Science, 2010. 800 p.
29. Her M, Kavanaugh A. Alterations in immune function with biologic therapies for autoimmune disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(1):19–27. doi: 10.1016/j.jaci.2015.10.023.
30. Singh JA, Cameron C, Noorbaloochi S, et al. Risk of serious infection in biological treatment of patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2015;386(9990):258–265. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61704-9.
31. Keyser FD. Choice of biologic therapy for patients with rheumatoid arthritis: the infection perspective. *Curr Rheumatol Rev*. 2011;7(1):77–87. doi: 10.2174/157339711794474620.
32. Maddur MS, Vani J, Lacroix-Desmazes S, et al. Autoimmunity as a predisposition for infectious diseases. *PLoS Pathog*. 2010;6(11):e1001077. doi: 10.1371/journal.ppat.1001077.
33. Yokota S, Tanaka T, Kishimoto T. Efficacy, safety and tolerability of tocilizumab in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2012;4(6):387–397. doi: 10.1177/1759720X12455960.
34. Farmaki E, Kanakoudi-Tsakalidou F, Spoulou V, et al. The effect of anti-TNF treatment on the immunogenicity and safety of the 7-valent conjugate vaccine in children with juvenile idiopathic arthritis. *Vaccine*. 2010;28(31):5109–5113. doi: 10.1016/j.vaccine.2010.03.080.
35. Kapetanovic MC, Nagel J, Nordstrom I, et al. Methotrexate reduces vaccine-specific immunoglobulin levels but not numbers of circulating antibody-producing B cells in rheumatoid arthritis after vaccination with a conjugate pneumococcal vaccine. *Vaccine*. 2017;35(6):903–908. doi: 10.1016/j.vaccine.2016.12.068.
36. Petty RE, Southwood TR, Manners P, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol*. 2004;31(2):390–392.
37. Юношеский артрит с системным началом. Клинические рекомендации [интернет]. — М.: Союз педиатров России; 2016. [*Yunosheskij artrit s sistemnym nachalom*. Klinicheskie rekomendatsii [Internet]. Moscow: Soyuz pediatrov Rossii; 2016. (In Russ).] Доступно по: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/58>. Ссылка активна на 12.02.2019.

38. Гатторно М. Аутовоспалительные заболевания у детей // *Вопросы современной педиатрии*. — 2014. — Т. 13. — № 2. — С. 55–64. [Gattorno M. Autoinflammatory diseases in children (The Lecture from 18th of September 2013, Conference «Topical Problems of Diagnostics and Treatment of Juvenile Rheumatoid Arthritis»; 18–20 of September, 2013, St. Petersburg). *Current Pediatrics*. 2014;13(2):55–64. (In Russ).] doi.org/10.15690/vsp.v13i2.973.
39. Bracaglia C, Prencipe G, De Benedetti F. Macrophage activation syndrome: different mechanisms leading to a one clinical syndrome. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2017;15(1):5. doi: 10.1186/s12969-016-0130-4.
40. Machado SH, Xavier RM. Safety of tocilizumab in the treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Expert Opin Drug Saf*. 2017;16(4):493–500. doi: 10.1080/14740338.2017.1303479.
41. Roszkiewicz J, Orczyk K, Smolewska E. Tocilizumab in the treatment of systemic-onset juvenile idiopathic arthritis — single-centre experience. *Reumatologia*. 2018;56(5):279–284.
42. Grevich S, Shenoi S. Update on the management of systemic juvenile idiopathic arthritis and role of IL-1 and IL-6 inhibition. *Adolesc Health Med Ther*. 2017;8:125–135. doi: 10.2147/AHMT.S109495.
43. De Keyser F. Choice of biologic therapy for patients with rheumatoid arthritis: the infection perspective. *Curr Rheumatol Rev*. 2011;7(1):77–87. doi: 10.2174/157339711794474620.
44. Henrickson SE, Ruffner MA, Kwan M. Unintended immunological consequences of biologic therapy. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2016;16(6):46. doi: 10.1007/s11882-016-0624-7.
45. Burke RA, White ND. Biologic disease-modifying antirheumatic drugs [Internet]. PSAP; 2014. Available from: https://www.accp.com/docs/bookstore/psap/p14b2_m1ch.pdf.
46. Horneff G. Biologic-associated infections in pediatric rheumatology. *Curr Rheumatol Rep*. 2015;17:66. doi: 10.1007/s11926-015-0542-z.
47. gene.com [Internet]. Medication Guide for tocilizumab. Available from: https://www.gene.com/download/pdf/actemra_prescribing.pdf.
48. Ogata A, Kato Y, Higa S, Yoshizaki K. IL-6 inhibitor for the treatment of rheumatoid arthritis: a comprehensive review. *Mod Rheumatol*. 2019;29(2):258–267. doi: 10.1080/14397595.2018.1546357.
49. Moorts RJ, Sebba A, Rigby W, et al. Effect of tocilizumab on neutrophils in adult patients with rheumatoid arthritis: pooled analysis of data from phase 3 and 4 clinical trials. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(4):541–549. doi: 10.1093/rheumatology/kew370.
50. Kostik MM, Dubko MF, Masalova VV, et al. Identification of the best cutoff points and clinical signs specific for early recognition of macrophage activation syndrome in active systemic juvenile idiopathic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2015;44(4):417–422. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.09.004.
51. Jones G, Panova E. New insights and long-term safety of tocilizumab in rheumatoid arthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2018;10(10):195–199. doi: 10.1177/1759720X18798462.
52. Lerkvaleekul B, Vilaiyuk S. Macrophage activation syndrome: early diagnosis is key. *Open Access Rheumatol*. 2018;10:117–128. doi: 10.2147/OARRR.S151013.
53. Campbell L, Chen C, Bhagat SS, et al. Risk of adverse events including serious infections in rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab: a systematic literature review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(3):552–562. doi: 10.1093/rheumatology/keq343.
54. Yun H, Xie F, Delzell E, et al. Comparative risk of hospitalized infection associated with biologic agents in rheumatoid arthritis patients enrolled in medicare. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(1):56–66. doi: 10.1002/art.39399.
55. Nishimoto N, Ito K, Takagi N. Safety and efficacy profiles of tocilizumab monotherapy in Japanese patients with rheumatoid arthritis: meta-analysis of six initial trials and five long-term extensions. *Modern Rheumatol*. 2010;20(3):222–232. doi: 10.1007/s10165-010-0279-5.
56. Morel J, Constantin A, Baron G, et al. Risk factors of serious infections in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab in the French registry REGATE. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(10):1746–1754. doi: 10.1093/rheumatology/kex238.
57. Toplak N, Blazina S, Avcin T. The role of IL-1 inhibition in systemic juvenile idiopathic arthritis: current status and future perspectives. *Drug Des Devel Ther*. 2018;12:1633–1643. doi: 10.2147/DDDT.S114532.
58. Hoy SM. Canakinumab: a review of its use in the management of systemic juvenile idiopathic arthritis. *BioDrugs*. 2015;29:133. doi: 10.1007/s40259-015-0123-8.
59. Ruperto N, Quartier P, Wulfraat N, et al. A phase II, multicenter, open-label study evaluating dosing and preliminary safety and efficacy of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis with active systemic features. *Arthritis Rheumat*. 2012;64:557–567. doi: 10.1002/art.33342.
60. Lachmann HJ, Kone-Paut I, Kuemmerle-Deschner JB, et al. Use of canakinumab in the cryopyrin-associated periodic syndrome. *N Engl J Med*. 2009;360:2416–2425. doi: 10.1056/NEJMoa0810787.
61. Horneff G, Schulz AC, Klotsche J, et al. Experience with etanercept, tocilizumab and interleukin-1 inhibitors in systemic onset juvenile idiopathic arthritis patients from the BIKER registry. *Arthritis Res Ther*. 2017;19(1):256. doi: 10.1186/s13075-017-1462-2.
62. Rossi-Semerano L, Fautrel B, Wendling D, et al. Tolerance and efficacy of off-label anti-interleukin-1 treatments in France: a nationwide survey. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10:19. doi: 10.1186/s13023-015-0228-7.
63. Bhorat AE, Madhi SA, Laudat F, et al. Immunogenicity and safety of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in HIV-infected individuals naive to pneumococcal vaccination. *AIDS*. 2015;29:1345–1354. doi: 10.1097/QAD.0000000000000689.
64. Pasiarski M, Rolinski J, Grywalska E, et al. Antibody and plasmablast response to 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in chronic lymphocytic leukemia patients — preliminary report. *PLoS One*. 2014;9:e114966. doi: 10.1371/journal.pone.0114966.
65. Meroni PL, Zavaglia D, Girmenia C. Vaccinations in adults with rheumatoid arthritis in an era of new disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Clin Exp Rheumatol*. 2018;36(2):317–328.
66. Liang Y, Meng FY, Pan HF, Ye DQ. A literature review on the patients with autoimmune diseases following vaccination against infections. *Hum Vaccin Immunother*. 2015;11(9):2274–2280. doi: 10.1080/21645515.2015.1009337.
67. Nagel J, Geborek P, Saxne T, et al. The risk of pneumococcal infections after immunization with pneumococcal conjugate vaccine compared to non-vaccinated inflammatory arthritis patients. *Scand J Rheumatol*. 2015;44(4):271–279. doi: 10.3109/03009742.2014.984754.
68. Nagel J. Pneumococcal vaccination in inflammatory rheumatic disease. Antibody response and protection against infections. Lund: Lund University, Faculty of Medicine; 2018.
69. Mori S, Ueki Y, Akeda Y, et al. Pneumococcal polysaccharide vaccination in rheumatoid arthritis patients receiving tocilizumab therapy. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(8):1362–1366. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202658.
70. Tsuru T, Terao K, Murakami M, et al. Immune response to influenza vaccine and pneumococcal polysaccharide vaccine under IL-6 signal inhibition therapy with tocilizumab. *Mod Rheumatol*. 2014;24(3):511–516. doi: 10.3109/14397595.2013.843743.
71. Bingham CO, Rizzo W, Kivitz A, et al. Humoral immune response to vaccines in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab: results of a randomised controlled trial (VISARA). *Ann Rheum Dis*. 2014;74(5):818–822. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204427.
72. Jaeger VK, Hoffman HM, van der Poll T, et al. Safety of vaccinations in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes: a prospective registry based study. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(9):1484–1491. doi: 10.1093/rheumatology/kex185.
73. Jeyaratnam J, Ter Haar NM, Lachmann HJ, et al. The safety of live-attenuated vaccines in patients using IL-1 or IL-6 blockade: an international survey. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2018;16(1):19. doi: 10.1186/s12969-018-0235-z.

Н.Н. Кораблева, Е.Н. Першина, В.А. Гусев

Сыктывкарский государственный университет им. Питирима Сорокина, Сыктывкар, Российская Федерация

Распространенность симптомов жизнеугрожающих событий у детей первого года жизни: одномоментное популяционное исследование

Контактная информация:

Кораблева Наталья Николаевна, кандидат медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой педиатрии медицинского института СГУ им. Питирима Сорокина

Адрес: 167001, Сыктывкар, Октябрьский пр-т, д. 55, тел.: +7 (8212) 39-04-13, e-mail: kemcard@yandex.ru

Статья поступила: 05.02.2019 г., принята к печати: 26.04.2019 г.

Распространенность симптомов жизнеугрожающих событий у младенцев ранее изучалась по госпитальным данным. Однако не все родители при возникновении таких симптомов у детей обращаются за медицинской помощью в стационар. **Цель исследования** — изучить распространенность и факторы риска возникновения жизнеугрожающих событий у детей первого года жизни. **Методы.** В период с ноября 2017 по февраль 2018 г. опрашивали матерей, имеющих детей второго года жизни, зарегистрированных в детских поликлиниках г. Сыктывкара. Респонденты отмечали эпизоды отсутствия, урежения или нерегулярного дыхания, побледнения или посинения кожного покрова, изменения мышечного тонуса (гипо- или гипертония), изменения уровня ответной реакции, возникшие в младенческом возрасте. Распространенность симптомов жизнеугрожающих событий оценивали с учетом общего числа детей первого года жизни ($n = 3088$), проживавших в Сыктывкаре по данным на 01.01.2018 г. **Результаты.** О возникновении хотя бы одного симптома жизнеугрожающих событий в младенческом возрасте сообщили 43 (4,3%) из 1001 опрошенной матери. Распространенность симптомов составила 429,5 [95% доверительный интервал (ДИ) 321–574] на 10 000 детей соответствующего возраста. Независимыми предикторами жизнеугрожающих событий у детей первого года жизни были случаи внезапной смерти у родственников в возрасте до 50 лет [отношение шансов (ОШ) 2,4; 95% ДИ 1,1–5,3], случаи пре-/синкопе у родственников (ОШ 4,4; 95% ДИ 2,1–9,0), искусственное вскармливание младенца (ОШ 4,0; 95% ДИ 1,5–11,2). Чувствительность модели, в которой учитывали наличие хотя бы одного из трех предикторов, составила 19% (8/43), специфичность — 99% (2/958). **Заключение.** С проблемой возникновения жизнеугрожающих событий у младенца может столкнуться каждая 25-я семья. У каждого пятого младенца возникновение симптомов жизнеугрожающих событий может быть спрогнозировано на основании данных о факторах риска. **Ключевые слова:** младенцы, жизнеугрожающие события, очевидное жизнеугрожающее событие, быстро разрешившееся необъяснимое событие, опрос, факторы риска, искусственное вскармливание, внезапная сердечная смерть, синкопе, прогностическая ценность.

(Для цитирования: Кораблева Н.Н., Першина Е.Н., Гусев В.А. Распространенность симптомов жизнеугрожающих событий у детей первого года жизни: одномоментное популяционное исследование. *Вопросы современной педиатрии.* 2019; 18 (2): 109–117. doi: 10.15690/vsp.v18i2.2013)

ОБОСНОВАНИЕ

Около половины всех случаев смерти в детском возрасте регистрируется среди младенцев [1]. Изучение жизнеугрожающих состояний у детей этой возрастной категории позволило продвинуться в вопросах диагностики и стратификации риска: разработаны подходы к профилактике жизнеугрожающих состояний — внезапной неожиданной смерти, в том числе синдрома внезапной смерти детей первого года жизни [2]. Со временем изменились и определения внезапно манифестирующих жизнеугрожающих состояний у младенцев. Так, изначально они определялись как прерванный или абортный синдром внезапной смерти младенцев (СВСМ; sudden infant death syndrome, near-miss, SIDS) [3]. В последующем, когда связь СВСМ и апноэ была подвергнута сомнению, был предложен термин «очевидное жизнеугрожающее событие» (ОЖС; apparent life-threatening event, ALTE) [4]. Связь ОЖС с СВСМ была проверена в ряде исследований [5–7]: обнаружены общие факторы риска (более характерные для СВСМ) — недоношенность, курение матери во время беремен-

ности и после рождения ребенка, отсутствие грудного вскармливания и отягощенный семейный анамнез по СВСМ. В других исследованиях было показано, что профилактика СВСМ не приводит к снижению частоты ОЖС [8–10].

Распространенность ОЖС ранее изучалась по данным госпитальной статистики. Отмечено, что распространенность ОЖС, по разным данным, широко варьирует — от 0,5 до 10 случаев на 1000 живорожденных [11]. При этом ОЖС являются причиной 0,6–1,7% всех обращений с детьми первого года жизни в скорую и неотложную помощь, 2% госпитализаций и 0,5–6% всех обращений за амбулаторной медицинской помощью [12–14]. Наиболее частыми причинами ОЖС (до 50% диагнозов) являлись гастроэзофагеальный рефлюкс, судороги и инфекции нижних отделов респираторного тракта [15]. Идиопатическими оставались не менее половины случаев ОЖС. В связи с этим в последнее десятилетие фокус исследований ОЖС сместился на изучение вопроса целесообразности госпитализации детей и необходимости диагностиче-

ского поиска. Исследования продемонстрировали, что развитие тяжелых состояний, потребовавших медицинского вмешательства у младенцев с ОЖС, происходит в 12–17% случаев [13, 16, 17]. В связи с этим подход к трактовке ОЖС у детей первого года жизни и определению риска неблагоприятного исхода был пересмотрен: в 2016 г. Американской академией педиатрии (American Academy of Pediatrics, AAP) [18] рекомендовано было заменить термин ОЖС новым термином — «быстро разрешившееся необъяснимое событие» (БРАНС; brief resolved unexplained event, BRUE). БРАНС, согласно определению AAP, — внезапно возникшее, короткое (менее 1 мин, обычно 20–30 сек) и разрешившееся к моменту осмотра обученным медицинским персоналом событие у ребенка в возрасте до одного года, сопровождающееся одним или несколькими из следующих симптомов: цианоз или бледность; отсутствие, урежение или нерегулярное дыхание; заметное изменение тонуса (гипо- или гипертония); измененный уровень ответной реакции [18]. В Международную классификацию болезней 10-го пересмотра (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, ICD-10), используемую в США, введен код R68.13, который применяется и к БРАНС, и к ОЖС у младенцев [19]. Диагноз устанавливают в случае, если состояние остается необъяснимым после изучения анамнеза и проведения осмотра младенца. Предложены критерии меньшего риска неблагоприятного исхода у младенцев:

- возраст > 60 сут;
- гестационный возраст \geq 32 нед и постконцепционный (гестационный + хронологический) возраст \geq 45 нед;
- первый эпизод БРАНС (нет анамнеза повторных событий);
- продолжительность события менее 1 мин;
- отсутствие в анамнезе эпизода сердечно-легочной реанимации, проведенной обученным медицинским работником;

- отсутствие патологических отклонений по данным физикального обследования и особенностей анамнеза: возможное жестокое обращение с ребенком, признаки заболевания (изменения состояния) в предшествующий день (дни);
- особенности ante- и перинатального анамнеза; семейный анамнез по внезапной необъяснимой смерти; особенности социального анамнеза [18].

Младенцев с БРАНС, не квалифицированных в соответствии с критериями низкого риска, рекомендовано относить к группе высокого риска [18].

Распространенность ОЖС в Российской Федерации неизвестна. В Республике Коми, по данным ретроспективного анализа госпитализаций младенцев, распространенность ОЖС была оценена в 0,61 случая на 1000 живорожденных. Показано также, что обращаемость с детьми первого года жизни в Республиканскую детскую клиническую больницу г. Сыктывкара составила 0,14% от всех экстренных обращений с детьми в возрасте 0–14 лет [20].

Учитывая, что, возможно, не все родители или лица, осуществляющие уход за детьми первого года жизни, столкнувшись с ОЖС у младенца, обращаются за медицинской помощью в стационар, изучение распространенности ОЖС в популяции детей первого года жизни представляется крайне актуальным. В свою очередь, анализ факторов риска ОЖС у младенцев необходим для создания программ профилактики жизнеугрожающих событий у младенцев.

Цель исследования — изучить распространенность и факторы риска возникновения жизнеугрожающих событий у детей первого года жизни.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено одномоментное популяционное исследование путем очного опроса матерей, имеющих детей второго года жизни.

Natalya N. Korableva, Ekaterina N. Pershina, Vladimir A. Gusev

Syktvykar State University n.a. Pitirim Sorokin, Syktvykar, Russian Federation

The Prevalence of Symptoms of Life-Threatening Events in Infants of the First Year of Life: a Cross-Sectional Population Study

Background. The prevalence of symptoms of life-threatening events in infants was previously studied using hospital data. However, not all parents in the event of such symptoms seek medical help in the hospital. **Objective.** Our aim was to identify the prevalence and risk factors of life-threatening events in infants in the first year of life. **Methods.** In the period from November 2017 to February 2018, we interviewed mothers who have children in their second year of life who are registered at children's outpatient clinics in Syktvykar. Respondents noted episodes of absent, infrequent or irregular breathing, blanching or cyanosis of the skin, changes in muscle tone (hypotonia or hypertonia), changes in the level of responses that occurred in infancy. The prevalence of symptoms of life-threatening events was estimated based on the total number of infants in the first year of life ($n = 3088$) who lived in Syktvykar as of January 1, 2018. **Results.** At least one symptom of life-threatening events in infancy was reported by 43 (4.3%) of the 1001 mothers surveyed. The prevalence of symptoms was 429.5 [95% confidence interval (CI) 321–574] per 10,000 children of the corresponding age. Independent predictors of life-threatening events in children of the first year of life were sudden deaths of relatives under the age of 50 years [odds ratio (OR) 2.4; 95% CI 1.1–5.3], cases of pre-syncope or syncope in relatives (OR 4.4, 95% CI 2.1–9.0), artificial feeding of infants (OR 4.0, 95% CI 1.5–11.2). The sensitivity of the model, which took into account the presence of at least one of the three predictors, was 19% (8/43), specificity — 99% (2/958). **Conclusion.** The issue of the occurrence of life-threatening events in an infant can impact every 25th family. In every fifth infant, the occurrence of symptoms of life-threatening events can be predicted based on risk factors.

Key words: infants, life-threatening events, apparent life-threatening event, brief resolved unexplained event, survey, risk factors, artificial feeding, sudden cardiac death, syncope, prognostic value.

(For citation: Korableva Natalya N., Pershina Ekaterina N., Gusev Vladimir A. The Prevalence of Symptoms of Life-Threatening Events in Infants of the First Year of Life: a Cross-Sectional Population Study. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2019; 18 (2): 109–117. doi: 10.15690/vsp.v18i2.2013)

Условия проведения

В исследовании приняли участие 20 врачей-педиатров и 5 врачей-специалистов государственных бюджетных учреждений здравоохранения Республики Коми «Сыктывкарская детская поликлиника № 1», «Сыктывкарская детская поликлиника № 2», «Сыктывкарская детская поликлиника № 3» и «Эжвинская детская городская поликлиника». Указанные медицинские организации оказывают первичную медико-санитарную помощь всему детскому населению муниципального образования городского округа (МО ГО) «Сыктывкар» (по данным на 01.01.2018 зарегистрировано 3088 детей первого года жизни [21]). Период включения в исследование — ноябрь 2017 г. – февраль 2018 г.

Критерии соответствия

В исследование включали матерей детей в возрасте от 1 (полные 365 сут) до 2 лет жизни, посетивших одну из вышеуказанных медицинских организаций. Визит в детскую поликлинику был плановым или любым другим при обращении к участковому врачу-педиатру или врачу-специалисту. Выборка не была сплошной, порядок включения матерей в исследование определялся врачами детских поликлиник и исследователями произвольно. Исследование выполнено среди респондентов, подтвердивших свое первичное участие в опросе.

Целевые показатели исследования

Распространенность жизнеугрожающих событий оценивали по эпизодам БРАНС, которые матери отмечали у ребенка на первом году жизни. В числе симптомов БРАНС у младенца регистрировали следующие [18]:

- любые нарушения дыхания (отсутствие, урежение или нерегулярное дыхание);
- побледнение или посинение кожного покрова;
- изменение мышечного тонуса (гипо- или гипертония);
- измененный уровень ответной реакции.

Перечень симптомов был включен в опросник (Приложение; пункт № 10), который выдавали матерям при посещении детской поликлиники. Опросник заполняли в присутствии врача или исследователя. Матери имели возможность получить дополнительную консультацию по его заполнению, включая разъяснения по характеру симптомов (если требовалось). Симптом «измененный уровень ответной реакции» трактовался как необычное поведение в ответ на обычные (звуковые, тактильные и др.) раздражители в виде заторможенности, вялости. На основании полученных данных проведен анализ частоты отдельных симптомов БРАНС (пункт опросника № 11), их повторяемости в течение первого года жизни (№ 17), продолжительности (№ 12) и способа купирования (№ 14), а также обстоятельств, связанных с возникновением события (№ 13).

В числе потенциальных факторов риска возникновения жизнеугрожающих событий у младенцев фиксировали следующие показатели (см. Приложение; пункты № 7–9, 19–22): недоношенность, вид вскармливания, курение и злоупотребление алкоголем членов семьи (согласно [2, 15]), отягощенный анамнез по внезапной смерти или смерти от болезней сердца родственников в возрасте до 50 лет, пре- и синкопальным состояниям у родственников (согласно [22]).

Статистический анализ

Объем выборки предварительно не рассчитывался.

Распространенность БРАНС оценивали с расчетом на 10 000 детского населения соответствующего возраста по формуле:

$$\frac{(\text{наблюдаемое число детей с исследуемым событием})}{(\text{общее число детей в выборке исследования}) \times 10\,000}.$$

Для расчета 95% доверительного интервала (ДИ) использовали онлайн калькулятор (<http://vassarstats.net/prop1.html>).

Для оценки статистической значимости различий частоты в группах, сформированных по признаку возникновения/отсутствия симптомов БРАНС (возникновение хотя бы одного из 4 симптомов БРАНС), использовали критерий Пирсона χ^2 . Оценку ассоциации потенциальных факторов риска с возникновением жизнеугрожающих событий у детей первого года жизни выполняли с указанием отношения шансов (ОШ) и 95% ДИ. Для расчетов использовали пакет статистических программ BioStat, версия 6 (Analyst Soft Inc., США). Показатели, ассоциированные с развитием жизнеугрожающих событий у младенцев, включали в многофакторный анализ методом бинарной логистической регрессии (SPSS Statistics, версия 15; IBM SPSS Software, США). Зависимой переменной считали наступление (ненаступление) БРАНС. Коэффициент детерминации (R^2 , часть дисперсии зависимой переменной, которую можно объяснить с помощью модели логистической регрессии) рассчитан по методу Наделькеркса. Для многофакторной модели (положительное значение хотя бы одного из независимых факторов риска) рассчитывали значения чувствительности (доля истинно положительных результатов прогноза) и специфичности (доля истинно отрицательных результатов прогноза).

Этическая экспертиза

Проведение опроса было запланировано в рамках выполнения диссертационной работы «Оптимизация диагностики и профилактика потенциальных жизнеугрожающих состояний кардиореспираторного генеза у новорожденных и младенцев». Проведение диссертационного исследования было одобрено Локальным этическим комитетом ГБОУ ВПО «Кировская государственная медицинская академия» Минздрава России (протокол № 14–13 от 19.11.2014 г.). После закрытия Кировской ГМА (деятельность прекращена в 2017 г.) выполнение исследования продолжено в ФГБОУ ВО «Сыктывкарский государственный университет имени Питирима Сорокина» (создан в 2014 г.). Опросник был утвержден на заседании кафедры педиатрии СГУ им. Питирима Сорокина от 05.10.2017 г. (протокол № 2).

Информированное добровольное согласие родителей/законные представители не подписывали. Исследование являлось добровольным и анонимным, о чем участникам исследования сообщали предварительно.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования

Общее число матерей с детьми в возрасте от 1 до 2 лет, обратившихся в детские поликлиники МО ГО «Сыктывкар» в период проведения опроса, в исследовании не фиксировали. В то же время был выдан 1001 опросник, все возвращены на визите полностью заполненными (пропущенных данных не было). В числе участников опроса матерей детей женского пола было 581 (58%), детей мужского пола — 460 (42%; табл. 1).

Распространенность и структура случаев БРАНС

О возникновении симптомов жизнеугрожающих событий (хотя бы одного из 4 симптомов БРАНС) у ребенка в течение первого года жизни было сообщено в 43 (4,3%)

Таблица 1. Сравнительная характеристика групп детей с симптомами и без симптомов жизнеугрожающего состояния
Table 1. Comparative characteristics of groups of infants with and without symptoms of life-threatening condition

Показатели	Дети с симптомами БРАНС (n = 43)	Дети без симптомов БРАНС (n = 958)	ОШ (95% ДИ)	p
Демографические факторы				
Пол (девочки), абс. (%)	33 (76,7)	581 (60,6)	2,14 (1,05–4,39)	0,033
Возраст матери, лет; абс. (%)				
• 18–25	8 (18,6)	188 (19,6)	0,94 (0,43–2,05)	0,869
• 26–35	24 (55,8)	600 (62,6)	0,75 (0,41–1,39)	0,366
• > 35	11 (25,6)	170 (17,8)	1,54 (0,77–3,11)	0,221
Возраст отца, лет; абс. (%)				
• 18–25	5 (11,6)	98 (10,2)	1,15 (0,45–2,99)	0,767
• 26–35	22 (51,2)	593 (61,9)	0,64 (0,35–1,19)	0,157
• > 35	16 (37,2)	267 (27,9)	1,53 (0,81–2,89)	0,183
Социальные факторы				
Брак зарегистрирован, абс. (%)	38 (88,4)	712 (74,3)	2,62 (1,02–6,73)	0,037
Высшее образование матери, абс. (%)	27 (62,8)	518 (54,1)	1,43 (0,76–2,69)	0,261
Высшее образование отца, абс. (%)	10 (23,3)	394 (41,1)	0,43 (0,21–0,89)	0,019
Доход семьи, тыс. руб./мес; абс. (%)				
• < 24	6 (14,0)	194 (20,3)	0,64 (0,27–1,53)	0,312
• 24–49	20 (46,5)	420 (43,8)	1,12 (0,64–1,94)	0,729
• > 50	17 (39,5)	344 (35,9)	1,17 (0,63–2,18)	0,628
Наследственность				
Отягощенный семейный анамнез, абс. (%)				
• внезапная смерть < 50 лет	13 (30,2)	124 (12,9)	2,92 (1,42–6,01)	0,001
• смерть от болезни сердца < 50 лет	7 (16,3)	163 (17,0)	0,95 (0,45–2,0)	0,899
• синкопе/пресинкопе	28 (65,1)	248 (25,9)	5,34 (2,91–9,78)	0,001
Неонатальные факторы				
Недоношенность, абс. (%)	9 (20,9)	96 (10,0)	2,37 (1,06–5,34)	0,022
Вид вскармливания, абс. (%)				
• грудное	17 (39,5)	729 (76,1)	0,21 (0,11–0,38)	0,001
• искусственное	20 (46,5)	96 (10,0)	7,82 (3,66–16,73)	0,001
• смешанное	6 (14,0)	133 (13,9)	1,0 (0,45–2,24)	0,989
Поведенческие факторы				
Курение в окружении ребенка, абс. (%)	27 (62,8)	451 (47,1)	1,89 (1,08–3,33)	0,043
Злоупотребление алкоголем в семье, абс. (%)	5 (11,6)	49 (5,1)	2,44 (0,83–7,17)	0,064

Примечание. БРАНС — быстро разрешившееся необъяснимое событие.
 Note. БРАНС — brief resolved unexplained event.

опросниках из 1001, распространенность симптомов жизнеугрожающих событий составила 429,5 на 10 000 (95% ДИ 321–574). Распределение детей по возрасту возникновения события было следующим: до 1 мес симптомы БРАНС возникли у 6 (14%), от 1 до 2 мес — у 15 (35%), старше 2 мес — у 22 (51%). Из симптомов преобладали нарушения дыхания — 17 (40%) случаев из 43, побледнение кожи — 13 (30%), посинение кожи — 12 (28%). Реже матери отмечали заметное изменение тонуса (гипо- или гипертония) — 8 (19%) и измененный уровень ответной реакции — 5 (12%). Длительность симптомов не превышала 1 мин в 33 (77%) случаях из 43. Симптомы БРАНС возникли во время плача/выраженного беспокойства у 23 (53%) из 43, во время сна — у 9 (21%), во время или сразу после кормления — у 8 (19%), после посещения бани — у 2 (5%), во время купания — у 1 (2%). Купирование симптомов у 11 (26%) детей из 43 было самопроизвольным. В 31 (72%) случае матери прибегли к тактильной стимуляции («потормошили», «похлопали по спине» и др.), в 1 (2%) — к искусственному дыханию

«рот в рот». У 8 (19%) из 43 отмечено повторное (или схожее) событие на первом году жизни.

Предикторы жизнеугрожающих событий

Однофакторный анализ показал, что дети с симптомами БРАНС чаще были женского пола, из семей с зарегистрированным браком, с высшим образованием отца, отягощенной наследственностью по случаям внезапной смерти среди родственников в возрасте до 50 лет (включая случаи смерти младенцев) и синкопальным/пресинкопальным состояниям у родственников. Кроме того, такие дети чаще рождались недоношенными, реже находились на грудном и чаще — на искусственном вскармливании, а также чаще проживали в семьях, в которых родители курили в окружении ребенка.

В результате многофакторного анализа было установлено, что независимыми предикторами возникновения симптомов жизнеугрожающего события у ребенка первого года жизни были отягощенная наследственность по внезапной смерти у родственников в возрасте

до 50 лет, отягощенный анамнез по пре-/синкопальным состояниям и искусственное вскармливание младенца (табл. 2). Чувствительность многофакторной модели (положительное значение трех независимых факторов риска одновременно) составила 19% (8/43), специфичность — 99% (2/958).

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Симптомы жизнеугрожающих событий у детей первого года жизни отмечают около 4% матерей. Преобладают нарушения дыхания и изменение цвета кожного покрова. Длительность симптомов в большинстве случаев не превышает 1 мин. Купирование симптомов в 1/4 случаев происходит самопроизвольно, искусственное дыхание «рот в рот» было проведено в одном случае. Установлено, что независимыми предикторами развития жизнеугрожающих событий у младенцев оказались отягощенная наследственность по ранней внезапной смерти, отягощенный анамнез по пре-/синкопальным состояниям и искусственное вскармливание ребенка.

Ограничения исследования

Нам представляется важным отметить следующие ограничения исследования.

Возможное наличие информационных ошибок. Существует вероятность ненадежного воспроизведения матерями информации из прошлого, что может повлиять на оценку распространенности симптомов жизнеугрожающего события.

Возможные ошибки при формировании выборки. Сформированная выборка по обращаемости в детскую поликлинику не включала детей, родители которых не обратились в медицинскую организацию в период исследования. Таковых было около 2 тыс. (на территории МО ГО «Сыктывкар» в период проведения исследования было зарегистрировано 3088 детей первого года жизни [21]). Определить сопоставимость включенных и не включенных в исследование детей не представляется возможным. Также следует отметить, что в 2017 г. на территории МО ГО «Сыктывкар» зарегистрирован 21 случай смерти младенцев [21]. Поскольку данные случаи не могли быть учтены в исследовании, это также могло повлиять на оценку распространенности и оценку факторов риска.

Есть основания считать, что объем выборки исследования был недостаточен для получения точной оценки распространенности. Так, согласно *post hoc*-расчетам, при максимальной ожидаемой распространенности 1% (основываясь на данных [23]) и точности измерения 0,5% необходимый объем выборки составил 1019 человек; при минимально ожидаемой распространенности 0,04% (основываясь на данных [24]) и точности измерения 0,1% рассчитанный объем выборки составил 1536 человек. Варианты расчета демонстрируют, что число включенных в исследование могло быть меньше необходимого. Соответственно, занижение объема выборки могло привести к завышению оценки распространенности и/или увеличению доверительного интервала для этой оценки (т.е. увеличению неопределенности). Вместе с тем, приведенные выше данные о распространенности ОЖС [23, 24] основаны на госпитальной статистике, а значит, занижены, т.к. не учитывают случаи ОЖС у младенцев, не потребовавших обращения за медицинской помощью.

Интерпретация результатов исследования

Распространенность симптомов

жизнеугрожающих событий

Распространенность симптомов жизнеугрожающих событий, определенная в настоящем исследовании, заметно превышает оценки распространенности ОЖС, представленные ранее (табл. 3). Прежде всего это объясняется тем, что в нашем исследовании оценены только симптомы события (со слов матери), а не диагноз ОЖС (БРАНС). С одной стороны, можно предполагать завышение оценки показателя, поскольку часть симптомов могла быть связана с другими патологическими состояниями, которые необходимо дифференцировать с ОЖС (БРАНС) у младенца. В частности, в исследовании показано, что в половине случаев провоцирующим фактором изучаемых симптомов было выраженное беспокойство ребенка/плач, что наталкивает на мысль о проявлении дебюта респираторно-аффективных пароксизмов. С другой стороны, оценка распространенности симптомов жизнеугрожающих событий выше, чем по данным госпитальной статистики, которая не учитывает случаи, не потребовавшие обращения за медицинской помощью.

Таблица 2. Результаты регрессионного анализа оценки связи наступления жизнеугрожающего события у ребенка первого года жизни с изучаемыми факторами

Table 2. The results of the regression analysis of the relationship between the onset of life-threatening events in infants and the factors studied

Показатели	Коэффициент регрессии Бета	Стандартная ошибка	p	ОШ (95% ДИ)
Женский пол ребенка	0,610	0,395	0,123	1,84 (0,84–3,99)
Регистрация брака	-24,264	16 137,1	0,999	0,00
Высшее образование отца	-0,524	0,412	0,204	0,59 (0,26–1,33)
Внезапная смерть родственников до 50 лет	0,884	0,395	0,025	2,42 (1,12–5,25)
Синкопе/пресинкопе у родственников	1,475	0,368	0,000	4,37 (2,13–8,99)
Недоношенность	0,348	0,464	0,453	1,42 (0,57–3,52)
Грудное вскармливание	-0,510	0,514	0,322	0,60 (0,22–1,65)
Искусственное вскармливание	1,397	0,520	0,007	4,04 (1,46–11,20)
Курение в окружении ребенка	0,510	0,365	0,162	1,67 (0,81–3,41)

Примечание. Коэффициент детерминации для многофакторной модели (R²) равен 0,309.

Note. The coefficient of determination for the multivariate model (R²) is 0.309.

Таблица 3. Распространенность очевидных жизнеугрожающих событий по данным опубликованных исследований (1985–2017 гг.)
Table 3. The prevalence of apparent life-threatening events according to published studies (1985–2017)

Источник, год	Страна	Характеристика исследования	Распространенность
[25] 1985	Швеция	Проспективное исследование в течение 2,5 лет, охватившее 60% здоровых доношенных новорожденных (near-miss SIDS в течение первых 4 сут жизни)	0,35/1000 живорожденных
[24] 1987	Швеция	Проспективное многоцентровое исследование в течение 24 мес, охватившее около 40% всех родов в Швеции	0,46/1000 живорожденных
[23] 2001	Новая Зеландия	Ретроспективный анализ данных госпитальной статистики (9-летний период)	9,4/1000 живорожденных
[12] 2002	Великобритания	Проспективное исследование в течение 12 мес, включавшее младенцев, которым была оказана неотложная медицинская помощь по поводу ОЖС	0,6% от общего числа обращений за неотложной помощью для детей первого года жизни
[26] 2004	США	Ретроспективное когортное исследование (период 1 год)	7,5% из числа детей первого года жизни, госпитализированных в отделение неотложной помощи (диагностировано ОЖС)
[6] 2005	Австрия	Проспективное исследование с участием всех живорожденных младенцев в Тироле за 9-летний период: ОЖС идентифицированы на основании записей о госпитализации	2,46/1000 живорожденных
[27] 2005	США	Ретроспективное исследование (за период 32 мес)	5,9% всех детей первого года жизни, поступивших в отделение неотложной помощи (диагностировано ОЖС)
[28] 2007	Испания	Проспективное исследование серии случаев (длительность 14 мес)	0,53% всех поступивших в отделение неотложной помощи (диагностировано ОЖС)
[29] 2010	Нидерланды	Поперечное исследование (в течение 1 года)	0,58/1000 живорожденных
[20] 2010	Россия	Ретроспективный анализ госпитализаций младенцев (5-летний период)	0,61/1000 живорожденных 0,14% всех экстренных обращений с детьми в возрасте 0–14 лет
[13] 2012	США	Проспективное когортное исследование (за период 20 мес)	1% всех экстренных визитов в отделение неотложной помощи
[30] 2013	Иран	Проспективное исследование (11 мес, новорожденные с ОЖС)	11 (1,1%) из 1000 новорожденных, доставленных в отделение неотложной помощи
[11] 2017	Италия	Исследование случай-когорты (5-летний период)	4,1/1000 живорожденных

Примечание. ОЖС — очевидное жизнеугрожающее событие.
 Note. ОЖС — apparent life-threatening event.

Факторы риска жизнеугрожающих событий у детей первого года жизни

По данным, полученным в нашем исследовании, искусственное вскармливание младенца повышает шансы возникновения симптомов жизнеугрожающего события в 4 раза. Искусственное вскармливание — значимый фактор риска развития СВСМ, а грудному вскармливанию присвоен уровень А рекомендаций ААР по профилактике СВСМ и других младенческих смертей, ассоциированных со сном [2]. В отношении ОЖС фокус исследований был направлен на связь данных событий с кормлением, и до введения в клиническую практику определения БРаНС именно гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР) считался самой частой причиной ОЖС [15, 17]. В исследовании К. Hasenstab и S. Jadcherla было показано, что некоторые респираторные события у младенцев с ОЖС обусловлены нарушением координации глотательных и дыхательных движений, а не ГЭР [31]. На сегодняшний день не рекомендуется инвазивное обследование для установления ГЭР у младенцев с кли-

ническими симптомами ОЖС [32]. Новое определение БРаНС не включает симптомы, ассоциированные с ГЭР, и связь события с приемом пищи не квалифицируется как БРаНС [18]. В нашем исследовании показано, что на втором месте среди состояний, на фоне которых отмечены симптомы жизнеугрожающего события, была связь с приемом пищи. Кроме ГЭР, согласно литературным данным, клиникой ОЖС может проявиться аллергия на белок коровьего молока [33], что еще раз подчеркивает риск искусственного кормления в реализации жизнеугрожающих событий.

Наибольший интерес, по нашему мнению, вызывают данные о роли отягощенного семейного анамнеза по внезапной сердечной смерти и случаям пре-/синкопе как факторов риска. В нашем исследовании установлено, что указанные факторы в 4 раза повышают шансы возникновения симптомов жизнеугрожающего события. Ранее также было показано, что синкопальные состояния относятся к основным факторам риска внезапной сердечной смерти [22]. Выявленное в нашем

исследовании возникновение симптомов жизнеугрожающего события во время купания младенца указывает на возможную связь с каналопатиями. Известно, что плавание (или внезапное воздействие воды) может быть провоцирующим фактором, вызывающим сердечные события у пациентов с синдромом удлиненного интервала QT типа I [34]. Данный факт еще раз доказывает важность сбора анамнеза врачом-педиатром на этапе дородового патронажа о наличии у родственников необъяснимых синкопе и случаев внезапной смерти в молодом возрасте (включая младенцев), а также настороженности в плане первичных электрических заболеваний сердца (аритмогенных каналопатий) для проведения электрокардиограммы в возрасте первых 2 мес жизни. Метаанализ A. Rodday и соавт., в котором изучались распространенность и прогностическая ценность фенотипического ЭКГ-паттерна (с/без эхокардиограммы) трех основных заболеваний, ассоциированных с риском внезапной сердечной смерти у детей (гипертрофической кардиомиопатии, синдрома удлиненного интервала QT и синдрома Вольфа–Паркинсона–Уайта), у бессимптомных детей, выявил ЭКГ-паттерн синдрома удлиненного интервала QT в среднем у 7 из 100 000 детского населения [35].

AAP стратифицирует группу низкого риска БРаНС [18] как выполнение семи критериев (см. раздел «Обоснование») для определения тактики ведения младенцев. Согласно клиническим рекомендациям AAP, младенцы, отвечающие критериям низкого риска реализации угрозы жизни, не требуют госпитализации в стационар. В когорте нашего исследования критериям низкого риска БРаНС соответствовало 11 (26%) младенцев из 43, что согласуется с данными ретроспективного observationalного исследования M. Colombo и соавт., в котором было продемонстрировано, что 19% детей первого года жизни соответствовали критериям низкого риска БРаНС, и применение к ним рекомендаций AAP по тактике ведения позволило бы сократить финансовые затраты на 20% [36].

Предложенная в данном исследовании многофакторная модель применительно к части когорты исследования, отвечающей критериям низкого риска БРаНС, показала отрицательный результат: ни один младенец из 11 не имел одновременно трех независимых факторов риска. В то же время в группе высокого риска БРаНС (по критериям AAP) 5 из 32 (16%) продемонстрировали положительное значение трех независимых факторов риска одновременно. Таким образом, на основании данных о факторах риска, возникновение симптомов жизнеугрожающего события может быть спрогнозировано только у младенцев с вероятным неблагоприятным исходом.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Альбицкий В.Ю., Терлецкая Р.Н. *Младенческая смертность в Российской Федерации в условиях новых требований к регистрации рождения*. — М.: ПедиатрЪ, 2016. — 88 с. [Al'bitskiy VYu, Terletskaya RN. *Infant mortality in Russian Federation in the conditions of the new requirements to registration of birth*. Moscow: Peditr; 2016. 88 p. (In Russ).]
2. AAP Task Force on Sudden Infant Death Syndrome. SIDS and other sleep-related infant deaths: updated 2016 Recommendations for a safe infant sleeping environment. *Pediatrics*. 2016;138(5):e20162938. doi: 10.1542/peds.2016-2938.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наши результаты демонстрируют высокую распространенность симптомов внезапно возникших жизнеугрожающих событий у детей первого года жизни: каждая 25-я семья с младенцем может столкнуться с данной проблемой. Пугающие родителей симптомы длятся недолго (< 1 мин) и купируются чаще тактильной стимуляцией либо самостоятельно. У каждого 5-го младенца возникновение симптомов жизнеугрожающих событий может быть спрогнозировано на основании данных о факторах риска: случаи внезапной смерти в возрасте до 50 лет и пре-/синкопе у родственников, а также искусственное вскармливание ребенка.

ВЫРАЖЕНИЕ ПРИЗНАТЕЛЬНОСТИ

Авторы статьи выражают признательность врачам-педиатрам и врачам-специалистам государственных бюджетных учреждений здравоохранения Республики Коми «Сыктывкарская детская поликлиника № 1», «Сыктывкарская детская поликлиника № 2», «Сыктывкарская детская поликлиника № 3» и «Эжвинская детская городская поликлиника» за содействие в проведении исследования.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Н. Н. Кораблева получала гонорары за выступления в качестве спикера (выступления на научно-образовательных мероприятиях), чтение лекций от компаний ООО «Нестле Россия», ООО «НПФ Материя Медика холдинг», АО «ПФК Обновление».

Остальные авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS

N. N. Korableva received fees as a speaker (speaking at scientific and educational events), giving lectures on behalf of Nestle Russia, NPF Materia Medica Holding, PFK Renewal.

The remaining authors of the article confirmed the absence of any reportable conflict of interests.

ORCID

Н. Н. Кораблева <http://orcid.org/0000-0001-8195-8111>

Е. Н. Першина <http://orcid.org/0000-0002-9156-6645>

В. А. Гусев <http://orcid.org/0000-0001-9675-7646>

3. Friedman SB, Bergman AB, Mandell F, et al. Statement on terminology from the national SIDS foundation. *Pediatrics*. 1981;99(4):664. doi: 10.1016/S0022-3476(81)80291-0.
4. National Institutes of Health, Consensus Development Conference on Infantile apnea and home monitoring. *Pediatrics*. 1987;79:292–299.
5. Dewolfe CC. Apparent life-threatening event: a review. *Pediatr Clin North Am*. 2005;52(4):1127–1146. doi: 10.1016/j.pcl.2005.05.004.
6. Kiechl-Kohlendorfer U, Hof D, Peglow UP, et al. Epidemiology of apparent life threatening events. *Arch Dis Child*. 2005; 90(3):297–300. doi: 10.1136/adc.2004.049452.

7. Esani N, Hodgman JE, Ehsani N, Hoppenbrouwers T. Apparent life-threatening events and sudden infant death syndrome: comparison of risk factors. *J Pediatr*. 2008;152(3):365–370. doi: 10.1016/j.jpeds.2007.07.054.
8. Edner A, Wennborg M, Alm B, Lagercrantz H. Why do ALTE infants not die in SIDS? *Acta Paediatr*. 2007;96(2):191–194.
9. Fleming PJ, Blair P, Bacon C, Berry PJ. The CESDI SUDI Studies 1993–1996. London: The Stationery Office; 2000.
10. Kahn A, Groswasser J, Rebuffat E, et al. Why should infants with sleep apneas and apparent life-threatening events be recorded polygraphically? *Pediatr Pulmonol Suppl*. 1995;11:89–90. doi: 10.1002/ppul.1950191144.
11. Monti MC, Borrelli P, Nosetti L, et al. Incidence of apparent life-threatening events and post-neonatal risk factors. *Acta Paediatr*. 2017;106(2):204–210. doi: 10.1111/apa.13391.
12. Davies F, Gupta R. Apparent life threatening events in infants presenting to an emergency department. *Emerg Med J*. 2002;19(1):11–16. doi: 10.1136/emj.19.1.11.
13. Mittal MK, Sun G, Baren JM. A clinical decision rule to identify infants with apparent life-threatening event who can be safely discharged from the emergency department. *Pediatr Emerg Care*. 2012;28(7):599–605. doi: 10.1097/PEC.0b013e31825cf576.
14. Kaji AH, Claudius I, Santillanes G, et al. Apparent life-threatening event: multicenter prospective cohort study to develop a clinical decision rule for admission to the hospital. *Ann Emerg Med*. 2013;61(4):379–387. doi: 10.1016/j.annemergmed.2012.08.035.
15. Fu LY, Moon RY. Apparent life-threatening events: an update. *Pediatr Rev*. 2012;33(8):361–368. doi: 10.1542/pir.33-8-361.
16. Tieder JS, Altman RL, Bonkowsky JL, et al. Management of apparent life-threatening events in infants: a systematic review. *J Pediatr*. 2013;163:94–99. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.12.086.
17. Claudius I, Keens T. Do all infants with apparent life-threatening events need to be admitted? *Pediatrics*. 2007;119(4):679–683. doi: 10.1542/peds.2006-2549.
18. Tieder JS, Bonkowsky JL, Etzel RA, et al. Subcommittee on apparent life threatening events. Brief Resolved Unexplained Events (Formerly Apparent Life-Threatening Events) and Evaluation of Lower-Risk Infants. *Pediatrics*. 2016;137(5):e20160590. doi: 10.1542/peds.2016-0590.
19. International Classification of Diseases, 10th Revision [Internet]. Available from: <https://icd10coded.com/cm/ch18/R50-R69/R68/R68.13/>.
20. Кораблева Н.Н., Кустышев И.Г. Очевидное жизнеугрожающее событие в практике педиатра: анализ случаев по материалам ГУ «Республиканская детская больница» г. Сыктывкара // *Детская больница*. — 2013. — № 3. — С. 7–11. [Korableva NN, Kustyshev IG. Apparent life-threatening event in pediatric practice: Analysis of Case Histories based on the materials of Syktyvkar Republic Children's Hospital. *Detskaya bol'nitsa*. 2013;(3):7–11. (In Russ).]
21. Территориальный орган Федеральной службы государственной статистики по Республике Коми. Оценка численности населения по городским округам, муниципальным районам, поселениям и городским населенным пунктам на 1 января 2017 года. — Сыктывкар; 2018. [Territorial'nyj organ Federal'noj sluzhby gosudarstvennoj statistiki po Respublike Коми. *Otsenka chislennosti naseleniya po gorodskim okrugam, munitsipal'nyh rajonam, poseleniyam i gorodskim naselennym punktam na 1 yanvarya 2017 goda*. Syktyvkar; 2018. (In Russ).] Доступ по: http://komi.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_ts/komi/ru/statistics/population/. Ссылка активна на 31.01.2019.
22. Национальные рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти. — 2-е изд. — М.: ИД «Медпрактика-М»; 2018. — 247 с. [Nacional'nye rekomendacii po opredeleniyu riska i profilaktike vnezapnoj serdechnoj smerti. 2th ed. Moscow: ID «Medpraktika-M»; 2018. 247 p. (In Russ).]
23. Mitchell EA, Thompson JM. Parental reported apnoea, admissions to hospital and sudden infant death syndrome. *Acta Paediatr*. 2001;90(4):417–422. doi: 10.1111/j.1651-2227.2001.tb00443.x.
24. Wennergren G, Milerad J, Lagercrantz H, et al. The epidemiology of sudden infant death syndrome and attacks of lifelessness in Sweden. *Acta Paediatr Scand*. 1987;76(6):898–906. doi: 10.1111/j.1651-2227.1987.tb17261.x.
25. Polberger S, Svenningsen NW. Early neonatal sudden infant death and near death of fullterm infants in maternity wards. *Acta Paediatr Scand*. 1985;74:861–866. doi: 10.1111/j.1651-2227.1985.tb10049.x.
26. Stratton SJ, Taves A, Lewis RJ, et al. Apparent life-threatening events in infants: high risk in the out-of-hospital environment. *Ann Emerg Med*. 2004;43(6):711–717. doi: 10.1016/S0196064403011193.
27. Brand DA, Altman RL, Purtill K, Edwards KS. Yield of diagnostic testing in infants who have had an apparent life-threatening event. *Pediatrics*. 2005;115(4):885–893. doi: 10.1542/peds.2004-0847.
28. Santiago-Burruchaga M, Sanchez-Etxaniz J, Benito-Fernandez J, et al. Assessment and management of infants with apparent life-threatening events in the paediatric emergency department. *Eur J Emerg Med*. 2008;15(4):203–208. doi: 10.1097/MEJ.0b013e3282f4d13a.
29. Semmekrot BA, van Sleuwen BE, Engelberts AC, et al. Surveillance study of apparent life-threatening events (ALTE) in the Netherlands. *Eur J Pediatr*. 2010;169(2):229–236. doi: 10.1007/s00431-009-1012-2.
30. Kadivar M, Yaghmaie B, Allahverdi B, et al. Apparent life-threatening events in neonatal period: clinical manifestations and diagnostic challenges in a pediatric referral center. *Iran J Pediatr*. 2013;23(4):458–466.
31. Hasenstab KA, Jadcherla SR. Respiratory events in infants presenting with apparent life threatening events: is there an explanation from esophageal motility? *J Pediatr*. 2014;165(2):250–255. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.02.003.
32. Vandenplas Y, Rudolph CD, Di Lorenzo C, et al.; North American Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition; European Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition. Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN) and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009;49(4):498–547. doi: 10.1097/MPG.0b013e3181b7f563.
33. Benoist G, Chevallier B, Bidat E. Apparent life-threatening events due to cow's milk allergy in infants. *Arch Pediatr*. 2014;21(5):489–492. doi: 10.1016/j.arcped.2014.02.020.
34. Бокерия О.Л., Санакоев М.К. Синдром удлиненного Q-T интервала // *Анналы аритмологии*. — 2015. — № 2. — С. 114–127. [Bokeriya OL, Sanakoev MK. Long Q-T syndrome. *Ann aritm*. 2015;(2):114–127. (In Russ).] doi: 10.15275/annaritm.2015.2.7.
35. Rodday AM, Triedman JK, Alexander ME, et al. Electrocardiogram screening for disorders that cause sudden cardiac death in asymptomatic children: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2012;129:e999–e1010. doi: 10.1542/peds.2011-0643.
36. Colombo M, Katz ES, Bosco A, et al. Brief resolved unexplained events: Retrospective validation of diagnostic criteria and risk stratification. *Pediatr Pulmonol*. 2019;54:61–65. doi: 10.1002/ppul.24195.

Приложение

АНКЕТА «РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ СИМПТОМОВ ЖИЗНЕУГРОЖАЮЩИХ СОСТОЯНИЙ У ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ»

1. Возраст матери (варианты ответа: 18–25, 26–35, > 35 лет)
2. Образование матери (среднее, среднее специальное, неоконченное высшее, высшее)
3. Зарегистрирован ли брак? (да, нет)
4. Возраст отца (18–25, 26–35, > 35 лет)
5. Образование отца (среднее, среднее специальное, неоконченное высшее, высшее)
6. Доход семьи (< 24, 24–49, ≥ 50 тыс. руб. в месяц)
7. Были ли в вашей семье у кого-нибудь из родственников случаи внезапной смерти (случаи утопления, автомобильные аварии и др.) в возрасте до 50 лет, включая младенцев? (да, нет)
8. Умирал ли кто-нибудь в вашей семье от болезней сердца в возрасте до 50 лет? (да, нет)
9. Страдал ли кто-нибудь из ваших родственников приступами потери сознания, внезапной слабости, головокружения? (да, нет)
10. Отмечались ли у вашего ребенка на первом году жизни внезапные необъяснимые состояния, сопровождающиеся одним или несколькими из перечисленных симптомов: посинение кожи, побледнение кожи; отсутствие, урежение или нерегулярное дыхание, изменение мышечного тонуса; измененный уровень ответной

реакции? (да, нет) (ответ «ДА» — продолжайте отвечать на следующий вопрос анкеты, ответ «НЕТ» — переходите к вопросу № 18)

11. Какими симптомами они сопровождались (посинение кожи (цианоз), побледнение кожи (бледность), отсутствие, урежение или нерегулярное дыхание, заметное изменение тонуса (гипо- или гипертония), измененный уровень ответной реакции)
12. Какой длительности (более 1 мин, менее 1 мин)
13. При каких обстоятельствах (после кормления, во время кормления, во время сна, после посещения бани, после приема медикаментов, во время купания, во время плача, другое)
14. Если «ДА», какие вмешательства способствовали окончанию события? (тактильная стимуляция («потор-мошили», «похлопали по спине» и др.), искусственное дыхание «рот в рот», др.)
15. Какое состояние ребенка вы отмечали после перенесенного состояния? (измененное, неизмененное)
16. Возраст ребенка на момент события (до 1 мес, до 2 мес, старше 2 мес)
17. Отмечались ли повторно данные (или схожие) события на первом году жизни? (да, нет)
18. Пол ребенка (мужской, женский)
19. Ваш ребенок родился доношенным? (да, нет)
20. Вид вскармливания на момент события (грудное, искусственное, смешанное)
21. Есть ли в семье курящие? (да, нет) Кто? (мать, отец, другой родственник)
22. Есть ли в семье злоупотребляющие алкоголем? (да, нет) Кто? (отец, мать, другой родственник)

АЛЛЕРГОЛОГИЯ И ИММУНОЛОГИЯ. Клинические рекомендации для педиатров

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

4-е изд., испр. и доп. М.: Изд-во «ПедиатрЪ», 2018. — 492 с.

Издание содержит клинические рекомендации по аллергическим болезням и патологии иммунной системы, а также вакцинации, которые подготовлены ведущими специалистами Союза педиатров России и других профессиональных ассоциаций врачей на основе принципов доказательной медицины. Рассмотрены вопросы патогенеза, клинического течения, диагностики и лечения атопического дерматита, аллергического ринита, бронхиальной астмы, алгоритм действия 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, терапевтов, аллергологов, дерматологов, иммунологов; студентов медицинских вузов, а также научных сотрудников.



Н.В. Шахова¹, Е.М. Камалтынова², Т.С. Кашинская¹¹ Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул, Российская Федерация² Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Российская Федерация

Диагностика бронхиальной астмы у детей в возрасте 3–6 лет с применением сывороточного периостина и суррогатных маркеров эозинофильного воспаления (эозинофилы крови и уровень общего IgE): одномоментное исследование

Контактная информация:

Шахова Наталья Викторовна, доцент кафедры пропедевтики детских болезней АГМУ, врач аллерголог-иммунолог

Адрес: 656043, Барнаул, пр. Ленина, д. 40, тел.: +7 (385) 261-91-82, e-mail: Natalia.shakhova@mail.ru

Статья поступила: 12.02.2019 г., принята к печати: 26.04.2019 г.

Диагностика бронхиальной астмы (БА) у детей в возрасте до 6 лет сложна в связи с ограниченной возможностью исследования функции внешнего дыхания. В этих условиях актуален поиск диагностических маркеров БА, определение которых не потребует активного участия ребенка. **Цель исследования** — изучить диагностическую ценность сывороточного периостина в сравнении с суррогатными маркерами эозинофильного воспаления (общим IgE и эозинофилами крови) для установления БА у детей дошкольного возраста. **Методы.** В одномоментное исследование включали детей в возрасте 3–6 лет с БА и здоровых сверстников. Определяли уровень сывороточного периостина (ELISA), общего IgE (хемилюминесцентным методом), число эозинофилов крови (на гематологическом анализаторе). Для изучения диагностической ценности показателей периферической крови использовали ROC-анализ. **Результаты.** У детей с БА ($n = 56$) в сравнении с группой здоровых ($n = 29$) отмечены более высокие уровни сывороточного периостина (медиана и квартили) — 5,7 (3,4; 8,0) и 2,7 (1,7; 3,6) нг/мл ($p < 0,001$), общего IgE — 180 (122; 622) и 55 (45; 87) МЕ/мл ($p < 0,001$), эозинофилов крови — 6,1 (3,8; 8,0) и 3,6% (2,7; 4,1) ($p < 0,001$). Площадь под ROC-кривой (AUC) для сывороточного периостина составила 0,81 (95% ДИ 0,73–0,89), для общего IgE — 0,86 (95% ДИ 0,77–0,92), для эозинофилов крови — 0,77 (95% ДИ 0,67–0,86). Независимыми предикторами сывороточного периостина были общий IgE и количество обострений БА за прошедшие 12 мес > 2 ($R^2 = 0,527$). **Заключение.** Уровень сывороточного периостина у детей дошкольного возраста с БА выше, чем у их здоровых сверстников. Диагностическая ценность сывороточного периостина при БА находится в диапазоне от средней до хорошей и сопоставима с таковой для эозинофилов крови и уровня общего IgE.

Ключевые слова: сывороточный периостин, бронхиальная астма, диагностика, биомаркер, дети, дошкольный возраст, эозинофилы, общий IgE, специфические IgE.

(Для цитирования: Шахова Н.В., Камалтынова Е.М., Кашинская Т.С. Диагностика бронхиальной астмы у детей в возрасте 3–6 лет с применением сывороточного периостина и суррогатных маркеров эозинофильного воспаления (эозинофилы крови и уровень общего IgE): одномоментное исследование. *Вопросы современной педиатрии.* 2019; 18 (2): 118–124. doi: 10.15690/vsp.v18i2.2014)

ОБОСНОВАНИЕ

Бронхиальная астма (БА) — распространенное заболевание, которое нередко начинается в детском возрасте и сохраняется на протяжении всей жизни [1]. При этом диагностика заболевания часто происходит с задержкой [2]. Особые трудности возникают при установлении БА у детей в возрасте до 6 лет, что связано с вариабельной клинической картиной и ограничением исследования функции внешнего дыхания [3]. В связи с этим диагноз БА у детей в дошкольном возрасте часто может быть установлен только на основании кли-

нико-анамнестических данных [3]. В этих условиях актуален поиск диагностических маркеров, детекция которых не потребует активного участия ребенка.

Поиску маркеров БА в образцах крови в настоящее время уделяется большое внимание [4]. В числе потенциальных диагностических маркеров рассматривается периостин — протеин, экспрессируемый преимущественно эпителиальными клетками, а также фибробластами и гладкомышечными клетками бронхов [5, 6]. Экспрессия периостина индуцируется Th2-опосредованными цитокинами (интерлейкинами 4, 13), непосредственно участвующими

щими в развитии аллергического воспаления [7]. Уровень периостина в сыворотке крови положительно коррелирует с маркерами эозинофильного воспаления бронхов при БА — количеством эозинофилов крови, мокроты и уровнем оксида азота в выдыхаемом воздухе [8–10].

Диагностическая ценность периостина при БА у детей изучалась в единичных исследованиях. В частности, T. Inoue и соавт. [11] показали, что уровень сывороточного периостина у детей с БА в возрасте 6–16 лет повышен по сравнению со здоровыми детьми и положительно коррелирует с абсолютным числом эозинофилов крови и уровнем общего IgE. N. El Basha и соавт. [12] установили, что при обострении БА у детей в возрасте 3–12 лет уровень сывороточного периостина существенно выше, чем у здоровых детей, и положительно коррелирует со степенью тяжести заболевания. Связь периостина с развитием БА у детей в возрасте до 6 лет остается неизученной.

Цель исследования — изучить диагностическую ценность сывороточного периостина в сравнении с сурrogатными маркерами эозинофильного воспаления (общим IgE и эозинофилами крови) для установления БА у детей дошкольного возраста.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено одномоментное исследование с формированием двух независимых выборок — детей с БА и здоровых сверстников.

Условия проведения исследования

Исследование проведено в период с июля 2018 по октябрь 2018 г. на базе ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава

России в отделении аллергологии и иммунологии КГБУЗ «Клиническая детская больница № 7» (Барнаул).

Критерии соответствия

Выборку больных БА формировали из 356 детей в возрасте 3–6 лет с этим заболеванием, учтенных в регистре городского пульмонолога (Белова О. Ю., КГБУЗ «Детская городская поликлиника № 1»). На основании последовательности случайных чисел, сгенерированных на компьютере, был произведен случайный отбор 60 детей. Родители/законные представители этих детей были приглашены по телефону принять участие в исследовании, из них 59 дали на это согласие. Во время визита после сбора анамнеза и осмотра из 59 детей 56 были включены в исследование, 3 ребенка не включены в связи с наличием острой респираторной инфекции (см. критерии невключения). Десять детей (из 56) в 2015–2017 гг. участвовали в исследовании, посвященном изучению распространенности БА у детей 3–6 лет («Бронхиальная астма у детей дошкольного возраста, проживающих в городских условиях Алтайского края: одномоментное исследование», принята к печати в журнал «Пульмонология», 2019).

С целью формирования выборки здоровых детей на информационном стенде поликлиники ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» было размещено объявление с приглашением принять участие в исследовании здоровых детей в возрасте 3–6 лет без хронических заболеваний (I или II группы здоровья) с указанием телефона контактных лиц. С ответственным исследователем связались родители/законные представители 31 ребенка. Во время визита после сбора анамнеза и осмотра было отобрано 29 детей,

Natalia V. Shakhova¹, Elena M. Kamaltynova², Tatyana S. Kashinskaya¹

¹ Altai State Medical University, Barnaul, Russian Federation

² Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

Diagnosis of Bronchial Asthma in Children 3–6 Years Old by Using Serum Periostin and Surrogate Markers of Eosinophilic Inflammation (Blood Eosinophils and Total IgE): a Cross-Sectional Study

Background. It is difficult to diagnose bronchial asthma (BA) in children under the age of 6 due to the limited ability to study respiratory function. Therefore, it is relevant to search for such diagnostic markers of BA that do not require the active participation of a child. **Objective.** Our aim was to assess the diagnostic value of serum periostin levels in comparison with surrogate markers of eosinophilic inflammation (total IgE and blood eosinophils) for the diagnosis of BA in preschool children. **Methods.** A cross-sectional study included children 3–6 years of age with BA and healthy peers. The levels of serum periostin (ELISA), total IgE (chemiluminescent method), blood eosinophils (counted on a hematological analyzer) were determined. To study the diagnostic value of peripheral blood parameters ROC-analysis was used. **Results.** Children with BA ($n = 56$) compared with the healthy group ($n = 29$) showed higher levels of serum periostin (median and quartile) — 5.7 (3.4, 8.0) and 2.7 (1, 7; 3.6) ng/ml ($p < 0.001$), total IgE — 180 (122; 622) and 55 (45; 87) IU/ml ($p < 0.001$), blood eosinophils — 6.1% (3.8; 8.0) and 3.6% (2.7; 4.1) ($p < 0.001$). The area under the ROC curve (AUC) for serum periostin was 0.81 (95% CI 0.73–0.89), for total IgE — 0.86 (95% CI 0.77–0.92), for blood eosinophils — 0.77 (95% CI 0.67–0.86). Independent predictors of serum periostin were total IgE and the number of exacerbations of BA over the past 12 months > 2 ($R^2 = 0.527$). **Conclusion.** The level of serum periostin in preschool children with BA is higher than in their healthy peers. The diagnostic value of serum periostin in BA is in the range from moderate to good and is comparable to that for the levels of blood eosinophils and total IgE.

Key words: serum periostin, bronchial asthma, diagnosis, biomarker, children, preschool age, eosinophils, total IgE, specific IgE.

(For citation: Shakhova Natalia V., Kamaltynova Elena M., Kashinskaya Tatyana S. Diagnosis of Bronchial Asthma in Children 3–6 Years Old by Using Serum Periostin and Surrogate Markers of Eosinophilic Inflammation (Blood Eosinophils and Total IgE): a Cross-Sectional Study. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2019; 18 (2): 118–124. doi: 10.15690/vsp.v18i2.2014)

соответствующих критериям включения, 2 ребенка не включены в связи с наличием острой респираторной инфекции.

Критерии включения:

- возраст 3–6 лет;
- дети с БА (основная группа);
- дети I и II групп здоровья (контрольная группа);
- подписанное информированное добровольное согласие родителей/законных представителей на участие детей в исследовании.

Критерии не включения (для детей с БА):

- любое острое заболевание;
- любое заболевание сердца, почек, костей;
- атопический дерматит.

Диагностические критерии

Диагноз БА и степень тяжести подтверждали во время первого визита детей врачами-исследователями (Шахова Н.В., Кашинская Т.С.) с учетом рекомендаций GINA (Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2018) [3]. Информацию о группе здоровья контрольной группы (здоровые дети) подтверждали на основании сведений истории развития ребенка (ф. 112/у).

Лабораторные исследования

Взятие крови из вены для определения уровня периостина, IgE и эозинофилов проводилось однократно в объеме 8 мл в 4 пробирки (1 мл — для общего анализа крови, 3 мл — для определения общего IgE, 3 мл — для определения специфических IgE, 1 мл — для определения периостина) в отделении аллергологии и иммунологии КГБУЗ «Клиническая детская больница № 7» (Барнаул).

Определение сывороточного периостина

Кровь после взятия в течение 2 ч выдерживали при комнатной температуре (18–25°C), далее образцы центрифугировали в течение 20 мин при 1000 об./мин. Полученную сыворотку хранили при -20°C в течение месяца. Определение уровня сывороточного периостина проводили в лаборатории поликлиники ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» (Барнаул) методом твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием реагентов (каталог НПО «Иммунотекс», Россия; каталожный номер 9E338A6327) и по протоколам Cloud-Clone Corp. (США). Аналитическая чувствительность метода < 0,056 нг/мл, коэффициент вариации, заявленный производителем, < 10%.

Определение общего и специфических IgE

Кровь центрифугировали 10 мин при 3000 об./мин. Полученную сыворотку хранили при 2–8°C в течение не более 2 ч и затем транспортировали в течение 20 мин при 2–8°C в вертикальном положении в офис лаборатории «Гемотест» (Барнаул) с последующей транспортировкой самолетом в течение суток в лабораторию «Гемотест» (Москва).

Уровень общего IgE определяли методом твердофазного хемилюминесцентного иммуноферментного анализа с использованием реагентов Total IgE (Siemens, Германия) на анализаторе Immulite 2000/XPI (Siemens, Германия). Аналитическая чувствительность теста — 1,0 МЕ/мл. Внутрисерийный коэффициент вариации для концентраций общего IgE — от 50 до 600 МЕ/мл: соглас-

но лабораторному регламенту, варьирует в пределах от 3,3 до 4,5% (межсерийный 5,1–6,7%).

Специфические IgE к 6 ингаляционным аллергенам (клещ домашней пыли *Dermatophagoides pteronyssinus*, перхоть кошки, перхоть собаки, пыльца березы, пыльца тимофеевки, пыльца полыни) определяли методом иммунофлюоресценции на трехмерной пористой твердой фазе на автоматическом анализаторе ImmunoCAP 250 (Phadia AB, Thermo Fisher Scientific, Швеция) с использованием тест-систем этого же производителя. Сенсибилизацию к аллергену устанавливали при уровне специфических IgE в крови > 0,35 кЕ/л. Аналитическая чувствительность теста — 0,1 кЕ/л. Внутрисерийный коэффициент вариации для концентраций специфических IgE — от 0,35 до 100 кЕ/л: варьирует в пределах от 4 до 5% (межсерийный — 4–9%).

Определение числа эозинофилов крови

Число эозинофилов (абсолютное и относительное) определяли в венозной крови на гематологическом анализаторе Mindray BS-5800 в лаборатории КГБУЗ «Клиническая детская больница № 7» (Барнаул).

Опрос родителей

Родители или законные представители детей, включенных в исследование, во время визита в отделение аллергологии и иммунологии КГБУЗ «Клиническая детская больница № 7» перед взятием образцов крови у детей заполняли опросники, указывая возраст и пол ребенка, наличие врачом-верифицированного аллергического ринита, количество врачом-верифицированных обострений БА за прошедшие 12 мес.

Для оценки контроля над симптомами БА применяли опросник TRAC (Test for Respiratory and Asthma Control in Kids) [13]. Опросник содержит 5 вопросов, ответ на каждый из которых оценивается в диапазоне от 0 до 20 баллов. Сумма баллов всех ответов < 80 свидетельствует о неконтролируемом течении БА. Родители заполняли опросник в присутствии врача-исследователя.

Статистические методы

Размер выборки предварительно не определяли.

Анализ данных проводили с помощью пакета статистических программ SAS statistical software, версия 9.4 (SAS Institute Inc., США). Проверка нормальности распределения значений количественных признаков в группах сравнения проводилась с использованием критерия Шапиро–Уилка (при $p > 0,05$ распределение считали нормальным). Все изученные количественные показатели, кроме переменной «возраст», имели асимметричное распределение ряда значений. В этой связи описание количественных признаков выполнено с указанием медианы (25; 75-й процентиля), описание возраста — с указанием среднего арифметического и стандартного отклонения.

Для сравнения центральных параметров количественного признака с нормальным распределением (возраст) применяли t -критерий Стьюдента для независимых выборок, для сравнения признаков с асимметричным распределением (результаты лабораторных исследований) — критерий Ван дер Вардена. Для оценки корреляции между парами количественных признаков использовали коэффициент корреляции Спирмена. Считали, что значения коэффициента $\leq 0,3$ указывают на наличие слабой связи, 0,4–0,69 — на связь умеренной силы, $\geq 0,7$ — на сильную связь [14]. Для выявления независимых пре-

дикторов уровня сывороточного периостина использовали многофакторный линейный регрессионный анализ (IBM SPSS Statistics, версия 23.0, США). Описание результатов регрессионного анализа для каждой переменной выполнено с указанием нестандартизованного коэффициента β , стандартной ошибки и p -значения, для модели в целом — с указанием коэффициента множественной детерминации (R^2), а также его скорректированного значения (adjusted R square), которое указывает, какая доля вариальности зависимой переменной (в нашем случае это сывороточный периостин) может быть объяснена полученной моделью, если бы она была построена на данных из всей популяции, из которой была извлечена выборка. Скорректированный R^2 обычно меньше нескорректированного, что указывает на потерю предсказательной способности модели, когда она используется для всей популяции, а не для выборки). При проведении анализа применяли метод одновременного ввода всех анализируемых независимых переменных. Определение независимых предикторов осуществляли путем пошагового исключения из модели переменных, статистически не связанных с уровнем сывороточного периостина (при $p > 0,05$). Сравнение диагностической ценности сывороточного периостина, эозинофилов крови и общего IgE при БА выполнено с применением ROC-анализа. Для каждой переменной рассчитывали пороговое значение (cut-off value), характеризующееся оптимальным (максимальным для данной точки) соотношением значений чувствительности и специфичности, а также значение площади под ROC-кривой (area under curve, AUC) и 95% доверительный интервал (ДИ). AUC в диапазоне 0,5–0,6 считали критерием неудовлетворительной информативности исследуемого показателя, 0,6–0,7 — плохой, 0,7–0,8 — средней, 0,8–0,9 — хорошей, 0,9–1,0 — отличной информативности показателя [15]. Сравнение AUC для целевых показателей исследования проводилось попарно с помощью z-теста. Критическое значение уровня статистической значимости принималось равным 0,05.

Этическая экспертиза

Исследование одобрено Локальным независимым комитетом по этике при ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 11 от 17.10.2017).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика участников исследования

В исследовании приняли участие 56 детей с БА и 29 здоровых сверстников (контрольная группа) в возрасте 3–6 лет. Группы детей были сопоставимы по полу (мальчиков 57 и 59%; $p = 0,89$) и возрасту ($4,2 \pm 0,9$

Таблица 1. Характеристика пациентов с бронхиальной астмой ($n = 56$)

Table 1. Characteristics of patients with bronchial asthma ($n = 56$)

Показатели	Значения
Аллергический ринит, абс. (%)	27 (48)
Степень тяжести БА, абс. (%)	
• легкая*	23 (41)
• среднетяжелая	31 (55)
• тяжелая	2 (3)
Контроль БА**, абс. (%)	
• контролируемая	38 (67)
• неконтролируемая	18 (32)
Сенсибилизация к ингаляционным аллергенам, абс. (%)	33 (58)
• <i>D. pteronyssinus</i>	21 (37)
• перхоть кошки	20 (35)
• перхоть собаки	8 (14)
• пыльца березы	20 (35)
• пыльца тимopheевки	4 (7)
• пыльца полыни	10 (17)
Противоастматическая терапия, абс. (%)	
• ИГКС	15 (26)
• АЛР	10 (17)
• ИГКС/ДДБА	8 (14)
• ИГКС+АЛР	10 (17)
• ИГКС/ДДБА+АЛР	2 (3)
Обострений БА за прошедшие 12 мес > 2, абс. (%)	19 (33)

Примечание. * — дети с интермиттирующим или персистирующим течением заболевания; ** — оценивали с помощью опросника TRAC. БА — бронхиальная астма, ИГКС — ингаляционные глюкокортикостероиды, АЛР — антагонисты лейкотриеновых рецепторов, ДДБА — длительнодействующие β -агонисты, ИГКС/ДДБА — комбинированный препарат.

Note. * — children with intermittent or persistent disease; ** — evaluated using the TRAC questionnaire. БА — bronchial asthma, ИГКС — inhaled glucocorticosteroids, АЛР — leukotriene receptor antagonists, ДДБА — long-acting β -agonists, ИГКС/ДДБА — combination drug.

и $4,5 \pm 1,0$ года соответственно; $p = 0,92$). Большинство детей с БА имели легкое и среднетяжелое, а также контролируемое течение заболевания (табл. 1). Около половины участников имели аллергический ринит и были сенсибилизированы к ингаляционным аллергенам, более 1/3 — сенсибилизированы к клещу домашней пыли *D. pteronyssinus*, перхоти кошки и пыльце березы.

Основной результат исследования

У детей с БА были зафиксированы более высокие, чем у здоровых лиц, уровни сывороточного периостина, общего IgE и эозинофилов крови (табл. 2). При прове-

Таблица 2. Уровень сывороточного периостина, общего IgE и число эозинофилов крови у больных бронхиальной астмой и здоровых детей

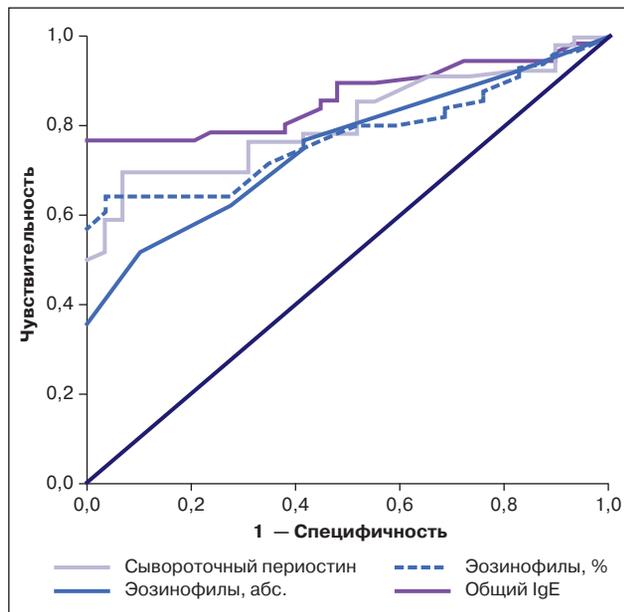
Table 2. Serum periostin, total IgE and blood eosinophil levels in patients with bronchial asthma and healthy children

Показатели	Дети с БА ($n = 56$)	Здоровые дети ($n = 29$)	p
Сывороточный периостин, нг/мл	5,7 (3,4; 8,0)	2,7 (1,7; 3,6)	0,001
Общий IgE, МЕ/мл	180 (122; 622)	55 (45; 87)	0,001
Эозинофилы крови, кл/мкл	500 (292; 600)	200 (210; 400)	0,001
Эозинофилы крови, %	6,1 (3,8; 8,0)	3,6 (2,7; 4,1)	0,001

Примечание. Сравнение выполнено с использованием критерия Ван дер Вардена. БА — бронхиальная астма.

Note. The comparison is made using the van der Waerden test. БА — bronchial asthma.

Рис. Диагностическая ценность сывороточного периостина, общего IgE и числа эозинофилов крови: результаты ROC-анализа
Fig. The diagnostic value of serum periostin, total IgE and blood eosinophil levels: the results of ROC analysis



Примечание. Диагональная линия (AUC = 0,5) указывает на отсутствие диагностической ценности.
Note. A diagonal line (AUC = 0.5) indicates a lack of diagnostic value.

дении ROC-анализа AUC для сывороточного периостина составила 0,81 (95% ДИ 0,72–0,89), для общего IgE — 0,86 (95% ДИ 0,77–0,92), для абсолютного и относительного числа эозинофилов крови — 0,75 (95% ДИ 0,65–0,84) и 0,77 (95% ДИ 0,67–0,86) соответственно (рис.). При парном сравнении значений AUC для сывороточного периостина и абсолютного числа эозинофилов крови (z -критерий = 1,05; p = 0,294), сывороточного периостина и относительного числа эозинофилов крови (z -критерий = 0,62; p = 0,535), сывороточного периостина и общего IgE (z -критерий = 1,17; p = 0,241) статистически значимых различий не выявлено. Пороговое значение для сывороточного периостина было равно 4,4 нг/мл (чувствительность 70%, специфичность 93%), для общего IgE — 117 МЕ/мл (77 и 100%); для абсолютного числа эозинофилов крови — 400 кл/мкл (52 и 82%), для относительного числа эозинофилов крови — 4,6% (64 и 97%).

Дополнительные результаты исследования

Анализ связи значений концентрации сывороточного периостина с уровнем суррогатных маркеров эозинофильного воспаления у детей с БА показал сильную корреляцию с уровнем общего IgE (r_s = 0,73; p < 0,001) и корреляцию умеренной силы — с абсолютным (r_s = 0,35; p = 0,007) и относительным числом эозинофилов крови (r_s = 0,32; p = 0,016). Кроме того, установлена корреляция умеренной силы уровня сывороточного периостина

Таблица 3. Предикторы уровня сывороточного периостина у детей с бронхиальной астмой (n = 56) по данным многофакторного линейного регрессионного анализа

Table 3. Predictors of serum periostin level in children with bronchial asthma (n =56) according to multivariate linear regression analysis

Показатель	Коэффициент β	Стандартная ошибка	p
Возраст	0,200	0,329	0,547
Мужской пол	-0,725	0,799	0,370
Общий IgE	0,005	0,001	0,001
Абсолютное число эозинофилов	-2,891	2,164	0,190
Относительное число эозинофилов	0,201	0,263	0,450
Сенсибилизация к ингаляционным аллергенам ¹	-0,851	2,025	0,677
Сенсибилизация к <i>D. pteronyssinus</i>	-0,232	1,074	0,830
Сенсибилизация к эпидермальным аллергенам ²	0,935	1,416	0,513
Сенсибилизация к пыльцевым аллергенам ³	-1,434	0,994	0,158
Контроль над симптомами БА ⁴	0,778	0,214	0,526
Обострений БА за прошедшие 12 мес > 2	2,542	0,743	0,001
Терапия ИГКС	0,452	0,882	0,611
Терапия АЛР	0,455	1,031	0,661
Терапия ИГКС/ДДБА	2,707	1,571	0,093
Терапия ИГКС+АЛР	-0,555	1,039	0,596

Примечание. ¹ — обнаружение специфических IgE хотя бы к одному из 6 ингаляционных аллергенов; ² — перхоть кошки, собаки; ³ — пыльца березы, тимopheвкки, полыни; ⁴ — контроль над симптомами БА оценивали с помощью опросника TRAC. ИГКС — ингаляционные глюкокортикостероиды, АЛР — антагонисты лейкотриеновых рецепторов, ДДБА — длительнодействующие β -агонисты, ИГКС/ДДБА — комбинированный препарат. Коэффициент множественной детерминации (R^2) для модели, учитывавшей все переменные, равен 0,630 (скорректированный R^2 = 0,503), учитывающей только независимые предикторы концентрации сывороточного периостина (при p < 0,05) — 0,527 (скорректированный R^2 = 0,509).

Note. ¹ — detection of specific IgE to at least one of the 6 inhalation allergens; ² — cat, dog dander; ³ — birch, timothy, wormwood pollen; ⁴ — control of bronchial asthma symptoms was assessed using the TRAC questionnaire. ИГКС — inhaled glucocorticosteroids, АЛР — leukotriene receptor antagonist, ДДБА — long-acting β -agonists, ИГКС/ДДБА — combination drug. The coefficient of multiple determination (R^2) for the model that takes into account all variables is equal to 0.630 (adjusted R^2 = 0.503), taking into account only independent predictors of serum periostin concentration (at p < 0.05) — 0.527 (adjusted R^2 = 0.509).

с количеством обострений БА ($r_s = 0,53$; $p < 0,001$). При проведении многофакторного линейного регрессионного анализа установлено, что независимыми предикторами уровня сывороточного периостина являются уровень общего IgE и число обострений БА за прошедшие 12 мес > 2 (табл. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Уровень сывороточного периостина выше у пациентов с БА по сравнению со здоровыми детьми. По данным ROC-анализа, диагностическая ценность сывороточного периостина при БА у детей находится в диапазоне от средней до хорошей и сопоставима с таковой общего IgE и эозинофилов крови. Сывороточный периостин коррелирует с сурrogатными маркерами эозинофильного воспаления дыхательных путей — эозинофилами крови и уровнем общего IgE.

Ограничения исследования

Настоящее исследование имеет несколько ограничений. Во-первых, большая часть детей в нашем исследовании получала противовоспалительную терапию ингаляционными глюкокортикостероидами, что, согласно литературным данным, снижает уровень сывороточного периостина [16]. Во-вторых, 48% детей имели коморбидное заболевание — аллергический ринит. Опубликованные данные о влиянии аллергического ринита на уровень сывороточного периостина противоречивы. Согласно исследованию D. Kim и соавт. [17], уровень сывороточного периостина у детей с аллергическим ринитом сопоставим с таковым у здоровых детей. В то же время H. Kimura и соавт. [18] выявили положительную ассоциацию уровня сывороточного периостина с аллергическим ринитом у пациентов с БА. Таким образом, не исключено, что полученный нами уровень сывороточного периостина у детей с БА завышен по причине сопутствующего аллергического ринита. В-третьих, мы не оценивали влияние степени тяжести и длительности заболевания на уровень сывороточного периостина, тогда как уровень сывороточного периостина, по некоторым данным, положительно коррелирует с тяжестью течения БА у детей [12].

Интерпретация результатов исследования

Нами установлено повышение уровня сывороточного периостина при БА у детей дошкольного возраста по сравнению со здоровыми лицами. Подобные результаты получены на примере взрослых пациентов с БА [19–21] и детей старшего возраста [11, 22, 23]. J. Lopez-Guisa и соавт. [24] установили повышение экспрессии периостина в клетках бронхов у детей с БА по сравнению со здоровыми сверстниками.

Согласно данным ROC-анализа, диагностическая ценность сывороточного периостина при установлении БА у детей находится в диапазоне от средней до хорошей и сопоставима с таковой у эозинофилов крови и общего IgE. Ранее средняя диагностическая ценность сывороточного периостина (AUC 0,70) была показана для детей 6–16 лет [11], плохая — для взрослых с БА (AUC 0,65) [8]. Согласно результатам нашего исследования, уровень сывороточного периостина коррелирует с сурrogатными маркерами эозинофильного воспа-

ления дыхательных путей — числом эозинофилов крови и уровнем общего IgE, что также согласуется с ранее опубликованными данными. Уровень сывороточного периостина коррелирует у взрослых пациентов с маркером эозинофильного воспаления — эозинофилами крови [8], эозинофилами мокроты [24–26]. T. Ipoie и соавт. [11] при обследовании детей с БА выявили слабую корреляцию уровня сывороточного периостина с эозинофилами крови ($r_s = 0,28$; $p = 0,036$) и уровнем общего IgE ($r_s = 0,30$; $p = 0,025$). По нашим данным, уровень сывороточного периостина коррелирует не только с лабораторными показателями, но и с количеством обострений БА. Подобные результаты получены С. Масальским и соавт. [23] при обследовании детей с БА в возрасте 6–17 лет. Не установлено ассоциации уровня сывороточного периостина с контролем симптомов БА, что согласуется с результатами исследования M. Haberna и соавт. [27] и J. Konradsen и соавт. [28].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Уровень сывороточного периостина у детей с БА в возрасте 3–6 лет выше, чем у их здоровых сверстников. По данным ROC-анализа, диагностическая ценность сывороточного периостина при БА у детей находится в диапазоне от средней до хорошей и сопоставима с таковой эозинофилов крови и общего IgE. Уровень сывороточного периостина коррелирует с сурrogатными маркерами эозинофильного воспаления дыхательных путей — эозинофилами периферической крови и уровнем общего IgE.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование проведено на средства гранта ректора ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» (Приказ № 88-ПК от 12.02.2018).

FINANCING SOURCE

The study was funded with a grant from the Rector of the Altai State Medical University (Order «№ 88-ПК» dated February 12, 2018).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

CONFLICT OF INTERESTS

Not declared.

ВЫРАЖЕНИЕ ПРИЗНАТЕЛЬНОСТИ

Коллектив авторов выражает признательность и благодарит к.т.н. В.П. Леонова и сотрудников центра «Биостатистика» за проведение статистического анализа данных, а также городского пульмонолога КГБУЗ «Детская городская поликлиника № 1» О.Ю. Белову за помощь в проведении исследования.

ORCID

Н. В. Шахова

<http://orcid.org/0000-0002-7143-8259>

Е. М. Камалтынова

<http://orcid.org/0000-0002-2234-5355>

Т. С. Кашинская

<http://orcid.org/0000-0001-8184-9230>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Akids CA, Agache I. Global atlas of asthma. Zurich, European Academy of Allergy and Clinical Immunology; 2013. pp. 7–9.
2. Соколова Л.В. Диагностические ошибки при бронхиальной астме у детей // *Пульмонология*. — 2002. — № 1. — С. 72–77. [Sokolova LV. Diagnosticheskie oshibki pri bronhial'noj astme u detej. *Pul'monologiya*. 2002;(1):72–77. (In Russ).]
3. Global Initiative for Asthma [updated 2018]. Global strategy for asthma management and prevention. 2018. Available at: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/01/2018-GINA.pdf>.
4. James A, Hedlin G. Biomarkers for the phenotyping and monitoring of asthma in children. *Curr Treat Options Allergy*. 2016;3(4):439–452. doi: 10.1007/s40521-016-0106-0.
5. Sidhu SS, Yuan S, Innes AL, et al. Roles of epithelial cell-derived periostin in TGF- β activation, collagen production, and collagen gel elasticity in asthma. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;107:14170–14175. doi: 10.1073/pnas.1009426107.
6. Makita K, Mikami Y, Matsuzaki H, et al. Mechanism of periostin production in human bronchial smooth muscle cells. *Int Arch Allergy Immunol*. 2018;175(1–2):26–35. doi: 10.1159/000485892.
7. Takayama G, Arima K, Kanaji T, et al. Periostin: a novel component of subepithelial fibrosis of bronchial asthma downstream of IL-4 and IL-13 signals. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118:98–104. doi: 10.1016/j.jaci.2006.02.046.
8. Takahashi K, Meguro K, Kawashima H, et al. Serum periostin levels serve as a biomarker for both eosinophilic airway inflammation and fixed airflow limitation in well-controlled asthmatics. *J Asthma*. 2018;12:1–8. doi: 10.1080/02770903.2018.1455855.
9. James A, Janson C, Malinovschi A, et al. Serum periostin relates to type-2 inflammation and lung function in asthma; data from the large population-based cohort Swedish GA(2)LEN. *Allergy*. 2017;72(11):1753–1760. doi: 10.1111/all.13181.
10. Bobolea I, Barranco P, Del Pozo V, et al. Sputum periostin in patients with different severe asthma phenotypes. *Allergy*. 2015;70(5):540–546. doi: 10.1111/all.12580.
11. Inoue T, Akashi K, Watanabe M, et al. Periostin as a biomarker for the diagnosis of pediatric asthma. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016;27(5):521–526. doi: 10.1111/pai.12575.
12. El Basha NR, Osman HM, Abdelaal AA, et al. Increased expression of serum periostin and YKL40 in children with severe asthma and asthma exacerbation. *J Investig Med*. 2018;66(8):1102–1108. doi: 10.1136/jim-2017-000680.
13. Российское респираторное общество. *Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактики»*. / Под ред. Н.А. Геппе, Н.Г. Колосовой, Е.Г. Кондюриной и др. — 5-е изд., перераб. и доп. — М.: Оригинал-макет; 2017. — 160 с. [Rossijskoe respiratornoe obshchestvo. *Natsional'naya programma «Bronhial'naya astma u detej. Strategiya lecheniya i profilaktika»*. Ed by NA Geppe, NG Kolosova, EG Kondyurina i dr. 5th ed. revised and updated. Moscow: Original-maket; 2017. 160 p. (In Russ).]
14. Медицинская статистика. Сайт для аспирантов и молодых ученых, врачей-специалистов и организаторов, студентов и преподавателей [интернет]. [Meditsinskaya statistika. Sajt dlya aspirantov i molodykh uchenykh, vrachej-spetsialistov i organizatorov, studentov i prepodavatelej (internet). (In Russ).] Доступно по: <http://medstatistic.ru/theory/spirmen.html>. Ссылка активна на 22.04.2019.
15. Using the receiver operating characteristic (ROC) curve to analyze a classification model: A final note of historical interest. Department of Mathematics, University of Utah. Department of Mathematics, University of Utah [Retrieved May 25]. 2017.
16. Solanki B, Prakash A, Rehan HS, Gupta LK. Effect of inhaled corticosteroids on serum periostin levels in adult patients with mild-moderate asthma. *Allergy Asthma Proc*. 2019;40(1):32–34. doi: 10.2500/aap.2019.40.4179.
17. Kim DY, Kim JH, Lee KH, et al. Serum periostin level is not associated with allergic rhinitis or allergic sensitization in Korean children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2017;93:24–29. doi: 10.1016/j.ijporl.2016.12.013.
18. Kimura H, Konno S, Makita H, et al. Serum periostin is associated with body mass index and allergic rhinitis in healthy and asthmatic subjects. *Allergol Int*. 2018;67(3):357–363. doi: 10.1016/j.alit.2017.11.006.
19. Tartibi HM, Bahna SL. Clinical and biological markers of asthma control. *Expert Rev Clin Immunol*. 2014;10(11):1453–1461. doi: 10.1586/1744666X.2014.962516.
20. Matsumoto H. Serum periostin: a novel biomarker for asthma management. *Allergol Int*. 2014;63(2):153–160. doi: 10.2332/allergolint.13-RAI-0678.
21. Matsusaka M, Kabata H, Fukunaga K, et al. Phenotype of asthma related with high serum periostin levels. *Allergol Int*. 2015;64(2):175–180. doi: 10.1016/j.alit.2014.07.003.
22. Song JS, You JS, Jeong SI, et al. Serum periostin levels correlate with airway hyper-responsiveness to methacholine and mannitol in children with asthma. *Allergy*. 2015;70:674–681. doi.org/10.1111/all.12599.
23. Масальский С.С., Калмыкова А.С., Уханова О.П. Комплексная оценка сывороточного периостина — нового маркера аллергического воспаления при неконтролируемой бронхиальной астме у детей // *Российский аллергологический журнал*. — 2018. — Т. 15. — № S1–2. — С. 55–57. [Masal'skij SS, Kalmykova AS, Uhanova OP. Complex evaluation of serumperiostin — new marker of allergic inflammation at uncontrolled bronchial asthma atchildren. *Rossijskij allergologicheskij zhurnal*. 2018;15(S1–2):55–57. (In Russ).]
24. Lopez-Guisa JM, Powers C, File D, et al. Airway epithelial cells from asthmatic children differentially express remodeling factors. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129:990–997. doi: 10.1016/j.jaci.2011.11.035.
25. Johansson MW, Evans MD, Crisafi GM, et al. Serum periostin is associated with type 2 immunity in severe asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(6):1904–1907. doi: 10.1016/j.jaci.2015.12.1346.
26. Simpson JL, Yang IA, Upham JW, et al. Periostin levels and eosinophilic inflammation in poorly-controlled asthma. *BMC Pulm Med*. 2016;16(1):67. doi: 10.1186/s12890-016-0230-4.
27. Habernau Mena A, Del Pozo Abejon V, Rodriguez Vidigal FF, Bobadilla Gonzalez P. Role of periostin in uncontrolled asthma in children (DADO study). *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2017; 27(5):291–298. doi: 10.18176/jiaci.0144.
28. Konradsen JR, Skantz E, Nordlund B, et al. Predicting asthma morbidity in children using proposed markers of Th2-type inflammation. *Pediatr Allergy Immunol*. 2015;26(8):772–779. doi: 10.1111/pai.12457.

DOI: 10.15690/vsp.v18i2.2015

Л.А. Балькова¹, Е.И. Науменко¹, Н.В. Ивянская², Ю.А. Петрушкина³, Е.А. Власова¹, Н.Н. Урзьева³, И.В. Леонтьева⁴, А.Н. Урзьева¹¹ Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва, Саранск, Российская Федерация² Детская республиканская клиническая больница, Саранск, Российская Федерация³ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация⁴ Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева ГБОУ ВПО «РНИМУ имени Н.И. Пирогова», Москва, Российская Федерация

Трансплантация сердца как метод лечения рефрактерной сердечной недостаточности вследствие постмиокардитической дилатационной кардиомиопатии: клинический случай

125

Контактная информация:

Балькова Лариса Александровна, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующая кафедрой педиатрии, директор медицинского института ФГБОУ ВО «МГУ имени Н.П. Огарёва»

Адрес: 430005, Саранск, ул. Советская, д. 50-14, тел.: +7 (8342) 32-19-83, e-mail: larisabalykova@yandex.ru

Статья поступила: 07.04.2019 г., принята к печати: 26.04.2019 г.

Обоснование. Внедрение в клиническую практику устройств механической поддержки кровообращения и технологий трансплантации сердца у детей меняет подходы к диагностике и терапии сердечной недостаточности (СН) у детей. В Российской Федерации опыт проведения подобных операций крайне ограничен, поскольку до настоящего времени отсутствуют юридические механизмы фиксации волеизъявления граждан относительно возможности посмертного использования органов для трансплантации. **Описание клинического случая.** Представлен редкий случай ребенка с рефрактерной к комбинированной терапии (включающей кардиотоническую поддержку и имплантацию кардиовертера-дефибриллятора) хронической СН, вызванной постмиокардитической дилатационной кардиомиопатией, требовавшей пересадки сердца. Описаны течение послеоперационного периода, специфические и неспецифические осложнения, подходы к их диагностике и коррекции. **Заключение.** В отсутствии корректного анализа неспецифических слабовыраженных симптомов миокардит может прогрессировать до дилатационной кардиомиопатии и осложняться развитием рефрактерной СН. Единственным методом сохранения жизни ребенка в этом случае будет трансплантация сердца, которая сопряжена с высоким риском развития многочисленных, в том числе жизнеугрожающих, осложнений. **Ключевые слова:** дети, миокардит, дилатационная кардиомиопатия, сердечная недостаточность, трансплантация сердца, диагностика, лечение, механическая поддержка кровообращения, осложнения, кардиовертер-дефибриллятор, риск, клиническое наблюдение.

(Для цитирования: Балькова Л.А., Науменко Е.И., Ивянская Н.В., Петрушкина Ю.А., Власова Е.А., Урзьева Н.Н., Леонтьева И.В., Урзьева А.Н. Трансплантация сердца как метод лечения рефрактерной сердечной недостаточности вследствие постмиокардитической дилатационной кардиомиопатии: клинический случай. *Вопросы современной педиатрии.* 2019; 18 (2): 125–133. doi: 10.15690/vsp.v18i2.2015)

ОБОСНОВАНИЕ

Сердечная недостаточность (СН) — клиническое состояние, лечение которого представляет одну из наиболее актуальных проблем современной медицины вследствие высокой заболеваемости [1] и смертности [2]. Распространенность СН среди детей широко варьирует: по разным данным, от 0,97 до 7,4 на 100 000 [2] в зависимости от выбранных критериев диагностики и обсуждаемой нозологии. Ожидается, что в США к 2030 году более 8 млн человек (1 из 33) будут иметь СН, а прогнозируемые прямые затраты на лечение пациентов составят 160 млрд долларов [3]. В Соединенных Штатах стационарное лечение по причине СН ежегодно получают

10–14 тыс. детей [4], а расходы на госпитализацию детей в последние 10 лет выросли в 2 раза [5]. По Российской Федерации подобные сведения отсутствуют.

Тактика ведения и исход СН у детей существенно отличаются от взрослых [6], что вызвано типичными для детского возраста причинами сердечной дисфункции неишемического генеза (врожденные пороки сердца, кардиты, кардиомиопатии, нарушения ритма и внесердечные заболевания) и особенностями течения СН (быстрая декомпенсация на фоне мнимого благополучия в раннем возрасте и в критические периоды детства) [7]. Успехи хирургии врожденных пороков сердца позволили существенно снизить распространенность

и тяжесть СН в детской популяции [8]. Однако лечение детей с кардиомиопатиями по-прежнему представляет серьезную проблему. Такие пациенты нуждаются в постоянной медикаментозной терапии, а при ее неэффективности — в имплантации кардиовертеров-дефибрилляторов и ресинхронизаторов, а также устройств механической поддержки кровообращения [4, 7, 9]. При несостоятельности этих процедур показана трансплантация сердца [10]. Основными показаниями к проведению операции у детей являются хроническая СН, резистентная к комплексной медикаментозной терапии и требующая непрерывной инфузии инотропных агентов (стадия D); прогрессирующая вторичная легочная гипертензия при недостаточности левого желудочка; фульминантная жизнеугрожающая аритмия при отсутствии эффекта от фармакотерапии и других методов лечения; комбинированные врожденные пороки сердца, неподдающиеся коррекции [11].

В подавляющем большинстве случаев (до 80%) поводом для педиатрической трансплантации сердца являются терминальная СН вследствие дилатационной кардиомиопатии и врожденные пороки сердца [12]. Несмотря на относительно высокую распространенность врожденных пороков сердца, потребность в трансплантации сердца у этих пациентов уменьшилась с 81% в 1990 г. до 54% в 2013 [13]. Параллельно в последнее время возросла доля детей, в частности старшего возраста, нуждающихся в пересадке сердца по причине дилатационной кардиомиопатии [14]. Расширение показаний для трансплантации сердца обусловлено высокой летальностью больных в этой группе: в течение первого года наблюдения умирает 26–30% детей с дилатационной кардиомиопатией, в течение 5 лет — 35–40%, главным

образом от хронической СН, тромбозомболии или нарушений ритма сердца [2, 7, 15].

Цель представленного ниже клинического наблюдения — продемонстрировать малосимптомное быстро прогрессирующее течение постмиокардитической кардиомиопатии, осложненной рефрактерной СН, потребовавшей трансплантации сердца у ребенка. Представленный пример призван привлечь внимание педиатров к проблеме ранней диагностики и лечения СН в соответствии с международными рекомендациями и продемонстрировать возможность трансплантации сердца при рефрактерности к комплексной терапии, а также опасности осложнений, связанных с пересадкой сердца.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

Мальчик Р., возраст 9 лет, русский, проживает в г. Саранске (Республика Мордовия).

Из анамнеза. Ребенок от первой беременности, протекавшей на фоне преэклампсии, первых срочных родов. Масса тела при рождении 3050 г, длина — 50 см. Оценка по шкале APGAR 8/8 баллов. Период новорожденности осложнился кефалогематомой правой теменной области (удалена на 12-е сут жизни), неонатальной желтухой. Физическое и нервно-психическое развитие на первом году жизни соответствовало возрасту. На грудном вскармливании до 2 мес, далее на искусственном. Профилактические прививки — по национальному календарю. Из перенесенных заболеваний: перинатальная постгипоксическая энцефалопатия; синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости; гастроэзофагеальный рефлюкс 1-й ст.; дуоденит; острые респираторные

Larisa A. Balykova¹, Elena I. Naumenko¹, Nataliya V. Ivyanskaya², Yulia A. Petrushkina³, Ekaterina A. Vlasova¹, Nadezhda N. Urzjaeva³, Irina V. Leontieva⁴, Anna N. Urzjaeva¹

¹ Mordovia State University n.a. Ogarev, Saransk, Russian Federation

² Mordovia Republic Children's Hospital, Saransk, Russian Federation

³ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

⁴ Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Heart Transplantation as a Treatment Method for Refractory Heart Failure due to Post-myocarditis Dilated Cardiomyopathy: a Clinical Case

Background. Implementation of mechanical circulatory support and heart transplantation technologies in paediatric clinical practice is changing approaches of diagnostics and treatment of heart failure (HF) in children. The experience of carrying out such operations in Russian Federation is extremely limited until recently due to absence of legal mechanisms of people declaration of intention recording about postmortal use of organs for transplantation. **Clinical Case Description.** The rare clinical case of drug-refractory (cardiotonic agents and cardioverter defibrillator implantation) chronic cardiac failure caused by post-myocarditis dilated cardiomyopathy (DCM) which demanded heart transplantation. Postoperative course, specific and non-specific complications, diagnostics and correction approaches are described. **Conclusion.** In the absence of proper analysis of non-specific slight symptoms myocarditis can progress to DCM and be complicated by development of refractory HF. The only method of sustaining child's life in such case is heart transplantation which is connected with high risk of numerous and life-threatening complications.

Key words: children, myocarditis, dilated cardiomyopathy, heart failure, heart transplantation, diagnostics, treatment, MCS, mechanical circulatory support, complications, cardioverter defibrillator, risk, clinical case.

(For citation: Balykova Larisa A., Naumenko Elena I., Ivyanskaya Nataliya V., Petrushkina Yulia A., Vlasova Ekaterina A., Urzjaeva Nadezhda N., Leontieva Irina V., Urzjaeva Anna N. Heart Transplantation as a Treatment Method for Refractory Heart Failure due to Post-myocarditis Dilated Cardiomyopathy: a Clinical Case. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2019; 18 (2): 125–133. doi: 10.15690/vsp.v18i2.2015)

вирусные инфекции; ринофарингит; внебольничная левосторонняя пневмония средней степени тяжести (2012); atopический дерматит; вираж туберкулиновых проб (2012), снят с учета в 2013 г.; трахеобронхит, лимфаденопатия шейно-подчелюстной области (2015).

Нарушения сердечной деятельности в виде частой экстрасистолии впервые были выявлены педиатром в сентябре 2014 г. в возрасте 4 лет 10 мес после перенесенной острой респираторной инфекции неустановленной этиологии. По электрокардиограмме (ЭКГ) частота сердечных сокращений 75–90/мин, низкий вольтаж комплекса QRS в стандартных отведениях, частые одиночные и групповые полиморфные желудочковые экстрасистолы. Блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса. В общем анализе крови от октября 2014 г. выявлен лимфоцитоз. Через 1 мес ребенок был осмотрен кардиологом: назначены противовоспалительные, метаболические средства и дообследование для исключения миокардита с поражением проводящей системы сердца. Холтеровское мониторирование ЭКГ выявило склонность к брадикардии днем (средняя частота сердечных сокращений 93 уд./мин); частые (более 22 тыс. за сутки) одиночные желудочковые экстрасистолы по типу аллоритмии; парные (около 2 тыс. за сутки), групповые (79 за сутки) экстрасистолы и пробежки неустойчивой (по 4–7 QRS) желудочковой тахикардии (9 за сутки). При эхокардиографии (ЭхоКГ) выявлено снижение фракции выброса левого желудочка (ЛЖ) по Teichgolz до 54% (норма, N, > 60%) и увеличение конечно-диастолического размера ЛЖ до 40 мм (N 27–36 мм). Однако по причине отсутствия манифестных клинических признаков и хорошего самочувствия на повторный осмотр к кардиологу с результатами обследования мама с ребенком не явились.

В марте 2015 г. (через полгода от момента манифестации симптомов) в связи с нарастанием интенсивности аритмии, которая была установлена врачом-педиатром при аускультации после повторно перенесенной острой респираторной инфекции, впервые госпитализирован в кардиологическое отделение Детской республиканской клинической больницы. При поступлении объективно отмечались утомляемость и небольшая одышка при физической нагрузке, эмоциональная лабильность, плохой аппетит, редкие боли в животе, периодически кашель. По данным ЭхоКГ: конечный диастолический размер ЛЖ 46 мм, конечный систолический размер ЛЖ 38 мм, фракция выброса по Teicholz 46%. Диагностированы «миокардит с поражением проводящей системы сердца типа желудочковой экстрасистолии, тахикардии. Из группы риска по дилатационной кардиомиопатии. Хроническая СН IIA–I ст., II функциональный класс по NYHA». Биопсия миокарда для верификации диагноза не выполнялась.

Назначение антиаритмических (амиодарон, Аллапинин), противовоспалительных (преднизолон, затем гидроксихлорохин), иммуностропных и противовирусных (внутривенный человеческий иммуноглобулин, человеческий рекомбинантный интерферон альфа-2b) средств, а также метаболических препаратов (калия и магния аспарат, L-карнитин, фосфокреатин) и средств для коррекции СН (Верошпирон, фуросемид, дигоксин, эналаприл, карведилол), антикоагулянтов (варфарин) позволило достичь значительного улучшения состояния, в частности снижения числа одиночных желудочковых экстрасистол с ~36 тыс.

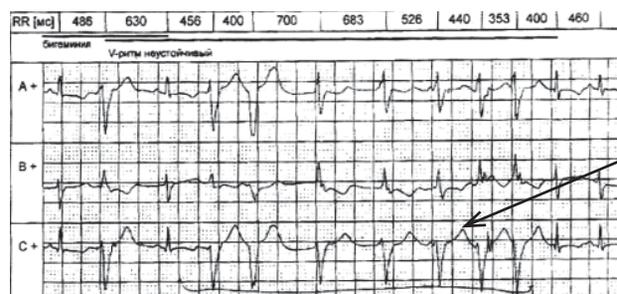
при поступлении в стационар (рис. 1) до < 2,5 тыс.; парных и групповых желудочковых экстрасистол с 69 до 21 и с 27 до 7 в сутки соответственно, уменьшения частоты дыхания в покое с 23 до 18/мин; повышения переносимости физической нагрузки. Мальчик на поддерживающих дозах эналаприла, Верошпилона, дигоксина, амиодарона, Аллапинина, варфарина, карведилола и гидроксихлорохина был направлен в Научный центр здоровья детей (НЦЗД; в настоящее время Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва) для верификации диагноза и уточнения тактики ведения.

В НЦЗД проведена **перфузионная сцинтиграфия миокарда** (от 05.10.15). На серии сцинтиграмм визуализируется включение препарата в область миокарда ЛЖ. Полость ЛЖ расширена, миокард визуально неравномерно утолщен. Сократительная способность умеренно снижена (фракция выброса 45%). Определяются гипокинез апикальных отделов в области межжелудочковой перегородки, небольшие по площади, но глубокие дефекты перфузии в средне-апикальном отделе передней стенки и апикальных отделах нижней стенки ЛЖ. Участки гипоперфузии не совпадают с зоной гипокинеза. Заключение: «Косвенные признаки воспалительных изменений миокарда (?)».

Магнитно-резонансная терапия сердца с контрастированием (от 10.10.15). Раннее контрастирование: МР-признаки воспалительных изменений не определяются. Позднее отсроченное контрастирование: определяются множественные участки гиперинтенсивного сигнала, преимущественно интрамиокардиального и эпикардиального расположения в стенках ЛЖ, с вовлечением в патологический процесс до 70–90% толщи стенки. Также определяется гиперинтенсивный сигнал миокарда правого желудочка области границы боковой и задней стенок в базальном сегменте. Заключение: «Умеренное увеличение конечного диастолического и конечно-систолического объемов ЛЖ, ударного объема ЛЖ, фракция выброса ЛЖ снижена. Участки замедления перфузии миокарда не определяются. Множественные участки нарушения нормальной структуры миокарда ЛЖ и локально правого желудочка (характер сигнала соответствует постмиокардическим фиброзным изменениям».

Рис. 1. Пациент Р., возраст 5 лет: результаты холтеровского мониторирования от 18.02.2015 г.

Fig. 1. Boy R., 5 years old (18.02.2015)



Примечание. Частые желудочковые экстрасистолы (до 36 тыс./сут), пробежки желудочковой тахикардии (отмечено стрелкой и подчеркнуто).

Note. Rapid premature ventricular contraction (up to 36 thd per day), runs of ventricular tachycardia (shown with arrow and underlined) according to Holter monitoring

ям/хроническому миокардиту). Нельзя исключить другие системные заболевания».

В октябре 2015 г., во время лечения в НЦЗД, при попытке смены терапии (отмены или снижения дозы лекарственных средств для лечения СН, антикоагулянтов и замены амиодарона и Аллапинина на Пропанорм и Дилатренд) в связи с усугублением аритмии и пересмотром диагноза в пользу аритмогенной кардиопатии отмечалось первое синкопальное состояние по типу остановки кровообращения. После проведения реанимационных мероприятий и стабилизации состояния пациент переведен в отделение кардиологии НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» (Москва).

Физикальная диагностика

При поступлении состояние ребенка средней степени тяжести. Физическое развитие соответствует возрасту. Кожный покров обычной окраски. Частота дыхания в покое 21–24/мин, при нагрузке — до 28/мин. Границы сердца значительно расширены в поперечнике, верхушечный толчок разлитой, тоны сердца приглушены, аритмичны. Частота сердечных сокращений (ЧСС) в покое 88–92/мин, экстрасистолия 10–12/мин, артериальное давление (АД) 90/55 мм рт. ст. Живот мягкий, печень +1 см от края реберной дуги, небольшая пастозность голеней.

Предварительный диагноз

С учетом данных анамнеза и объективного обследования выставлен диагноз «Дилатационная (постмиокардитическая) кардиомиопатия. Синдром некомпактного миокарда. Желудочковая тахикардия/экстрасистолия. Аритмогенное синкопальное состояние. Блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса. Митральная недостаточность +1. Трикуспидальная недостаточность. Хроническая СН IIA ст. Функциональный класс III–II по NYHA». После дополнительного обследования и коррекции терапии (отмены карведилола, гидроксихлорохина, замены эналаприла на каптоприл, фуросемида на торасемид, амиодарона и Аллапинина на Анаприлин и Финлепсин, варфарина на ацетилсалициловую кислоту) ребенок выписан для наблюдения и лечения по месту жительства.

Динамика и исходы

За время пребывания по месту постоянного проживания, несмотря на проводимую терапию (соталол в дозе 120 мг/сут, метопролол по 18,75 мг/сут, капто-

прил по 25 мг/сут, верошпирон по 25 мг/сут, диувер по 5 мг/сут, карбамазепин по 300 мг/сут, ацетилсалициловая кислота по 50 мг/сут), состояние ребенка продолжало прогрессивно ухудшаться: 7.03.16 повторилось синкопальное состояние с судорогами, вновь значительно увеличилась доля эктопических комплексов (до 30–55% в суточном объеме кардиоциклов), снизилась толерантность к физической нагрузке. После компенсации состояния (инфузии кардиотоников, эскалация проводимой терапии СН), коррекции антиаритмической терапии ребенок направлен в НИКИ педиатрии для решения вопроса об имплантации кардиовертера-дефибриллятора, где после очередной остановки сердца 14.03.16 мальчику был имплантирован бивентрикулярный кардиостимулятор Protecta DR D364DRG с функцией имплантации кардиовертера-дефибриллятора, назначена иммуносупрессивная терапия азатиоприном. Затем пациент еще дважды госпитализировался в НИКИ педиатрии (23.05–05.06 и 29.08–10.09 2016 г.) для динамического обследования, контроля работы имплантации кардиовертера-дефибриллятора и коррекции терапии.

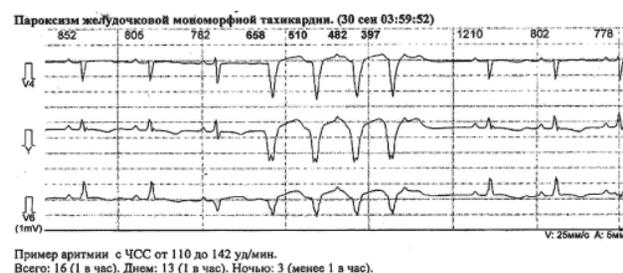
Несмотря на проводимую комплексную медикаментозную терапию (включающую β -адреноблокаторы, антагонисты алдостерона, петлевые диуретики, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, дезагреганты, антиаритмические и метаболические средства), функция сердца прогрессивно ухудшалась. 26.12.16 ребенок госпитализирован в больницу по месту жительства с клинической картиной отека легких. На ЭхоКГ — снижение фракции выброса до 14% по Teicholz (8% по Simpson), конечно-диастолический размер 62 мм (N 30–39), конечно-систолический размер 57 мм (N 17–28), ударный объем 26 мл (N 26–36). На ЭКГ — низкоамплитудный уширенный, деформированный QRS, брадиаритмия до 76–84/мин. Концентрация натрий-уретического пептида (NT-pro-BNP) превысила 24 тыс. пг/мл. При холтеровском мониторинге — эпизоды предсердной стимуляции, ригидный ритм (циркадный индекс, отношение среднесуточной к средненочной ЧСС — 109% при норме 121–144%), количество полиморфных желудочковых экстрасистол 7–17 тыс./сут, эпизоды желудочковой тахикардии (рис. 2).

Назначение негликозидных кардиотоников (допамин, левосимендан), креатинфосфата, а также эскалация проводимой традиционной терапии СН позволили временно стабилизировать состояние, однако оно оставалось тяжелым. Отмечался дефицит веса (20,1 кг, что соответствует 10-му центилю при росте 128 см, соответствующему 75-му центилю для данного пола и возраста; индекс массы тела был снижен до 12,8 кг/м², что соответствовало -2,58 SD); атрофия мышц конечностей, значительное снижение толерантности к физической нагрузке; ортопноэ, тахипноэ с частотой дыхания в покое до 29–32/мин, ЧСС 84–88/мин, ритм нарушен экстрасистолами до 20/мин, артериальная гипотензия (АД 82–76/54–52 мм рт. ст.). Функциональный класс СН — III–IV по NYHA. По заключению телемедицинского консилиума специалистов трех ведущих федеральных центров были определены показания к проведению педиатрической трансплантации сердца за пределами РФ.

В течение полугода (сентябрь 2017–январь 2018) мальчик находился под наблюдением специалистов госпиталя г. Ченнай (Индия). После перелета у мальчика

Рис. 2. Пациент Р., возраст 7,5 лет: холтеровское мониторирование

Fig. 2. Boy R., 7.5 years old (11.05.2017)



Примечание. Короткий пароксизм желудочковой тахикардии.

Note. Short paroxysm of ventricular tachycardia according to Holter monitoring.

были выявлены клиническая картина инфекции нижних дыхательных путей и высокие титры антител к цитомегаловирусу и *Toxoplasma gondii*. Проведена компьютерная томография, диагностирована двусторонняя пневмония, по поводу которой получал 3 курса антибактериальной терапии. Клиническая картина СН проявлялась одышкой и симптомами диспепсии (тошнота, рвота, диарея), по поводу которой продолжал получать поддерживающую терапию мочегонными, ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента, β -адреноблокатором, а также инфузии негликозидного кардиотоника милринона. На фоне терапии, по данным ЭхоКГ, сохранялась тяжелая дисфункция ЛЖ с фракцией выброса менее 20%; 04.01.18 было зарегистрировано несколько следующих друг за другом остановок сердца, после чего ребенок был экстренно подключен к аппарату центральной экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО), на которой находился в течение 3 нед, на протяжении которых был найден донор с зафиксированной смертью мозга. Из-за высокого риска внезапной смерти пациента было использовано сердце первого подходящего донора в возрасте 46 лет, несмотря на существенные различия в массе тела. 17.01.18 в возрасте 8 лет 2 мес мальчику была проведена пересадка сердца.

Сразу после пересадки сердца пациенту была назначена индукционная терапия базиликсимабом и комплексная иммуносупрессивная терапия комбинацией глюкокортикостероидов, ингибитора кальциневрина такролимуса и цитостатика микофенолата мофетила (продолжается по настоящее время). В послеоперационном периоде в течение 3 ч сохранялись выраженная артериальная гипотензия, высокий уровень лактата, по данным ЭхоКГ — тяжелая дисфункция ЛЖ. В отделении интенсивной терапии проводились инотропная поддержка адреналином, милриноном в комбинации с закисью азота, периферическая ЭКМО. Вследствие обеднения кровотока ниже области канюляции отмечалось снижение пульсации на артериях нижних конечностей. На 3-и сут после операции улучшилась сократительная функция имплантата, реципиент был отключен от ЭКМО и экстубирован. 22.01.18 г. у ребенка остро развилась фебрильная лихорадка, выраженные симптомы интоксикации, лейкоцитоз и бактериемия, что потребовало назначения антибактериальной, противовирусной и противогрибковой терапии, но функция желудочков оставалась сохранной, поэтому после стабилизации состояния пациент переведен в общую палату.

15.02.18, во время пребывания в стационаре (спустя почти месяц после трансплантации) у ребенка внезапно развилась фибрилляция желудочков. В ходе реанимационных мероприятий проведена повторная интубация, мальчик переведен на искусственную вентиляцию легких. По данным ЭхоКГ определялась дисфункция ЛЖ в сочетании с клиническими проявлениями СН, что потребовало исключения реакции острого отторжения и васкулопатии трансплантата. Сразу была назначена пульс-терапия глюкокортикостероидами и проведена коронарная ангиография, при которой выявлено трехсосудистое атеросклеротическое поражение коронарных артерий. По экстренным показаниям проведена чрескожная транслюминальная ангиопластика правой коронарной артерии и передней нисходящей ветви левой коронарной артерии.

Во время операции произошли резкое падение АД и остановка сердца, потребовавшая сердечно-легочной реанимации. Изменения сегмента ST на ЭКГ послужили основанием для повторной диагностической ангиокардиографии. Был выявлен тромб в стенке правой коронарной артерии, проведен системный тромболизис. Посредством медикаментозной терапии не удалось добиться адекватного повышения АД, поэтому пациент вновь был подключен к ЭКМО и переведен в отделение интенсивной терапии. По результатам эндомикардиальной биопсии предположения об отторжении и васкулопатии трансплантата не подтвердились.

В течение 16 сут ребенок находился в отделении реанимации и интенсивной терапии. Постепенно установилась стабильная гемодинамика, состояние ребенка улучшилось, он был переведен в палату. По данным ЭхоКГ отмечалась нормальная бивентрикулярная функция. Однако послеоперационный период осложнился значительным подавлением когнитивных функций, двумя эпизодами судорог, кровотечением (в области канюляции аппарата ЭКМО), артритом правого коленного сустава, явлениями депрессии. На фоне проводимой комплексной терапии — состояние с заметной положительной динамикой: стал самостоятельно передвигаться по палате, ориентироваться во времени и пространстве, постепенно восстановилась речь, установились стабильные гемодинамические показатели (ЧСС 90/мин, АД 120/70 мм рт.ст., периферический пульс хорошего наполнения,

Рис. 3. Пациент Р, возраст 8,5 лет: электрокардиограмма через 4 мес (23.05.18 г.) после трансплантации сердца

Fig. 3. Boy R., 8.5 years old. ECG in a 4 months (23.05.2018) after heart transplantation

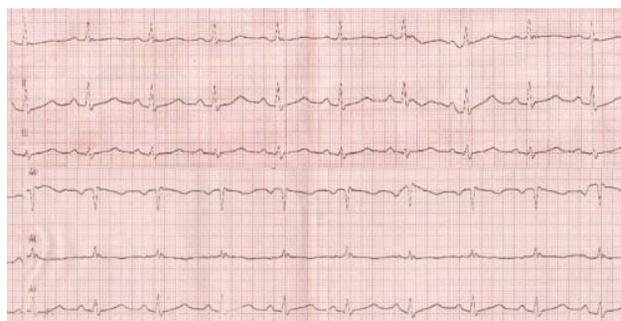
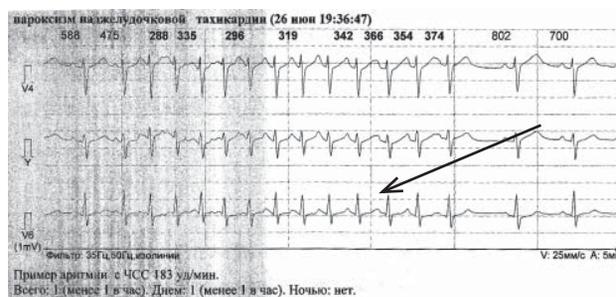


Рис. 4. Пациент Р, возраст 8,5 лет: холтеровское мониторирование ЭКГ через 4 мес (23.05.18 г.) после трансплантации сердца

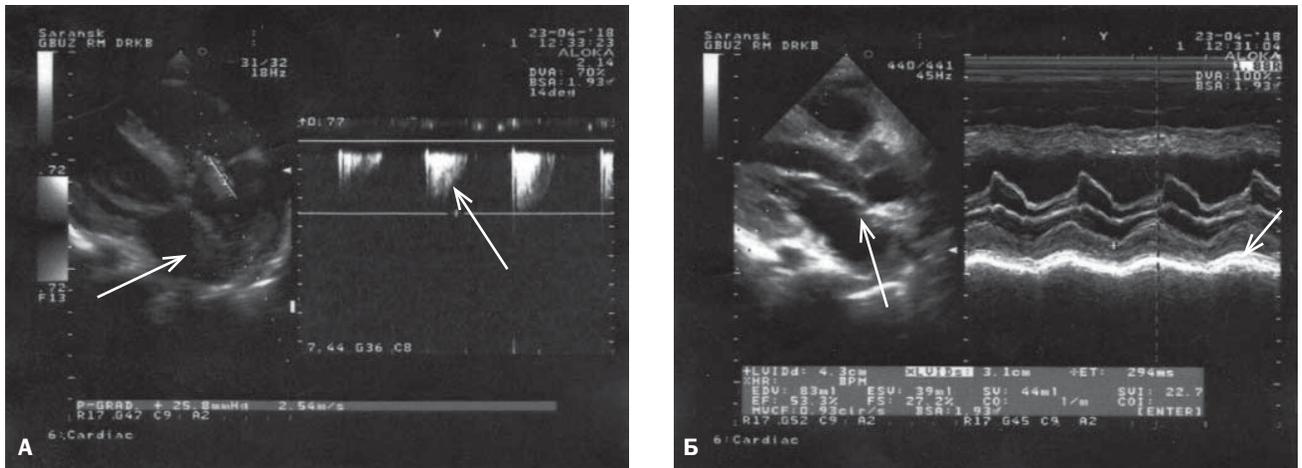
Fig. 4. Boy R., 8.5 years old: daily monitoring of ECG in a 4 months after heart transplantation (23.05.2018)



Примечание. Эпизод наджелудочковой тахикардии (1 в сутки, отмечен стрелкой).

Note. Episode of supraventricular tachycardia (1 per day, shown with arrow)

Рис. 5. Пациент Р., возраст 8,5 лет: ЭхоКГ через 4 мес (23.05.18 г.) после трансплантации сердца
Fig. 5. Boy R., 8.5 years old, echocardiography in a 4 months (23.05.2018) after heart transplantation



Примечание. А — легкая дилатация левых отделов сердца (стрелка) и регургитация на трикуспидальном клапане 1–2-й степени (стрелка); Б — уплотнение створок митрального клапана, фиброзного кольца аортального клапана, листков перикарда, умеренная гипертрофия задней стенки левого желудочка и межжелудочковой перегородки (стрелка).
Note. А — slight dilatation of left heart and regurgitation on tricuspid valve 1–2; Б — sclerosis of mitral valve leaflet, aortic valve fibrous ring, pericardial layers, moderate hypertrophy of left ventricle posterior wall and interventricular septum.

адекватный диурез). В марте 2018 г. мальчик вернулся в Россию по месту постоянного проживания.

При выписке было рекомендовано продолжить прием преднизолона, иммунодепрессантов такролимуса и микофенолата мофетила, аспирина в комбинации с клопидогрелем, ивабрадина, силденафила, а также валганцикловира и ко-тримоксазола, Ноотропила, Магне В6. В период наблюдения по месту жительства через 2 мес после операции на ЭКГ синусовый ритм, ЧСС 103/мин, неполная блокада левой ножки пучка Гиса, метаболические нарушения в миокарде (рис. 3).

Через 4 мес, по данным холтеровского мониторинга (23.05.18), ЧСС в пределах возрастной нормы, основной ритм синусовый, в ночное время — миграция водителя ритма, циркадный индекс 130%, вариабельность ритма снижена, желудочковые экстрасистолы 1123 (из них парных 1), наджелудочковых экстрасистол 2855 (из них парных 886, групповых — 90), пароксизм наджелудочковой тахикардии — 1 (рис. 4). ЭхоКГ (23.05.18): фракция выброса ЛЖ 52% (по Simpson), умеренная дилатация левых отделов сердца и гипертрофия миокарда ЛЖ (рис. 5). Через 6 мес (18.07.18) фракция выброса увеличилась до 56%.

По данным компьютерной томографии головного мозга, через 4 мес после трансплантации сердца: участки

кистозной трансформации в бассейне левой средней мозговой артерии (вероятно, как последствие перенесенного ишемического инсульта) и легкая диффузная церебральная атрофия.

Трансплантологами госпиталя г. Ченнай рекомендовано измерять АД 1 раз/нед; контролировать уровни мочевины, креатинина, электролитов ежемесячно, затем — 1 раз в 3 мес, определять концентрацию такролимуса 1 раз/нед в течение 1 мес, затем 1 раз в 2 нед — 2 мес, 1 раз/мес — в течение 3 мес, 1 раз в полгода — в течение 6 мес (целевые значения 8–12 нг/мл), проводить эндомикардиальную биопсию и ангиокардиографию для диагностики отторжения и васкулопатии трансплантата (1–2 раза в год и по показаниям).

Прогноз

Через год после трансплантации сердца у ребенка отмечены улучшение функциональной способности миокарда, исчезновение признаков СН, отсутствие желудочковых тахикардий, нормализация показателей физического развития, неврологического статуса, повышение толерантности к физической нагрузке и существенное улучшение качества жизни. Однако представляет опасность риск прогрессирования васкулопатии аллогraftа.

Временная шкала. Пациент Р.: хронология течения болезни, ключевые события



ОБСУЖДЕНИЕ

Представленный случай демонстрирует типичное малосимптомное течение постмиокардитической дилатационной кардиомиопатии, осложненной СН, функциональный класс которой в течение 3 лет прогрессировал с I–II до IV. Возможно, определенную негативную роль сыграло недостаточное внимание как врачей, так и матери к изменениям состояния ребенка в дебюте болезни. Безусловно, впервые возникшая после острой респираторной инфекции желудочковая экстрасистола высоких градаций в сочетании со снижением вольтажа зубцов и блокадой левой ножки пучка Гиса на стандартной ЭКГ, с нарушением систолической функции и дилатацией ЛЖ сердца на ЭхоКГ должны были потребовать от педиатра и кардиолога более активных действий по диагностике/исключению миокардита. К сожалению, в условиях дефицита оборудования и специалистов по проведению магнитно-резонансной томографии сердца детям в большинстве регионов России и отсутствия опыта проведения биопсии миокарда педиатрическим пациентам для верификации миокардиального повреждения (за исключением 2–3 крупных специализированных центров РФ) это является проблематичным. Своевременная диагностика миокардита должна способствовать раннему (в первые 3 мес болезни) назначению адекватного лечения, что улучшает прогноз, хотя до настоящего времени эффективность противовирусной, иммуномодулирующей и иммуносупрессивной терапии в лечении миокардитов у детей не доказана [16]. В терминальной стадии СН (стадия D), находясь в листе ожидания трансплантации сердца, на фоне использования комплексной терапии с постоянной инфузией кардиотоников у ребенка отмечались крайне низкая толерантность даже к минимальным физическим нагрузкам, нарушение функции желудочно-кишечного тракта в сочетании с застойными явлениями в легких и развитие жизнеугрожающей аритмии. Это потребовало подключения ЭКМО как «моста» к операции по пересадке сердца, хотя известно, что ее использование повышает риск смерти после трансплантации [17].

Наиболее значимыми посттрансплантационными осложнениями, определяющими 5-летнюю выживаемость после трансплантации сердца, остаются дисфункция трансплантата, отторжение и васкулопатия трансплантата, а также инфекции [18]. У нашего пациента имели место все указанные осложнения, кроме реакции отторжения. Посттрансплантационный период осложнился недостаточностью донорского сердца с преимущественной дисфункцией ЛЖ (выраженная гипотензия с явлениями гипоксии и ацидоза), что потребовало кратковременного подключения к аппарату ЭКМО с периферическим веноартериальным доступом.

По разным данным, у 20–25% реципиентов в раннем периоде после трансплантации сердца выявляется бивентрикулярная недостаточность [17, 18], которая является обратимой и может развиваться вследствие микроциркуляторных и метаболических нарушений. Последние обусловлены длительной ишемией миокарда (более 4 ч), недиагностированной коронарной патологией сердца донора («трансмиссивный» атеросклероз), различными периоперационными причинами (инфекционными осложнениями, электролитными сдвигами)

и иммунологическим повреждением миокарда (сверхострое или острое отторжение). Тяжелая дисфункция сердечного трансплантата, рефрактерная к медикаментозной терапии, по данным разных центров, развивается в 5–20% случаев [19]. Отсутствие регресса дисфункции желудочков более 4 сут при веноартериальной ЭКМО (в нашем случае — 3 сут) имеет неблагоприятный прогноз для жизни пациента и является показанием для ретрансплантации сердца или имплантации системы длительной механической поддержки кровообращения (искусственного сердца) [20].

К концу 2-й нед после пересадки сердца у мальчика был отмечен эпизод инфекции (лихорадка, интоксикация, лейкоцитоз и бактериемия). Инфекции (особенно в течение первого месяца после пересадки) занимают второе место по частоте среди осложнений после ЭКМО, и регистрируются, по разным данным, в 21–30% случаев [21]. Предполагается возможная роль цитомегаловирусной инфекции в развитии острого отторжения, недостаточности и васкулопатии трансплантата, хотя в анализе Регистра по изучению педиатрической трансплантации сердца (Pediatric heart transplantation study, PHTS) этого не было показано [17, 22].

Реакция отторжения была заподозрена из-за внезапного развития фибрилляции желудочков с переходом в брадикардию в сочетании с дисфункцией левого желудочка по данным ЭхоКГ [23]. Биопсия исключила реакцию отторжения трансплантата. Вместе с тем выявленные на ангиограмме трехсосудистое поражение коронарных артерий, а затем и тромбоз стента правой коронарной артерии позволили диагностировать поражение коронарных артерий (васкулопатию) трансплантированного сердца, что потребовало чрезвычайного вмешательства и тромболитической терапии. Васкулопатия трансплантата — ведущая причина смерти в течение первых 3 лет после трансплантации сердца, этиопатогенез которой во многом остается неясным [17, 18, 24]. Высказываются предположения о склонности коронарных артерий к рефлекторному спазму и генетической предрасположенности реципиентов к тромбообразованию вследствие мутации в гене протромбина, роли иммуносупрессивной терапии в развитии васкулопатии трансплантата [25, 26]. Факторами риска васкулопатии являются возраст донора и реципиента, курение донора, реакции отторжения, отсутствие индукционной терапии и др. [27]. Проведение ангиопластики коронарных артерий позволяет добиться временного улучшения состояния у больных, но даже при использовании стентов с антипролиферативным покрытием и статинов имеется высокий риск рестенозов, требующих повторных операций [28, 29]. Частота васкулопатий увеличивается со временем: в первый год обнаруживается у 14–15%, через 10 лет — у 34% больных, перенесших трансплантацию сердца. У младенцев после трансплантации сердца васкулопатии развиваются редко, вероятно, вследствие возрастных особенностей иммунной системы [30]. Предполагалось, что так называемая индукционная иммуносупрессивная терапия, особенно с использованием антилимфоцитарного глобулина или базиликсимаба, снижает риск развития васкулопатии, хотя в недавно опубликованных обзорах этого не продемонстрировано, возможно, вследствие влияния дополнительных факторов [31, 32].

Считается, что иммуносупрессивная терапия (высокие дозы стероидов и цитостатики) может вносить свой вклад в развитие васкулопатии. В настоящее время в детской трансплантологии наметилась тенденция к ограничению применения высоких доз и длительных курсов глюкокортикостероидов из-за многочисленных побочных эффектов и отсутствия доказанного влияния на прогноз [31]. После трансплантации сердца мальчику сразу была назначена комбинация преднизолона (доза которого быстро снижена до поддерживающей), такролимуса и микофенолата мофетила, которая используется при выписке из стационара у 85–92% детей, перенесших пересадку сердца, тогда как в дальнейшем увеличивается доля детей, получающих ингибиторы пролиферации сиролимус и эверолимус [33].

Помимо вышеперечисленных осложнений, у ребенка развились 2 эпизода судорог, вероятно, вследствие локального ишемического повреждения головного мозга во время операции и/или ЭКМО, что было подтверждено результатами магнитно-резонансной терапии через 4 мес после пересадки. Свой вклад могли внести токсическое побочное действие ингибиторов кальциневрина, дефицит магния и артериальная гипотония [34]. Снижение кровотока в артериях нижних конечностей на фоне периферической ЭКМО, также отмечавшееся у нашего пациента, создает угрозу ишемии нижних конечностей в 12–23% случаев, а у 2–9% реципиентов может быть причиной ее ампутации [35]. С другой стороны, геморрагические осложнения (гематома верхней трети правого бедра) у нашего пациента также являются типичными для веноартериальной ЭКМО вследствие использования антикоагулянтов, а также механического и ишемического повреждения стенки бедренной артерии.

В целом, прогноз для жизни после пересадки сердца у большинства пациентов благоприятный. В мировой практике зарегистрирован случай, когда ребенок, которому трансплантация сердца проводилась в период новорожденности, прожил 28 лет. Подавляющее большинство пациентов, «перешагнувших» 15-летний барьер после трансплантации, продолжило образование, занятия физической культурой и даже спортом [36].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Клинические рекомендации «Хроническая сердечная недостаточность у детей» (утв. Минздравом России) [интернет]. / Под ред. Баранова А.А., Намазовой-Барановой Л.С., Басаргиной Е.Н., и др. — М.: Союз педиатров России; Ассоциация детских кардиологов России; 2016. — 16 с. [*Klinicheskie rekomendatsii «Khronicheskaya serdechnaya nedostatochnost' u detej»* (utv. Minzdravom Rossii) [Internet]. Ed by Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Basargina EN, i dr. Moscow: Soyuz pediatrov Rossii; Assotsiatsiya detskikh kardiologov Rossii; 2016. 16 p. (In Russ.) Доступно по: <http://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc&base=LAW&n=326053&fld=134&dst=100001,0&nd=0.24511092809802348#03927419651004245>. Ссылка активна на 12.01.2019.
2. Das BB. Current state of pediatric heart failure. *Children (Basel)*. 2018;5(7). pii: E88. doi: 10.3390/children5070088.
3. Heidenreich PA, Albert NM, Allen LA, et al. Forecasting the impact of heart failure in the United States. A policy statement

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При терминальной СН единственным методом сохранения жизни ребенка становится пересадка сердца. В РФ опыт проведения подобных операций крайне ограничен. Однако развитие медицинской науки и совершенствование законодательства в недалеком будущем сделают эти операции реальными. Большинство педиатров и детских кардиологов недостаточно осведомлены о показаниях, опасностях и осложнениях, связанных с трансплантацией сердца у детей, поэтому демонстрация подобных клинических наблюдений является чрезвычайно актуальной. Нашему пациенту трансплантация сердца позволила вернуться к привычной жизни и значительно улучшить ее качество. Мальчик социально адаптирован, обучается (на дому по индивидуальной программе) и развивается соответственно своему возрасту и интересам.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От матери пациента получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию описания клинического случая в медицинском журнале, включая его электронную версию (дата подписания 24.01.2019 г.).

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. А. Балыкова

<http://orcid.org/0000-0002-2290-0013>

from the American Heart Association. *Circ Heart Fail*. 2013;6(3): 606–619. doi: 10.1161/HNF.0b013e318291329a.

4. Rossano JW, Kim JJ, Decker JA, et al. Prevalence, morbidity, and mortality of heart failure-related hospitalizations in children in the United States: a population-based study. *J Card Fail*. 2012;18(6):459–470. doi: 10.1016/j.cardfail.2012.03.001.

5. Nandi D, Lin KY, O'Connor MJ, et al. Hospital charges for pediatric heart failure related hospitalizations admissions in the United States from 2000 to 2009. *Pediatr Cardiol*. 2016;37(3):512–518. doi: 10.1007/s00246-015-1308-0.

6. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(8):891–975. doi: 10.1002/ehf.592.

7. Masarone D, Valente F, Rubino M, et al. Pediatric heart failure: a practical guide to diagnosis and management. *Pediatr Neonatol.* 2017;58(4):303–312. doi: 10.1016/j.pedneo.2017.01.001.
8. Hinton RB, Ware SM. Heart failure in pediatric patients with congenital heart disease. *Circ Res.* 2017;120(6):978–994. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308996.
9. Rhee EK, Canter CE, Basile S, et al. Sudden death prior to pediatric heart transplantation: would implantable defibrillators improve outcome? *J Heart Lung Transplant.* 2007;26(5):447–452. doi: 10.1016/j.healun.2007.02.005.
10. Schweiger M, Stiasny B, Dave H, et al. Cardiac transplantation in a neonate — first case in Switzerland and European overview. *Clin Transplant.* 2017;31 Issue 5: e12935. doi: 10.1111/ctr.12935.
11. Goldfarb SB, Levvey BJ, Edwards LB, et al. The registry of the international society for heart and lung transplantation: nineteenth pediatric lung and heart-lung transplantation report-2016; focus theme: primary diagnostic indications for transplant. *J Heart Lung Transplant.* 2016;35(10):1196–1205. doi: 10.1016/j.healun.2016.08.019.
12. Pfitzer C, Helm PC, Ferentzi H, et al. Changing prevalence of severe congenital heart disease: results from the national register for congenital heart defects in Germany. *Congenit Heart Dis.* 2017;12(6):787–793. doi: 10.1111/chd.12515.
13. Kirklin JK. Current challenges in pediatric heart transplantation for congenital heart disease. *Curr Opin Organ Transplant.* 2015;20(5):577–583. doi: 10.1097/MOT.0000000000000238.
14. Dipchand AI. Current state of pediatric cardiac transplantation. *Ann Cardiothorac Surg.* 2018;7(1):31–55. doi: 10.21037/acs.2018.01.07.
15. Caviedes Bottner P, Cordova Fernandez T, Larrain Valenzuela M, et al. [Dilated cardiomyopathy and severe heart failure. An update for pediatricians. (In English, Spanish).] *Arch Argent Pediatr.* 2018;116(3):e421–e428. doi: 10.5546/aap.2018.eng.e421.
16. Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European society of cardiology working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J.* 2013;34(33):2636–2648, 2648a–2648d. doi: 10.1093/eurheartj/eh210.
17. Almond CS, Hoen H, Rossano JW, et al.; Pediatric Heart Transplant Study (PHTS) Group Registry. Development and validation of a major adverse transplant event (MATE) score to predict late graft loss in pediatric heart transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2018;37(4):441–450. doi: 10.1016/j.healun.2017.03.013.
18. Becker P, Besa S, Riveros S, et al. [Results of a national program of pediatric heart transplantation: strengths and weakness. (In Spanish).] *Rev Chil Pediatr.* 2017;88(3):367–376. doi: 10.4067/S0370-41062017000300009.
19. Raissadati A, Pihkala J, Jahnukainen T, et al. Late outcome after pediatric heart transplantation in Finland. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2016;23(1):18–25. doi: 10.1093/icvts/ivw086.
20. Dipchand AI, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The registry of the International society for heart and lung transplantation: seventeenth official pediatric heart transplantation report-2014; focus theme: retransplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2014;33(10):985–995. doi: 10.1016/j.healun.2014.08.002.
21. Rostad CA, Wehrheim K, Kirklin JK, et al. Bacterial infections after pediatric heart transplantation: epidemiology, risk factors and outcomes. *J Heart Lung Transplant.* 2017;36(9):996–1003. doi: 10.1016/j.healun.2017.05.009.
22. Mahle WT, Fourshee MT, Naftel DM, et al. Does cytomegalovirus serology impact outcome after pediatric heart transplantation? *J Heart Lung Transplant.* 2009;28(12):1299–1305. doi: 10.1016/j.healun.2009.07.011.
23. Трансплантация сердца. Национальные клинические рекомендации (утв. решением Координационного совета общероссийской общественной организации трансплантологов «Российское трансплантологическое общество» 29 ноября 2013 г. [интернет]. / Под ред. Готье С.В., Хомякова С.М., Арзуманова С.В., и др. — Российское трансплантологическое общество; 2013. [Transplantatsiya serdtsa. Natsional'nye klinicheskie rekomendatsii (utv. resheniem Koordinatsionnogo soveta obshcherossijskoj obshchestvennoj organizatsii transplantologov «Rossijskoe transplantologicheskoe obshchestvo» 29 noyabrya 2013 g. Ed by Got'e SV, Khomyakov SM, Arzumanov SV, i dr. Rossijskoe transplantologicheskoe obshchestvo; 2013. (In Russ.)] Доступно по: <https://freedocs.xyz/pdf-483241234>. Ссылка активна на 12.01.2019.
24. Zablaj JE, Everitt MD, Wilson N. Accelerated cardiac allograft vasculopathy after pediatric heart transplantation. *Am J Transplantat.* 2017;17:2983–2985. doi: 10.1111/ajt.14475.
25. Miriuka SG, Langman LJ, Evrovski J, et al. Thromboembolism in heart transplantation: role of prothrombin G20210A and factor V Leiden. *Transplantation.* 2005;80(5):590–594. doi: 10.1097/01.tp.0000170545.42790.6f.
26. Clemmensen TS, Holm NR, Eiskjær H, et al. ST elevation infarction after heart transplantation induced by coronary spasms and mural thrombus detected by optical coherence tomography. *Case Rep Transplant.* 2016;2016:1863869. doi: 10.1155/2016/1863869.
27. Kobayashi D1, Du W, L'ecuyer TJ. Predictors of cardiac allograft vasculopathy in pediatric heart transplant recipients. *Pediatr Transplant.* 2013;17(5):436–440. doi: 10.1111/ptr.12095.
28. Mahle WT, Vincent RN, Berg AM, Kanter KR. Pravastatin therapy is associated with reduction in coronary allograft vasculopathy in pediatric heart transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2005;24(1):63–66. doi: 10.1016/j.healun.2003.10.013.
29. Greenway SC, Butts R, Naftel DC, et al. Statin therapy is not associated with improved outcomes after heart transplantation in children and adolescents. *J Heart Lung Transplant.* 2016;35(4):457–465. doi: 10.1016/j.healun.2015.10.040.
30. Fenton M, Mahmood A, Burch M, et al. Comparative study of pediatric coronary allograft vasculopathy between single centers in North America and United Kingdom. *Transplant Proc.* 2018;50(10):3705–3709. doi: 10.1016/j.transproceed.2018.06.022.
31. Castleberry C, Pruitt E, Ameduri R, et al. Risk stratification to determine the impact of induction therapy on survival, rejection and adverse events after pediatric heart transplant: A multi-institutional study. *J Heart Lung Transplant.* 2018;37(4):458–466. doi: 10.1016/j.healun.2017.05.010.
32. Carlo WF, Bryant R, Zafar F. Comparison of 10-year graft failure rates after induction with basiliximab or anti-thymocyte globulin in pediatric heart transplant recipients — the influence of race. *Pediatr Transplant.* 2019;8:e13366. doi: 10.1111/ptr.13366.
33. Rossano JW, Jefferies JL, Pahl E, et al. Use of sirolimus in pediatric heart transplant patients: A multi-institutional study from the Pediatric Heart Transplant Study Group. *J Heart Lung Transplant.* 2017;36(4):427–433. doi: 10.1016/j.healun.2016.09.009.
34. Morgan CT, Manlhiot C, McCrindle BW, et al. outcome, incidence and risk factors for stroke after pediatric heart transplantation: an analysis of the international society for heart and lung transplantation registry. *J Heart Lung Transplant.* 2016;35(5):597–602. doi: 10.1016/j.healun.2016.01.1226.
35. Vanderlaan RD, Manlhiot C, Edwards LB, et al. Risk factors for specific causes of death following pediatric heart transplant: an analysis of the registry of the International Society of Heart and Lung Transplantation. *Pediatr Transplant.* 2015 Dec;19(8):896–905. doi: 10.1111/ptr.12594.
36. Sehgal S, Shea E, Kelm L, Kamat D. Heart transplant in children: what a primary care provider needs to know. *Pediatr Ann.* 2018;47(4):e172–e178. doi: 10.3928/19382359-20180319-01.

Е.Н. Ефанова, Ю.Э. Русак, А.В. Горшкова, Е.А. Васильева

Сургутский государственный университет, Сургут, Российская Федерация

Трихотилломания и трихобезоар у подростка: клинический случай

Контактная информация:

Ефанова Елена Николаевна, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры многопрофильной клинической подготовки Сургутского государственного университета (медицинского института)

Адрес: 628412, Сургут, пр-т Ленина, д. 1, тел.: +7 (3462) 52-74-83, e-mail: el.efanova2011@yandex.ru

Статья поступила: 01.04.2019 г., принята к печати: 26.04.2019 г.

Обоснование. Трихотилломания является одной из актуальных проблем в дерматовенерологии. Ежегодно число людей, обращающихся к дерматологам с проблемой выпадения волос, неуклонно растет и составляет 8–10% в структуре дерматологической заболеваемости. **Описание клинического случая.** В практике врача-дерматолога встречаются пациенты с первичными психопатологическими состояниями, сопровождающимися аутоагрессивным поведением и возникающими при этом вторичными изменениями кожи и/или ее придатков. Приводится клиническое наблюдение трихотилломании волосистой части головы, онихофагии, трихофагии с последующим формированием трихобезоара у девочки-подростка, для удаления которого потребовалось оперативное вмешательство. В последующем ребенку проведена комплексная медикаментозная и немедикаментозная терапия при участии детского психиатра, психотерапевта и дерматолога. Оценены прогноз и перспективы развития патологического процесса. Обсуждены возможные причины заболевания, клинические проявления, дерматологические аспекты диагностики и тактики ведения пациентов. **Заключение.** Описанный случай имеет целью привлечение внимания врачей дерматовенерологов, педиатров, психиатров к проблеме самоиндуцированных дерматозов.

Ключевые слова: дети, клинический случай, трихотилломания, онихофагия, трихофагия, трихобезоар, расстройство привычек, психические расстройства, волосистая часть головы, ногтевые пластины.

(Для цитирования: Ефанова Е. Н., Русак Ю. Э., Горшкова А. В., Васильева Е. А. Трихотилломания и трихобезоар у подростка: клинический случай. *Вопросы современной педиатрии*. 2019; 18 (2): 134–137. doi: 10.15690/vsp.v18i2.2016)

ОБОСНОВАНИЕ

В практике дерматологов встречаются заболевания кожи, коморбидные с психическими расстройствами. Среди дерматозов, сочетающихся с психической патологией, малознакомой врачам многих специальностей нозологической единицей является трихотилломания (греч. trich — волосы, tillo — вырывание, выдергивание, mania — патологическое влечение). Термин «трихотилломания» ввел в 1889 г. французский дерматолог Francois Henri Hallopeau [1–3]. По мнению F. Mannino и R. Delgado, главной причиной заболевания являются дисгармоничные отношения между матерью и ребен-

ком в раннем детстве [2]. Ранее ошибочно считалось, что трихотилломания — крайне необычное и редкое заболевание [2, 4]. Однако проведенные эпидемиологические исследования показали, что трихотилломанией страдают 1–5% населения планеты [5, 6]. Среди пациентов преобладают лица женского пола в возрасте 11–16 лет [4, 7]. Соотношение мужчин и женщин составляет 1:2,5 [1].

Трихотилломания чаще всего встречается как синдром в рамках невроза навязчивых состояний (обсессивно-компульсивного расстройства) и депрессии [1], посттравматического стрессового расстройства, шизо-

Elena N. Efanova, Yuriy E. Rusak, Alena V. Gorshkova, Ekaterina A. Vasilyeva

Surgut State University, Surgut, Russian Federation

Trichotillomania and Trichobezoar in Teenager: a Clinical Case

Background. Trichotillomania is one of the topical problems in dermatovenerology. Annually the number of people who visit dermatologists with hair loss problem is increasing and makes up to 8–10% in structure of dermatologic illnesses. **Clinical Case Description.** There are patients with primary psychiatric disorders in practice of dermatologist. This disorders are accompanied by self-injurious behavior and secondary skin changes and/or its appendages. We are performing clinical survey of trichotillomania of hairy part of the head, onychophagy, trichophagy with following developing of trichobezoar in teenage girl. To treat this girl we have carried out surgical operation. Later we have performed complex drug and non-drug treatment under control of pediatric psychiatrist, psychotherapist and dermatologist. The prognosis and perspectives of pathologic process development have been estimated. Possible etiology, clinical signs and dermatological aspects of diagnosis and treatment of disease were discussed. **Conclusion.** This clinical case has to draw attention of dermatovenerologists, paediatricians, psychiatrists to the problem of factitial dermatitis.

Key words: clinical case, trichotillomania, onychophagy, trichophagy, trichobezoar, impulse control disorder, psychiatric disorders, hairy part of the head, nail plates.

(For citation: Efanova Elena N., Rusak Yuriy E., Gorshkova Alena V., Vasilyeva Ekaterina A. Trichotillomania and Trichobezoar in Teenager: a Clinical Case. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2019; 18 (2): 134–137. doi: 10.15690/vsp.v18i2.2016)

френии, органических заболеваний головного мозга, врожденных аномалий развития (олигофрении, задержки психического развития) [2], но может выступать и как самостоятельное системное психоневрологическое расстройство [1, 2, 7]. Значительная часть пациентов с трихотилломанией первично обращается к дерматологу, отрицая аутоэкстракцию волос и желая выявить другие заболевания волос. Несмотря на наличие типичных дерматологических признаков, диагностика трихотилломании на дерматологическом приеме представляет определенные трудности. Известно, что примерно в 50% подобных случаев первоначально выставляется диагноз очаговой алопеции [4, 5]. Конечно, верифицировать окончательный диагноз и назначить лечение должен врач-психиатр. Задача дерматолога заключается в раннем выявлении самоиндуцированных дерматозов и своевременном направлении пациента к профильному специалисту [6, 7].

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

Пациентка Ю., возраст 14 лет, обратилась на прием к дерматовенерологу по настоянию и в сопровождении матери. Считает себя больной около одного года, когда впервые появились очаги поредения волос на волосистой части головы. Сама пациентка начало заболевания связывает с погрешностями в диете. Исключила из рациона питания мясные и рыбные продукты, а также яйца. Факты выдергивания волос из собственного тела отрицает. Привычкой выдергивания волос у других людей, домашних животных, игрушек, со слов пациентки и ее матери, не страдает. Отмечает привычку обкусывания ногтей в стрессовых ситуациях. В ноябре 2017 г. в возрасте 13 лет пациентка обращалась к дерматовенерологу частной клиники, где было назначено амбулаторное лечение (спрей и шампунь на основе 2% миноксидила, дарсонваль местно) с временным положительным эффектом. Самолечение отрицает.

Анамнез жизни: родилась в срок, без патологии. На диспансерном учете у других специалистов не состоит. Прививки по возрасту. Наследственность по заболеваниям кожи не отягощена. Аллергические реакции на лекарственные препараты в прошлом отрицает. С рождения проживает в регионе, по климатическим условиям приближенном к районам Крайнего Севера.

Физикальная диагностика

Общее состояние удовлетворительное. Положение активное. Эмоционально лабильна, на вопросы отвечает неохотно. Со стороны внутренних органов без патологии. Пациентка камуфлирует кожный процесс длинными прядями собственных волос с теменной области. Патологический кожный процесс носит ограниченный характер. Локализуется на коже волосистой части головы в левой теменной области с переходом на затылочную зону, а также в правой височной области. Представлен очагом облысения до 15 см в диаметре неправильной округлой формы, в центре очага отмечается участок отросших волос разной длины, овальной формы до 3 см (рис. 1). Справа в височной области с переходом на теменную зону — очаг поредения волос овальной формы до 10 см в диаметре, в очаге отмечается рост пушковых волос (рис. 2).

Кожа волосистой части головы в очагах без патологических изменений, шелушения; признаков воспаления не наблюдается. Зона расшатанных волос по периферии очагов поражения не определяется. Дерматоскопически

Рис. 1. Пациентка Ю., возраст 14 лет: патологический кожный процесс в теменной области
Fig. 1. Girl Yu., 14 years old. Pathological skin process in the parietal area



Примечание. На коже волосистой части головы слева в теменной области с переходом на затылочную отмечается очаг алопеции овальной формы до 15,0 см в диаметре, в центре очага — участок отросших волос до 3,0 см овальной формы.
Note. On the skin of left hairy part of the head in parietal region with part of occipital region there is alopecia region of oval form up to 15 cm. In the center there is a hairy oval region with diameter of 3 cm.

Рис. 2. Пациентка Ю., возраст 14 лет: патологический кожный процесс в височной области
Fig. 2. Girl Yu., 14 years old. Pathological skin process in the visceral area



Примечание. На коже волосистой части головы справа в височной области с переходом на теменную отмечается очаг поредения волос овальной формы до 10,0 см в диаметре, в очаге — рост пушковых волос.
Note. On the skin of right hairy part of the head in temporal region with part of parietal region there is hair thinning region of oval form up to 15 cm. In this region there is growth of vellus hair.

волосынные луковички визуализируются, устья волосяных фолликулов четко обозначены. Трихоскопически определялись следующие признаки: волосы, обломанные на разной длине, короткие волосы с явлениями трихоптилоза (кисточкообразного расщепления кончиков длинных волос), неравномерно перекрученные волосы, наличие коротких пушковых волос. Свечения в лучах лампы Вуда нет. Брови, ресницы, волосы в области лобка, подмышечных впадин, пушковые волосы сохранены, без патологических изменений. Ногтевые пластины пальцев кистей короткие, с неровными краями. Отмечается расслоение отдельных ногтевых пластин, легкая отечность и гиперемия околоногтевых валиков. Других высыпаний на коже и видимых слизистых оболочках нет. Дермографизм смешанный. Регионарные лимфатические узлы не увеличены.

Предварительный диагноз

На основании жалоб, анамнеза, клинических проявлений предположен диагноз: «Трихотилломания? Онихофагия?»

Динамика и исходы

На момент обращения к дерматовенерологу в клиническом анализе крови, биохимическом анализе крови показатели находились в пределах нормы. Антитела к описторхам и лямблиям не обнаружены. При микроскопическом исследовании волос с волосистой части головы и ногтевых пластин дерматомицетов не обнаружено.

Пациентка направлена на консультации к педиатру, психиатру, психотерапевту. Сведения о посещении выше-

указанных специалистов и результатах обследований отсутствуют, т.к. в назначенную дату девочка на осмотр не явилась.

Спустя 1 мес пациентка в экстренном порядке была госпитализирована в детское хирургическое отделение городской клинической больницы с жалобами на приступообразную ноющую боль в животе, усиливающуюся после приема пищи. Подобные жалобы беспокоили ее около 2 нед, купировались приемом спазмолитиков и анальгетиков. Ухудшение состояния с нарастанием интенсивности боли наблюдалось в течение 2 сут. При поступлении состояние средней степени тяжести за счет болевого синдрома и диспепсии. Гипертермии нет. По внутренним органам и системам без особенностей. Живот не вздут, болезненный в эпигастрии, мягкий, участвует в акте дыхания.

Выполнена фиброгастродуоденоскопия. Заключение: «Трихобезоар желудка, язва желудка». Предпринята безуспешная попытка удаления инородного тела эндоскопически. В плановом порядке под общим обезболиванием выполнено оперативное вмешательство: верхнесрединная лапаротомия, гастротомия, удаление инородного тела желудка (трихобезоар). Послеоперационный период протекал без осложнений.

После выписки из детского хирургического отделения находилась под наблюдением врача-дерматовенеролога, детского психиатра и психотерапевта с диагнозом: «F63.3. Трихотилломания. F98.8. Онихофагия». Получала

курс медикаментозной терапии (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и антидепрессанты из группы трициклических соединений), когнитивную и поведенческую терапию в детском поликлиническом отделении психоневрологической больницы. Врачей посещала нерегулярно, приверженность лечению была низкой. В настоящее время наблюдение за пациенткой продолжается.

Прогноз

В целом прогноз можно охарактеризовать как неоднозначный, учитывая нерегулярное посещение пациенткой врачей психоневрологической службы и низкую приверженность лечению. Залогом успешной терапии является желание пациента излечиться. Психологические особенности подросткового возраста, отрицание, неприятие авторитетов создают дополнительные сложности в общении с пациентами и достижении комплаенса в лечении. При неэффективности амбулаторного лечения и продолжении самоповреждающих действий целесообразно рассмотреть возможность госпитализации пациентки в профильное психоневрологическое отделение. Трихотилломания, онихофагия и трихофагия не представляют угрозы для жизни и здоровья в целом. Однако проглатывание волос чревато повторными эпизодами гастроинтестинальных расстройств. Немаловажное значение имеют также коморбидные психические состояния пациента, своевременная и комплексная терапия.

Временная шкала



ОБСУЖДЕНИЕ

Проблема трихотилломании и онихофагии встречается чаще, нежели подозревается или диагностируется [2, 5, 8]. При этом разработаны диагностические критерии трихотилломании (участки поредения волос различных форм и размеров с локализацией на волосяной части головы, бровях, ресницах, лобке; кожа в местах облысения нормальная или грубая на ощупь; устья волосяных фолликулов четко обозначены; волосы разной длины; отсутствие шелушения; отрицательный тест выдергивания волос по краю очагов облысения) [2], используются вспомогательные клинические методы обследования (дерматоскопия и трихоскопия) [2, 4, 5]. Однако недостаточный врачебный опыт может приводить к диагностическим ошибкам, несвоевременному распознаванию заболевания. При верной диагностике весьма деликатным моментом является убеждение пациента в необходимости консультации психиатра. Дерматологу необходимо соблюдать тактичность в общении с пациентом, уметь выстроить доверительные отношения и в то же

время не идти на поводу у больного. Положительным моментом могло бы явиться обучение врача навыкам общения с подобной группой пациентов, к примеру в рамках цикла повышения квалификации. Немаловажным фактом является комплаентность пациента, его личное желание лечиться, поскольку большая часть пациентов отрицает факты самоповреждения, тщательно скрывает их и не соглашается с диагнозом трихотилломании [2, 4].

В представленном клиническом случае обращает на себя внимание позднее обращение пациентки за медицинской помощью (с момента дебюта заболевания прошло около 1 года). При раннем диагностировании трихотилломании и своевременном лечении, вероятно, удалось бы избежать формирования трихобезоара и оперативного удаления инородного тела желудка. Учитывая этиопатогенез заболевания [1, 2, 5], не исключено наличие коморбидной связи с нарушениями импульс-контроля, тревожными и аффективными нарушениями, шизофренией. Кроме того, в формировании трихотилломании имеют значение различные расстройства личности и психологические травмы

[5]. Для благоприятного исхода в данном случае необходима заинтересованность в терапии членов семьи пациентки, т. к. глубинные причины заболевания могут заключаться в дисгармоничных внутрисемейных отношениях [2].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Описанное наблюдение иллюстрирует сложность ведения пациентов детского возраста с трихотилломанией. При внимательном сборе жалоб и анамнеза, кропотливом клиническом осмотре диагноз трихотилломании не представляет особых сложностей. Дерматовенерологам следует проявлять настороженность в отношении раннего выявления трихотилломании при первичном обращении пациентов. Проблема патологического выдергивания волос может усугубляться наличием у пациентов еще и трихофагии с формированием трихобезоара. Раннее выявление и терапия подобных заболеваний позволяют избежать комплекса гастроинтестинальных расстройств, грозных осложнений (желудочного кровотечения, непроходимости, прободения). Терапию трихотилломании и онихофагии необходимо проводить в тесном сотрудничестве дерматовенерологов и психиатров, при этом ведущая роль психиатрической службы несомненна.

Информированное согласие

От матери пациентки получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию описа-

ния клинического случая, изображений ребенка в медицинском журнале, включая его электронную версию (дата подписания 01.11.2018 г.).

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

Е. Н. Ефанова

<http://orcid.org/0000-0003-1355-3125>

Ю. Э. Русак

<http://orcid.org/0000-0002-5145-3996>

А. В. Горшкова

<http://orcid.org/0000-0003-3220-1889>

Е. А. Васильева

<http://orcid.org/0000-0001-6836-7499>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Елькин В.Д., Митрюковский Л.С., Седова Т.Г. *Избранная дерматология. Редкие дерматозы и дерматологические синдромы: ил. справ. по диагностике и лечению дерматозов.* — Изд. 2-е, испр. и доп. — Пермь: Звезда; 2004. [El'kin VD, Mityukovskij LS, Sedova TG. *Izbrannaya dermatologiya. Redkie dermatozy i dermatologicheskie sindromy: il. sprav. po diagnostike i lecheniyu dermatozov.* 2th ed. revised and updated. Permian: Zvezda; 2004. (In Russ).]
2. Альбанова В.И. Трихотилломания // *Российский журнал кожных и венерических болезней.* — 2013. — № 5. — С. 50–54. [Albanova VI. *Trichotillomania. Russian journal of skin and venereal diseases.* 2013;(5):50–54. (In Russ).]
3. *Детская дерматовенерология: учеб. для студентов учреждений высш. мед. проф. образования.* / Под ред. И.А. Горланова. — М.: Издательский центр «ГЭОТАР»; 2017. — 512 с. [Detskaya dermatovenerologiya: ucheb. dlya studentov uchrezhdenij vyssh. med. prof. obrazovaniya. Ed by IA. Gorlanova. Moscow: Izdatel'skij centr «GEOTAR»; 2017. 512 p. (In Russ).]
4. Львов А.Н. *Дерматозы, коморбидные с психическими расстройствами: классификация, клиника, терапия и профилактика: Дис. ... докт. мед. наук.* — Москва; 2006. — 174 с. [L'vov AN. *Dermatozy, komorbidnye s psihicheskimi rasstrojstvami: klassifikaciya, klinika, terapiyaiprofilaktika.* [dissertation] Moscow; 2006. 174 p. (In Russ).] Доступно по <https://search.rsl.ru/ru/record/01004302903>. Ссылка активна на 12.01.2019.

5. Смулевич А.Б., Львов А.Н., Иванов О.Л. *Патомии: психопатология аутоагрессии в дерматологической практике.* — М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство»; 2012. — 160 с. [Smulevich AB, L'vov AN, Ivanov OL. *Patomii: psihopatologiya autoagressii v dermatologicheskoy praktike.* Moscow: OOO «Izdatel'stvo «Medicinskoe informacionnoe agentstvo»; 2012. 160 p. (In Russ).]
6. Костырева (Игнатенко) И.Е., Кунгуров Н.В., Зильберберг Н.В., и др. *Алгоритм ведения пациентов при подозрении на аутодеструктивные заболевания кожи.* — Екатеринбург; 2013. — 44 с. [Kostyreva (Ignatenko) IE, Kungurov NV, Zil'berberg NV, et al. *Algoritm vedeniya pacientov pri podozrenii na autodestruktivnye zabolevaniya kozhi.* Yekaterinburg; 2013. 44 p. (In Russ).]
7. old.medach.pro. *Трихотилломания: психодерматологические аспекты* [интернет]. [old.medach.pro. *Trihotillomaniya: psihodermatologicheskie aspekty* [internet]; 2018. (In Russ).] Доступно по: <http://medach.pro/post/859>. Ссылка активна на 09.02.2019.
8. Щербак В.А., Гаймоленко С.Г., Черданцева В.Г. Два случая трихобезоаров у девочек // *Вопросы современной педиатрии.* — 2016. — Т. 15. — № 3. — С. 311–314. [Shcherbak VA, Gamolenko SG, Cherdantseva VG. Two cases of hair balls in girls. *Current Pediatrics.* 2016;15(3): 311–314. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v15i3.1570.

DOI: 10.15690/vsp.v18i2.2017

Е.С. Михайлин^{1, 2}, Л.А. Иванова^{1, 2}, М.М. Шило²¹ Родильный дом № 10, Санкт-Петербург, Российская Федерация² Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Первичная диагностика синдрома Марфана у беременной в возрасте 16 лет: клинический случай

Контактная информация:

Михайлин Евгений Сергеевич, кандидат медицинских наук, руководитель Центра по ведению беременности и родов у несовершеннолетних «Маленькая мама» Родильного дома № 10; ассистент кафедры акушерства и гинекологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова

Адрес: 198259, Санкт-Петербург, ул. Тамбасова, д. 21, тел.: +7 (812) 660-10-10, e-mail: mihailin@mail.ru

Статья поступила: 20.03.2019 г., принята к печати: 26.04.2019 г.

Обоснование. Синдром Марфана — аутосомно-доминантное наследственное заболевание соединительной ткани с вовлечением сердечно-сосудистой и костно-мышечной систем, а также органа зрения. Беременность у пациенток с синдромом Марфана отличается высоким риском осложнений у матери и плода, поэтому заслуживает особого внимания со стороны клиницистов. **Описание клинического случая.** Пациентка М., 16 лет, обратилась в акушерский стационар при сроке беременности 19/20 нед. В анамнезе — расширение аорты на уровне синусов Вальсальвы, субаортальный стеноз, пролапс митрального клапана 2-й ст., митральная недостаточность 2-й ст., пролапс трикуспидального клапана 1-й ст. Рост пациентки 179 см, вес 60 кг. В медицинской документации имеются указания на диагностированные в разные годы подвывих хрусталика, сколиоз, воронкообразную грудную клетку, плоскостопие, «скученность» зубов. Учитывая сочетание вышеуказанных симптомов, был заподозрен диагноз синдрома Марфана. Проводилась терапия, направленная на улучшение маточно-плацентарного кровотока (выявлен синдром задержки роста плода); при сроке беременности 28 нед, учитывая наличие истмико-цервикальной недостаточности, был установлен акушерский пессарий. Получала бета1-адреноблокатор. Роды через естественные родовые пути в 37 нед и 3 дня. Родилась живая девочка, масса 2230 г, рост 43 см, по шкале APGAR 7/8 баллов. **Заключение.** Пациентка с раннего детства наблюдалась у кардиолога, ортопеда, офтальмолога и стоматолога с различными симптомокомплексами. Установить верный диагноз удалось только в 16 лет в результате обследования во время незапланированной беременности. Клиницистам следует помнить, что сочетание поражения сердечно-сосудистой системы, подвывиха хрусталика и ортопедических проблем у высоких худых пациентов может указывать на наличие у них синдрома Марфана.

Ключевые слова: беременность, подросток, синдром Марфана, дисплазия соединительной ткани, расслоение аорты, лечение, клинический случай.

(Для цитирования: Михайлин Е. С., Иванова Л. А., Шило М. М. Первичная диагностика синдрома Марфана у беременной в возрасте 16 лет: клинический случай. Вопросы современной педиатрии. 2019; 18 (2): 138–141. doi: 10.15690/vsp.v18i2.2017)

138

Evgeniy S. Mikhaylin^{1, 2}, Lada A. Ivanova^{1, 2}, Mariya M. Shilo²¹ Maternity Hospital № 10, Saint Petersburg, Russian Federation² Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

Primary Diagnosis of Marfan Syndrome in Pregnant 16 Years Old Girl: a Clinical Case

Background. Marfan syndrome is autosomal dominant hereditary disease of connective tissue with involvement of cardiovascular and musculoskeletal systems and eyes. Pregnancy in patients with Marfan syndrome differs with high risk of complications in mother and fetus, therefore it merits special attention from clinicians. **Clinical Case Description.** Patient M., 16 years old applied to the maternity obstetric service at gestational age 19/20 weeks. From anamnesis: aortic dilatation at sinuses of Valsalva, subaortic stenosis, mitral valve prolapse stage II, mitral valve insufficiency stage II, tricuspid valve prolapse stage I. Patient height was 179 cm and weight was 60 kg. There is data in medical records on diagnosed lens subluxation, scoliosis, funnel chest, flat feet, dental crowding in different years. Considering all the mentioned symptoms we have thought of Marfan syndrome diagnosis. We have performed therapy for enhancement of uteroplacental blood flow (intrauterine growth restriction was revealed). The vaginal pessary has been implanted at 28th week of gestation due to cervical insufficiency. The patient received beta1-blocker. Vaginal delivery at 37 weeks 3 days. The girl was born, body weight was 2230 g and height was 43 cm, 7/8 on APGAR scale. **Conclusion.** The patient was followed up by a cardiologist, orthopaedist, ophthalmologist and dentist with different symptom complexes from an early age. Though it was possible to determine correct diagnosis only at the age of 16 years during the examination due to unintended pregnancy. All clinicians have to remember that combination of cardiovascular system damages, lens subluxation and orthopaedic problems in tall and thin patients can be indicative of Marfan syndrome.

Key words: pregnancy, adolescent, Marfan syndrome, connective tissue dysplasia, aortic dissection, treatment, clinical case.

(For citation: Mikhaylin Evgeniy S., Ivanova Lada A., Shilo Mariya M. Primary Diagnosis of Marfan Syndrome in Pregnant 16 Years Old Girl: a Clinical Case. Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2019; 18 (2): 138–141. doi: 10.15690/vsp.v18i2.2017)

ОБОСНОВАНИЕ

Синдром Марфана — аутосомно-доминантное наследственное заболевание соединительной ткани с вовлечением сердечно-сосудистой и костно-мышечной системы, а также органа зрения. Заболевание встречается довольно редко (1 на 10 000–20 000 всего населения) [1], поэтому клиницисты, как правило, не обладают достаточным опытом в диагностике заболевания и ведении пациентов с синдромом Марфана. Беременность у пациенток с синдромом Марфана отличается высоким риском осложнений у матери и плода, поэтому заслуживает особого внимания со стороны клиницистов [1, 2]. Наиболее серьезным осложнением у пациентов с синдромом Марфана является расслоение аорты, риск которого существенно возрастает во время беременности и в послеродовой период, что связано с гемодинамическим (увеличением объема циркулирующей крови) и гормональным воздействием на стенки патологически измененных сосудов [3]. Беременность у женщин с синдромом Марфана связана с высокой частотой (до 40%) акушерских осложнений, таких как преждевременные роды, в основном из-за преждевременного излития околоплодных вод, задержка внутриутробного развития плода и высокий риск перинатальной смерти [4, 5]. Учитывая редкость данного заболевания, педиатры и терапевты могут испытывать трудности в установлении правильного диагноза. Синдром Марфана часто рассматривается в виде изолированных симптомокомплексов поражения различных органов и систем.

В связи с вышеизложенным, наше наблюдение пациентки, у которой правильный диагноз был установлен впервые только во время незапланированной беременности в возрасте 16 лет, представляет определенный интерес.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

Пациентка М., 16 лет, обратилась в центр по ведению беременности и родов у несовершеннолетних на базе СПб ГБУЗ «Родильный дом № 10» в октябре 2017 г. при сроке беременности 19/20 нед. Со слов матери пациентки, в анамнезе — острые респираторные инфекции, детские инфекции (краснуха, ветряная оспа); с детского возраста — повышение артериального давления (АД) до 140/90 мм рт. ст. С детства состоит на диспансерном учете у кардиолога в связи с шумами в сердце; в настоящее время — расширение аорты на уровне синусов Вальсальвы, субаортальный стеноз, пролапс митрального клапана 2-й степени, митральная недостаточность 2-й ст., пролапс трикуспидального клапана 1-й ст. Наследственность отягощена по сердечно-сосудистым заболеваниям: со слов матери, у сестры-близнеца пациентки была внезапная сердечная смерть в возрасте 2 мес. Менструации с 12 лет, по 5 сут через 28 дней, регулярные, умеренные, безболезненные. Половая жизнь с 15 лет. Гинекологические заболевания отрицает. Настоящая беременность первая.

Физикальная диагностика

Рост пациентки 179 см, вес 60 кг. По данным медицинской документации, врачами-специалистами (окули-

стом, ортопедом, стоматологом) были выявлены подвывих хрусталика, сколиоз, воронкообразная грудная клетка, плоскостопие, «скученность» зубов.

Предварительный диагноз

Анализ медицинской документации и первичный осмотр пациентки указали на наличие явной дисплазии соединительной ткани. Установлен диагноз: «Синдром дисплазии соединительной ткани. Синдром Марфана (?)».

Для подтверждения диагноза пациентка была направлена в медико-генетический центр. Заключение врача-генетика: «Дисплазия соединительной ткани (форма уточняется), беременная находится в группе риска по расслоению аорты, спонтанному пневмотораксу, эктазии твердой оболочки люмбосакрального отдела спинного мозга, вывиху хрусталиков в течение жизни». Генетический анализ не проводился. Заключение кардиолога: «Гипертрофическая кардиомиопатия, субаортальный стеноз (?), пролапс митрального клапана 2-й ст., митральная недостаточность 2-й ст., дисплазия соединительной ткани, синдром Марфана (?)».

Динамика и исходы

В ноябре 2017 г. беременная госпитализирована в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» (Санкт-Петербург), где была дообследована (эхокардиография, холтеровское мониторирование; консультирована генетиком, кардиологом, эндокринологом, окулистом). Клинический диагноз: «Беременность 25 нед и 1 день. Синдром соединительнотканной дисплазии. Синдром Марфана: аневризма корня аорты. Пролапс митрального клапана 2-й ст. Митральная недостаточность 2-й ст. Подвывих хрусталика. Диффузный нетоксический зуб, эутиреоз. Дефицит массы тела. Сколиоз. Юная первородящая».

Учитывая тяжесть сердечно-сосудистой патологии, с законным представителем (матерью) пациентки проведена беседа о возможных последствиях для здоровья пациентки вплоть до летального исхода в случае пролонгирования беременности. Законный представитель был ознакомлен с решением консилиума, предложено досрочное родоразрешение в интересах беременной. Законный представитель совместно с пациенткой категорически отказались, о чем подписан информированный отказ от медицинского вмешательства. Учитывая отказ от прерывания беременности, беременность была пролонгирована. Пациентку выписали в удовлетворительном состоянии с беременностью 26 нед и 2 дня. Была рекомендована лекарственная терапия: йодид калия по 200 мкг/сут, метопролол по 37,5 мг 1 раз/сут под контролем АД, частоты сердечных сокращений (ЧСС); фолиевая кислота по 800 мкг/сут, кальций по 1000 мг/сут, колекальциферол по 5 капель/сут.

Пациентка продолжила наблюдение в Центре по ведению беременности и родов у несовершеннолетних на базе СПб ГБУЗ «Родильный дом № 10». Проводилась терапия (эноксапарин натрия по 0,4 мл подкожно), направленная на улучшение маточно-плацентарного кровотока (выявлен синдром задержки роста плода); при сроке беременности 28 нед, учитывая наличие истмико-цервикальной недостаточности, был установлен акушерский пессарий.

В феврале 2018 г. беременная была повторно госпитализирована в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова». На электрокардиограмме — синусовая тахикардия с ЧСС 111 уд./мин, изменения реполяризации в виде отрицательного зубца Т в отведениях от нижней стенки с захватом боковой стенки левого желудочка. По данным суточного мониторирования, электрокардиограмма на фоне приема метопролола в пределах возрастной нормы, циркадный индекс ЧСС в пределах нормы, субмаксимальная ЧСС в течение суток не достигнута.

В марте 2018 г. при сроке 37 нед и 3 дня было выполнено родовозбуждение с амниотомией. Роды велись на фоне длительной перидуральной анестезии. Родилась живая девочка массой 2230 г, ростом 43 см, оценка по шкале APGAR 7/8 баллов. Признаков дисплазии соединительной ткани у ребенка не выявлено, генетическое обследование рекомендовано провести амбулаторно как матери, так и ребенку. Продолжительность родов составила 6 ч 15 мин. Пациентка выписана домой с ребенком в удовлетворительном состоянии на 9-е сут.

Рекомендации

Рекомендованы наблюдение кардиолога по месту жительства, контрольная эхокардиография каждые 6 мес.

ОБСУЖДЕНИЕ

При синдроме Марфана беременность представляет собой определенную опасность из-за 50% риска наследования этого заболевания, а также вследствие увеличения риска расслоения аорты и септического эндокардита, особенно в 3-м триместре и в раннем послеродовом периоде, в связи с чем репродуктивные возможности пациенток часто ограничены единственными родами, а последующие беременности представляют для них высокий риск и потому противопоказаны [2]. Дети, рожденные пациентками с синдромом Марфана, нуждаются в диспансерном наблюдении кардиолога (с плановой эхокардиографией каждые полгода), ортопеда, окулиста [2].

Расслоению аорты способствуют возрастание объема циркулирующей крови и аорто-кавальная компрессия на фоне гормональных изменений [6, 7]. Профилактическое протезирование корня аорты является дополнительным фактором риска [7]. Диссекция В-типа чаще встречается у женщин с минимальной степенью дилатации аорты [8, 9]. При выявлении дилатации аорты наиболее предпочтительно родоразрешить пациентку путем кесарева сечения [5, 10], которое, однако, часто сопряжено с высоким риском повреждения сосудов и массивным кровотечением, плохим заживлением ран и формированием неполноценного рубца [11]. Поэтому сроки и способ родоразрешения остаются до настоящего времени дискуссионными [11].

Помимо развития серьезных сердечно-сосудистых осложнений во время беременности и родов, у паци-

енток с синдромом Марфана отмечены такие акушерские осложнения, как истмико-цервикальная недостаточность, хроническая плацентарная недостаточность, преждевременные роды, преждевременное излитие околоплодных вод, послеродовые кровотечения, выворот матки [12–14]. Знание этих особенностей течения беременности и родов в ряде случаев может способствовать ранней диагностике и возможной коррекции осложнений на начальном этапе [12–14].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синдром Марфана представляет собой редкое заболевание, таящее в себе множество опасностей. В представленном клиническом наблюдении, несмотря на то, что пациентка с раннего детства наблюдалась у кардиолога, ортопеда, офтальмолога, стоматолога с разными симптомокомплексами, установить верный диагноз и назначить соответствующую терапию ей удалось только в результате обследования во время незапланированной беременности в возрасте 16 лет. Несвоевременность постановки правильного диагноза увеличила риски развития серьезной сердечно-сосудистой патологии.

Клиницистам следует помнить, что сочетание поражения сердечно-сосудистой системы, подвывиха хрусталика и ортопедических проблем у высоких худых пациентов может указывать на наличие у них синдрома Марфана. Учитывая высокую частоту наследования, новорожденные от матерей с синдромом Марфана нуждаются в дополнительном обследовании для исключения диагноза.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От пациентки и ее законного представителя получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию клинического случая (дата подписания 15.03.2019 г.).

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

Е. С. Михайлин

<https://orcid.org/0000-0001-5965-3020>

Л. А. Иванова

<https://orcid.org/0000-0002-3391-6694>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Доброхотова Ю.Э., Боровкова Е.И. Прегавидарная подготовка и ведение беременности у пациенток с дисплазией соединительной ткани // *Гинекология*. — 2017. — Т. 19. — № 5. — С. 44–49. [Dobrokhotova YuE, Borovkova EI. Pregravid preparation and management of pregnancy in patients with connective tissue dysplasia. *Ginekologiya*. 2017;19(5):44–49. (In Russ).]
2. Зильбер А.П., Шифман Е.М., Егорова И.М., и др. Синдром Марфана и беременность: аспекты интенсивной терапии, анестезии и реанимации // *Вестник интенсивной терапии*. — 1999. — № 2. — С. 19–22. [Zil'ber AP, Shifman EM, Egorova IM, et al. Marfan syndrome and pregnancy: aspects of intensive care, anesthesia and resuscitation. *Vestnik intensivnoy terapii*. 1999;2:19–22. (In Russ).]
3. Радецкая Л.С., Макацария А.Д. Ведение беременности и родов у пациенток с мезенхимальными дисплазиями (синдромом Марфана, Элерса–Данло, врожденной геморрагической телеангиоэктазией) // *Акушерство, гинекология и репродукция*. — 2016. — № 10. — С. 100–110. [Radetskaya LS, Makatsariya AD. Marfan syndrome, Ehlers–Danlos syndrome, congenital hemorrhagic telangiectasia. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduktsiya*. 2016;10(1):100–110. (In Russ).]
4. Hassan N, Patenaude V, Oddy L, Abenhaim HA. Pregnancy outcomes in Marfan syndrome: a retrospective cohort study. *Am J Perinatol*. 2015;32(2):123–130. doi: 10.1055/s-0034-1376179.
5. Meijboom LJ, Drenthen W, Pieper PG, et al. Obstetric complications at Marfan's syndrome. *Int J Cardiol*. 2006;110(1):53–59. doi: 10.1016/j.ijcard.2005.07.017.
6. Meijboom LJ, Vos FE, Timmermans J, et al. Pregnancy and aortic root growth in the Marfan syndrome: a prospective study. *Eur Heart J*. 2005;26(9):914–920. doi: 10.1093/eurheartj/ehi103.
7. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases. *Eur Heart J*. 2014;35(41):2873–2926. doi: 10.1093/eurheartj/ehu281.
8. Keane MG, Pyeritz RE. Medical management of Marfan syndrome. *Circulation*. 2008;117(21):2802–2813. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.693523.
9. Репина М.А., Кузьмина-Крутецкая С.Р. Синдром Марфана и беременность // *Журнал акушерства и женских болезней*. — 2011. — Т. 60. — № 6. — С. 3–12. [Repina MA, Kuz'mina-Krutetskaya SR. Marfan syndrome and pregnancy. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney*. 2011;60(6):3–12. (In Russ).]
10. Houston L, Tuuli M, Macones G. Marfan syndrome and aortic dissection in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2011;117(4):956–960. doi: 10.1097/AOG.0b013e3182107310.
11. Радецкая Л.С., Макацария А.Д. Предоперационная подготовка и тактика ведения пациенток с врожденными заболеваниями соединительной ткани после кесарева сечения // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. — 2016. — Т. 15. — № 6. — С. 73–77. [Radetskaya LS, Makatsariya AD. Preoperative preparation and management tactics for patients with congenital connective tissue diseases after cesarean section. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2016;15(6):73–77. (In Russ).]
12. Allyn J, Guglielminotti J, Omnes S, et al. Marfan's syndrome during pregnancy: anesthetic management of delivery in 16 consecutive patients. *Anesth Analg*. 2013;116(2):392–398. doi: 10.1213/ANE.0b013e3182768f78.
13. Curry RA, Gelson E, Swan L, et al. Marfan syndrome and pregnancy: maternal and neonatal outcomes. *BJOG*. 2014;121(5):610–617. doi: 10.1111/1471-0528.12515.
14. Rahman J, Rahman FZ, Rahman W, et al. Obstetric and gynecologic complications in women with Marfan syndrome. *J Reprod Med*. 2003;48:723–728.



Сохраним здоровье детей – сохраним Россию!

Региональные мероприятия под эгидой Союза педиатров России в 2019 г.

Мероприятие	Дата проведения	Основные организаторы	Место проведения	Контакты организаторов
Школа педиатра: Орфанные заболевания	28 февраля	НП «ОРМИЗ» совместно с региональным отделением общественной организации «Союз педиатров России»	Красноярск	Хомич Анна: info@ormiz.ru
XII Российская научно-практическая конференция с международным участием «Воронцовские чтения. Санкт-Петербург – 2019». Посвящается памяти проф. И.М. Воронцова	1–2 марта	Санкт-Петербургское региональное отделение общественной организации «Союз педиатров России» при поддержке Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга, Комитета по здравоохранению Ленинградской области	Санкт-Петербург	Булатова Елена Марковна: bulatova2008@gmail.com Шабалов Александр Михайлович: aleks-shabalov2007@yandex.ru
Школа педиатра: Орфанные заболевания	5 марта	НП «ОРМИЗ» совместно с региональным отделением общественной организации «Союз педиатров России»	Уфа	Хомич Анна: info@ormiz.ru
Конференция «Сохранение и укрепление здоровья детей», Улан-Удэ	14 марта	Министерство здравоохранения Республики Бурятия ФГБОУ ВПО «Бурятский государственный университет», региональное отделение Союза педиатров России	Улан-Удэ	Гомбоева Наталья Батовна: natalyagom@yandex.ru
Школа педиатра: Орфанные заболевания	29 марта	НП «ОРМИЗ» совместно с региональным отделением общественной организации «Союз педиатров России»	Сыктывкар	Хомич Анна: info@ormiz.ru
Научно-практическая конференция «Актуальные вопросы педиатрии»	28–29 марта	Министерство здравоохранения Республики Коми, ФГБОУ ВО «Сыктывкарский государственный университет имени Питирима Сорокина», региональное отделение общественной организации «Союз педиатров России» в Республике Коми	Сыктывкар	Кораблёва Наталья Николаевна: kemcard@yandex.ru
Республиканская образовательная и научно-практическая конференция «Приоритетные направления в сохранении и укреплении здоровья детей Республики Башкортостан в десятилетии детства 2018–2027гг.», посвященная 100-летию образования Республики Башкортостан	3 апреля	Союз педиатров России, Министерство здравоохранения Республики Башкортостан, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, региональная общественная организация по развитию педиатрии в Республике Башкортостан «Республиканское общество педиатров Башкортостана»	Уфа	Яковлева Людмила Викторовна: fock20051@mail.ru
Конференция «Актуальные вопросы педиатрии и неонатологии»	6 апреля	Департамент здравоохранения Приморского края, Институт педиатрии ФГБОУ ВО «ТГМУ» Минздрава России, Приморское отделение Союза педиатров России, Российская академия педиатрии, КГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» г. Хабаровска	Владивосток	Шуматова Татьяна Александровна: shumatov@mail.ru
Конференция «Питание и здоровье детей»	Апрель	Министерство здравоохранения Республики Бурятия, Министерство образования и науки Республики Бурятия, ФГБОУ ВПО «Бурятский государственный университет», региональное отделение Союза педиатров России	Улан-Удэ	Жданова Лариса Владимировна: l.zhdanova@mail.ru Гомбоева Наталья Батовна: natalyagom@yandex.ru
XIII Российский форум с международным участием «Здоровье детей: профилактика и терапия социально значимых заболеваний»	19–20 апреля	Санкт-Петербургское региональное отделение общественной организации «Союз педиатров России»	Санкт-Петербург	Булатова Елена Марковна: bulatova2008@gmail.com Шабалов Александр Михайлович: aleks-shabalov2007@yandex.ru
Всероссийская конференция с международным участием «Вакцинопрофилактика актуальных инфекций у детей»	24–25 апреля	ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», Иркутское региональное отделение общественной организации «Союз педиатров России»	Иркутск	Петрова Алла Германовна: rudial75@gmail.com

IV Российский форум с международным участием «Современная педиатрия. Санкт-Петербург – Белые ночи-2019»	21–22 июня	Санкт-Петербургское региональное отделение общественной организации «Союз педиатров России» при поддержке полномочного представителя Президента Российской Федерации в Северо-Западном федеральном округе, Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга, Комитета по здравоохранению Ленинградской области; ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава РФ	Санкт-Петербург	Булатова Елена Марковна: bulatova2008@gmail.com Шабалов Александр Михайлович: aleks-shabalov2007@yandex.ru
Всероссийская научно-практическая конференция «Фармакотерапия и диетология в педиатрии» и Четвертый конгресс педиатров Урала с международным участием	23–24 сентября	Министерство здравоохранения Свердловской области, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Свердловское отделение Союза педиатров России при поддержке аппарата полномочного представителя Президента Российской Федерации	Екатеринбург	Бородулина Татьяна Викторовна: usma@usma.ru
Научно-практическая конференция, посвященная 45-летию образования педиатрического факультета Северо-Осетинской государственной медицинской академии «Актуальные вопросы в педиатрии»	Сентябрь	МЗ РСО-Алания, ФГБОУ ВО «СОГМА» Минздрава России, региональное общество Союза педиатров России	Владикавказ	Бораева Татьяна Темирболатовна: 23510krok@mail.ru
Школа для практикующих врачей-педиатров «Школа по детской гастроэнтерологии»	18 сентября	Департамент здравоохранения Приморского края, Институт педиатрии ФГБОУ ВО «ТГМУ» Минздрава России, Приморское отделение Союза педиатров России, Российская академия педиатрии, КГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» г. Хабаровска	Владивосток	Ламара Артуриковна Григорян: lamara_grig@mail.ru
XI Российский форум с международным участием «Педиатрия Санкт-Петербурга: опыт, инновации, достижения»	27–28 сентября	Санкт-Петербургское региональное отделение общественной организации «Союз педиатров России» при поддержке Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга, Комитета по здравоохранению Ленинградской области, Комитета по образованию Санкт-Петербурга; ФГБОУ ВО «Российский государственный педагогический университет имени А.И. Герцена», ФГБОУ ДПО «Санкт-Петербургская академия постдипломного педагогического образования»	Санкт-Петербург	Булатова Елена Марковна: bulatova2008@gmail.com Шабалов Александр Михайлович: aleks-shabalov2007@yandex.ru
XIV Российский форум «Здоровое питание с рождения: медицина, образование, пищевые технологии»	1–2 ноября	Санкт-Петербургское региональное отделение общественной организации «Союз педиатров России» при поддержке Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга, Комитета по здравоохранению Ленинградской области; Управление социального питания Санкт-Петербурга, ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи»	Санкт-Петербург	Булатова Елена Марковна: bulatova2008@gmail.com Шабалов Александр Михайлович: aleks-shabalov2007@yandex.ru
Республиканская научно-практическая конференция «Здоровье ребенка и современные подходы к его сохранению»	Ноябрь	Министерство здравоохранения Республики Башкортостан, ГБУЗ «Республиканская детская клиническая больница» МЗ РБ, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, региональная общественная организация по развитию педиатрии в Республике Башкортостан «Республиканское общество педиатров Башкортостана»	Уфа	Яковлева Людмила Викторовна: fock20051@mail.ru
II окружная научно-практическая конференция «Педиатрия Югры: решенные проблемы, новые возможности»	Ноябрь	Ханты-Мансийское региональное отделение общественной организации «Союз педиатров России», Ханты-Мансийская государственная медицинская академия, Департамент здравоохранения Ханты-Мансийского автономного округа – Югры	Ханты-Мансийск	Петровский Федор Игоревич: Fedor_petrovsky@mail.ru
XI Российская научно-практическая конференция «Аллергические и иммунопатологические заболевания — проблема XXI века»	13–14 декабря	Санкт-Петербургское региональное отделение общественной организации «Союз педиатров России», Комитет по здравоохранению Санкт-Петербурга, Комитет по здравоохранению Ленинградской области	Санкт-Петербург	Булатова Елена Марковна: bulatova2008@gmail.com Шабалов Александр Михайлович: aleks-shabalov2007@yandex.ru

Льготная редакционная подписка



Союз педиатров России

Предлагаем подписку на официальные издания Союза педиатров России. Все журналы входят в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК. Адрес редакции: 117335, г. Москва, ул. Вавилова, д. 81, корп. 1. Телефон: +7 (916) 650-01-27, e-mail: sales@spr-journal.ru



Цена подписки*:
полгода (3 номера) — 450 руб.,
год (6 номеров) — 900 руб.



Цена подписки*:
полгода (3 номера) — 450 руб.,
год (6 номеров) — 900 руб.



Цена подписки*:
полгода (2 номера) — 450 руб.,
год (4 номера) — 900 руб.

* Стоимость указана для физических лиц. Доставка журналов включена в стоимость.



Извещение	Форма №ПД-4
	<p>ООО Издательство «ПедиатрЪ» (наименование получателя платежа) 7728798571 (ИНН получателя платежа) № 40702810738110016525 (номер счета получателя платежа) В Сбербанке России ОАО, г. Москва (наименование банка и банковские реквизиты) к/с 30101810400000000225 БИК 044525225</p> <p>Подписка на журнал <input type="checkbox"/> Педиатрическая фармакология <input type="checkbox"/> Онкопедиатрия <input type="checkbox"/> Вопросы современной педиатрии Срок: <input type="checkbox"/> полгода <input type="checkbox"/> год (наименование платежа, нужное отметить)</p> <p>Дата _____ Сумма платежа: _____ руб. _____ коп.</p> <p>Информация о плательщике: _____ (ФИО, индекс, адрес, телефон)</p> <p>Плательщик (подпись) _____</p>
Кассир	
Извещение	Форма №ПД-4
	<p>ООО Издательство «ПедиатрЪ» (наименование получателя платежа) 7728798571 (ИНН получателя платежа) № 40702810738110016525 (номер счета получателя платежа) В Сбербанке России ОАО, г. Москва (наименование банка и банковские реквизиты) к/с 30101810400000000225 БИК 044525225</p> <p>Подписка на журнал <input type="checkbox"/> Педиатрическая фармакология <input type="checkbox"/> Онкопедиатрия <input type="checkbox"/> Вопросы современной педиатрии Срок: <input type="checkbox"/> полгода <input type="checkbox"/> год (наименование платежа, нужное отметить)</p> <p>Дата _____ Сумма платежа: _____ руб. _____ коп.</p> <p>Информация о плательщике: _____ (ФИО, индекс, адрес, телефон)</p> <p>Плательщик (подпись) _____</p>
Кассир	

Редакционная подписка — это:

• подписка с любого номера

Теперь подписаться можно с любого номера на год или на полгода

• удобство оплаты

По квитанции в любом отделении Сбербанка РФ. Разборчивым почерком впишите в квитанцию свои личные данные: ФИО получателя, адрес для доставки журналов с индексом, контактный телефон. Отметьте нужный журнал и период подписки и укажите ее стоимость.

Информация для юридических лиц

Для оформления платежных документов необходимо прислать заявку на подписку (наименование журнала и срок подписки) и реквизиты организации по эл. почте sales@spr-journal.ru

Электронные версии журналов Союза педиатров России на сайте www.spr-journal.ru

