



Союз
педиатров
России

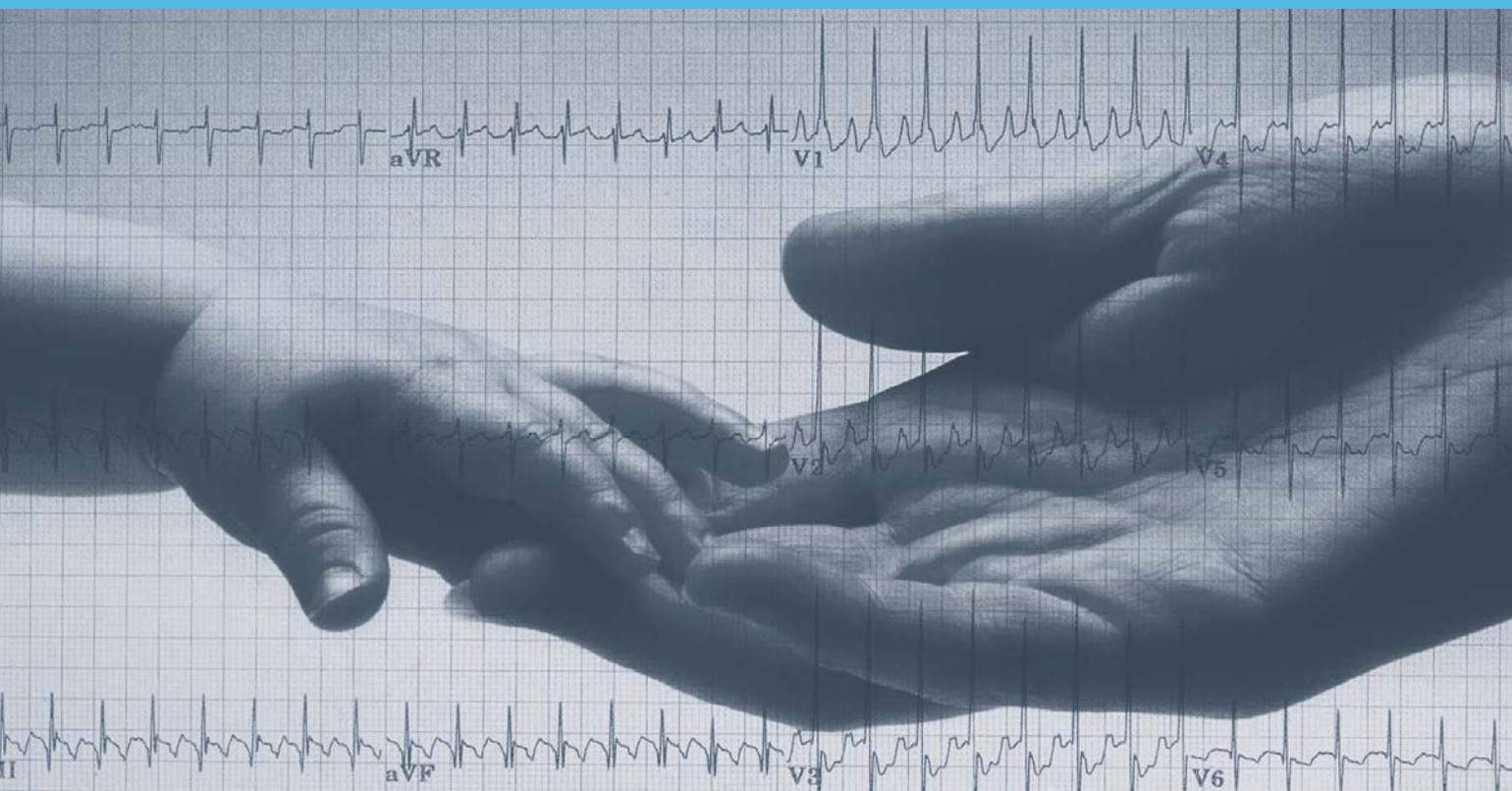
ISSN 1682-5527 (Print)
ISSN 1682-5535 (Online)

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

Вопросы современной педиатрии

CURRENT PEDIATRICS (MOSCOW)

2021 / том 20 / № 1



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



XXIII КОНГРЕСС ПЕДИАТРОВ РОССИИ с международным участием «АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПЕДИАТРИИ» совместно с I КОНФЕРЕНЦИЕЙ ПО СОЦИАЛЬНОЙ ПЕДИАТРИИ

5–7 марта 2021 года | www.congress-pediatr-russia.ru

Уважаемые коллеги!

Союз педиатров России приглашает вас принять участие в работе **XXIII Конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» совместно с I Конференцией по социальной педиатрии.**

В рамках конгресса состоится также **II Всероссийская конференция детских дерматологов, II Саммит медицинских специалистов и организаторов здравоохранения «Нутритивные компоненты программирования здоровья», III Всероссийский Форум «Волонтеры — детям России», III Всероссийский семинар «Страховая медицина в охране здоровья детей», V Национальная Ассамблея «Защищенное поколение», IX Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Неотложная детская хирургия и травматология», X Евразийский форум по редким болезням, XI Форум детских медицинских сестер и XIV Международный форум детских хирургов и травматологов-ортопедов.**

Программа конгресса включает вопросы организации медицинской помощи детям, в том числе первичной, охраны репродуктивного здоровья детей и подростков, питания здорового и больного ребенка, вакцинопрофилактики, высокотехнологичных методов диагностики и лечения болезней детского возраста, школьной медицины и другие актуальные проблемы педиатрии, в том числе касающиеся новой коронавирусной инфекции.

При успешном прохождении аккредитации Координационным советом по развитию непрерывного медицинского и фармацевтического образования участники конгресса будут обеспечены **12 образовательными кредитами.**

На церемонии открытия конгресса — 5 марта 2021 года — будут подведены итоги конкурсов:

- «Детский врач 2020 года»
- «Детская медицинская сестра 2020 года»
- «Медицинская организация педиатрического профиля 2020 года»
- «Образовательное учреждение высшего образования педиатрического профиля 2020 года»
- «Профессиональное образовательное учреждение педиатрического профиля 2020 года»
- «Лучший художественно-исторический очерк по истории российской педиатрии»

На церемонии закрытия конгресса — 7 марта 2021 года — будут подведены итоги **Конкурса научных работ молодых ученых.**

К участию в конкурсах приглашаются все желающие. Подробная информация об участии в конкурсах размещена на сайте www.congress-pediatr-russia.ru.

Заявки принимаются:

- на публикацию тезисов — **до 7 февраля 2021 г.** в электронной форме на сайте www.congress-pediatr-russia.ru
- на доклады и симпозиумы — **до 7 февраля 2021 г.** на электронный адрес congress2021@pediatr-russia.ru
- на участие в конкурсах «Детский врач 2020 года», «Детская медицинская сестра 2020 года», «Медицинская организация педиатрического профиля 2020 года», «Образовательное учреждение высшего образования педиатрического профиля 2020 года», «Профессиональное образовательное учреждение педиатрического профиля 2020 года» — **до 15 февраля 2021 г.** на электронный адрес konkurs@pediatr-russia.ru
- на участие в конкурсе «Лучший художественно-исторический очерк по истории российской педиатрии» — **до 15 февраля 2021 г.** на электронный адрес konkurs@pediatr-russia.ru
- на **Конкурс научных работ молодых ученых** — **до 15 февраля 2021 г.** в электронной форме на сайте www.congress-pediatr-russia.ru

Информацию по вопросам участия в конгрессе и выставке можно получить по телефонам в Москве:

+7 (495) 681-76-65, +7 (499) 132-02-03,

а также на сайтах:

www.congress-pediatr-russia.ru, www.spr-journal.ru, www.academyofpediatrics.ru,

www.pediatr-russia.ru

e-mail: info@pediatr-russia.ru



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)

www.vsp.spr-journal.ru

Учредитель

Общероссийская общественная организация «Союз педиатров России»

Главный редактор

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

Заместители главного редактора

Ван Ден Анкер Д., проф. (Базель, Швейцария);
Намазова-Баранова Л.С., д.м.н., проф., академик РАН (Москва, Россия)

Научный редактор

Сайгитов Р.Т., д.м.н.

Ответственный секретарь

Островская А.С., vsp@spr-journal.ru

Выпускающий редактор

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

Отдел рекламы

Иваничкина Н.Ю., rek@spr-journal.ru
Телефон (916) 129-35-36
Сенюхина А.Б., rek1@spr-journal.ru
Телефон (916) 650-03-48

Адрес редакции

117335, г. Москва, ул. Вавилова, д. 81, корп. 1, этаж 2, помещение № XLIX, офис 2-8
Телефон (499) 132-02-07, (916) 650-07-42
E-mail: redactorspr@spr-journal.ru

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

Редколлегия

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

Бакулев А.Л. (Саратов), д.м.н., проф.

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

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

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

Ваганов Н.Н. (Москва), д.м.н., проф.

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

Волгина С.Я. (Казань) д.м.н., проф.

Деев И.А. (Томск), д.м.н., проф.

Захарова Е.Ю. (Москва), д.м.н.

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

Иванов Д.О. (Санкт-Петербург), д.м.н., проф.

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

Клочкова О.А. (Москва), к.м.н.

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

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

Конова С.Р. (Москва), д.м.н.

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

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

Макинтош Д. (Лондон, Великобритания), проф.

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

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

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

Печуров Д.В. (Самара), д.м.н., проф.

Полунина Н.В. (Москва), д.м.н., проф., академик РАН

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

Рахманина Н. (Вашингтон, США), проф.

Рошаль Л.М. (Москва), д.м.н., проф.

Румянцев 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.

Устинова Н.В. (Москва), д.м.н.

Федорова О.С. (Томск), д.м.н.

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

Чумакова О.В. (Москва), д.м.н., проф.

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

Эйгенманн Ф. (Цюрих, Швейцария), проф.

Яковлева Т.В. (Москва), д.м.н., проф.

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

Издатель

Издательство «ПедиатрЪ»
117335, г. Москва, ул. Вавилова, д. 81, корп. 1, этаж 2, помещение № XLIX, офис 2-8.
www.spr-journal.ru
Телефон: (499) 132-02-07, (916) 650-07-42



Печатное периодическое издание «Вопросы современной педиатрии» зарегистрировано Министерством Российской Федерации по делам печати, телерадиовещания и массовых коммуникаций 22 октября 2001 г. (Свидетельство о регистрации ПИ № 77-9996), перерегистрировано Федеральной службой по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций и охране культурного наследия СМИ 15 декабря 2005 г. (Свидетельство о регистрации ПИ № ФС77-22768). Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Воспроизведение или использование другим способом любой части

издания без согласия редакции является незаконным и влечет ответственность, установленную действующим законодательством РФ. Отпечатано ООО «Буки Веди», 117246, г. Москва, проезд Научный, д. 19, этаж 2, ком. 6Д, офис. 202; тел.: +7 (495) 926-63-96, www.bukivedi.com, info@bukivedi.com. Знаком информационной продукции не маркируется. Дата выхода в свет 26.02.2021. Тираж 7000 экземпляров. Подписной индекс в каталоге «Почта России» — П4843. Свободная цена.

ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ ПЕДИАТРИИ / 2021 / ТОМ 20 / № 1

СОДЕРЖАНИЕ

РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ

- 10 Р.Т. Сайгитов
РЕДАКЦИОННАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ КАК ОНА ЕСТЬ: КОММЕНТАРИИ НАУЧНОГО РЕДАКТОРА

СОЦИАЛЬНАЯ ПЕДИАТРИЯ И ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

- 19 Л.П. Чичерин, В.Ю. Альбицкий, В.О. Щепин, А.А. Загоруйченко
СТАНОВЛЕНИЕ И РАЗВИТИЕ В СССР СОЦИАЛЬНО-ПРАВОВОЙ РАБОТЫ В ПЕРВИЧНОМ ЗВЕНЕ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

- 23 Л.С. Золотарева, А.А. Запуниди, А.В. Адлер, С.М. Степаненко, О.Н. Папонов
ДИАГНОСТИКА ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ КОГНИТИВНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ДЕТЕЙ

- 31 М.И. Каледа, И.П. Никишина, С.Р. Родионовская, Е.В. Николаева
ПОРАЖЕНИЕ ЛЕГКИХ ПРИ ЮВЕНИЛЬНОМ АРТРИТЕ С СИСТЕМНЫМ НАЧАЛОМ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР

- 38 Е.Н. Кулакова, Т.Л. Настаушева, И.В. Кондратьева, Т.Г. Звягина, М.П. Колтакова
ПЕРЕХОД ПОДРОСТКОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК ВО ВЗРОСЛУЮ СЛУЖБУ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ: СИСТЕМАТИЧЕСКОЕ ОБЗОРНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЛИТЕРАТУРЫ

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

- 51 А.В. Машанская, А.В. Погодина, А.В. Аталян, Л.В. Рычкова, О.В. Бугун, А.В. Власенко, Т.В. Мандзяк, Е.Е. Храмова, О.В. Кравцова, Т.А. Астахова
ИНТЕРВАЛЬНЫЕ ГИПОКСИЧЕСКИЕ ТРЕНИРОВКИ В ПРОГРАММЕ РЕАБИЛИТАЦИИ ПОДРОСТКОВ С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА / ОЖИРЕНИЕМ И КОМОРБИДНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ: ОТКРЫТОЕ РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

- 62 Д.В. Сутовская, А.В. Бурлуцкая, Л.В. Дубова, Д.Р. Крылова
ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ЗАЩИЩЕННОСТЬ ЛИЦ В ВОЗРАСТЕ ОТ 3 ДО 25 ЛЕТ ПРОТИВ КОКЛЮШНОЙ ИНФЕКЦИИ: РЕГИОНАЛЬНОЕ ОДНОМОМЕНТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

- 67 А.А. Бебенина, М.А. Чундокова, А.Н. Смирнов, М.А. Голованёв, А.А. Докшукина
KID-СИНДРОМ, ОСЛОЖНЕННЫЙ МНОЖЕСТВЕННЫМИ АБСЦЕССАМИ КОЖИ ТЕМЕННОЙ ОБЛАСТИ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

- 72 Н.Д. Вашакмадзе, Н.В. Журкова, Л.С. Намазова-Баранова, Н.В. Федорова, М.А. Бабайкина
НЕНЕЙРОПАТИЧЕСКАЯ ФОРМА МУКОПОЛИСАХАРИДОЗА II ТИПА: КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

- 81 Е.А. Николаева, С.Я. Волгина, Ч.Д. Халиуллина, С.В. Боченков, М.А. Данцева
МИТОХОНДРИАЛЬНАЯ ЭНЦЕФАЛОМИОПАТИЯ, ОБУСЛОВЛЕННАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ПИРУВАТДЕГИДРОГЕНАЗНОГО КОМПЛЕКСА: ВОСЕМЬ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ

ПИСЬМО В РЕДАКЦИЮ

- 87 М.М. Костик
К ВОПРОСУ О РЕДАКТИРОВАНИИ СТАТЕЙ, ИЛИ КАК НАЛАДИТЬ КОММУНИКАЦИЮ АВТОРА И РЕДАКТОРА: ВЗГЛЯД АВТОРА

ИНФОРМАЦИЯ СОЮЗА ПЕДИАТРОВ РОССИИ

- 91 **ЗНАМЕНАТЕЛЬНЫЕ И ЮБИЛЕЙНЫЕ ДАТЫ ИСТОРИИ ПЕДИАТРИИ РОССИИ 2021 ГОДА**

ПАМЯТИ КОЛЛЕГИ

- 98 **ПАМЯТИ НАМАЗОВОЙ АДИЛИ АВАЗ КЫЗЫ**

- 99 **ПАМЯТИ НОВИКОВОЙ ЕЛЕНА ЧЕСЛАВОВНЫ**

РАСШИФРУЙ КОД МПС I



МУКОПОЛИСАХАРИДОЗ

ТУГОПОДВИЖНОСТЬ СУСТАВОВ – ТИПИЧНОЕ ПРОЯВЛЕНИЕ МПС I ТИПА¹



**БЕЗ
ОТЕКА**



**БЕЗ
ВОСПАЛЕНИЯ**



**БЕЗ
ЭФФЕКТА ТЕРАПИИ**

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СИМПТОМЫ МЯГКИХ ФОРМ МПС I³

ОГРУБЕНИЕ ЧЕРТ ЛИЦА		69-73%
ПОРАЖЕНИЯ КЛАПАНОВ		59-68%
ГЕПАТОСПЛЕНОМЕГАЛИЯ		28-67%
ГРЫЖИ		54-60%
КИФОСКОЛИОЗ		21-34%

РАСШИФРУЙ КОД МПС

УЗНАЙТЕ БОЛЬШЕ НА
DOCSFERA.RU



ТУГОПОДВИЖНОСТЬ
СУСТАВОВ

+

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ
СИМПТОМЫ

ВОЗМОЖНОСТИ БЕСПЛАТНОЙ ДИАГНОСТИКИ ПО НОМЕРУ: **8-800-100-24-94**

В СЛУЧАЕ ПОДТВЕРЖДЕНИЯ ДИАГНОЗА МПС I ТИПА
НАПРАВЬТЕ ПАЦИЕНТА НА КОНСУЛЬТАЦИЮ К ГЕНЕТИКУ⁶

МАТЕРИАЛ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

1. ROLANDO CMAZ, GIOVANNI VALENTINO COPPA, ISABELLE KONE-PAUT, BIANCA LINK, GREGORY M PASTORES, MARIA RAJA ELOROUY, CHARLES SPENCER, CARTER THORNE, NICCO WULFFRAAT AND BERNHARD MANGER. JOINT CONTRACTURES IN THE ABSENCE OF INFLAMMATION MAY INDICATE MUCCOPOLYSACCHARIDOSIS. PEDIATRIC RHEUMATOLOGY 2009; 7:18

2. MANGER B. RHEUMATOLOGICAL MANIFESTATIONS ARE KEY IN THE EARLY DIAGNOSIS OF MUCCOPOLYSACCHARIDOSIS TYPE I. EUROPEAN MUSCULOSKELETAL REVIEW. 2008; PP. 1-6

3. MICHAEL BECK ET AL. THE NATURAL HISTORY OF MPS I: GLOBAL PERSPECTIVES FROM THE MPS I REGISTRY. GENETICS IN MEDICINE | VOLUME 16 | NUMBER 10 | OCTOBER 2014

4. KAKKIS ED, MUENZER J, TILLER GE, ET AL. ENZYME REPLACEMENT THERAPY IN MUCCOPOLYSACCHARIDOSIS. N ENGL J MED 2001;344:182-8.

5. MUENZER J, WRAITH JE, CLARKE JA. MUCCOPOLYSACCHARIDOSIS I: MANAGEMENT AND TREATMENT GUIDELINES. PEDIATRICS 2009;123:19-29

6. S BRUN ET AL. THE DIAGNOSTIC JOURNEY OF PATIENTS WITH MUCCOPOLYSACCHARIDOSIS I: A REAL-WORLD SURVEY OF PATIENT AND PHYSICIAN EXPERIENCES. MOL GENET METAB REP 2016 SEP; 8: 67-73

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)

www.vsp.spr-journal.ru

Founder

The Union of Pediatricians of Russia

Editor-in-chief

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

Deputy editors-in-chief

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

Research editor

Saygıtov R.T., MD, PhD

Editorial secretary

Ostrovskaya A.S., MD,
vsp@spr-journal.ru

Publishing editor

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

Advertising department

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

Correspondence address

"Paediatrician" Publishers LLC
Office 2–8, Unit № XLIX, 81–1
Vavilova Street, 2nd floor, 117335,
Moscow, Russian Federation
Phone: (499) 132-02-07,
(916) 650-07-42
E-mail: redactorspr@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. The journal is
indexed in Scopus.**

Editorial board

Albitsky V.Yu. (Moscow), PhD, prof.

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

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

Belyaeva I.A. (Moscow), PhD, RAS prof.

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

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

Deev I.A. (Tomsk), PhD, prof.

Eygenmann F. (Zurich, Switzerland), MD,
PhD, prof.

Fedorova O.S. (Tomsk), PhD

Ivanov D.O. (Saint Petersburg), PhD, prof.

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

Kharit S.M. (Saint Petersburg), PhD, prof.

Klochkova O.A. (Moscow), MD, PhD

Konova S.R. (Moscow), PhD

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

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

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

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

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

Lobzin Yu.V. (Saint Petersburg), PhD, prof.,
academician of RAS

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

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

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

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

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

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

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

Polunina N.V. (Moscow), PhD, prof.,
academician of RAS

Polyakov V.G. (Moscow), PhD, prof.,
academician of RAS

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

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

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

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

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

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

Ustinova N.V. (Moscow), PhD

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

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

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

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

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

Zakharova E.Yu. (Moscow), PhD, prof.

Zel'man V.L. (Los Angeles, USA), prof.,
foreign member of RAS

Publisher

«Paediatrician» Publishers LLC
Office 2–8, Unit № XLIX, 81–1
Vavilova Street, 2nd floor, 117335,
Moscow, Russian Federation
www.spr-journal.ru
Phone: (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 at Buki Vedi Printing House, 19 Nauchny
proezd, Moscow, Russia, 117246;
tel.: +7 (495) 926-63-96, www.bukivedi.com,
info@bukivedi.com.
Signed for printing 26/02/2021.
Edition 7000 copies
Subscription indices are in catalogue «Pochta
Rossii» 4843. Free price.

CURRENT PEDIATRICS (MOSCOW) / 2021 / V. 20 / № 1

CONTENT

EDITORIAL

- 10 Ruslan T. Saygitov
EDITORIAL ACTIVITY AS IT IS: SCIENTIFIC EDITOR COMMENTARIES

SOCIAL PEDIATRICS AND HEALTH CARE

- 19 Leonid P. Chicherin, Valery Yu. Albitsky, Vladimir O. Shchepin, Anna A. Zagoruychenko
**ESTABLISHMENT AND DEVELOPMENT OF SOCIO-LEGAL WORK IN THE CHILDREN
PRIMARY CARE IN USSR**

REVIEW

- 23 Lyubov' S. Zolotareva, Anna A. Zapunidi, Aleksandra V. Adler, Sergei M. Stepanenko, Oleg N. Paponov
POST-SURGERY COGNITIVE DYSFUNCTION DIAGNOSTICS IN CHILDREN
- 31 Maria I. Kaleda, Irina P. Nikishina, Svetlana R. Rodionovskaya, Ekaterina V. Nikolaeva
**PULMONARY INVOLVEMENT IN SYSTEMIC ONSET JUVENILE ARTHRITIS: CURRENT STATUS
OF THE PROBLEM**

SYSTEMATIC REVIEW

- 38 Elena N. Kulakova, Tatjana L. Nastaushcheva, Inna V. Kondratjeva, Tatjana G. Zvyagina, Maria P. Koltakova
**TRANSITION OF ADOLESCENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE TO ADULT HEALTH SERVICE:
SCOPING REVIEW**

ORIGINAL ARTICLE

- 51 Alexandra V. Mashanskaya, Anna V. Pogodina, Alina V. Atalyan, Lyubov V. Rychkova, Olga V. Bugun,
Anastasia V. Vlasenko, Tamara V. Mandzyak, Elena E. Khramova, Olga V. Kravtsova, Tatiana A. Astahova
**INTERVAL HYPOXIC TRAINING IN REHABILITATION PROGRAM FOR ADOLESCENTS WITH OVERWEIGHT /
OBESITY AND COMORBID ARTERIAL HYPERTENSION: OPEN-LABEL RANDOMIZED STUDY**
- 62 Diana V. Sutovskaya, Alla V. Burlutskaya, Larisa V. Dubova, Daria R. Krylova
**IMMUNOLOGICAL PROTECTION OF INDIVIDUALS AGED 3 TO 25 YEARS AGAINST PERTUSSIS:
REGIONAL CROSS-SECTIONAL STUDY**

CLINICAL OBSERVATION

- 67 Anastasia A. Bebenina, Madina A. Chundokova, Alexey N. Smirnov, Maxim A. Golovanev, Alina A. Dokshukina
**KID SYNDROME COMPLICATED BY MULTIPLE ABSCESES OF THE PARIETAL REGION SKIN:
CLINICAL CASE**
- 72 Nato D. Vashakmadze, Natalia V. Zhurkova, Leyla S. Namazova-Baranova, Nina V. Fedorova,
Marina A. Babaykina
NON-NEUROPATHIC FORM OF MUCOPOLYSACCHARIDOSIS TYPE II: CLINICAL CASES
- 81 Ekaterina A. Nikolaeva, Svetlana Ya. Volgina, Chulpan D. Khaliullina, Sergey V. Bochenkov, Maria A. Danceva
**MITOCHONDRIAL ENCEPHALOMYOPATHY ASSOCIATED WITH PYRUVATE DEHYDROGENASE COMPLEX
DEFICIENCY: EIGHT CLINICAL CASES**

LETTER TO EDITOR

- 87 Mikhail M. Kostik
**QUESTIONS OF EDITING ARTICLES OR HOW TO IMPROVE COMMUNICATION BETWEEN AUTHOR
AND EDITOR: THE AUTHOR'S VIEW**

INFORMATION FROM THE UNION OF PEDIATRICIANS OF RUSSIA

- 91 **MEMORABLE AND ANNIVERSARY DATES OF RUSSIAN PEDIATRICS IN 2021**

IN MEMORY OF

- 98 **IN MEMORY OF NAMAZOVA ADIL AVAZ KIZI**
- 99 **IN MEMORY OF NOVIKOVA ELENA CHESLAVOVNA**

Сделайте шаг к защите от пневмококковой инфекции



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

*Краткая ИНСТРУКЦИЯ по применению лекарственного препарата ПРЕВЕНАР® 13

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 CRM₁₉₇ 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 ограничений 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 аспленией; с установленным кохлеарным имплантом или планирующейся на эту операцию; пациентам с подтеканием спинномозговой жидкости; с хроническими заболеваниями легких, сердечно-сосудистой системы, печени, почек и сахарным диабетом; больным бронхиальной астмой; недоношенным детям; лицам, находящимся в организованных коллективах (детские дома, интернаты, армейские коллективы); реконвалесцентам острого среднего отита, менингита, пневмонии; длительно и часто болеющим детям; пациентам, инфицированным микобактерией туберкулеза; всем лицам старше 50 лет; табакокурщикам.

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 ДОЗИ

Способ введения

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

Перед применением шприца 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 ягодичную 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 18 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 гемopoэтических стволовых клеток рекомендуется серия иммунизации, состоящая из 4 доз препарата Превенар® 13 по 0,5 мл. Первая серия иммунизации состоит из введения трех доз препарата: первая доза вводится с третьего 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° С — 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. Пфайзер Айрленд Фармасьюткалс, Ирландия Грейндж Капел Бизнес-парк, Клондалкин, Дублин 22, Ирландия.
2. ООО «НПО Петровакс Фарм», Российская Федерация 142143, Московская область, г. Подольск, с. Покров, ул. Сосновая, д. 1

УПАКОВКА:

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

ПРЕТЕНЗИИ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ НАПРАВЛЯТЬ ПО АДРЕСУ:

1. ООО «Пфайзер Инновации», 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на набережной» (Блок С), Телефон: (495) 287-5000, факс: (495) 287-5300.
2. ООО «НПО Петровакс Фарм», Российская Федерация, 142143, Московская область, г. Подольск, с. Покров, ул. Сосновая, д. 1, Тел./факс: (495) 926-2107, e-mail: info@retovax.ru
3. Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор): 109074, Москва, Славянская пл., д. 4, стр. 1. Тел.: (495) 698-4538; (499) 578-0230.



PP-PNA-RUS-0311 Июнь 2020
На правах рекламы

ООО «Пфайзер 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.



ОБЩИЕ УСИЛИЯ

ОБЩИЙ УСПЕХ

Дупиксент® – таргетный биологический препарат для терапии неконтролируемого атопического дерматита среднетяжелого и тяжелого течения¹

Одобен к применению у детей со среднетяжелым и тяжелым атопическим дерматитом с 6 лет¹

Большинство пациентов достигли быстрого и устойчивого эффекта с улучшением симптомов, клинических проявлений и качества жизни⁶⁻¹⁰

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

T2-АСТМА³

Дупиксент® 
(дупилумаб)

ПУТЬ К ДОЛГОСРОЧНОМУ КОНТРОЛЮ АСТМЫ⁴

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

СНИЖЕНИЕ ЧАСТОТЫ ТЯЖЕЛЫХ ОБОСТРЕНИЙ

 **до 81%**

у пациентов с исходным уровнем **ЭОЗ > 300 кл/мкл**, получавших **дупилумаб в дозе 300 мг к2н** в сочетании с базисной терапией^{*2}

ПОЛНАЯ ОТМЕНА ПГКС

 **у 48%**

пациентов, получавших **дупилумаб в дозе 300 мг к2н** в сочетании с базисной терапией^{*5}

УЛУЧШЕНИЕ ОФV₁

 **до 480 мл**

к **52 неделе** по сравнению с исходным уровнем у пациентов с **ЭОЗ > 300 кл/мкл**, получавших **дупилумаб в дозе 300 мг к2н** в сочетании с базисной терапией^{*4}

ЭОЗ – эозинофилы; **кл/мкл** – клеток в микролитре; **к2н** – каждые 2 недели; **ПГКС** – пероральные глюкокортикостероиды; **ОФV₁** – объем форсированного выдоха за первую секунду

* Базисная терапия включала в себя применение средних или высоких доз ингаляционных глюкокортикостероидов в сочетании с бета-2 агонистами и ПГКС у пациентов с гормонозависимой астмой

Список литературы:

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Дупиксент® PY № ЛП-005440 от 04.04.2019 с изменениями от 12.08.2020, 2. Wenzel S, et al, Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting 2 agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial, Lancet, 2016; 388: 31–44, 3. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2020 GINA update. Main Report, [Электронный ресурс] https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/GINA-2020-full-report_-final_-_wms.pdf Дата доступа 17.02.2021, 4. Castro M, et al, Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma, N Engl J Med, 2018; 378: 2486–2496, 5. Rabe KF, et al, Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma, N Engl J Med, 2018; 378: 2475–2485, 6. Blauvelt A, et al, Lancet 2017; 389: 2287–2303, 7. Beck LA, Thaçi D, Deleuran M, et al, Am J Clin Dermatol, 2020; 21, 567–577, 8. Simpson E.L., et al, JAMA Dermatol 2020; 156(1): 44–56, 9. Cork M.J., et al, Br J Dermatol 2020; 182(1): 85–96, 10. Paller A. S., Siegfried E. C., Thaçi D., et al, Efficacy and safety of dupilumab with concomitant topical corticosteroids in children 6 to 11 years old with severe atopic dermatitis: A randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 3 trial, J Am Acad Dermatol, 2020 Nov;83(5): 1282–1293.

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

Для работников здравоохранения.

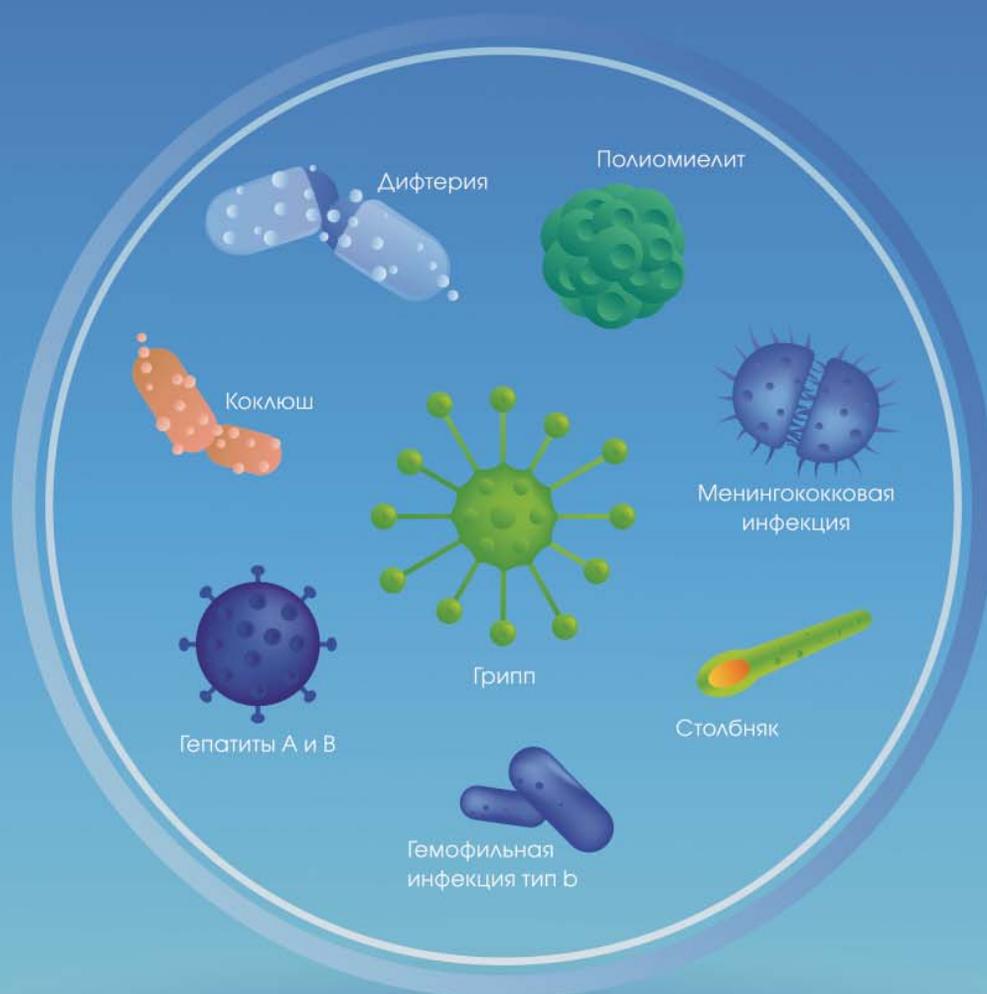
Представительство АО «Санofi-авентис груп» (Франция)

125009, г. Москва, ул. Тверская, д. 22. Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11, www.sanofi.ru
MAT-RU-2100577-1.0-02/2021

SANOFI GENZYME 

Дупиксент® 
(дупилумаб)

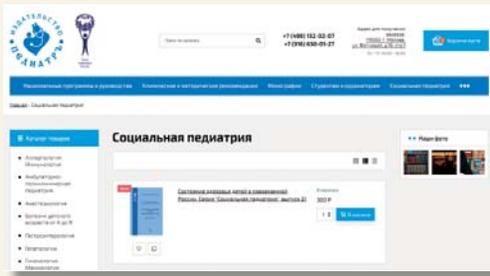
Защита от опасных инфекций для детей и взрослых



МЫ ВМЕСТЕ СТРОИМ МИР БЕЗ ИНФЕКЦИЙ!

Представительство АО «Санофи-авентис груп» (Франция).
125009, г. Москва, ул.Тверская, 22. Тел.: (495) 721-14-00,
факс: (495) 721-14-11. www.sanofi.ru
SPRU.SAPAS.19.10.0214 от 15.10.2019 НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ
МАТЕРИАЛ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

SANOFI PASTEUR 



- Большой выбор медицинской литературы
- Низкие цены
- Удобная форма регистрации
- Разные варианты доставки
- Оперативная обратная связь
- Актуальные новости от Союза педиатров России

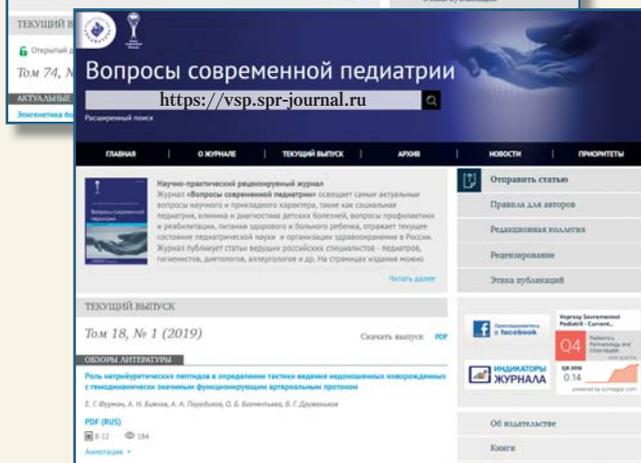
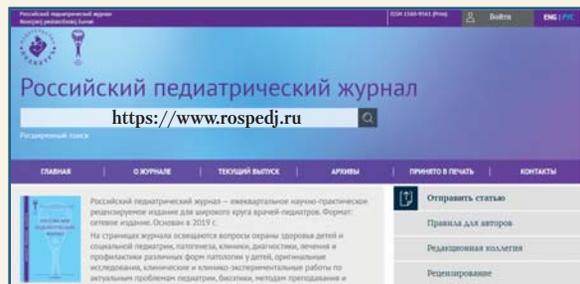
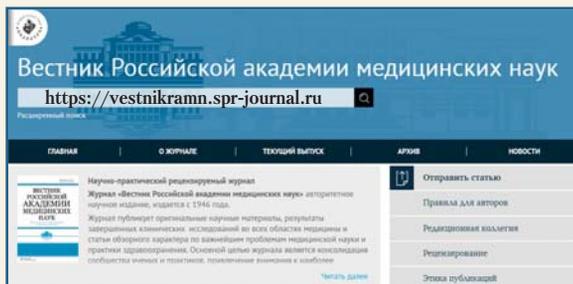
Электронная библиотека журналов издательства «Союз педиатров России «ПедиатрЪ»

Приглашаем вас посетить новые сайты журналов издательства и оценить их преимущества.

- Электронные версии журналов в открытом доступе, за исключением последнего года выпуска журнала «Вестник российской академии медицинских наук»
- Возможность разместить статью на сайте с помощью электронной редакции
- Подписка на журналы последнего года выпуска (на статью, номер, год) — по ценам редакции

Преимущества для авторов журналов:

- полное соответствие сайтов журналов Издательства требованиям зарубежных реферативных баз данных (Scopus, Web of Science, PubMed и др.);
- присутствие журналов в различных базах данных, таких как РИНЦ, OCLC, WorldCat, Open Archives, iNeicon, Research Bible, Akademic Keys, Ciberleninka, VINITI RAN Referativnyi Zhurnal, Ulrich's Periodicals Directory, Google Scholar и др.;
- размещение по желанию автора дополнительных материалов к статье (видео, презентации);
- все журналы входят в Перечень ВАК



+7 (499) 132-02-07
+7 (916) 650-01-27

sales@spr-journal.ru



www.spr-journal.ru

Р.Т. Сайгитов

ООО «Издательство „ПедиатрЪ”», Москва, Российская Федерация

Редакционная деятельность как она есть: комментарии научного редактора

Незнание того, что является лучшей практикой, признак некомпетентности. Знание лучшей практики, но незнание того, как ее применить, — признак неопытности. Осознанно не следовать лучшим практикам, когда знаешь, как этого достичь, неэтично.
N.L. Smith, 2002 [1]

Контактная информация:

Сайгитов Руслан Темирсултанович, доктор медицинских наук, научный редактор журнала «Вопросы современной педиатрии», заместитель главного редактора журнала «Педиатрическая фармакология»

Адрес: 117335, Москва, ул. Вавилова, д. 81, корп. 1, оф. 2–8, **тел.:** +7 (499) 132-02-07, **e-mail:** saygitov@yandex.ru

Статья поступила: 18.02.2021, **принята к печати:** 24.02.2021

Для цитирования: Сайгитов Р.Т. Редакционная деятельность как она есть: комментарии научного редактора. *Вопросы современной педиатрии.* 2021;20(1):10–18. doi: 10.15690/vsp.v20i1.2244

Вот уже несколько лет в журнале «Вопросы современной педиатрии» введена практика опроса авторов опубликованных работ. Мы просим оценить преимущества и недостатки редакционной работы, сравнить свои впечатления с опытом публикации в других медицинских журналах, оценить качество редакционной работы. За последние два года в редакцию поступило 25 писем от авторов и авторских коллективов (см. Приложение). Во всех была дана высокая оценка деятельности редакции, в некоторых высказаны пожелания по ее усовершенствованию, в единичных содержались критические замечания. Одно из таких писем оказалось настолько подробным в изложении авторской позиции (М.М. Костик), что было принято решение его опубликовать [2]. Вместе с этим мы посчитали необходимым прокомментировать основные тезисы этого письма. После нововведений, инициированных во второй половине 2014 г., подобные вопросы нам уже задавали. Пришло время систематизировать наши ответы на них, обозначив не только целесообразность новшеств, но и особенности редакционной практики в нашем журнале.

РЕДАКЦИОННЫЕ ШАБЛОНЫ

Изменения редакционной политики в 2015 г. начались с публикации новых правил и рекомендаций [3], которые учитывали актуальные на тот момент руководства (в частности, CONSORT [4]) и рекомендации ассоци-

аций медицинских редакторов ICMJE и WAME по описанию исследований. Тогда же как обязательное условие подачи рукописи с результатами исследований нами был внедрен первый редакционный шаблон. Уже довольно скоро мы с сожалением констатировали, что изменения редакционной политики и стандартизация оформления рукописей с результатами исследований не нашли всеобщего понимания и одобрения. Повторю смысл, который в разных словесных формах прямо или через коллег до нас пытались донести наши авторы: «Уровень требований не соответствует уровню журнала» [5]. Тем не менее мы продолжили взятый курс и в 2017 г. ввели в практику ряд специальных шаблонов, предназначенных для описания наблюдательных (в основе — рекомендации STROBE [6]) и диагностических исследований (в основе — рекомендации STARD [7]), а также клинических случаев (в основе — рекомендации CARE [8] и SCARE в версии 2016 г. [9]).

Теперь необходимо пояснить, что собой представляют перечисленные здесь, равно как и десятки других публикационных руководств, представленных на ресурсе EQUATOR Network — в электронной библиотеке подобных документов. Не будет преувеличением сказать, что ключевые публикационные руководства призваны обеспечить реализацию принципов Хельсинкской декларации [10], надлежащей публикационной [11, 12] и клинической практики [13]. В составлении этих руководств

Ruslan T. Saygitov

LLC «Publishing House “Pediater”», Moscow, Russian Federation

Editorial Activity as It is: Scientific Editor Commentaries

Not knowing what constitutes best practice is incompetence. Knowing what best practice is, but not knowing how to achieve it, may be inexperience. Knowingly not following best practices, when one knows how to achieve it, is unethical.
N.L. Smith, 2002 [1]

For citation: Saygitov Ruslan T. Editorial Activity as It is: Scientific Editor Commentaries. *Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics.* 2021;20(1):10–18. doi: 10.15690/vsp.v20i1.2244

принимали участие (и продолжают это делать, поскольку руководства периодически обновляются) десятки всемирно известных методологов, исследователей и научных редакторов. Публикационные руководства — это результат многоэтапного процесса обсуждений и согласований и в конечном итоге — консенсуса. Целесообразность их внедрения в редакционную деятельность отмечена в рекомендациях ICMJE [14], а саму инициативу EQUATOR Network поддержали все международные профессиональные ассоциации редакторов и издателей медицинских журналов [15].

Публикационные руководства стали стандартами редакционной практики в ведущих общемедицинских (NEJM, The BMJ, Lancet, JAMA) и специализированных (в т.ч. педиатрических, как то JAMA Pediatrics, Pediatrics и др.) журналах, равно как и в сотнях медицинских журналов по всему миру, в т.ч. и в России (см. журнал «Вестник Российской академии медицинских наук» — № 1 среди российских медицинских журналов, согласно рейтингу РИНЦ — национальной библиографической базы данных научного цитирования). В связи с этим утверждение М.М. Костика [2]: «Ни в одном российском или иностранном журнале я такого не видел. <...> Все подчиняется правилу IMRDC», — представляется не вполне обоснованным. Более того, в журналах, в которых М.М. Костик публиковался ранее, такие «шаблоны» также являются обязательными (см., например, журнал *Pediatric Rheumatology*, инструкции для авторов, раздел “Standards of reporting”: «Авторы должны придерживаться этих рекомендаций [документы из библиотеки EQUATOR Network; прим. автора] при написании своих рукописей»¹). Почему редакторы *Pediatric Rheumatology* не требовали этого от М.М. Костика — остается неясным.

Резонно задаться вопросом: а насколько полезные упомянутые выше публикационные руководства? М.М. Костик высказывает сомнения относительно этого, утверждая, что «попытка загнать статью в ложе шаблона, как мне кажется, ухудшает качество статьи» [2]. Совершенно очевидно, и это подтверждено в качественных исследованиях, — применение публикационных руководств в качестве обязательного условия для подачи рукописи в журнал при должном контроле со стороны редакторов и высокой приверженности рекомендациям со стороны авторов ведет к повышению качества рукописей [16–18]. В связи с этим не могу не процитировать одного из соавторов рекомендаций STROBE, который дал следующую характеристику публикационным руководствам: «...to be a life-jacket rather than a straight-jacket» («являются спасательным жилетом, а не смирительной рубашкой») [19]. И это не единственное преимущество. Показано, в частности, что приверженность авторов к использованию публикационных руководств ассоциирована с более высокой цитируемостью соответствующих работ [20].

И еще одно важное замечание. Четыре редакционных шаблона для оригинальных исследований и наблюдений, с которыми мы работаем в настоящее время (разумеется, вместе с нашими авторами), не охватывают всего спектра типов исследований. По некоторым данным, даже 11 публикационных руководств из библиотеки EQUATOR Network не хватило для оформления всех вариантов исследований; каждый четвертый автор заявил, что не нашел в числе предложенных руководств подходящий [21]. Ввиду этого важно упомянуть инициа-

тиву, которая сейчас реализуется одним из российских издателей (неопубликованные данные; автор настоящей статьи является участником этой инициативы), нацеленную на адаптацию англоязычных публикационных руководств. Остается надеяться, что перечень соответствующих редакционных шаблонов со временем сравняется с таковым в библиотеке EQUATOR Network. В числе наиболее актуальных для нашего журнала — шаблоны для исследований статистических (агрегированных) данных, собираемых на разных уровнях (от муниципального до федерального), экономических исследований в сфере здравоохранения, генетических исследований.

Внедрение публикационных руководств в редакционную практику — еще более сложная задача. Так, опрос редакторов биомедицинских журналов [22], в ходе которого выясняли их отношение к эффективности и простоте внедрения редакционных новшеств для повышения приверженности авторов и рецензентов к публикационным руководствам, показал, что вмешательства, которые легче всего внедрить (например, декларация намерения следовать современным публикационным стандартам, советы авторам и рецензентам и пр.), наименее эффективны. Просить авторов следовать публикационным руководствам, а рецензентов — отслеживать приверженность к их использованию редакторы сочли делом бесперспективным. По мнению редакторов, самое эффективное вмешательство — это контроль полноты и корректности репортирования об исследовании с участием обученных редакторов. Наш опыт подтверждает это коллегиальное мнение. Более того, нами отмечено, что внедрение публикационного стандарта как обязательного условия принятия оригинальных работ к рассмотрению не привело к заметному изменению числа отказов, но изменило структуру причин отказов. После указанных нововведений в большинстве случаев мы были вынуждены снимать рукописи с рассмотрения по причине того, что авторы «пропадали», т.е. не выходили на связь с редакцией (рис. 1). Предположу, что это как раз те случаи, когда авторы увидели в новом стандарте не «спасательный жилет», а «смирительную рубашку».

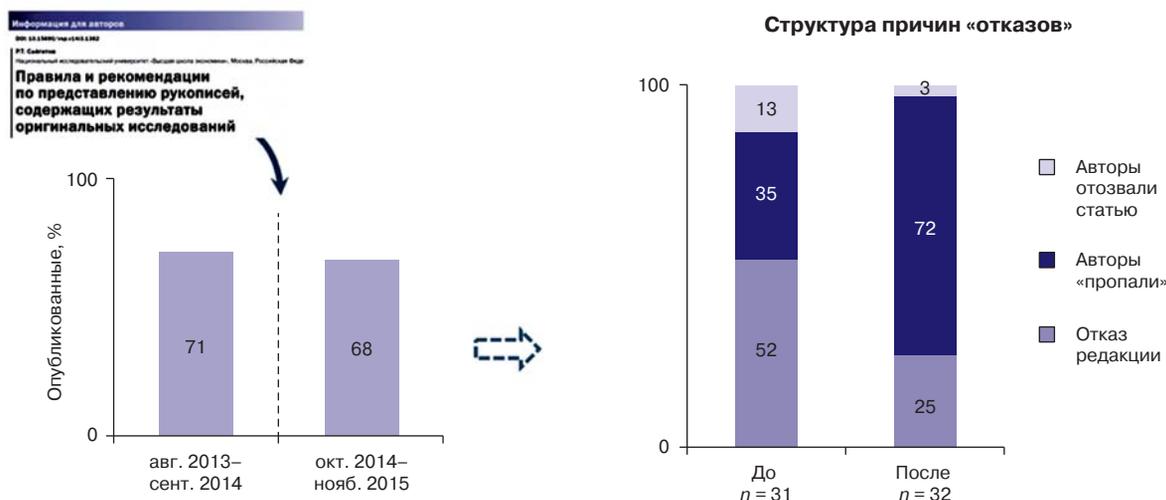
РЕЦЕНЗИРОВАНИЕ

Прежде всего необходимо пояснить, что есть «рецензирование» в нашем издании. Уже больше 5 лет в журнале «Вопросы современной педиатрии» традиционная модель рецензирования с участием внешних (по отношению к коллективу редакции) рецензентов дополнена участием так называемого Reviewing Editor, или научного редактора с функциями рецензента (таким образом, утверждение М.М. Костика [2]: «Рецензент в ваших журналах, как правило, один, нет второго взгляда», — ошибочно в принципе). Эта модель эксплуатируется в ряде журналов, в числе которых такие известные, как JAMA [23], eLife [24], Nature Methods [25]. В нескольких исследованиях была подтверждена целесообразность (в частности, существенное сокращение времени на принятие редакционных решений) участия научного редактора на этапе как скрининга рукописей [26], так и рецензирования тех из них, что были приняты к рассмотрению [24]. Польза активной роли научных редакторов подтверждена и в симуляционном исследовании [27]. В связи с этим описание М.М. Костиком [2] роли научных редакторов журнала «стоит по сути в стороне, наблюдая и не вмешиваясь в процесс» можно отнести лишь к опыту отдель-

¹ Здесь и везде в тексте перевод оригинального текста цитируемых источников выполнен автором настоящей редакционной статьи.

Рис. 1. Влияние новых правил и рекомендаций по представлению рукописей с результатами оригинальных исследований [3] на частоту положительных решений о публикации (слева) и структуру причин отказов (справа)

Fig. 1. The effect of new rules and guidelines for preparation of manuscripts with original studies results [3] on frequency of positive decisions on publication (on the left) and structure of failure reasons (on the right)



Источник: Сайгитов Р.Т., 2021.

Source: Saygıtov R. T., 2021.

ного автора, а не к норме редакционной деятельности. Сегодня с уверенностью можно констатировать усиление роли научных редакторов как ключевых участников процесса фильтрации, исправления и сертификации научной информации. В первую очередь это обусловлено ответственностью научных редакторов (общая позиция по этому вопросу звучит следующим образом: «Редакторы ответственны за все, что они публикуют» [28]). Этот базовый принцип попросту не позволяет оставаться отстраненным наблюдателем процесса рецензирования. И главным образом по причине несовершенства последнего (как пример см. [29]).

Отдельно следует остановиться на возражениях М.М. Костика [2] относительно вмешательства редакторов в дизайн исследования. Вероятно, автор имеет в виду формулировку и описание дизайна исследования, ибо повлиять на сам дизайн редакторам не по силам, как и повернуть время вспять. Во-первых, необходимо отметить, что в большом числе публикаций дизайн исследования формулируется неверно [30, 31]. По предварительным данным, это типично и для российских журналов [32]. Негативные последствия таких ошибок могут быть многочисленными. Это и ошибки в интерпретации результатов, и сложности в поиске и обработке опубликованных данных, и ошибки в планировании последующих исследований. Следует отметить, что ошибочные формулировки дизайна исследований свойственны и нашим авторам. Так, например, за последние 3 года мы опубликовали результаты 33 оригинальных исследований, из них в 19 (58%) формулировка дизайна либо не содержала указаний на тип исследования (клиническое или наблюдательное, а среди последних — когортное, «случай-контроль» или одномоментное), кроме неопределенных выражений («ретроспективный анализ данных» или «динамическое ретро-проспективное исследование»), либо содержала ошибочное определение типа исследования. Например, первоначально указывался дизайн исследования «случай-контроль», которое по факту оказывалось одномоментным исследованием, или авторы указывали, что исследование было когортным, а оно

в действительности было одномоментным. Следует ли нам закрыть глаза на подобные ошибки? Не думаю.

Категорически несправедливым является утверждение М.М. Костика о том, что мы вносим изменения в текст, «далеко не всегда спрашивая автора об этом» [2]. Каждый автор, с которым мы сотрудничали, знает, что все изменения в текст в ходе редактирования и/или рецензирования вносятся с использованием инструмента текстового редактора «Исправления». При таком подходе авторы не только видят все (!) внесенные в текст изменения, но и всегда (!) могут «откатить» исправления (редко, но бывает и такое), разумеется, должным образом обосновав необходимость этого шага. Более того, в своих письмах мы всегда (!) просим авторов обращать внимание на внесенные изменения и в случае согласия с ними сохранять их. Наши авторы могут сравнить технику редактирования и внесения изменений в текст рукописи (рис. 2) с аналогичными примерами подготовки рукописей в специализированных компаниях, ассоциированных с ведущими издательствами [33]. Они идентичны! Таким образом, вопрос не в том, спрашиваем ли мы авторов или нет. Вопрос в том, задаем ли мы правильные вопросы, производим ли мы корректные изменения, действуем ли предельно настойчиво (у М.М. Костика — «в директивном тоне» [2]) и при этом тактично, требуя от авторов либо внести изменения самостоятельно, либо согласиться с изменениями, внесенными редакторами и рецензентами? А вот об этом можно говорить, только приводя конкретные примеры.

Подчеркну, мы, как и ранее, открыты к конструктивной критике своей работы и ее результатов. Более того, «Вопросы современной педиатрии» — один из немногих журналов, в котором была проведена систематическая оценка качества редакционной деятельности в рамках рандомизированного исследования, причем с участием более чем 150 профильных специалистов [34]. Как продолжение этого в некотором смысле внешнего «аудита» мы проводим и регулярные (2–3 раза в год) опросы наших авторов. Ввиду этого утверждение М.М. Костика «редакция не пытается собрать мнения авторов или

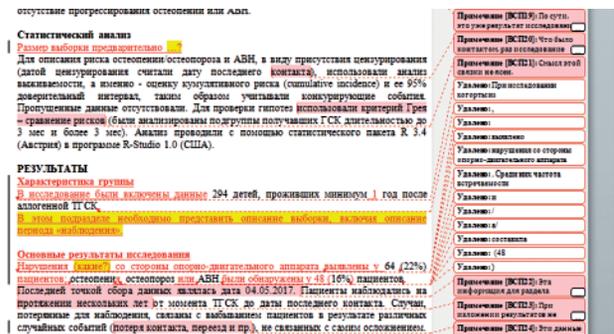
по крайней мере вступить в диалог» [2] не соответствует действительности. Мы делаем и то, и другое. Встречное движение со стороны авторов будет полезно в т. ч. и для преодоления активного неприятия авторами критики в адрес своих работ, равно как и собственно критиков [35]. Более внимательное отношение к разъяснениям, данным в редакционных шаблонах или в специализированных публикационных руководствах, на текст которых мы периодически обращаем внимание авторов, позволило бы сократить число критических комментариев и, соответственно, сроки рассмотрения рукописей. Пока же, по данным за 2018–2019 гг., почти для 45% всех опубликованных работ с результатами оригинальных исследований потребовалось более 4 (максимально — 10) раундов рецензирования (в т. ч. с участием научного редактора), а медиана числа комментариев (фактически — вопросов) одного только научного редактора на одну рукопись за все время ее подготовки к печати составила 125. Очевидно, есть куда снижаться. Тем более что в сравнении с данными за 2017 г. (рис. 3) динамика далеко не положительная.

У М.М. Костика [2] возражение вызывает не только активное участие научного редактора в работе по подготовке рукописей, но и стиль, в т. ч. редакционного рецензирования. Автор, например, оценивая свой опыт взаимодействия с рецензентами в зарубежных журналах, отмечает следующее: «...это именно рекомендации, написанные в очень корректном, никак не директивном тоне». Можно только позавидовать опыту автора. Другим везет меньше. Согласно результатам недавно опубликованного зарубежного исследования, более 40% рецензий включают как минимум один непрофессиональный комментарий, в т. ч. необоснованную критику автора и/или его работы [36]. При опросе авторов опубликованных работ (> 1,1 тыс. опрошенных) наличие подобных комментариев со стороны рецензентов отметили почти 60% респондентов [37]. Именно такая практика является причиной того, что большинство редакторов вынужденно редактируют тексты рецензий или не отправляют их авторам вовсе [38]. Так же поступаем и мы. Однако в большинстве случаев авторы могут не получить рецензию (первичную или повторную) по причине исключительно положительного отзыва. В конце концов, действительную оценку исследования авторы получат не столько от рецензентов, сколько от заинтересованных читателей. Уже ни у кого не вызывает сомнений, что наиболее важный этап рецензирования — постпубликационный.

М.М. Костик, как и некоторые другие авторы, отмечает, что «не помню ни одного раза, чтобы рецензенты исправляли за меня текст, или вмешивались в дизайн исследования, или указывали на необходимость ссылки на конкретные статьи» [2]. Разумеется, такое возможно только при работе редакторов и рецензентов с исключительно качественной работой. В обычных условиях внесение изменений в рукописи — распространенная редакционная практика, редакторы/рецензенты «вмешиваются» в дизайн исследования, а рецензенты указывают на необходимость должного обоснования приводимых тезисов путем приведения ссылок на конкретные статьи, в т. ч. и свои [39] (последнее, кстати, является спорной практикой рецензирования и контролируется в нашей редакционной работе). Касаясь внесения изменений в текст рукописи, М.М. Костик подчеркивает: «У меня всегда остается стойкое ощущение, что я просто обязан включить рецензента в авторский список, поскольку он соответствует всем критериям авторства согласно рекомендациям ICMJE» [2]. Вынужден отметить, что крите-

Рис. 2. Типичный пример редактирования рукописей в процессе их подготовки к печати

Fig. 2. Typical example of editing manuscripts during their preparation for publishing

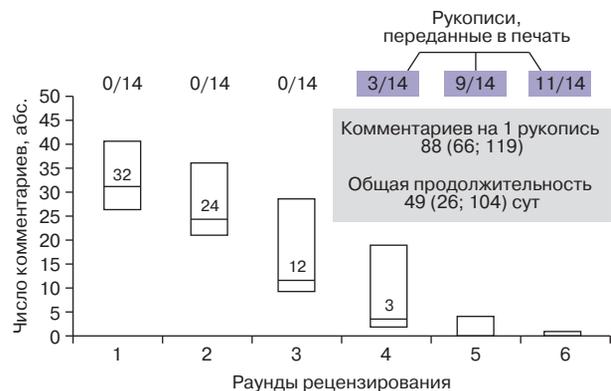


Источник: Сайгитов Р.Т., 2021.

Source: Saygitov R. T., 2021.

Рис. 3. Интенсивность предпубликационной подготовки рукописей ($n = 14$) с результатами оригинальных исследований, опубликованных в журнале «Вопросы современной педиатрии» в 2017 г.

Fig. 3. The intensity of pre-publication manuscript preparation ($n = 14$) with the original studies results published in “Current Pediatrics” journal in 2017



Примечание. Учтены комментарии только научного редактора. Оценки числа комментариев и общей продолжительности подготовки рукописей к печати представлены с указанием медианы (25-й; 75-й перцентили).

Источник: Сайгитов Р.Т., 2021.

Note. Only scientific (reviewing) editor comments were taken into account. Estimates of commentaries amount and total duration of manuscripts preparation for printing are presented including the median (25th; 75th percentiles).

Source: Saygitov R. T., 2021.

рии ICMJE [14] предполагают не только участие в написании рукописи (критерий № 2), но и участие в проведении самого исследования (критерий № 1), а также взятие на себя ответственности за все аспекты публикуемой работы (критерий № 4; рис. 4). Очевидно, нашим авторам не следует беспокоиться на этот счет, ибо это явная недобросовестная публикационная (здесь отчасти редакционная) практика, о которой осведомлен любой мало-мальски компетентный редактор.

И еще: можно только приветствовать предложение М.М. Костика [2] указывать, «кто был рецензентом статьи, с указанием его конфликта интересов». Обсуждение пользы от внедрения в редакционную деятельность нашего издания модели открытого рецензирования ведется

Рис. 4. ICMJE: обязательные критерии авторства (адаптировано из [14])

Fig. 4. ICMJE: mandatory criteria for authorship (adapted from [14])

- Существенный вклад в разработку концепции или планирование научной работы либо получение, анализ или интерпретацию данной работы; **и**
- Составление черновика рукописи или его критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания; **и**
- Окончательное утверждение публикуемой версии рукописи; **и**
- Согласие принять на себя ответственность за все аспекты работы и гарантия того, что все вопросы, связанные с точностью и добросовестностью любой части работы, могут быть надлежащим образом исследованы и урегулированы.

Рис. 5. Титульный слайд презентации сообщения о целесообразности перехода журналов Союза педиатров России на модель открытого рецензирования

Fig. 5. The title slide of presentation on advisability of journals of Union of pediatricians of Russia transfer to open peer review model



Источник: Сайгитов Р.Т., 2021.
Source: Saygitov R. T., 2021.

уже не первый год. Последняя предполагает, кстати, не только раскрытие имени рецензента (такое возможно только с его разрешения, которое может быть получено далеко не всегда), но и раскрытие самих рецензий, публикацию версий рукописи, открытие доступа к рецензированию действительно независимым специалистам. Этот вопрос был затронут на заседании редакционной коллегии журнала, проведенном в рамках XXI Конгресса педиатров России в феврале 2019 г. (рис. 5). И хотя идея открытого рецензирования в журналах Союза педиатров России была принята с интересом, мы были вынуждены констатировать, что ее реализация имеет технические и финансовые ограничения, преодоление которых потребует времени.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Относительно декларации авторами конфликта интересов. Во-первых, редакторы требуют декларации конфликта интересов от всех авторов, статьи которых мы принимаем к рассмотрению. Без исключений! Во-вторых, у редакторов отсутствуют действенные инструменты контроля корректности той информации, которую авторы указывают в соответствующем разделе рукописи. Опять же, с сожалением констатирую, что в России законодательно не закреплена обязанность коммерческих компаний декларировать финансовые выплаты медицинским работникам. Для сравнения: в США, в соответствии с федеральным законом, такая норма действу-

ет, и каждый интересующийся может выяснить наличие финансового конфликта интересов у врача (и не только), используя возможности ресурса Open Payments (www.cms.gov/OpenPayments). Фактически речь идет о принуждении к открытости! Это представляется важным, поскольку открытие данных подобным образом показало, что доля авторов, декларирующих конфликт интересов, сильно недооценена [40]. Пока же все, на что мы можем рассчитывать, — это честность авторов, внимательность рецензентов и читателей нашего журнала. Со своей стороны при наличии малейших сомнений относительно конфликта интересов авторов, рукописи которых направлены в печать, мы взяли за правило предупреждать их о высоком риске ретракции (отзыва) статьи в случае, если наличие конфликта интересов будет подтверждено после ее опубликования.

Касательно реплики М.М. Костика: «Особенно не понимаю, для чего требовать наличие конфликта интересов в отношении статей, где нет указания на лекарственные препараты», — отсылаю всех наших читателей к рекомендациям [14] и обновленной форме декларации отношений, деятельности и/или интересов (не только финансовых) от ассоциации редакторов ICMJE [41]. Как нами было заявлено ранее [5], журнал «Вопросы современной педиатрии» присоединился к числу медицинских периодических изданий, принявших на себя обязательства придерживаться рекомендаций ICMJE. По этой причине мы продолжаем требовать декларацию конфликта интересов в более широкой трактовке [42], а не только в случаях, когда в статье имеются указания на лекарственные препараты или другие коммерческие продукты, применяемые в здравоохранении.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Начну с цитаты. М.М. Костик пишет: «Редактор требует объяснения, почему статья поддержана грантом. Мое мнение на этот счет: данная тема для дискуссии между грантополучателем и организацией, выдавшей грант, но никак не вопрос компетенции редактора» [2]. Справедливости ради замечу, что в упоминаемом случае редактор спросил не «почему», а буквально «что конкретно финансировалось из средств гранта» (речь шла об упоминании гранта в рукописи с описанием клинического случая, тема которого, по мнению редактора, не соответствовала теме гранта). В своем ответе редактору автор апеллирует к опыту взаимодействия с зарубежными журналами («ни в одном иностранном журнале подобных вопросов нам никто не задавал никогда»), а также обвиняет редакторов в нарушении редакционной этики. В связи с этим информирую наших потенциальных авторов, что декларация источников финансирования (равно как и их отсутствия) является обязательным условием публикации любого научного сообщения. В частности, ICMJE в числе общих требований к отчетности, независимо от дизайна исследования и формата рукописи, указывает: «Источник(-и) поддержки. Они включают гранты, <...> которые способствовали проведению описанной в статье работы или написанию самой статьи» [14]. Поясню также, что содержание раздела «Источник финансирования» в рукописи не является произвольным. Существуют нормы по его заполнению и редакционные санкции за их нарушение. Раздел «Источник финансирования», очевидно, может заполняться авторами с нарушением принятых норм (самый примитивный пример — указывается источник, который таковым не был, с целью исключительно отчетности; фактически речь идет об обмане). А значит, текст этого

раздела не должен оставаться без внимания ни авторов, ни рецензентов, ни редакторов. Последние как минимум не должны допускать публикации информации о неподтвержденных источниках финансирования. Отношения между «грантополучателем и организацией, выдавшей грант» нас касаются уже в меньшей степени. Как высказалась по этому поводу рабочая группа COPE (Committee on Publication Ethics): «Журнал несет ответственность за содержание статьи, но не управляет тем, что читатель [автор] делает за его пределами» [43].

НОВИЗНА ИССЛЕДОВАНИЙ

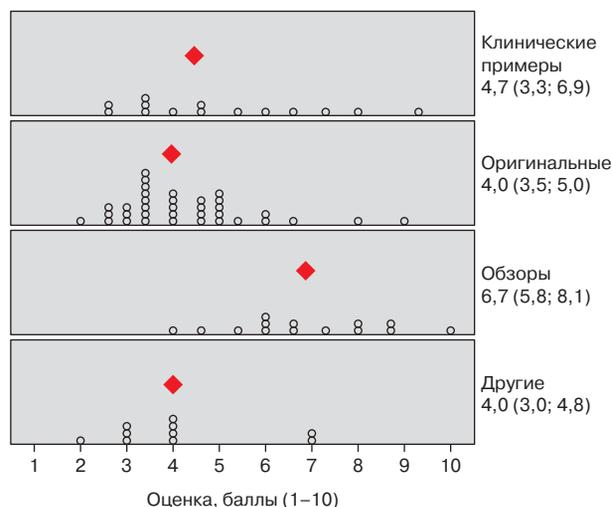
Одна из ключевых проблем нашего, а в действительности всех российских медицинских журналов — это публикация некоторых работ, не отличающихся новизной и значимостью для науки и/или практики. М.М. Костик отмечает эту проблему на примере публикаций с описанием «клинически простых случаев известных заболеваний»: «Иногда необычно видеть <...> описание типичного пациента, который получает стандартное лечение» [2]. Здесь важно заметить, что правила публикации клинических случаев гораздо более многообразны и не сводятся исключительно к «необычному течению заболевания, необычным подходам к терапии». Например, журнал BMJ Case Reports (www.casereports.bmj.com) в числе критериев интереса определил следующие:

- напоминание о важном клиническом уроке;
- результаты, проливающие свет на патогенез заболевания или механизмы возникновения побочных эффектов;
- разбор ошибок;
- необычное проявление распространенного заболевания/травмы;
- разрушение мифа;
- редкое заболевание;
- новое заболевание;
- новая диагностическая процедура;
- новое лечение (новый препарат/вмешательство; известный препарат/процедура в новой ситуации);
- необычная ассоциация болезней/симптомов;
- неожиданный результат терапии (положительный или отрицательный), включая побочные реакции на лекарства;
- клинически важные изображения.

В журналах, специализирующихся на публикации клинических случаев, в числе критериев часто упоминается целесообразность описания «обычных» клинических примеров с образовательной целью. Последнее представляется актуальным и для неспециализированных медицинских журналов, каковым является и наше издание. Однако здесь важно напомнить, что в журнале публикуется, как правило, только то, что он получает от авторов. А выбор, надо сказать, невелик (рис. 6). По этой причине уже третий год журнал проводит проактивную политику, объявляя приоритетные темы для публикаций, гарантируя авторам таких работ внеочередное рассмотрение в режиме fast track. К значительным изменениям разнообразия портфеля журнала это пока не привело. Тем не менее мы продолжим деятельность в этом направлении, в т.ч. с привлечением внешних экспертов. Отдельно замечу, что для некоторых научных журналов (например, PLOS ONE) новизна исследования вообще не является условием принятия рукописи к рассмотрению в силу неоднозначности этой характеристики научной работы. Принципиальное значение для редакторов и рецензентов таких журналов имеет

Рис. 6. Качество рукописей, принятых к рассмотрению в журнал «Вопросы современной педиатрии»

Fig. 6. Quality of manuscripts accepted for review in “Current Pediatrics” journal



Примечание. Оценка качества рукописей, последовательно поступивших в редакцию журнала во второй половине 2015 — начале 2016 г., выполнена научным редактором журнала «Вопросы современной педиатрии» (Р.Т. Сайгитов). Всего оценку прошли 74 работы после их проверки на соответствие формальным требованиям журнала (соответствие теме журнала, наличие заимствований, оформление с использованием редакционных шаблонов), но до начала процедуры научного редактирования и рецензирования. Оценка проводилась по 10-балльной шкале (1 — худшая оценка, 10 — максимально высокая оценка качества рукописи). Кружки на рисунке — медианные значения оценки качества для каждой рукописи, красные маркеры (ромбы) — медианные значения оценки качества рукописей разных типов. Справа представлены действительные значения оценки качества — медиана (25-й; 75-й перцентили). Источник: Сайгитов Р.Т., 2021.

Note. Estimation of manuscripts (received by editors in the second half of 2015 — early 2016) quality was performed by the scientific editor of “Current Pediatrics” journal (R.T. Saygitov). In total 74 manuscripts undergone estimation after their verification on compliance with the formal requirements of the journal (relevance to the journal topic, presence of plagiarism, usage of editorial templates) but before the scientific editing and review procedure. The estimation was carried out on 10-point scale (1 — the worst result, 10 — the highest possible result for manuscript quality). The circles on the figure are median values of the quality for each manuscript, red markers (rhombs) are median values of the quality for manuscripts of different types. On the right you can see actual values of the quality estimation — median (25th; 75th percentiles). Source: Saygitov R.T., 2021.

научная или практическая корректность выполненной работы. И хотя подобная концепция не является для нас определяющей, в ряде случаев мы просто вынуждены ее эксплуатировать.

НИЦЕТА ИМПАКТ-ФАКТОРА

Многие ученые по не всегда понятным причинам считают, что серьезность научного журнала определяется его импакт-фактором или другой наукометрической характеристикой, основанной на цитировании статей, опубликованных в этом журнале. Вынужден разочаровать. В ряде исследований показано, что цитируемость научных работ не коррелирует или слабо коррелирует с качеством публикуемого в журнале

материала (примеры таких работ [44–46]). Другими словами, качество случайных работ из журналов с импакт-фактором 1 и 5 не будет заметно отличаться (образно, но очень верно: «Не судите о журнале по его обложке (или по его импакт-фактору)» [47]). Более того, в ряде исследований показано и то, что контент высокорейтинговых журналов изобилует ошибками, зачастую тривиальными [48–50]. То есть сам по себе факт публикации в таких журналах не является свидетельством качества ни самого исследования, ни отчета об этом исследовании (собственно статьи). Более того, в последние годы все настойчивее звучит призыв к научному сообществу и научным журналам в частности отказаться от «обильного» использования для оценки качества своей деятельности наукометрических показателей. Об этом говорится и в широко признанной декларации DORA: «...необходимо отказаться от использования журнальных показателей, таких как импакт-факторы журналов, при рассмотрении вопросов финансирования, назначения и продвижения по службе» [51]. Не следует также забывать, что даже «хорошие» статьи не являются эквивалентом качества исследований. Как точно выразились по этому поводу D.G. Altman и D. Moher: «...хороший отчет [статья] — это не то же самое, что качественное исследование» [52]. Как, впрочем, верно и обратное: «...плохая рукопись — это не то же самое, что исследование низкого качества» (www.sci-pub.ru).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комментируя взгляд одного из авторов на редакционную деятельность журнала «Вопросы современной педиатрии», нам хотелось разом ответить на все вопросы, возникающие у исследователей и практиков, с которыми мы взаимодействуем. Также хотелось дать все необходимые разъяснения относительно «узких» мест редакционной работы. Однако мы понимаем, что это невозможно сделать одновременно. Именно поэтому в первую очередь мы рассчитываем на тот диалог, который складывается (иногда с некоторым напряжением) в ходе работы над каждой рукописью. Вместе с тем периодически возникает необходимость публичного обсуждения накопившихся

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Smith NL. An Analysis of Ethical Challenges in Evaluation. *Am J Eval.* 2002;23(2):199–206. doi: 10.1177/109821400202300208
2. Костик М.М. К вопросу о редактировании статей, или Как наладить коммуникацию автора и редактора: взгляд автора. *Вопросы современной педиатрии.* 2021;20(1):87–90. [Kostik MM. Questions of Editing Articles or How to Improve Communication between Author and Editor: the Author's View. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics.* 2021;20(1):87–90. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v20i1.2245
3. Сайгитов Р.Т. Правила и рекомендации по представлению рукописей, содержащих результаты оригинальных исследований // *Вопросы современной педиатрии.* — 2015. — Т. 14. — № 3. — С. 425–432. [Saygıtov RT. General Guidelines for Submission of Original Research Papers. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics.* 2015;14(3):425–432. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v14i3.1382
4. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ.* 2010;340:c869. doi: 10.1136/bmj.c869
5. Сайгитов Р.Т., Островская А.С. Рекомендации ICMJE-2016: обновленный стандарт научных публикаций в медицинских журналах // *Вопросы современной педиатрии.* — 2017. — Т. 16. — № 2. — С. 88–89. [Saygıtov RT, Ostrovskaya AS. ICMJE-2016 Recommendations: Updated Standard of Scientific Publications in Medical Journals. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics.* 2017;16(2):88–89. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v16i2.1709

вопросов. Настоящая редакционная статья написана именно с этой целью.

ВЫРАЖЕНИЕ ПРИЗНАТЕЛЬНОСТИ

Автор статьи благодарит А.С. Островскую, ответственного секретаря журнала «Вопросы современной педиатрии», за помощь в сборе данных о результатах редакционной деятельности, представленных выше.

ACKNOWLEDGEMENTS

The author expresses gratitude to Anastasia S. Ostrovskaya, executive secretary of “Current Pediatrics”, for all the help in data collection about editorial activities results presented previously.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор статьи является руководителем образовательного (некоммерческого) проекта Sci-Pub (www.sci-pub.ru), приглашенным лектором в проектах SciCraft («Школа научного ремесла») и «Академия „Эко-Вектор“» (ООО «Эко-Вектор»), по совместительству — директором по научным и издательским проектам Ассоциации детских ревматологов (Россия).

CONFLICT OF INTERESTS

The author is the head of education (non-commercial) project “Sci-Pub” (www.sci-pub.ru), external lecturer in such projects as “SciCraft” (“School of Scientific Workmanship”) and “Eco-Vector Academy” (LLC “Eco-Vector”), concurrently he is the director of scientific and publishing projects in Association of Pediatric Rheumatologist (Russia).

ORCID

Р.Т. Сайгитов

<https://orcid.org/0000-0002-8915-6153>

6. Vandembroucke JP, von Elm E, Altman DG, et al. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): Explanation and Elaboration. *PLoS Med.* 2007;4(10):e297. doi: 10.1371/journal.pmed.0040297
7. Cohen JF, Korevaar DA, Altman DG, et al. STARD 2015 guidelines for reporting diagnostic accuracy studies: explanation and elaboration. *BMJ Open.* 2016;6(11):e012799. doi: 10.1136/bmjopen-2016-012799
8. Riley DS, Barber MS, Kienle GS, et al. CARE guidelines for case reports: explanation and elaboration document. *J Clin Epidemiol.* 2017;89:218–235. doi: 10.1016/j.jclinepi.2017.04.026
9. Agha RA, Fowler AJ, Saeta A, et al. The SCARE Statement: Consensus-based surgical case report guidelines. *Int J Surg.* 2016;34:180–186. doi: 10.1016/j.ijssu.2016.08.014
10. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *JAMA.* 2013;310(20):2191–2194. doi: 10.1001/jama.2013.281053
11. COPE. *Guidelines on good publication practice.* The COPE Report 1999. Available online: <https://publicationethics.org/files/u7141/1999pdf13.pdf>. Accessed on February 21, 2021.
12. Battisti WP, Wager E, Baltzer L, et al. Good Publication Practice for Communicating Company-Sponsored Medical Research: GPP3. *Ann Intern Med.* 2015;163(6):461–464. doi: 10.7326/M15-0288
13. ICH harmonised guideline. *Integrated addendum to ICH E6(R1): Guideline for Good Clinical Practice. E6(R2).* Available online:

- https://database.ich.org/sites/default/files/E6_R2_Addendum.pdf. Accessed on February 21, 2021.
14. *Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals* (updated December 2019). Available online: <http://www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf>. Accessed on February 21, 2021.
 15. *Organisations supporting EQUATOR*. Available online: <https://www.equator-network.org/about-us/organisations-supporting-equator>. Accessed on February 21, 2021.
 16. Cobo E, Cortés J, Ribera JM, et al. Effect of using reporting guidelines during peer review on quality of final manuscripts submitted to a biomedical journal: masked randomised trial. *BMJ*. 2011; 343:d6783. doi: 10.1136/bmj.d6783
 17. Wynne KE, Simpson BJ, Berman L, et al. Results of a longitudinal study of rigorous manuscript submission guidelines designed to improve the quality of clinical research reporting in a peer-reviewed surgical journal. *J Pediatr Surg*. 2011;46(1):131–137. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2010.09.077
 18. Pandis N, Shamseer L, Kokich VG, et al. Active implementation strategy of CONSORT adherence by a dental specialty journal improved randomized clinical trial reporting. *J Clin Epidemiol*. 2014; 67(9):1044–1048. doi: 10.1016/j.jclinepi.2014.04.001
 19. Exclusive interview with developers of STROBE guidelines for reporting of epidemiologic studies. *Epi Monitor*. 2007;28(11):2–5. Available online: https://www.strobe-statement.org/fileadmin/Strobe/uploads/commentaries/STROBE_EpiMonitor_Nov07.pdf. Accessed on February 21, 2021.
 20. Vilaró M, Cortés J, Selva-O'Callaghan A, et al. Adherence to reporting guidelines increases the number of citations: the argument for including a methodologist in the editorial process and peer review. *BMC Med Res Methodol*. 2019;19(1):112. doi: 10.1186/s12874-019-0746-4
 21. Shanahan DR, Lopes de Sousa I, Marshall DM. Simple decision-tree tool to facilitate author identification of reporting guidelines during submission: a before–after study. *Res Integr Peer Rev*. 2017; 2:20. doi: 10.1186/s41073-017-0044-9
 22. Blanco D, Hren D, Kirkham JJ, et al. A survey exploring biomedical editors' perceptions of editorial interventions to improve adherence to reporting guidelines. *F1000Research*. 2019;8:1682. doi: 10.12688/f1000research.20556.1
 23. Olson CM, Rennie D, Cook D, et al. Publication Bias in Editorial Decision Making. *JAMA*. 2002;287(21):2825–2828. doi: 10.1001/jama.287.21.2825
 24. Giordan M, Csikasz-Nagy A, Collings AM, Vaggi F. The effects of an editor serving as one of the reviewers during the peer-review process. *F1000Research*. 2016;5:683. doi: 10.12688/f1000research.8452.2
 25. How editors edit. *Nat Methods*. 2019;16:135. doi: 10.1038/s41592-019-0324-z
 26. Johnston SC, Lowenstein DH, Ferriero DM, et al. Early editorial manuscript screening versus obligate peer review: a randomized trial. *Ann Neurol*. 2007;61(4):A10–A12. doi: 10.1002/ana.21150
 27. Esarey J. Does Peer Review Identify the Best Papers? A Simulation Study of Editors, Reviewers, and the Scientific Publication Process. *PS Polit Sci Polit*. 2017;50(4):963–969. doi: 10.1017/S1049096517001081
 28. Kleinert S, Wager E. *Responsible research publication: international standards for editors*. A position statement developed at the 2nd World Conference on Research Integrity, Singapore, July 22–24, 2010. Chapter 51. In: Mayer T, Steneck N, eds. *Promoting Research Integrity in a Global Environment*. Singapore: Imperial College Press / World Scientific Publishing; 2011. pp. 317–328.
 29. Schroter S, Black N, Evans S, et al. What errors do peer reviewers detect, and does training improve their ability to detect them? *J R Soc Med*. 2008;101(10):507–514. doi: 10.1258/jrsm.2008.080062
 30. Mayo NE, Goldberg MS. When is a case-control study not a case-control study? *J Rehabil Med*. 2009;41(4):209–216. doi: 10.2340/16501977-0343
 31. Esene IN, Ngu J, El Zoghby M, et al. Case series and descriptive cohort studies in neurosurgery: the confusion and solution. *Childs Nerv Syst*. 2014;30:1321–1332. doi: 10.1007/s00381-014-2460-1
 32. *Медицинские (научные) редакторы*. Доступно по: <https://www.facebook.com/groups/996525337155780/permalink/1888423534632618>. Ссылка активна на 21.02.2021.
 33. *Nature Research Editing Service. Scientific Editing*. Available online: <https://authorservices.springernature.com/scientific-editing>. Accessed on February 21, 2021.
 34. Сайгитов Р. Эффективность редакционной деятельности при подготовке рукописей, содержащих результаты оригинальных работ: итоги рандомизированного контролируемого исследования // *Вопросы современной педиатрии*. — 2010. — Т. 9. — № 6. — С. 5–15. [Saygitov RT. Effectiveness of editing in preparation of original articles: results of randomized controlled study. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2010;9(6): 5–15 (In Russ).]
 35. Götzsche PC, Delamothe T, Godlee F, Lundh A. Adequacy of authors' replies to criticism raised in electronic letters to the editor: cohort study. *BMJ*. 2010;341:c3926. doi: 10.1136/bmj.c3926
 36. Gerwing TG, Allen Gerwing AM, Avery-Gomm S, et al. Quantifying professionalism in peer review. *Res Integr Peer Rev*. 2020;5:9. doi: 10.1186/s41073-020-00096-x
 37. Silbiger NJ, Stubler AD. Unprofessional peer reviews disproportionately harm underrepresented groups in STEM. *Peer J*. 2019; 7:e8247. doi: .org/10.7717/peerj.8247
 38. Hamilton DG, Fraser H, Hoekstra R, Fidler F. Journal policies and editors' opinions on peer review. *Elife*. 2020 Nov 19;9:e62529. doi: 10.7554/eLife.62529
 39. Elsevier investigates hundreds of peer reviewers for manipulating citations. *Nature*. 2019;573:174. doi: 10.1038/d41586-019-02639-9
 40. El-Rayess H, Khamis AM, Haddad S, et al. Assessing concordance of financial conflicts of interest disclosures with payments' databases: a systematic survey of the health literature. *J Clin Epidemiol*. 2020;127:19–28. doi: 10.1016/j.jclinepi.2020.06.040
 41. *ICMJE Disclosure Form (Updated February 2021)*. Available online: <http://www.icmje.org/disclosure-of-interest>. Accessed on February 21, 2021.
 42. Островская А.С. Раскрытие конфликта интересов автора: зачем? // *Вопросы современной педиатрии*. — 2016. — Т. 15. — № 6. — С. 542–546. [Ostrovskaya AS. Disclosure of the Author's Conflict of Interest: Why? *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2016;15(6):542–546. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v15i6.1646
 43. COPE. Cases: How to respond to a reader's repeated concerns. Available online: <https://publicationethics.org/case/how-respond-readers-repeated-concerns>. Accessed on February 21, 2021.
 44. Choi YJ, Chung MS, Koo HJ, et al. Does the Reporting Quality of Diagnostic Test Accuracy Studies, as Defined by STARD 2015, Affect Citation? *Korean J Radiol*. 2016;17(5):706–714. doi: 10.3348/kjr.2016.17.5.706
 45. Hajibandeh S, Hajibandeh S, Antoniou GA, et al. Association between bibliometric parameters, reporting and methodological quality of randomised controlled trials in vascular and endovascular surgery. *Vascular*. 2017;25(2):196–207. doi: 10.1177/1708538116653289
 46. Mackinnon S, Drozdowska BA, Hamilton M, et al. Are methodological quality and completeness of reporting associated with citation-based measures of publication impact? A secondary analysis of a systematic review of dementia biomarker studies. *BMJ Open*. 2018;8:e020331. doi: 10.1136/bmjopen-2017-020331
 47. *Felix Schönbrodt's blog*. Available online: <https://www.nicebread.de/2017/05>. Accessed on February 21, 2021.
 48. Bell ML, Fiero M, Horton NJ, et al. Handling missing data in RCTs; a review of the top medical journals. *BMC Med Res Methodol*. 2014;14:118. doi: 10.1186/1471-2288-14-118
 49. Barnett AG. Missing the point: are journals using the ideal number of decimal places? *F1000Research*. 2018;7:450. doi: 10.12688/f1000research.14488.3
 50. Korevaar DA, Cohen JF, Hooft L, Bossuyt PM. Literature survey of high-impact journals revealed reporting weaknesses in abstracts of diagnostic accuracy studies. *J Clin Epidemiol*. 2015;68(6):708–715. doi: 10.1016/j.jclinepi.2015.01.014
 51. *San Francisco Declaration on Research Assessment*. Available online: <https://sfedora.org/read>. Accessed on February 21, 2021.
 52. Altman DG, Moher D. Declaration of transparency for each research article. *BMJ*. 2013;347:f4796. doi: 10.1136/bmj.f4796

ПРИЛОЖЕНИЕ

Примеры комментариев авторов статей, опубликованных в журнале «Вопросы современной педиатрии» в 2019 г. (приведены первые поступившие комментарии).

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

Плюсы. Многократно повысился уровень публикаций; новые и, самое главное, строго и принципиально выполняемые редакцией требования к оформлению статей заставили авторов более ответственно относиться к своим текстам / планированию исследований / представлению полученных результатов и к их критической оценке. Дискуссия с редакторами и рецензентами — по сути, неформальна, обычно конструктивна. Мнение автора учитывается, уважаемо. При способности автора к критичному взгляду на свое детище и конструктивному сотрудничеству редакторская работа оказывается очень полезной.

Минусы. Учитывая вышесказанное, «минусы» — это неподходящая категория, ведь журнал стал интереснее, статьи — честнее, исследования — грамотнее (жаль, конечно, что этому учат редакторы, а не наставники). В качестве спорных моментов стоит обсуждать крайне жесткие рамки описания методов и результатов исследований. Могу предположить, что это больше всего вызывает авторское недовольство. Такой детальный шаблон не требуется во многих зарубежных высокорейтинговых журналах. Вместе с тем следует оговориться: при адекватной подаче собственного материала на деле всегда удавалось «реструктуризировать» эту жесткую схему под особенности своего исследования.

Сравнение с опытом публикации в других медицинских журналах. В журнале «Вопросы современной педиатрии» сложнее опубликоваться, чем в других отечественных изданиях. Только их читать невозможно.

Н.В. Минаева (д.м.н., проф. кафедры педиатрии с курсом поликлинической педиатрии, Пермский ГМУ им. акад. Е.А. Вагнера)

Плюсы. Оперативно и в корректной форме получала все данные по рецензированию, необходимости доработок, правок и т.п.; работа по замечаниям рецензентов также протеста не вызывала, хоть и потребовалось устранить ряд замечаний; со стороны редакции все было быстро, понятно, профессионально. По окончании работы мы с редактором взаимно поблагодарили друг друга за приятную совместную работу и полезный опыт для меня.

Минусов мне «не досталось».

Сравнение с опытом публикации в других медицинских журналах. В других медицинских изданиях российского уровня периоды ожидания ответа или срока публикации нередко были значительно длиннее.

А.Б. Салмина (д.м.н., проф., зав. кафедрой биохимии с курсом медицинской, фармацевтической и судебной химии, зам. ректора по инновационному развитию и международной деятельности, Красноярский ГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого)

Плюсы. Постоянная и частая обратная связь с авторами. Быстрое принятие решения о судьбе рукописи. Качественное разъяснение и объяснение требований, замечаний и рекомендаций, которые предлагаются авторам. Возможность подачи рукописи в электронном виде, через сайт журнала. Обновление и создание подробной инструкции для авторов.

Минусы. До появления нового положения и правил для авторов были разночтения требований к оформлению рукописи. Но в настоящее время эта проблема устранена.

Сравнение с опытом публикации в других медицинских журналах. В целом опыт работы и впечатления от работы с редакцией позитивные. Желание сотрудничать с журналом имеется. Преимущества (удобство, быстрая обратная связь, подробная инструкция по подготовке статей, возможность подачи рукописи в электронном виде) выводят журнал «Вопросы современной педиатрии» в лидеры в соответствующей области знаний.

В.Б. Денисенко (к.м.н., доцент кафедры детских инфекционных болезней, Ростовский ГМУ)

Плюсы. Требования к оформлению статей соответствуют современным стандартам, не отличаются от лучших зарубежных журналов. Четкая структурированность представления материала. Достаточно понятные разъяснения по оформлению каждого раздела статьи. Непосредственное участие автора в редактировании статьи, постоянная связь с редакторами. Высокая компетентность редакторов, в частности в вопросах статистики. Быстрая публикация статьи.

Минусы. Не можем назвать.

Сравнение с опытом публикации в других медицинских журналах. Можно констатировать отсутствие в работе многих журналов перечисленных выше плюсов.

О.А. Ваземиллер (врач-неонатолог, аспирант кафедры педиатрии ИПО, Красноярский ГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого)

Плюсы. Большим плюсом в процессе подачи статьи для публикации была активная помощь редактора в дополнении и исправлении недочетов в статье. Редактор активно работала с авторским коллективом, всегда была на связи, отвечала на вопросы, помогала. Работа получилась слаженной и продуктивной. Большое спасибо за помощь.

Минусы. Нет.

Сравнение с опытом публикации в других медицинских журналах. Прием публикаций к печати на высоком уровне.

С.И. Мельник (ассистент кафедры педиатрии и детской кардиологии, СЗГМУ им. И.И. Мечникова)

Плюсы. Дружелюбное отношение и готовность помочь в корректировке работы. Это была моя первая публикация в столь весомом издании, и волнений было много. Благодарю ответственного секретаря журнала, отвечавшую на миллион моих вопросов и всячески оказывавшую мне помощь.

Минусы (скорее вопрос). Приходилось неоднократно переделывать нумерацию ссылок по порядку, что повышало риск ошибок. Возможно ли расставлять ссылки после того, как сам текст утвержден в конечном варианте?

Сравнение с опытом публикации в других медицинских журналах. Такой опыт отсутствует, так как публикация первая.

А.Н. Демяненко (аспирант кафедры госпитальной педиатрии с курсом неонатологии, Смоленский ГМУ)

Плюсы. Скорость и качество работы редакторов оцениваю на 5, статья стала лучше исходного варианта, более адаптированной для широкого круга читателей. При работе редакторов чувствуется заинтересованность в успешном исходе редактирования. Даются конструктивные рекомендации по представлению полученных результатов и их обсуждению. В целом остались положительные впечатления о работе редколлегии. Благодарим за сотрудничество.

<https://doi.org/10.15690/vsp.v20i1.2232>

Л.П. Чичерин¹, В.Ю. Альбицкий², В.О. Щепин¹, А.А. Загоруйченко¹

¹ Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья им. Н.А. Семашко, Москва, Российская Федерация

² НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, Москва, Российская Федерация

Становление и развитие в СССР социально-правовой работы в первичном звене медицинской помощи детям

Контактная информация:

Чичерин Леонид Петрович, 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: leo2506@gmail.com

Статья поступила: 14.01.2021, принята к печати: 24.02.2021

Рассмотрен в динамике и систематизирован опыт становления и формирования в СССР правового обеспечения материнства и детства. Показано место в проводимых мерах социально-правового кабинета, а также социального патронажа как метода активного профилактического выявления семей с детьми, оказавшихся в трудной жизненной ситуации. Представлено авторское видение значимости накопленного опыта в решении современных проблем охраны здоровья и прав ребенка.

Ключевые слова: ребенок, семья, охрана здоровья, законодательство, охрана прав детей, детская консультация/поликлиника

Для цитирования: Чичерин Л.П., Альбицкий В.Ю., Щепин В.О., Загоруйченко А.А. Становление и развитие в СССР социально-правовой работы в первичном звене медицинской помощи детям. *Вопросы современной педиатрии*. 2021;20(1):19–22. doi: 10.15690/vsp.v20i1.2232

ВВЕДЕНИЕ

Важность особой защиты ребенка впервые подчеркнута Женевской декларацией прав ребенка 1924 г., ставшей предвестником принятого в 1959 г. Генеральной Ассамблеей ООН одноименного документа. В обоих были сформулированы принципы, определяющие действия тех, кто отвечает за осуществление всей полноты прав детей в целях обеспечения им счастливого детства и пользования правами и свободами на их собственное благо и благо общества. Было провозглашено, что человечество обязано давать ребенку лучшее, что оно имеет.

Понятие «охрана здоровья» всегда воспринималось специалистами в непереносимом, логичном сочетании

с термином «охрана права на здоровье». Согласно «Конвенции о правах ребенка» (одобрена Генеральной Ассамблеей Организации Объединенных Наций 20.11.1989, вступила в силу для СССР 13.06.1990, ратифицирована РФ 15.09.1990), государства-участники, руководствуясь принципами, провозглашенными Уставом ООН, Декларацией прав ребенка и другими документами, признают, что ребенок, ввиду его физической и умственной незрелости, нуждается в специальной охране и заботе, включая надлежащую правовую защиту до и после рождения.

Целью нашей работы было проанализировать становление и развитие в СССР социально-правовой

Leonid P. Chicherin¹, Valery Yu. Albitsky², Vladimir O. Shchepin¹, Anna A. Zagoruychenko¹

¹ Semashko National Research Institute of Public Health, Moscow, Russian Federation

² Research Institute of Pediatrics and Children's Health in "Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences", Moscow, Russian Federation

Establishment and Development of Socio-Legal Work in the Children Primary Care in USSR

Formative experience of establishment and development of legal support for maternity and childhood in USSR is considered over time and systematized. The role of measures taken by the socio-legal cabinet, as well as social patronage as the method of dynamic preventive identification of families with children who are in difficult circumstances. The author's vision on the accumulated experience significance in solving modern problems of protecting the child health and rights is presented.

Key words: child, family, welfare, legislation, protection of children's rights, children's out-patient department

For citation: Chicherin Leonid P., Albitsky Valery Yu., Shchepin Vladimir O., Zagoruychenko Anna A. Establishment and Development of Socio-Legal Work in the Children Primary Care in USSR. *Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics*. 2021;20(1):19–22. doi: 10.15690/vsp.v20i1.2232

деятельности детских учреждений первичного звена системы здравоохранения. Были использованы методы историко-медицинского анализа. Предметом изучения стала организация правовой защиты ребенка в СССР.

РЕЗУЛЬТАТЫ АНАЛИЗА

Очевидно, что прошлое отечественной медицины на всех этапах своего развития нуждается в осмыслении, ее огромный опыт требует истолкования, и эту базу необходимо поставить на службу современности, определить дальнейшие направления и пути развития. В полной мере означенное относится к охране здоровья и прав, медицинскому обеспечению с приоритетом профилактики заболеваний подрастающего поколения [1].

В конце XIX — начале XX вв. в России появляются первые детские учреждения лечебно-профилактического характера (ясли, «капли молока» — молочные кухни, детские и женские консультации), становится очевидной острая необходимость создания государственной охраны материнства и детства [2–4]. После Октябрьской революции прослеживается постепенное возведение дела охраны здоровья матери и ребенка в ранг государственной заботы. В декабре 1917 г. в Наркомате народного просвещения советского правительства создается Коллегия по обеспечению и охране материнства и младенчества (ОММ). Ее задачей являлись разработка вопросов и проведение неотложных мероприятий по охране материнства как социальной функции женщины и по охране младенчества как прямой обязанности государства. После создания в 1918 г. Народного комиссариата здравоохранения, который возглавил Н.А. Семашко, им и его соратниками осуществляется целенаправленная деятельность по созданию государственной системы охраны здоровья детей (ОЗД) [5–7].

Строительство системы материнства и детства начиная с 1920-х гг. осложнялось военной интервенцией, гражданской войной, разрухой, голодом, эпидемиями, недостатком медицинского персонала и др. Влияющими на здоровье детского населения факторами стали также коллективизация, раскулачивание, репрессии, депортация, всеобщая трудовая повинность, обязательная для всех граждан от 16 до 50 лет. В результате женщина была отправлена на производство, а ее дети оставались без присмотра, что породило массовую детскую беспризорность. Все это сопровождалось высокой детской и материнской заболеваемостью и смертностью, проблемами с питанием детей, потерями родителей, их смертью, экономической разрухой, беженством. От государства потребовались кардинальные управленческие решения, соответствующее законодательство, подготовка профессиональных кадров, санитарное просвещение и иные меры [8–10].

Говоря о совершенствовании педиатрической службы в СССР в период ее становления и первоначального развития, можно выделить два временных отрезка:

- оформление идеологии и организационных основ системы охраны материнства и детства — ОМД (1918–1922);
- научное обоснование системы и интенсивное развитие сети ее учреждений на уровне первичного звена здравоохранения (1922–1930).

Именно с 1920-х до 1940-х гг. XX в. охрана здоровья детей четко разделялась на две ветви: ОММ и охрану здоровья детей и подростков, в основу чего был положен возраст ребенка [11].

Ведущая роль на этапе зарождения и становления государственной системы охраны здоровья матери и ребенка принадлежала детским амбулаторно-поликлиническим учреждениям, которые несли ответственность за сохранение здоровья детей и воспитание семьей здорового поколения. В этот период организуются детские амбулатории, а также специальные консультации для грудных детей, функции которых заключались в профилактических осмотрах контингента, пропаганде грудного вскармливания и правильного воспитания ребенка. Они стали основным звеном системы ОММ, осуществляя социально-гигиенические мероприятия, оказывая лечебно-профилактическую помощь детскому населению [12].

Приоритет в разработке и внедрении в практику санитарно-просветительного патронажа, оцениваемого как прогрессивная форма работы, принадлежит З.О. Мичник. Она еще в 1917 г. опубликовала руководящие указания для патронажных сестер женских и детских консультаций для обследованию условий жизни ребенка, рекомендациям матерям по уходу за ребенком [13]. Именно отсюда в дальнейшем под патронажем стало пониматься регулярное оказание лечебно-профилактической помощи на дому беременным, новорожденным, позднее — активное посещение таких женщин, а также детей преимущественно раннего (0–2 лет) возраста с профилактической целью. Было показано, что советы врачей могут быть применены к каждому ребенку лишь в том случае, если путем непосредственного изучения конкретной ситуации станут известны социальные, экономические, семейные, жилищные и иные условия его жизни, проблемы ухода, воспитания и др. Полученные данные заносятся медицинской сестрой в специальные опросные листы по патронажу.

В этих учреждениях оказывали активную профилактическую помощь матери и ее ребенку в возрасте до 3 лет, при них организовывали молочные кухни, социально-правовые кабинеты. Последние осуществляли свою деятельность в соответствии с законодательством, обеспечивающим права матери, ребенка, семьи, отчего потребовалась настойчивая пропаганда с целью привлечения матерей с детьми в консультацию.

Патронаж на этапе ОММ стал основой развития системы ОМД, и именно из этой формы выкристаллизовался активный *социальный патронаж* для раннего выявления нуждающихся в помощи детей и семей [14]. Трудности его развития в то время заключались прежде всего в отсутствии обязательной регистрации новорожденных в детских амбулаторных учреждениях. Патронаж положил начало преемственности в деятельности учреждений родовспоможения и детских консультаций. Последние становятся наиболее массовым типом учреждений ОМД, они проводят широкую профилактическую и санитарно-просветительную работу, при них организуются молочные кухни, социально-правовые кабинеты.

Таким образом, к концу 1930-х гг. в СССР была создана единая система ОМД. За здоровьем женщин следили врачи женских консультаций, детей раннего возраста — детские консультации, детей старше 3 лет — педиатры в детских поликлиниках. Результатом стало заметное снижение младенческой смертности. Уже к 1928 г. ее показатель в Европейской части России снизился с 25,6 на 100 родившихся живыми до 16,4 [15].

Ситуация с охраной здоровья детей в стране в годы Великой Отечественной войны отражена в немногих публикациях и фрагментарно. Вместе с тем мероприя-

тия, проводившиеся в этом направлении центральными и местными органами здравоохранения, несмотря на чрезвычайные обстоятельства военного времени, можно признать успешными. Так, были решены задачи по борьбе с детскими инфекциями как ведущей причиной детской смертности, обеспечению рациональным питанием в условиях нехватки и даже отсутствия продуктов, организации медицинской помощи эвакуированному детскому контингенту, восстановлению педиатрической службы, детских поликлиник на освобожденных от оккупантов территориях страны и иные [16].

После Великой Отечественной войны, в 1949 г., детские поликлиники объединились с детскими консультациями, и возникло новое учреждение — консультация-поликлиника, обслуживавшая всех детей от рождения до 14 лет и получившая в дальнейшем нынешнее наименование «детская поликлиника».

Характерно, что в послевоенный период в стране длительное время практически не было исследований правовой охраны здоровья ребенка. Исключением стали крупные наработки в области социально-правового раздела деятельности детских консультаций, обобщенные в уникальном методическом пособии по социально-правовой помощи матери и ребенку, изданном в 1950 г. профессором С.Е. Копелянской [17]. Значимость ее трудов для решения в СССР важной для охраны здоровья детей социально-правовой составляющей трудно переоценить [18].

На этапе позднего СССР значительным шагом в совершенствовании правового обеспечения в системе отрасли стал приказ Министерства здравоохранения СССР от 22.08.1972 № 685, утвердивший среди прочих Положение о юридическом отделе (бюро), главном (старшем) юрисконсульте, юрисконсульте учреждения, организации и предприятия системы Минздрава страны. Документ послужил толчком к активизации социально-правовой деятельности учреждений материнства и детства. Через 10 лет при участии сотрудников НИИ им. Н.А. Семашко был разработан приказ Минздрава СССР от 19.01.1983 № 60 «О дальнейшем совершенствовании амбулаторно-поликлинической помощи детскому населению в городах». Это был основополагающий директивный и одновременно организационно-методический документ в области развития первичной медико-санитарной помощи детям, не знавший в последующие десятилетия прецедента, до сих пор являющийся образцом четкого разграничения функций работников первичного звена [19].

В трех десятках подробных Положений к приказу приведены функции поликлиник, их структурных подразделений, главного врача и его заместителей, ведущих отделений, врачей-педиатров участковых, других специалистов (включая юрисконсульта), среднего медицинского персонала. В итоге этот содержательный, объемный труд стал настольной книгой для практических врачей-педиатров амбулаторного звена, руководителей педиатрической службы, студентов медицинских вузов. Подобный подход к концентрации в одном официальном документе важных для практики разделов, по сути дела, алгоритмов действий сотрудников на этапах оказания первичной медико-санитарной помощи детям, до сих пор является уникальным.

В 1980-е гг. прошлого века только в двух публикациях нашли отражение вопросы организации правовой дея-

тельности в учреждениях первичного звена ОЗД [20, 21], то есть можно заявить, что в последнее десятилетие советской власти отмечается явный дефицит научных работ по обсуждаемой проблеме.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На каждом из исторических этапов становления и развития деятельности службы ОМД в СССР в той или иной степени обращалось внимание на законодательное обеспечение охраны детства. Реализуемые технологии социально-правовой работы детских поликлиник при этом зависели от социально-экономической ситуации в стране, насущных медико-социальных проблем ребенка и семей с детьми, методов и форм лечебно-профилактической помощи детям.

Мы убеждены, что, глубже понимая правовые проблемы ОЗД в прошлом, можно более отчетливо определить круг современных задач в этой области и, что особенно важно, выстроить научно обоснованную стратегию развития права в данной сфере общественных отношений.

Представляется, что приоритетами на современном этапе общественного развития страны должны стать:

- преимущественное финансирование системы здравоохранения и ее службы ОМД;
- социально-правовая поддержка семей с детьми (всех, а не только раннего и дошкольного возраста), находящихся за чертой бедности;
- создание многоуровневой системы активного выявления детей, находящихся в трудной жизненной ситуации, и оказания им и их семьям эффективной медико-социальной помощи;
- обеспечение государством полноценного и оперативного лечения детей с редкими болезнями.

Несомненно, что требует отдельного рассмотрения специфика постсоветского периода в области охраны здоровья и прав детей, законодательства, нормативно-правового обеспечения, удовлетворения возрастающих медико-социальных потребностей детей, подростков, семьи с акцентом на уровень первичного звена здравоохранения.

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.П. Чичерин

<https://orcid.org/0000-0002-7487-681X>

В.Ю. Альбицкий

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

В.О. Щепин

<https://orcid.org/0000-0002-0657-7623>

А.А. Загоруйченко

<https://orcid.org/0000-0002-4040-2800>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Чичерин Л.П., Щепин В.О., Никитин М.В. Правовые аспекты охраны здоровья детей и подростков в Российской Федерации // *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. — 2014. — № 3. — С. 11–15. [Chicherin LP, Schepin VO, Nikitin MV. The legal aspects of health care of children and adolescents in the Russian Federation. *Problems of Social Hygiene, Public Health and History of Medicine, Russian Journal*. 2014;(3):11–15. (In Russ).]
2. Микиртичан Г.Л. *Основные этапы и направления развития отечественной педиатрической науки и практики*: автореф. дис. ... докт. мед. наук. — СПб.; 1991. — 52 с. [Mikirtichan GL. *Osnovnye etapy i napravleniya razvitiya otechestvennoy pediatricheskoj nauki i praktiki*. [abstract of dissertation]. St. Petersburg; 1991. 52 p. (In Russ).]
3. Колганова Е.В. *Зарождение системы охраны материнства и младенчества в России в конце XIX — начале XX вв.*: автореф. дис. ... канд. ист. наук. — М.; 2012. — 26 с. [Kolganova EV. *Zarozhdenie sistemy okhrany materinstva i mladenchestva v Rossii v kontse XIX — nachale XX vv.* [abstract of dissertation]. Moscow; 2012. 26 p. (In Russ).]
4. Альбицкий В.Ю., Микиртичан, Г.Л., Шер С.А. Охрана материнства и младенчества в Российской Империи и ее роль в становлении советской системы охраны здоровья детей // *История медицины*. — 2018. — Т. 5. — № 2. — С. 113–122. [Albitskiy VYu., Mikirtichan, GL., Sher SA. Protection of mothers and children in the Russian Empire and the development of the Soviet system of child health care system. *History of Medicine*. 2018;5(2):113–122. (In Russ).] doi: 10.17720/2409-5583.t5.2.2018.02b
5. Лебедева В.П. Охрана материнства и младенчества (из отчета Наркомздрава XII съезду Советов. 1925) // *Журнал по изучению раннего детского возраста*. — 1925. — № 3. — С. 288–297. [Lebedeva VP. *Okhrana materinstva i mladenchestva (iz otcheta Narkomzdrava XII s'ezdu Sovetov. 1925)*. *Zhurnal po izuchenyu rannego detского возраста*. 1925;(3):288–297. (In Russ).]
6. Семашко Н.А. *Избранные произведения*. — М.: Медицина; 1954. — 340 с. [Semashko NA. *Izbrannye proizvedeniya*. Moscow: Meditsina; 1954. 340 p. (In Russ).]
7. Микиртичан Г.Л. Роль Н.А. Семашко в строительстве советской системы охраны материнства и детства // *История медицины*. — 2014. — Т. 1. — № 3. — С. 38–53. [Mikirtichan GL. N.A. Semashko and his role in the development of the soviet system for the protection of motherhood and infancy. *History of Medicine*. 2014;1(3):38–53. (In Russ).]
8. Сперанский Г.Н. *Уход за ребенком раннего возраста*. — 4-е изд., испр. и доп. — М.: Госмедиздат; 1929. — 137 с. [Speranskii GN. *Ukhod za rebenkom rannego vozrasta*. 4th ed., extend. and rev. Moscow: Gosmedizdat; 1929. 137 p. (In Russ).]
9. Мананникова Н.В. *Охрана здоровья детей в СССР*. — М.: Медицина; 1973. — 280 с. [Manannikova NV. *Okhrana zdorov'ya detei v SSSR*. Moscow: Meditsina; 1973. 280 p. (In Russ).]
10. Альбицкий В.Ю., Шер С.А. *Истоки и становление государственной системы охраны здоровья детей в Советской России (1917–1930)*. — М.: ПедиатрЪ; 2018. — 224 с. [Al'bitskiy VYu, Sher SA. *Istoki i stanovlenie gosudarstvennoy sistemy okhrany zdorov'ya detei v Sovetskoj Rossii (1917–1930)*. Moscow: Pediatr; 2018. 224 p. (In Russ).]
11. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю. 100 лет советской системе охраны здоровья матери и ребенка: успехи, проблемы, уроки // *Вопросы современной педиатрии*. — 2008. — Т. 17. — № 1. — С. 11–15. [Baranov AA, Albitskiy VYu. 100th Anniversary of the Soviet Maternal and Child Healthcare System: Successes, Problems, and Lessons. *Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics*. 2018;17(1):11–15. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v17i1.1851
12. Гольфельд А.Я. *Очерки по истории педиатрии в СССР*. — М.: Медицина; 1970. — 184 с. [Gol'fel'd AY. *Ocherki po istorii pediatrii SSSR*. Moscow: Meditsina; 1970. 184 p. (In Russ).]
13. Мичник З.О. *Руководящие указания к организации просветительного патронажа (попечения) над грудными детьми*. — Петроград: Государственная типография; 1917. — 17 с. [Michnik ZO. *Rukovodyashchie ukazaniya k organizatsii prosvetitel'nogo patronazha (popечeniya) nad grudnymi det'mi*. Petrograd: Gosudarstvennaya tipografiya; 1917. 17 p. (In Russ).]
14. Мичник З.О., Слущкий М.Я. *Методические положения и инструкции по работе учреждений охраны материнства и младенчества Ленинграда*. — М.-Л.: Биомедгиз; 1935. — 96 с. [Michnik ZO, Slutskiy MY. *Metodicheskie polozheniya i instruktsii po rabote uchrezhdenii okhrany materinstva i mladenchestva Leningrada*. Moscow-Leningrad: Biomedgiz; 1935. 96 p. (In Russ).]
15. Богат А.П. *Охрана материнства и младенчества — завоевание Октября*. — М.: Медгиз; 1931. — 31 с. [Bogat AP. *Okhrana materinstva i mladenchestva — zavoevanie Oktyabrya*. Moscow: Medgiz; 1931. 31 p. (In Russ).]
16. Альбицкий В.Ю., Баранов А.А., Шер С.А. Охрана здоровья детей в годы Великой Отечественной войны // *Вопросы современной педиатрии*. — 2020. — Т. 19. — № 1. — С. 12–19. [Albitskiy VYu, Baranov AA, Sher SA. Children's Healthcare During World War II. *Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics*. 2020;19(1):12–19. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v19i1.2080
17. Копелянская С.Е. *Социально-правовая помощь матери и ребенку: методическое пособие*. — М., Медгиз; 1950. — 244 с. [Kopelyanskaya SE. *Sotsial'no-pravovaya pomoshch' materi i rebenku: metodicheskoe posobie*. Moscow: Medgiz; 1950. 244 p. (In Russ).]
18. Альбицкий В.Ю., Шер С.А. Профессор С.Е. Копелянская // *Бюллетень Национального НИИ общественного здоровья им. Н.А. Семашко. Материалы международной научной конференции «Сточниковские чтения» (Москва, май 2016 г.)*. — 2016. — Вып. 2 (тематический). — С. 31–33. 17. [Albitskiy VYu, Sher SA. Professor S.E. Kopelyanskaya. *Byulleten' Natsional'nogo NII obshchestvennogo zdorov'ya im. N.A. Semashko. Materialy mezhdunarodnoi nauchnoy konferentsii "Stochikovskie chteniya" (Moscow, May 2016)*. 2016;(2):31–33. (In Russ).]
19. Чичерин Л.П. *Научное обоснование путей совершенствования и развития амбулаторно-поликлинической помощи детям и подросткам*: дис. ... докт. мед. наук. — М., 1999. — 492 с. [Chicherin LP. *Nauchnoe obosnovanie putei sovershenstvovaniya i razvitiya ambulatorno-poliklinicheskoy pomoshchi detyam i podrostkam*. [dissertation]. Moscow; 1999. 492 p. (In Russ).]
20. Грачев Л.К., Чичерин Л.П. Организация правовой работы детской городской поликлиники // *Педиатрия*. — 1984. — № 7. — С. 45–50. [Grachev LK, Chicherin LP. Organizatsiya pravovoi raboty detskoj gorodskoy polikliniki. *Pediatriya*. 1984;(7):45–50. (In Russ).]
21. Нечаева А.М. *Правовая охрана детства в СССР*. — М.: Наука; 1987. — 110 с. [Nechaeva AM. *Pravovaya okhrana detstva v SSSR*. Moscow: Nauka; 1987. 110 p. (In Russ).]

<https://doi.org/10.15690/vsp.v20i1.2233>Л.С. Золотарева¹, А.А. Запуниди², А.В. Адлер³, С.М. Степаненко¹, О.Н. Папонов²¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация² Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Российская Федерация³ Детская городская клиническая больница № 13 им. Н.Ф. Филатова, Москва, Российская Федерация

Диагностика послеоперационной когнитивной дисфункции у детей

Контактная информация:

Золотарева Любовь Святославовна, младший научный сотрудник отдела реконструктивной и пластической хирургии НИИ клинической хирургии РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Адрес: 123001, Москва, ул. Садовая-Кудринская, д. 15, стр. 3, e-mail: l_zolotareva@mail.ru

Статья поступила: 25.06.2020, принята к печати: 24.02.2021

Для диагностики послеоперационной когнитивной дисфункции у детей могут быть использованы нейропсихологические тесты, отличающиеся привлекательностью, доступностью и небольшой продолжительностью тестирования. Этим требованиям отвечают корректурные пробы, матрицы Равена, различные модификации тестов на запоминание слов. Оптимальной представляется комплексная оценка когнитивных функций, в частности с применением шкалы MMSE и батарей компьютерных тестов.

Ключевые слова: послеоперационная когнитивная дисфункция, общая анестезия, дети, дошкольный возраст, нейропсихологическая диагностика

Для цитирования: Золотарева Л.С., Запуниди А.А., Адлер А.В., Степаненко С.М., Папонов О.Н. Диагностика послеоперационной когнитивной дисфункции у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2021;20(1):23–30. doi: 10.15690/vsp.v20i1.2233

АКТУАЛЬНОСТЬ

Когнитивные функции — высшие психические функции головного мозга человека по обработке, хранению и воспроизведению информации. К когнитивным функциям относят гнозис, праксис, внимание, память, мышление и речь [1]. Послеоперационная когнитивная дисфункция (ПОКД) — синдром, вызванный снижением указанных функций после оперативного вмешательства относительно предоперационного уровня, определяемый по результатам нейропсихологического тестирования [2]. При этом под оперативным вмешательством следует понимать механическое воздействие на ткани и органы с лечебной или диагностической целью в условиях общей или местной анестезии.

В большинстве работ с участием детей, проведенных до настоящего времени, оценивалось влияние этиологического фактора ПОКД — общей анестезии на долгосрочные исходы оперативных вмешательств [3, 4]. Например, международное многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование эквивалентности GAS с участием 722 детей, перенесших паховое грыжесечение до 60 нед постменструального возраста, показало отсутствие различий в интеллекте в возрасте 5 лет у детей, которым вмешательство выполнялось в условиях общей анестезии в сравнении с контрольной группой (операция проводилась под местной анестезией) [5]. Также проспективное когортное исследование PANDA, включавшее 105 пар

Lyubov' S. Zolotareva¹, Anna A. Zapunidi², Aleksandra V. Adler³, Sergei M. Stepanenko¹, Oleg N. Paponov²¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation² Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation³ Children's City Clinical Hospital n.a. N.F. Filatov, Moscow, Russian Federation

Post-Surgery Cognitive Dysfunction Diagnostics in Children

Neuropsychological tests can be used to diagnose post-surgery cognitive dysfunction in children. These tests are characterized by attractiveness, accessibility and short duration. Burdon Attention Test, Raven's matrices, various modifications of words memory tests meet all these requirements. Comprehensive assessment of cognitive functions (including MMSE scale and batteries of computer tests) seems to be optimal.

Key words: post-surgery cognitive dysfunction, general anesthesia, children, preschool age, neuropsychological diagnostics

For citation: Zolotareva Lyubov' S., Zapunidi Anna A., Adler Aleksandra V., Stepanenko Sergei M., Paponov Oleg N. Post-Surgery Cognitive Dysfunction Diagnostics in Children. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2021;20(1):23–30. doi: 10.15690/vsp.v20i1.2233

детей (братьев/сестер), перенесших и не перенесших паховое грыжесечение в условиях общей анестезии в возрасте до 36 мес, показало отсутствие различий в уровне интеллекта, памяти, обучении, моторике, скорости реакции, зрительно-пространственной функции, внимании, исполнительной функции, языке или поведении в возрасте от 8 до 15 лет [6]. Многоцентровое ретроспективное исследование MASK с участием 997 детей, подвергшихся многократному воздействию общей анестезии в возрасте до 3 лет, продемонстрировало снижение реакции и нарушения тонкой моторики в возрасте 8–12 и 15–20 лет [7]. Ретроспективное популяционное исследование более 210 тыс. детей, из которых у около 38 тыс. выполнялась общая анестезия, показало, что общая анестезия в возрасте до 48 мес приводит к худшим результатам счета и чтения при поступлении в школу [8]. В ретроспективном когортном исследовании C. Ing и соавт. с участием более 38 тыс. детей было показано, что малые хирургические вмешательства в условиях общей анестезии в возрасте от 0 до 5 лет повышают риск развития психических заболеваний, а также задержки психического развития и синдрома дефицита внимания с гиперактивностью — в частности [9].

В некоторых исследованиях были изучены краткосрочные последствия общей анестезии и оперативных вмешательств у детей. Например, по данным некоторых авторов, в первые дни после операции у детей в возрасте от 5 до 14 лет наблюдаются преходящие нарушения зрительной памяти и времени реакции [10, 11]. По другим данным, через сутки после оперативного вмешательства в условиях общей анестезии у детей в возрасте от 5 до 8 лет не наблюдается нарушений мышления, памяти и двигательных функций [12]. По данным А.М. Овезова и соавт., оценивавших когнитивные нарушения у 40 детей в возрасте 7–16 лет после операций по поводу варикоцеле, крипторхизма и паховых грыж в условиях тотальной внутривенной анестезии с применением пропофола, у 63% детей в первые сутки после вмешательства наблюдались нарушения памяти и внимания, из них у 80% нарушения сохранялись на протяжении 1 мес после операции [13]. По данным другого исследования отечественных авторов, моноанестезия севофлураном не вызывает когнитивных нарушений, а комбинация севофлурана и фентанила в 27% случаев приводит к когнитивному дефициту в первые сутки после операции, сохраняющемуся менее 1 мес (в исследовании приняли участие 68 детей в возрасте 3–17 лет, оперативные вмешательства до 60 мин по поводу паховых грыж, варикоцеле или крипторхизма) [14].

На результаты оценки ПОКД у детей могут влиять использование различных методов анестезии, длительность и травматичность оперативных вмешательств, а также применяемые методики. Для оценки когнитивных функций широко используется нейропсихологическое тестирование [15], проводимое наблюдателем или пациентами, с компьютерной поддержкой или без нее, с помощью отдельных тестов или тестовых батарей [15]. Преимущество последних — возможность комплексной

оценки когнитивных функций, однако слишком большие батареи тестов могут давать ложноположительные результаты по причине усталости пациента. Поэтому нет единого мнения относительно оптимального размера батареи нейропсихологических тестов [16].

Более того, на встречах рабочих групп по вопросам ПОКД (Копенгаген, 2014 г.; Гонолулу, 2015 г.; Вашингтон, 2015 г. [17]) не был достигнут консенсус по оптимальным тестам для диагностики синдрома. Не содержится таких рекомендаций и в DSM-5 (*англ.* Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders, fifth edition) [18].

Общепризнано, что для объективной оценки состояния когнитивной функции пациента измерения необходимо проводить неоднократно [19] — это приобретает особую важность в периоперационном периоде, когда значительные изменения могут произойти за короткий период времени. При этом для диагностики ПОКД должна быть зафиксирована определенная статистически или клинически значимая величина указанных изменений [20]. В некоторых исследованиях в качестве критерия когнитивной дисфункции принимали изменения результатов тестирования на одно или более стандартное отклонение или z-оценку, когда изменения результатов тестирования, выраженные в единицах стандартного отклонения, сравнивают со средним значением в контрольной группе [20, 21]. Отсутствие стандартных критериев ПОКД является причиной значительного варьирования результатов исследований распространенности синдрома. В частности, было показано, что в зависимости от выбранных критериев доля пациентов с ПОКД может варьировать от 16 до 70% [22]. В международных исследованиях для определения ПОКД используются значения ≥ 2 стандартных отклонений в двух или более тестах [21].

Опираясь на собственный опыт применения нейропсихологического инструментария для диагностики ПОКД у детей с 3-летнего возраста [23, 24], мы представляем обзор используемых когнитивных тестов, а также других методов диагностики, применение которых возможно у детей в отделениях анестезиологии в условиях ограниченного времени и ресурсов.

НЕЙРОПСИХОЛОГИЧЕСКОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ

Первичная диагностика когнитивных функций

Оценка когнитивных функций до хирургического вмешательства позволяет судить об их изменении после него [25]. Здесь важно учитывать несколько факторов, которые могут повлиять на результаты исследования. К первому фактору относится состояние пациента во время диагностической процедуры. Усталость, беспокойство, сопутствующие хронические заболевания, лихорадка, боль могут повлиять на результат, и при повторной диагностике после применения анестезии изменения показателей могут не обнаружиться. Оптимальное время для исходной оценки когнитивных функций может составлять 1–2 нед до операции, например, при плановом предоперационном осмотре пациента [15].

К второму фактору относятся эффекты обучения. В результате повторения примененной методики при первичной и повторной диагностике происходит улучше-

ние оцениваемых показателей благодаря знакомству с процедурой тестирования [25]. Степень улучшения с практикой зависит от того, сколько раз тест был выполнен, и интервала между тестами. Считается, что эффект обучения уменьшается в определенных пределах, и может быть достигнуто «плато», хотя это не было доказано [15]. Обычный способ измерения эффектов обучения — это измерение среднего улучшения производительности для группы контроля и использование z-оценки [25].

Эффекты обучения могут быть минимизированы с помощью параллельных версий тестов, когда для оценки одной и той же функции используется похожий, но не идентичный стимульный материал. Однако это вызывает увеличение изменчивости (неоднородности) результатов тестирования и затрудняет выявление различий между группами [15].

Существует множество тестов, которые могут применяться для диагностики когнитивной дисфункции, лишь некоторые из них подходят для применения в периоперационном периоде у детей. Опираясь на собственный опыт в изучении ПОКД, ниже мы рассматриваем те тесты, которые, на наш взгляд, заслуживают внимания.

Бланковые тесты

Бланковые тесты (*англ.* paper and pencil tests) могут выполняться пациентами самостоятельно или с помощью специалиста. Считается, что батареи, содержащие большое количество нейропсихологических тестов, обладают большей чувствительностью в определении ПОКД. Однако одним из нежелательных последствий увеличения количества тестов в батарее является увеличение вероятности ложной диагностики когнитивных изменений (т.е. ошибки I рода) [19]. Исследования, в которых используются большие нейропсихологические тестовые батареи, вероятно, чаще признают наличие когнитивных нарушений, которых в действительности нет.

Комплексное клиническое нейропсихологическое обследование занимает продолжительное время. При диагностике ПОКД у детей необходимо учитывать возрастные физиологические особенности удержания внимания. Так, ребенок в возрасте 3–4 лет способен удерживать внимание не более 10 мин, после чего необходимо сделать перерыв. С детьми в возрасте 4–5 лет диагностическая работа может продолжаться 15–20 мин, с детьми 5–6 лет — 30 мин [26]. Иначе возрастает риск ложноположительного результата диагностики когнитивных дисфункций. Тесты, позволяющие проводить скрининг когнитивной дисфункции за меньшее время, являются более подходящими для использования при диагностике ПОКД у детей дошкольного возраста.

Краткая шкала оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination; MMSE)

Шкала MMSE была разработана как инструмент скрининга случаев деменции. Это был один из первых тестов, использовавшихся для выявления когнитивной дисфункции [21].

Шкала включает набор из 20 тестов, за решение каждого из которых можно получить от 1 до 5 баллов, максимальное общее количество баллов равно 30. Время тестирования составляет около 8 мин у лиц без когнитивных нарушений и может увеличиваться до 15 мин у лиц с той или иной формой когнитивных нарушений [27]. Измеряются следующие когнитивные функции: (1) ориентация во времени и месте, (2) кратковременная слуховая память, (3) внимание и счет, (4) память и (5) рецептивные и экспрессивные языковые навыки [28]. Оценка в 23 из 30 баллов может считаться порогом отсеивания для дифференциации деменции или когнитивных нарушений от нормального функционирования [29]. К сожалению, данный тест имеет низкую чувствительность (87%) при диагностике ПОКД у взрослых [30], не имеет параллельных версий, и, следовательно, одни и те же вопросы задаются неоднократно, что приводит к эффектам обучения и повышает вероятность неверной интерпретации результатов [21]. Шкала была адаптирована для применения у детей в возрасте от 3 до 14 лет и в настоящее время является одним из немногих комплексных тестов, используемых для диагностики ПОКД у детей [30].

Шкала послеоперационного восстановления (Post-operative Quality Recovery Scale; PQRS)

Шкала PQRS была разработана для оценки шести областей послеоперационного восстановления пациентов (физиологическая, ноцицептивная, эмоциональная, повседневная деятельность, когнитивная и общая перспективность) [31]. Тест рекомендуется к использованию у взрослых и детей в возрасте старше 6 лет [31]. Существует модифицированная версия шкалы PQRS, учитывающая предшествующий когнитивный дефицит, однако она исследована только для взрослых [32]. Шкала PQRS широко используется анестезиологами для оценки послеоперационного восстановления, что, на наш взгляд, может быть преимуществом для включения ее в набор инструментов для диагностики ПОКД.

Тест «Мини-Ког» (Mini-Cog)

«Мини-Ког» предназначен для оценки памяти и включает запоминание трех элементов, а также рисование часов, которое служит отвлекающим фактором. Тест оценивает зрительно-пространственную ориентацию и память и характеризуется высокой чувствительностью (91%) и специфичностью (86%) для обнаружения деменции [33], занимает от 2 до 4 мин. Обучение тестированию не вызывает затруднений [33]. Результаты теста «Мини-Ког» оцениваются по шкале от 0 до 5. Вероятные когнитивные нарушения могут быть диагностированы при оценке ≤ 2 балла [33].

Тест «Мини-Ког» используется как инструмент скрининга и, поскольку его легко внедрить, рекомендуется для применения перед операцией у всех пожилых пациентов [20]. К сожалению, этот тест невозможно применять у детей в том возрасте, когда они еще незнакомы с определением времени по часам. Аналогом данного теста у детей в возрасте от 6 лет могут быть тест на запоминание 10 слов Лурия, проба Бентона, тест Денманна, тест Тейлора и Рея-Остеррица [34].

Тест Лурия

Тест Лурия на запоминание 10 слов позволяет оценить слухоречевую память. В академической литературе имеются данные о применении данного теста при диагностике ПОКД у детей в возрасте ≥ 7 лет [13]. Тест включает заучивание ребенком пяти (для детей в возрасте 3–4 лет), семи (4–6 лет) или десяти (> 6 лет) не связанных по смыслу слов за три предъявления [26]. К достоинствам данной методики относятся доступность выполнения для детей дошкольного возраста, небольшое время выполнения и высокая чувствительность теста при исследовании слухоречевой памяти у детей [26].

Таблицы Шульте

Таблицы Шульте представляют собой таблицы с набором чисел от 1 до 25, расположенных в случайном порядке. Существуют параллельные версии теста, позволяющие устранить эффекты обучения [35]. Предназначены для оценки функций внимания и произвольной регуляции деятельности [36]. Данный вариант теста подходит для детей дошкольного и младшего школьного возраста [37–39], и есть данные об использовании этой методики для диагностики ПОКД [40].

Корректурная проба (тест Бурдона)

Тест на умственную работоспособность, концентрацию и устойчивость внимания. Методика интерпретации схожа с оценкой результатов таблиц Шульте [36]. Корректурные пробы применяются для диагностики ПОКД в составе тестовых батарей [41, 42], в том числе у детей [14].

Висконсинский тест сортировки карточек

Тест сортировки карточек позволяет оценить гибкость или способность переключения внимания [43]. Он состоит из набора карточек, на каждой из которых изображены фигуры определенного цвета и формы. Имеются также четыре базовые карты, на которых изображены фигуры разного количества, цвета и формы. Карточки из набора последовательно предъявляются испытуемому, задача которого сопоставить предъявляемые ему карточки с базовыми колодами по некоторому критерию сортировки. Этот критерий испытуемый должен определить самостоятельно. Испытуемому сообщается, правильно он сопоставил карточки или нет. Через некоторое время критерий сортировки изменяется экспериментатором, и испытуемый должен адаптироваться к новым условиям теста, продемонстрировав гибкость внимания. Тест используется у детей с 6,5-летнего возраста [43]. Существуют полная и короткая версии теста. Последняя позволяет сократить время тестирования до 10 мин. Доступны также и компьютеризированные версии теста [43].

Матрицы Равена

Матрицы Равена являются тестом на невербальный интеллект и функции переработки зрительно-пространственной информации, позволяющим тестировать людей независимо от их языковой принадлежности. Тест имеет 2 разновидности — полный вариант и упро-

щенный цветной вариант для использования у детей с 4-летнего возраста [44, 45]. Существуют компьютеризированные версии теста. Тест широко применяется в научных исследованиях невербального интеллекта и зрительно-пространственного гнозиса у детей, отличается непродолжительным временем тестирования, является привлекательным и доступным материалом для детей дошкольного возраста. В нашей практике имеется опыт применения теста для диагностики ПОКД у детей в возрасте от 3 лет [23, 24].

Компьютеризированные тесты

Компьютеризированное нейропсихологическое тестирование применяется для оценки когнитивных функций в периоперационном периоде, так как не требует большого количества времени для выполнения и позволяет диагностировать ПОКД с минимальным количеством ложноположительных и ложноотрицательных результатов [46]. В настоящее время компьютеризированное тестирование широко применяется в детской практике [47–49].

Компьютеризированные батареи тестов обладают рядом преимуществ по сравнению с бланковыми тестами. Они могут быть красочно оформлены с использованием компьютерных эффектов, что делает их привлекательными для детей. Они просты в проведении и оценке, возможно автоматическое генерирование параллельных версий (например, в случае компьютерных версий таблиц Шульте), которые уменьшают эффекты обучения [50]. Компьютеризированные тесты могут быть применены у постели больного с помощью планшетного устройства, с мгновенным получением результатов. Тесты могут применяться любым человеком, устраняют эффекты эксперта и обеспечивают более высокую надежность оценок (точность и воспроизводимость результатов тестирования) [50]. В настоящее время многие изначально бланковые тесты доступны и в цифровом формате.

К недостаткам компьютеризированных тестов относятся возможность проведения неконтролируемого тестирования в субоптимальной среде и генерация больших объемов данных, клиническую значимость которых трудно интерпретировать должным образом [51]. Ограничения в способности понимать и манипулировать информационными технологиями также могут вызывать негативные последствия, поскольку пожилые люди и дети могут быть незнакомы с ними [50].

Тесты CogState

Батарея тестов CogState была разработана с целью минимизации устных инструкций и ответов. Использование компьютерного интерфейса и минимальная помощь оператора делают эту батарею тестов популярной среди представителей различных клинических областей и возрастов [52]. Ответы вводятся с помощью компьютерной клавиатуры, представленной графически на экране [50]. Применение, оценка и отчетность тестов CogState автоматизированы и стандартизированы за счет единообразной процедуры тестирования, интерпретации результатов и определенных референсных значений [53]. Возможно дистанционное (через

интернет-соединение) тестирование пациентов, что позволяет осуществлять мониторинг изменений когнитивных функций в домашних условиях [52].

Батарея тестов CogState требует приблизительно 10 мин для заполнения и состоит из четырех задач, которые измеряют психомоторную функцию, внимание и память [53, 54]. Вот некоторые из этих задач: задача обнаружения (время простой реакции), задача идентификации (время реакции выбора), задача «один шаг назад» (1-back задача, кратковременная память), задача обучения с одной карточкой (визуальное обучение), задача обучения Groton Maze (исполнительная функция), задача непрерывного парного ассоциированного обучения (визуальное ассоциированное обучение) и задача международного списка покупок (словесное обучение и память) [52].

Последние исследования с использованием CogState позволяют предположить, что комплексные оценки когнитивных функций, которые построены на основе агрегирования производительности по задачам обнаружения и идентификации (т.е. компоновки «внимание / психомоторная функция») и задачам обучения и рабочей памяти (т.е. компоновки «обучение / рабочая память»), могут иметь более высокую чувствительность к когнитивным нарушениям и низкую чувствительность по сравнению с оценками по отдельным задачам CogState [53].

Хотя батарея тестов CogState не предназначена для замены традиционных бланковых тестов, по результатам ряда исследований она может быть полезна в качестве скринингового теста на когнитивные нарушения в клинических условиях [52–54]. Установление достоверности и стабильности упомянутых выше комбинированных показателей может облегчить использование комплексных когнитивных мер для мониторинга изменений когнитивной функции в течение периоперационного периода [53].

Самостоятельное решение задач батареи тестов CogState показало значимые связи с факторами риска развития когнитивной дисфункции, например с низкой массой тела при рождении (исследование проведено на взрослых) [55]. CogState использовали и в анестезиологии для оценки когнитивных нарушений после седации у взрослых [56, 57], а также для оценки послеоперационных когнитивных нарушений в сравнении с результатами применения биомаркеров [58]. В частности, была продемонстрирована связь оценки по CogState с уровнем белка, связывающего жирные кислоты головного мозга [58]. Накоплен опыт применения CogState у детей для оценки когнитивных функций на фоне терапии злокачественных новообразований [59, 60].

Батарея когнитивных тестов

Национальных институтов здоровья США (NIH Toolbox Cognition Battery)

NIH Toolbox Cognition Battery (NTCB) была разработана для оценки психических функций (исполнительная функция, внимание, эпизодическая память, рабочая память, язык и скорость обработки информации) на протяжении всей жизни (в возрасте от 3 лет) [61]. Для исследований в педиатрии применяется краткая компьютеризирован-

ная версия инструмента оценки с использованием одного и того же набора тестов для детей всех возрастных групп [62–64]. В академической литературе отсутствуют данные о применении теста для диагностики ПОКД. По нашему мнению, этот инструмент оценки когнитивных способностей является перспективным после перевода и адаптации на российской выборке пациентов, перенесших оперативное вмешательство.

Тесты «Ахутина-2017»

Батарея тестов включает в себя набор методик, предназначенных для оценки различных компонентов высших психических функций у детей дошкольного и младшего школьного возраста. Использование данной батареи тестов в диагностике ПОКД является перспективным благодаря небольшому времени тестирования (измеряется секундами), доступности (тест бесплатный, само тестирование не требует интернет-соединения) и возможности стандартизованной оценки результатов [65].

БИОМАРКЕРЫ ПОКД

Из-за сложности оценки когнитивных функций у младенцев и детей для исследований нейротоксичности анестетиков могут использоваться биомаркеры и методы визуализации. Однако для того чтобы считаться суррогатной конечной точкой, биомаркер должен быть точным в прогнозировании конкретного результата и иметь клиническую значимость [66].

Что касается нейротоксичности, вызванной анестезией, важно проведение различий между использованием биомаркеров для выявления повреждения центральной нервной системы (т.е. для демонстрации имевшей место нейротоксичности), прогнозирования исхода (в том числе количественного определения объема повреждения), оценки восприимчивости (выявления пациентов и когорт с высоким риском развития нейротоксичности), а также для изучения основных механизмов влияния нейротоксичности на риск развития ПОКД. Вызванная анестезией гибель нейронов может затрагивать небольшую долю от общей популяции клеток и может не приводить к измеряемому изменению уровня биомаркеров [67]. Однако некоторые авторы предлагают использовать в качестве биомаркеров уровень в крови и спинномозговой жидкости участников патофизиологического каскада, например белка S-100 [68].

НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИЯ

Снижение объемов таламуса и гиппокампа, определенные при магнитно-резонансной томографии (МРТ), описаны для взрослых пациентов с ПОКД [68]. Что касается детей, информативной может быть функциональная МРТ, которая является методом измерения нейрональной активности путем регистрации сопутствующих изменений кровотока. Данный метод можно использовать для исследования активации мозга при решении определенных когнитивных задач. Функциональная МРТ покоя может быть использована для оценки межрегиональных взаимодействий в ЦНС в состоянии покоя (без выполнения задач) [69]. Также МРТ является надежным неинва-

живным методом, позволяющим определять морфологию мозга (наличие диффузной ишемии или дистрофии в подкорковых областях, гиппокампе, префронтальной коре и других областях, вовлеченных в процесс формирования когнитивных функций) и количественно оценивать нейрохимические соединения *in vivo*, например, применение МР-спектроскопии описано у детей с синдромом дефицита внимания и гиперактивности [70]. МР-спектроскопия позволяет неинвазивно оценивать концентрацию метаболитов в ЦНС [70]. Таким образом, вероятно, такую технологию можно использовать для идентификации ПОКД на основе изображений у детей после воздействия анестетика до проявления неврологических симптомов. К сожалению, маленьким детям часто требуется анестетик для выполнения процедур визуализации. Это создает препятствия, которые могут усложнить проведение и интерпретацию результатов исследования [70]. Таким образом, в настоящее время данный метод имеет в большей степени научную ценность применительно к изучению механизмов развития ПОКД у детей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диагностика ПОКД у детей дошкольного возраста ставит определенные специфические для возраста задачи, среди которых минимизация времени тестирования, привлекательность тестового материала, доступность тестов для детей разного возраста. Однако набор тестов для применения у детей с 3-летнего возраста может быть аналогичен применяемому у взрослых при условии технической возможности его выполнения детьми. В настоящее время нет тестов, которые были бы валидированы для оценки ПОКД у детей. В связи с этим продолжают обсуждать вопрос последствий хирургического вмешательства и общей анестезии для когнитивных функций у детей. Отсутствием «золотого стандарта» диагностики

ПОКД у детей обусловлена и неопределенность в вопросах эпидемиологии данного состояния. Выбор тестов для научных и клинических целей по-прежнему основан на мнении экспертов. По нашему мнению, при необходимости комплексной оценки когнитивных функций оптимальным является включение в набор тех тестов, выполнение которых возможно в наиболее сжатые сроки. Перспективным инструментом является использование комплексных шкал (например, MMSE) или батарей компьютерных тестов для нейропсихологической диагностики.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

CONFLICT OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

Л.С. Золотарева

<https://orcid.org/0000-0001-7662-8257>

А.А. Запуниди

<https://orcid.org/0000-0001-9969-6156>

А.В. Адлер

<https://orcid.org/0000-0001-6084-8263>

С.М. Степаненко

<https://orcid.org/0000-0001-5985-4869>

О.Н. Папонов

<https://orcid.org/0000-0002-0187-4274>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Захаров В.В. Когнитивные нарушения в неврологической практике // *Трудный пациент*. — 2005. — Т. 3. — № 5. — С. 4–9. [Zakharov VV. Kognitivnye narusheniya v neurologicheskoi praktike. *Trudnyi patsient*. 2005;3(5):4–9. (In Russ).]
- Berger M, Nadler J, Brownndyke J, et al. Postoperative Cognitive Dysfunction: Minding the Gaps in our Knowledge of A Common Postoperative Complication in the Elderly. *Anesthesiol Clin*. 2015; 33(3):517–550. doi: 10.1016/j.anclin.2015.05.008
- DiMaggio C, Sun LS, Ing C, Li G. Pediatric anesthesia and neurodevelopmental impairments: a Bayesian meta-analysis. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2012;24(4):376–381. doi: 10.1097/ANA.0b013e31826a038d
- Sinner B, Becke K, Engelhard K. General anaesthetics and the developing brain: an overview. *Anaesthesia*. 2014;69(9): 1009–1022. doi: 10.1111/anae.12637
- McCann ME, de Graaff JC, Dorris L, et al. Neurodevelopmental outcome at 5 years of age after general anaesthesia or awake-regional anaesthesia in infancy (GAS): an international, multicentre, randomised, controlled equivalence trial. *Lancet*. 2019;393(10172): 664–677. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32485-1.
- Sun LS, Li G, Miller TL, et al. Association Between a Single General Anesthesia Exposure Before Age 36 Months and Neurocognitive Outcomes in Later Childhood. *JAMA*. 2016;315(21): 2312–2320. doi: 10.1001/jama.2016.6967
- Warner DO, Zaccariello MJ, Katusic SK, et al. Neuropsychological and Behavioral Outcomes after Exposure of Young Children to Procedures Requiring General Anesthesia: The Mayo Anesthesia Safety in Kids (MASK) Study. *Anesthesiology*. 2018;129(1):89–105. doi: 10.1097/ALN.0000000000002232
- Schneuer FJ, Bentley JP, Davidson AJ, et al. The impact of general anesthesia on child development and school performance: a population-based study. *Paediatr Anaesth*. 2018;28(6):528–536. doi: 10.1111/pan.13390
- Ing C, Sun M, Olfson M, et al. Age at Exposure to Surgery and Anesthesia in Children and Association With Mental Disorder Diagnosis. *Anesth Analg*. 2017;125(6):1988–1998. doi: 10.1213/ANE.0000000000002423
- Millar K, Bowman AW, Burns D, et al. Children's cognitive recovery after day-case general anesthesia: a randomized trial of propofol or isoflurane for dental procedures. *Paediatr Anaesth*. 2014;24(2):201–207. doi: 10.1111/pan.12316
- Yin J, Wang SL, Liu XB. The effects of general anaesthesia on memory in children: a comparison between propofol and sevoflurane. *Anaesthesia*. 2014;69(2):118–123. doi: 10.1111/anae.12504
- Morgan SF, Furman EB, Dikmen S. Psychological effects of general anesthesia on five- to eight-year-old children. *Anesthesiology*. 1981;55(4):386–391. doi: 10.1097/0000542-198110000-00009

13. Овезов А.М., Лобов М.А., Пантелеева М.В. и др. Коррекция ранних когнитивных нарушений у детей школьного возраста, оперированных в условиях тотальной внутривенной анестезии // *Анестезиология и реаниматология*. — 2012. — № 3. — С. 25–29. [Ovezov AM, Lobov MA, Panteleeva MV, et al. Correction of early cognitive disorders in school-age children operated under total intravenous anaesthesia. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology (Anesteziologiya i Reanimatologiya)*. 2012;(3): 25–29. (In Russ.)]
14. Овезов А.М., Лобов М.А., Машков А.Е. и др. Применение севофлурана для ингаляционной индукции и поддержания анестезии у детей разного возраста // *Поликлиника*. — 2013. — № 2. — С. 47–50. [Ovezov AM, Lobov MA, Mashkov AE, et al. Primenenie sevoflurana dlya ingalyatsionnoi induksii i podderzhanija anestezii u detei raznogo vozrasta. *Poliklinika*. 2013;(2):47–50. (In Russ.)]
15. Rasmussen LS, Larsen K, Houx P, et al. The assessment of post-operative cognitive function. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2001;45(3): 275–289. doi: 10.1034/j.1399-6576.2001.045003275.x
16. Newman S, Stygall J, Hirani S, et al. Postoperative cognitive dysfunction after noncardiac surgery: a systematic review. *Anesthesiology*. 2007;106(3):572–590. doi: 10.1097/00000542-200703000-00023
17. Evered L, Silbert B, Knopman DS, et al.; Nomenclature Consensus Working Group. Recommendations for the nomenclature of cognitive change associated with anaesthesia and surgery-2018. *Br J Anaesth*. 2018;121(5):1005–1012. doi: 10.1016/j.bja.2017.11.087
18. American Psychiatric Association (APA). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 5th ed. Arlington, Virginia: American Psychiatric Publishing; 2013.
19. Lewis M, Maruff P, Silbert B. Statistical and conceptual issues in defining post-operative cognitive dysfunction. *Neurosci Biobehav Rev*. 2004;28(4):433–440. doi: 10.1016/j.neubiorev.2004.05.002
20. Silverstein JH. Cognition, anesthesia, and surgery. *Int Anesthesiol Clin*. 2014;52(4):42–57. doi: 10.1097/AIA.0000000000000032
21. Hanning CD. Postoperative cognitive dysfunction. *Br J Anaesth*. 2005;95(1):82–87. doi: 10.1093/bja/aei062
22. Mahanna EP, Blumenthal JA, White WD, et al. Defining neuropsychological dysfunction after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg*. 1996;61(5):1342–1347. doi: 10.1016/0003-4975(95)01095-5
23. Золотарева Л.С., Папонов О.Н., Степаненко С.М. и др. Влияние общей анестезии при аденотомии и тонзиллотомии на когнитивные функции у детей // *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. — 2020. — Т. 10. — № 2. — С. 173–182. [Zolotareva LS, Paponov ON, Stepanenko SM, et al. Influence of general anesthesia for tonsillotomy and adenotomy to cognitive functions in children. *Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care*. 2020;10(2):173–182. (In Russ.)] doi: 10.17816/psaic564
24. Золотарева Л.С., Папонов О.Н., Степаненко С.М. и др. Профилактика когнитивных нарушений в послеоперационном периоде у детей дошкольного возраста // *Вопросы практической педиатрии*. — 2020. — Т. 15. — № 4. — С. 92–99. [Zolotareva LS, Paponov ON, Stepanenko SM, et al. Prevention of cognitive disorders in the postoperative period in preschoolers. *Voprosy prakticheskoi pediatrii*. 2020;15(4):92–99. (In Russ.)] doi: 10.20953/1817-7646-2020-4-92-99
25. Tsai TL, Sands LP, Leung JM. An update on postoperative cognitive dysfunction. *Adv Anesth*. 2010;28(1):269–284. doi: 10.1016/j.aan.2010.09.003
26. Глозман Ж.М., Потанина А.Ю., Соболева А.Е. *Нейропсихологическая диагностика в дошкольном возрасте*. — СПб.: Питер; 2006. — 80 с. [Glozman ZhM, Potanina AYU, Soboleva AE. *Neiropsikhologicheskaya diagnostika v doshkol'nom vozraste*. St. Petersburg: Piter; 2006. 80 p. (In Russ.)]
27. Larner A. *Cognitive screening instruments*. 2nd ed. London: Springer; 2017.
28. Biester RC. Outcome scales and neuropsychological outcome. In: *Monitoring in Neurocritical Care*. Le Roux P, Levine J, Kofke W, eds. Philadelphia: Elsevier Inc.; 2013. p. 107.
29. Rohan D, Buggy DJ, Crowley S. Increased incidence of post-operative cognitive dysfunction 24 h after surgery in the elderly. *Can J Anaesth*. 2005;52(2):137–142. doi: 10.1007/BF03027718
30. Jain M, Passi GR. Assessment of a modified Mini-Mental Scale for cognitive functions in children. *Indian Pediatr*. 2005;42(9):907–912.
31. Roysse CF, Newman S, Chung F, et al. Development and feasibility of a scale to assess postoperative recovery: the post-operative quality recovery scale. *Anesthesiology*. 2010;113(4):892–905. doi: 10.1097/ALN.0b013e3181d960a9
32. Lindqvist M, Roysse C, Brattwall M, et al. Post-operative quality of recovery scale: the impact of assessment method on cognitive recovery. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2013;57(10):1308–1312. doi: 10.1111/aas.12185
33. Culley DJ, Flaherty D, Reddy S, et al. Preoperative cognitive stratification of older elective surgical patients: a cross-sectional study. *Anesth Analg*. 2016;123(1):186–192. doi: 10.1213/ANE.0000000000001277
34. Семенович А.В. *Введение в нейропсихологию детского возраста*. — М.: Генезис; 2005. — 319 с. [Semenovich AV. *Vvedenie v neiropsikhologiyu detskogo vozrasta*. Moscow: Genезis; 2005. 319 p. (In Russ.)]
35. Ахутина Т.В., Кремлёв А.Е., Корнеев А.А. и др. Разработка компьютерных методик нейропсихологического обследования // *Когнитивная наука в Москве: новые исследования. Материалы конференции 15 июня 2017 г.* / под ред. Е.В. Печенковой, М.В. Фаликман. — М.: ООО «Буки Веди»; 2017. — С. 486–490. [Akhutina TV, Kremlev AE, Korneev AA, et al. Razrabotka komp'yuternykh metodik neiropsikhologicheskogo obsledovaniya. In: *Kognitivnaya nauka v Moskve: novye issledovaniya. Conference proceedigs June 15, 2017*. Pechenkova EV, Falikman MV, eds. Moscow: ООО «Buki Vedi»; 2017. pp. 486–490. (In Russ.)]
36. Ахметзянова А.И. *Практикум по клинической психологии*. — Казань; 2013. [Akhmetzyanova AI. *Praktikum po klinicheskoi psikhologii*. Kazan; 2013. (In Russ.)]
37. Ахутина Т.В., Корнеев А., Матвеева Е., Агрис А. Возрастные изменения высших психических функций у детей 7–9 лет с разными типами дефицита регуляции активности // *Психология. Журнал Высшей Школы экономики*. — 2015. — Т. 12. — № 3. — С. 131–152. [Akhutina TV, Korneev AA, Matveeva EYu, Agris AR. Age-related changes of higher mental functions in 7–9-years old children with different types of state regulation deficits. *Psychology. Journal of the Higher School of Economics*. 2015;12(3):131–152. (In Russ.)]
38. Рубанова Н.А. Внимание у старших дошкольников: экспериментальное исследование // *Традиционные национально-культурные и духовные ценности как фундамент инновационного развития России*. — 2017. — № 2. — С. 55–57. [Rubanova NA. Vnimanie u starshikh doshkol'nikov: ehksperimental'noe issledovanie. *Traditsionnye natsional'no-kul'turnye i dukhovnye tsenosti kak fundament innovatsionnogo razvitiya Rossii*. 2017;(2): 55–57. (In Russ.)]
39. Долгополова В.А. Особенности готовности к школьному обучению дошкольников и младших школьников с нарушениями зрения // *Психология и педагогика в Крыму: пути развития*. — 2019. — № 2. — С. 148–158. [Dolgopolova VA. Features of readiness for schooling preschoolers and younger students with visual impairments. *Psikhologiya i pedagogika v Krymu: puti razvitiya*. 2019;(2):148–158. (In Russ.)]
40. Овезов А.М., Лобов М.А., Надькина Е.Д. и др. Цитиколин в профилактике послеоперационной когнитивной дисфункции при тотальной внутривенной анестезии // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. — 2013. — Т. 7. — № 2. — С. 27–32. [Ovezov AM, Lobov MA, Nad'kina ED, et al. Citicoline in the prevention of postoperative cognitive dysfunction during total intravenous anesthesia. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2013;7(2):27–32. (In Russ.)]
41. Малева О.В., Трубникова О.А., Кухарева И.Н. и др. Динамика когнитивного статуса при одномоментном выполнении коронарного шунтирования и каротидной эндартерэктомии // *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*. — 2018. — Т. 60. — № 4. — С. 317–324. [Maleva OV, Trubnikova OA, Kukhareva IN, et al. Changes in cognitive status of patients undergoing simultaneous coronary artery bypass grafting and carotid endarterectomy. *Russian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2018;60(4): 317–324. (In Russ.)] doi: 10.24022/0236-2791-2018-60-4-317-324
42. Аргунова Ю.А., Трубникова О.А., Помешкина С.А. и др. Эффективность велотренировок в реабилитации пациентов с послеоперационной когнитивной дисфункцией после коро-

- нарного шунтирования // *CardioСоматика*. — 2017. — Т. 8. — № 1. — С. 11. [Argunova YuA, Trubnikova OA, Pomeshkina SA, et al. Effektivnost' velotrenirovok v reabilitatsii patsientov s posleoperatsionnoi kognitivnoi disfunktsiei posle koronarного shuntirovaniya. *CardioSomatics*. 2017;8(1):11. (In Russ).]
43. Полунина А.Г., Давыдов Д.М. Висконсинский тест сортировки карточек как инструмент оценки когнитивных функций // *Социальная психиатрия* / под ред. Т.Б. Дмитриевой Т.Б. — М.: Изд-во ГНЦ ССП им. В.П. Сербского; 2004. — С. 217–236. [Polunina AG, Davydov DM. Viskonsinskii test sortirovki kartochek kak instrument otsenki kognitivnykh funktsii. In: *Sotsial'naya psikhiaetriya*. Dmitrieva TB, ed. Moscow: Izdatel'stvo GNTs SSP im. VP Serbskogo; 2004. pp. 217–236. (In Russ).]
44. Равен Д., Корт Д.Ж. *Руководство для прогрессивных матриц Равена и словарных шкал*. — М.: Когито-Центр, 2002. [Raven D, Kort DZh. *Rukovodstvo dlya progressivnykh matrirts Ravena i slovarnykh shkai*. Moscow: Kogito-Tsentri; 2002. (In Russ).]
45. Lúcio PS, Cogo-Moreira H, Puglisi M, et al. Psychometric Investigation of the Raven's Colored Progressive Matrices Test in a Sample of Preschool Children. *Assessment*. 2019;26(7):1399–1408. doi: 10.1177/1073191117740205
46. Gualtieri CT, Johnson LG. Reliability and validity of a computerized neurocognitive test battery. *CNS Vital Signs. Arch Clin Neuropsychol*. 2006;21(7):623–643. doi: 10.1016/j.acn.2006.05.007
47. Liller KD, Morris B, Fillion J, et al. Analysis of Baseline Computerized Neurocognitive Testing Results among 5–11-Year-Old Male and Female Children Playing Sports in Recreational Leagues in Florida. *Int J Environ Res Public Health*. 2017;14(9):1028. doi: 10.3390/ijerph14091028
48. Womble MN, Reynolds E, Schatz P, et al. Test-Retest Reliability of Computerized Neurocognitive Testing in Youth Ice Hockey Players. *Arch Clin Neuropsychol*. 2016;31(4):305–312. doi: 10.1093/arclin/acw011
49. Bredlau AL, Harel BT, McDermott MP, et al. Neurocognitive Changes after Sustained Ketamine Administration in Children with Chronic Pain. *J Palliat Care Med*. 2015;5(2):215. doi: 10.4172/2165-7386.1000215
50. De Oliveira MO, Maria S, Brucki D. Computerized Neurocognitive Test (CNT) in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Dement Neuropsychol*. 2014;8(2):112–116. doi: 10.1590/S1980-57642014DN82000005
51. Gualtieri CT. Computerized neurocognitive testing and its potential for modern psychiatry. *Psychiatry*. 2004;1(2):29–36.
52. Snyder PJ, Jackson CE, Petersen RC, et al. Assessment of cognition in mild cognitive impairment: a comparative study. *Alzheimers Dement*. 2011;7(3):338–355. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.009
53. Maruff P, Lim YY, Darby D, et al. Clinical utility of the cogstate brief battery in identifying cognitive impairment in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2013;1(1):30. doi: 10.1186/2050-7283-1-30
54. Falletti MG, Maruff P, Collie A, Darby DG. Practice effects associated with the repeated assessment of cognitive function using the CogState battery at 10-minute, one week and one month test-retest intervals. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2006;28(7):1095–112. doi: 10.1080/13803390500205718
55. Strang-Karlsson S, Andersson S, Paile-Hyvärinen M, et al. Slower reaction times and impaired learning in young adults with birth weight <1500 g. *Pediatrics*. 2010;125(1):e74–e82. doi: 10.1542/peds.2009-1297
56. Padmanabhan U, Leslie K, Eer AS, et al. Early cognitive impairment after sedation for colonoscopy: the effect of adding midazolam and/or fentanyl to propofol. *Anesth Analg*. 2009;109(5):1448–1455. doi: 10.1213/ane.0b013e3181a6ad31
57. Allen M, Leslie K, Hebbard G, et al. A randomized controlled trial of light versus deep propofol sedation for elective outpatient colonoscopy: recall, procedural conditions, and recovery. *Can J Anesth*. 2015;62(11):1169–1178. doi: 10.1007/s12630-015-0463-3
58. Kok WF, Koerts J, Tucha O, et al. Neuronal damage biomarkers in the identification of patients at risk of long term postoperative cognitive dysfunction after cardiac surgery. *Anaesthesia*. 2017;72(3):359–369. doi: 10.1111/anae.13712
59. Heitzer AM, Ashford JM, Harel BT, et al. Computerized assessment of cognitive impairment among children undergoing radiation therapy for medulloblastoma. *J Neurooncol*. 2019;141(2):403–411. doi: 10.1007/s11060-018-03046-2
60. Sands SA, Harel BT, Savone M, et al. Feasibility of baseline neurocognitive assessment using Cogstate during the first month of therapy for childhood leukemia. *Support Care Cancer*. 2017;25(2):449–457. doi: 10.1007/s00520-016-3422-9
61. Gershon RC, Wagster MV, Hendrie HC, et al. NIH toolbox for assessment of neurological and behavioral function. *Neurology*. 2013;80(11 Suppl 3):S2–S6. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182872e5f
62. Akshoomoff N, Brown TT, Bakeman R, Hagler DJ. Developmental differentiation of executive functions on the NIH Toolbox Cognition Battery. *Neuropsychology*. 2018;32(7):777–783. doi: 10.1037/neu0000476
63. Akshoomoff N, Newman E, Thompson WK, et al. The NIH Toolbox Cognition Battery: results from a large normative developmental sample (PING). *Neuropsychology*. 2014;28(1):1–10. doi: 10.1037/neu0000001
64. Weintraub S, Bauer PJ, Zelazo PD, et al. NIH Toolbox Cognition Battery (CB): introduction and pediatric data. *Monogr Soc Res Child Dev*. 2013;78(4):1–15. doi: 10.1111/mono.12031
65. Strimbu K, Tavel JA. What are biomarkers? *Curr Opin HIV AIDS*. 2010;5(6):463–466. doi: 10.1097/COH.0b013e31832833ed177
66. Istaphanous GK, Ward CG, Nan X, et al. Characterization and Quantification of Isoflurane-Induced Developmental Apoptotic Cell Death in Mouse Cerebral Cortex. *Anesth Analg*. 2013;116(4):845–854. doi: 10.1213/ANE.0b013e318281e988
67. Peng L, Xu L, Ouyang W. Role of peripheral inflammatory markers in postoperative cognitive dysfunction (POCD): a meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8(11):e79624. doi: 10.1371/journal.pone.0079624
68. Huang C, Martensson J, Gögenur I, Asghar MS. Exploring Postoperative Cognitive Dysfunction and Delirium in Noncardiac Surgery Using MRI: A Systematic Review. *Neural Plast*. 2018;2018:1281657. doi: 10.1155/2018/1281657
69. Altabella L, Zoratto F, Adriani W, et al. MR imaging-detectable metabolic alterations in attention deficit/hyperactivity disorder: from preclinical to clinical studies. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2014;35(6 Suppl):S55–S63. doi: 10.3174/ajnr.A3843
70. Levy RJ, Herbstman JB, Bosnjak ZJ, et al. Biomarkers, Genetics, and Epigenetic Studies to Explore the Neurocognitive Effects of Anesthesia in Children. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2016;28(4):384–388. doi: 10.1097/ANA.0000000000000351

<https://doi.org/10.15690/vsp.v20i1.2234>

М.И. Каледа¹, И.П. Никишина¹, С.Р. Родионовская², Е.В. Николаева¹

¹ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Российская Федерация

² Федеральный научно-клинический центр детей и подростков ФМБА России, Москва, Российская Федерация

Поражение легких при ювенильном артрите с системным началом: современное состояние проблемы

Контактная информация:

Каледа Мария Игоревна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории ревматических заболеваний детского возраста с реабилитационной группой ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой

Адрес: 115522, Москва, Каширское ш., д. 34а, тел.: +7 (495) 109-29-10, e-mail: kaleda-mi@yandex.ru

Статья поступила: 09.11.2020, принята к печати: 24.02.2021

Ювенильный артрит с системным началом является сложным аутовоспалительным заболеванием с полигенным типом наследования, характеризующимся яркими системными проявлениями и прогностически неблагоприятными осложнениями, в ряду которых особое место занимают синдром активации макрофагов и поражение легких. В статье представлены данные о частоте и особенностях течения заболевания, возможных предикторах развития и клинико-рентгенологической картине легочного поражения при ювенильном артрите с системным началом. Рассматриваются возможные факторы, в т. ч. наследственный, влияющие на процесс формирования поражения легких, и роль генно-инженерной биологической терапии.

Ключевые слова: ювенильный артрит с системным началом, синдром активации макрофагов, поражение легких у детей, интерстициальное заболевание легких, легочный альвеолярный протеиноз, легочная гипертензия

Для цитирования: Каледа М.И., Никишина И.П., Родионовская С.Р., Николаева Е.В. Поражение легких при ювенильном артрите с системным началом: современное состояние проблемы. *Вопросы современной педиатрии*. 2021; 20(1):31–37. doi: 10.15690/vsp.v20i1.2234

ВВЕДЕНИЕ

Ювенильный артрит с системным началом (сЮА) является сложным заболеванием неуточненной этиологии с полигенным типом наследования и аутовоспалительным механизмом развития [1, 2]. В соответствии с действующей классификацией ILAR (International League of Associations for Rheumatology) сЮА является подтипом ювенильного идиопатического артрита (ЮИА) и составляет около 10–20% всех случаев этой болезни [1]. Опубликованные в 2019 г. новые предложе-

ния по классификации ЮИА по-прежнему включают сЮА в группу ЮИА. Вместе с тем, согласно новым критериям, артрит не считают обязательным условием для верификации диагноза сЮА [3]. Помимо ярко выраженных системных проявлений и более тяжелой функциональной недостаточности по сравнению с другими субтипами ЮИА [1], для пациентов с сЮА характерен вдвое более высокий риск летального исхода, главным образом из-за таких осложнений, как синдром активации макрофагов (SAM) и инфекции [1, 4, 5].

Maria I. Kaleda¹, Irina P. Nikishina¹, Svetlana R. Rodionovskaya², Ekaterina V. Nikolaeva¹

¹ Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russian Federation

² Federal Clinical Research Centre of Children and Adolescents of Federal Medico-Biological Agency of Russia, Moscow, Russian Federation

Pulmonary Involvement in Systemic Onset Juvenile Arthritis: Current Status of the Problem

Systemic onset juvenile arthritis is the complex autoinflammatory disease with multigenic type of inheritance. It is characterized by significant systemic manifestations and unfavourable adverse events, among which macrophage activation syndrome and pulmonary involvement are playing crucial role. This article presents data on the frequency and features of the disease course, possible development predictors and clinical-radiological picture of pulmonary involvement in systemic onset juvenile arthritis. Possible factors (including hereditary) affecting the process of pulmonary involvement development and the role of genetically engineered biologic therapy are considered.

Key words: systemic onset juvenile arthritis, macrophage activation syndrome, pulmonary involvement in children, interstitial lung disease, pulmonary alveolar proteinosis, pulmonary hypertension

For citation: Kaleda Maria I., Nikishina Irina P., Rodionovskaya Svetlana R., Nikolaeva Ekaterina V. Pulmonary Involvement in Systemic Onset Juvenile Arthritis: Current Status of the Problem. *Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics*. 2021;20(1):31–37. doi: 10.15690/vsp.v20i1.2234

Успехи в понимании патогенеза сЮА, открытие ключевой роли интерлейкинов (IL) 1 и 6 [2] и подтверждение эффективности препаратов, блокирующих эти цитокины, привели к улучшению прогноза для многих пациентов с данным заболеванием [6–8]. Однако по-прежнему трудной задачей остается лечение пациентов с САМ, в т.ч. получающих генно-инженерный биологический препарат (ГИБП) [9]. В последнее время большую актуальность приобретает проблема поражения легких у пациентов с сЮА, что, по нашему мнению, может быть связано как с выживаемостью этих больных, возможно, ранее не доживавших до клинически значимого поражения легких, так и с возникающим на фоне блокады IL 1/IL 6 дисбалансом в сети цитокинов, который может приводить к необычным проявлениям/осложнениям сЮА. И если такие проявления сЮА, как серозиты, в т.ч. плеврит, хорошо известны детским ревматологам, то интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ), легочная гипертензия (ЛГ) [10, 11], легочный альвеолярный протеиноз (ЛАП) или липоидная пневмония описаны лишь на примере единичных клинических наблюдений [12, 13].

ОПРЕДЕЛЕНИЕ И КЛАССИФИКАЦИЯ

ИЗЛ (син.: диффузные заболевания легких, диффузные паренхиматозные болезни легких) — это гетерогенная группа заболеваний, характеризующаяся вовлечением в патологический процесс в первую очередь альвеол и периальвеолярного интерстиция, что приводит к нарушению газообмена, рестриктивным нарушениям вентиляционной функции легких и диффузным интерстициальным изменениям, выявляемым при рентгенологическом исследовании [14]. Поражения легких при сЮА, согласно последней классификации ИЗЛ, предложенной Американским торакальным обществом (American Thoracic Society) в 2013 г., относятся к группе II (заболевания, неспецифичные для младенцев), раздел В — расстройства, ассоциированные с системными заболеваниями [14].

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ

Большинство пациентов с сЮА и поражением легких были описаны после 2000 г. [15]. В последнее десятилетие подобных наблюдений стало существенно больше. Согласно данным исследования G.S. Schulert и соавт., проведенного на базе одного медицинского центра (Цинциннати, США), доля таких пациентов среди всех больных с сЮА за период с 2010 по 2018 г. составила 6,8% [15]. Аналогичные результаты получены по данным регистра Pharmachild, опубликованным в 2018 г., где частота поражений легких при сЮА составила 7% (65 из 914 пациентов) [16]. Однако, на наш взгляд, гипотеза об увеличении в последнее время числа пациентов с поражением легких при сЮА представляется неоднозначной. Можно согласиться с точкой зрения пульмонологов, согласно которой накопление случаев поражения легких среди больных с сЮА обусловлено лучшей систематизацией болезни при ведении регистров участников многоцентровых национальных и международных исследований [14].

ФАКТОРЫ РИСКА

Известно, что ИЗЛ развиваются у детей в любом возрасте, но не менее половины случаев болезни в целом приходится на первые годы жизни [14], что прослеживается и на пациентах с сЮА [15, 17, 18]. Согласно данным

J. De Groot и соавт., для пациентов с поражением легких при сЮА ($n = 65$) медиана возраста дебюта сЮА составила 3,7 года по сравнению с 5,3 года в группе пациентов с сЮА без поражения легких ($n = 849$) [16]. В исследовании V.E. Saper и соавт. медиана возраста дебюта сЮА у пациентов с поражением легких составила 2,8 года (1,2; 6,4) [18]. Наличие раннего дебюта указывает на роль факторов наследственного характера, косвенно подтверждаемую выявлением мутаций у большого числа больных [16–18]. В исследовании V.E. Saper и соавт. трисомия по хромосоме 21 (синдром Дауна) обнаружена у 9,8% детей в когорте больных с сЮА в сравнении с 0,2% в регистре больных с сЮА CARRA (Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance) [18]. Относительно высокая частота развития ЛАП зафиксирована и при гемобластозе у детей с синдромом Дауна [19]. Здесь важно отметить, что для синдрома Дауна характерны нарушения созревания легкого и аномалии формирования альвеол [14], поэтому нельзя исключить, что в подобных случаях имеется исходно предрасполагающий преморбидный фон для развития поражения легких. При синдроме Дауна за счет дисрегуляции иммунной системы, связанной в т.ч. с нарушением развития легочной ткани [19], выявляются более высокие концентрации многих провоспалительных цитокинов и выраженное потребление комплемента, что напоминает изменения, наблюдаемые при интерферопатиях I типа и других аутовоспалительных состояниях [20]. В связи с этим можно предположить более тяжелое течение сЮА у больных с генетическими дефектами и включение механизмов поражения легких при интерферопатиях, например при синдроме SAVI (STING-associated vasculopathy with onset in infancy). При полноэкзомном секвенировании у 12 из 61 пациента во всех случаях были обнаружены предположительно клинически значимые мутации в генах *LYST* ($n = 6$), *STXBP2* ($n = 2$), *UNC13D* ($n = 2$), *NLRC4* ($n = 2$) в гетерозиготном состоянии, унаследованные от родителей [18]. В серии клинических наблюдений российских пациентов с сЮА и поражением легких, опубликованной М.М. Костином и соавт., также установлена мутация гена *UNC13D* у пациентки с ранним дебютом, рецидивами САМ и анафилактической реакцией на тоцилизумаб [21]. Поражение легких у этой пациентки диагностировано через 3,5 года от дебюта сЮА с развитием ЛАП и снижением диффузионной способности легких до 31%.

Среди больных с поражением легких в исследовании Y. Kimura и соавт., опубликованном в 2013 г. и основанном на сопоставлении демографических, клинических и лабораторных показателей этой группы пациентов ($n = 25$) и когорты больных с сЮА ($n = 389$), сформированной по данным регистра CARRA, было больше пациентов женского пола [17]. В анализируемой V.E. Saper и соавт. когорте при поражении легких также преобладали пациенты женского пола (66%) [18].

Y. Kimura и соавт. обнаружили большую частоту системных проявлений болезни в группе пациентов с сЮА при поражении легких [17], что подтверждено в работах J. De Groot и соавт. [16], G.S. Schulert и соавт. [15]. Согласно исследованию Y. Kimura и соавт., указание на эпизод САМ в прошлом имели 80% пациентов, у 60% САМ присутствовал на момент верификации поражения легких [17]. По данным J. De Groot и соавт., у больных с легочной патологией случаи САМ регистрировали практически в 2 раза чаще, чем у остальных пациентов с сЮА (20,0 и 11,5%) [16]. В анализируемой V.E. Saper и соавт.

когорте у 29% пациентов сЮА дебютировал с САМ, у 35% отмечались повторные эпизоды САМ [18].

При наличии легочной патологии чаще регистрировали неблагоприятные реакции на применение ГИБП по сравнению с остальными случаями сЮА: в исследовании J. De Groot и соавт. на тоцилизумаб — в 9,2 и 2,7% случаев; на ритуксимаб — в 12,3 и 1,2% [16].

СРОКИ РАЗВИТИЯ ПОРАЖЕНИЯ ЛЕГКИХ

Данные о сроках формирования поражения легких при сЮА противоречивы. Так, длительность заболевания в исследовании J. De Groot и соавт. у пациентов с поражением легких по сравнению с группой пациентов с сЮА без такового была больше (медиана составила 7,6 против 5,1 года) [16]. Однако в исследовании Y. Kimura и соавт. средняя продолжительность сЮА на момент выявления поражения легких была меньше — 50,6 мес при минимальной продолжительности 8 мес [17]. Медиана продолжительности сЮА на момент выявления патологии легких, по данным V.E. Saper и соавт., составила 1,6 года (0,8; 3,3) [18].

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ И РЕЗУЛЬТАТОВ ЛАБОРАТОРНОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ

В структуре поражений легких, по данным Y. Kimura и соавт., преобладали случаи ЛГ (64%), реже диагностировали ИЗЛ (28%) и ЛАП (20%); у 6 пациентов было установлено сочетанное поражение легких [17]. Из клинических проявлений у 64% отмечена одышка, из них у 72% — одышка при физической нагрузке, у 44% — кашель. Авторы предположили, что поражение легких развивается как осложнение сЮА, связанное с неконтролируемой активностью системного процесса и/или с дисрегуляцией цитокиновой системы, обусловленной приемом ГИБП [17].

У большинства пациентов в анализируемой V.E. Saper и соавт. когорте [18], как и в исследовании Y. Kimura и соавт. [17], на момент верификации поражения легких жалобы со стороны респираторного тракта отсутствовали либо были выражены незначительно (43% имели кашель, 38% — одышку). Вместе с тем гипоксия зафиксирована у 43%, а признаки ЛГ (на основании эхокардиограммы и/или катетеризации сердца) — у 30%. Только 7% пациентов имели характерную картину плеврального выпота. У 34% отмечались гиперемия, отечность дистальных фаланг пальцев кистей и в ряде случаев — стоп, у 61% — изменения пальцев по типу «барабанных палочек» и изменение ногтевых пластин по типу «часовых стекол». Здесь важно отметить, что изменения по типу «барабанных палочек» являются классическим признаком поздней стадии ИЗЛ [14]. Другими нетипичными клиническими признаками поражения легких при сЮА были стойкая зудящая сыпь (у 56%) и боль в животе (у 16%). У 27% пациентов зарегистрировано расширение легочной артерии. При анализе клинической картины заболевания у 18 пациентов с поражением легких при сЮА, описанных G.S. Schulert и соавт., только 33% имели нарушение дыхания и хронический кашель при нормальном уровне сатурации, из них у 22% сохранялись системные проявления сЮА в виде эпизодов лихорадки и сыпи, у 78% наблюдали изменения дистальных отделов кистей и/или стоп [15], аналогичные описанным выше [18]. Всего у двоих пациентов имелось указание на перенесенную пневмонию.

При анализе лабораторных показателей V.E. Saper и соавт. установлено, что средняя концентрация ферритина за год до выявления поражения легких была сопоставима с таковой у пациентов с сЮА в регистре CARRA, однако внутри группы значения показателя статистически значимо выросли [18]. Другой интересной находкой была значительная лимфопения (абсолютное число лимфоцитов < 60% от нижней границы возрастной нормы), не ассоциированная с САМ, обнаруженная у 42% пациентов в интервале от 1 до 6 мес до обнаружения легочной патологии. У 37% пациентов имелась стойкая эозинофилия в интервале от 6 до 1 мес, предшествовавшая выявлению поражения легких. По мнению авторов исследования, обнаруженное повышение содержания ферритина и лимфопения до диагностики поражения легких указывают на возможную длительную инкубационную фазу, связанную с вялотекущим воспалением и/или запаздыванием диагностики [18].

РЕЗУЛЬТАТЫ ВИЗУАЛИЗИРУЮЩИХ МЕТОДОВ ОБСЛЕДОВАНИЯ

Выполнение рутинного рентгенологического исследования в большинстве случаев поражения легких малоинформативно, поскольку нормальная рентгенологическая картина не исключает диагноза ИЗЛ [14], поэтому при наличии факторов риска у больных с сЮА необходимо выполнение компьютерной томографии (КТ).

Детальное исследование с описанием результатов визуализирующих методов обследования было представлено V.E. Saper и соавт. [18]. По данным КТ изменения в легких были сгруппированы в пять субтипов, комбинации которых могли быть обнаружены у одного больного. I субтип (60% больных) характеризовался септальным утолщением, охватывающим периферию нескольких долей, чаще в нижних отделах легких, а также парамедиастинальной области либо передней верхней доли, которое у части больных сочеталось с изменениями по типу «матового стекла». II субтип (21%) — изменения по типу «бульжной мостовой», III субтип (22%) — периферическая консолидация, IV субтип (16%) — перибронховаскулярная консолидация и V субтип (12%) — изолированная классическая картина по типу «матовое стекло». Изменения, аналогичные субтипу I, были сходны с поражением легких, характерным для аутоиммунных ревматических болезней [22]. Однако, в отличие от этой группы заболеваний, рентгенологические признаки фиброза (изменения по типу «сотовое легкое», бронхоэктазы) были редкостью в группе больных с сЮА. В целом наблюдаемые результаты КТ были нетипичны для классической картины сЮА [1, 23].

На основании результатов анализа КТ G.S. Schulert и соавт. выделили семь основных признаков поражения легких:

- утолщение плевры;
- утолщение междолевой перегородки;
- утолщение бронхиальной стенки или уплотнение перибронхиальной или паравазальной области;
- изменения по типу «матовое стекло»;
- изменения по типу «бульжная мостовая»;
- периферическая консолидация;
- лимфаденопатия [15].

Авторы отметили, что эти признаки могут сочетаться, а возможные комбинации пересекаются с субтипами поражения легких, выделенными в работе V.E. Saper и соавт. [18]. По сравнению с результатами исследования Y. Kimura и соавт. [17] в исследовании G.S. Schulert

и соавт. [15] реже выявляли расширение легочной артерии (в 16,7 и 27% случаев соответственно).

ДАННЫЕ ПАТОГИСТОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Согласно данным патогистологического исследования легочной ткани, полученной при биопсии или аутопсии, которое проводили 36 пациентам (59%) в исследовании V.E. Saper и соавт. [18], во всех случаях имело место сочетанное поражение альвеол, дыхательных путей, плевры и сосудов. Были выделены изменения, характерные для ЛАП (64%), васкулопатии (44%), фиброза (43%), поражения плевры (17%). В большинстве случаев (61%) воспаление было представлено лимфоплазмочитарной инфильтрацией. Интересно отметить, что изменения на КТ, характерные для субтипа I, в рамках аутоиммунной патологии обычно соответствуют гистологической картине неспецифической интерстициальной пневмонии. Однако в группе пациентов с сЮА подобные морфологические изменения были зафиксированы только у 1 пациента с субтипом I при достоверной картине ЛАП, редко выявляемой при аутоиммунных заболеваниях. При этом для ЛАП более характерны изменения по типу «булыжной мостовой», обнаруженные у меньшего числа больных с сЮА.

РОЛЬ ЦИТОКИНОВ В ФОРМИРОВАНИИ ПОРАЖЕНИЯ ЛЕГКИХ

При анализе цитокинового профиля у пациентов в исследовании V.E. Saper и соавт. была обнаружена более высокая концентрация IL 18 по сравнению с таковой у пациентов с сЮА без поражения легких (27,6 и 5,4 пг/мл соответственно) [18]. Интересно отметить, что ранее уже обсуждались сходные результаты, полученные в исследованиях цитокинового профиля у больных с сЮА и САМ. Так, в работе M. Shimizu и соавт. на основе соотношения IL 18 и IL 6 был выделен IL 18-зависимый субтип сЮА с высоким риском развития САМ [24], а в исследовании K. Put и соавт. продемонстрировано изменение баланса цитокинов при сЮА по сравнению с первичным гемофагоцитозом: концентрации интерферона (IFN) γ , IL 6 и IL 18 были повышены в активную фазу как сЮА, так и гемофагоцитоза, но содержание IFN γ было существенно выше при гемофагоцитозе, тогда как свободный IL 18 и соотношение IL 18/IFN γ были выше при сЮА [25]. На основе сравнения результатов этих исследований с учетом важности роли IL 18 как для персистенции активности сЮА, так и для формирования поражения легких можно предположить, что на процесс формирования легочной патологии при сЮА в большей степени может влиять сохраняющаяся активность самого сЮА, а не САМ как таковой. В связи с этим интересно сопоставление с работой M. Humbert и соавт. (пациенты с первичной ЛГ), в которой отмечено значительное повышение содержания IL 1 по сравнению с IL 6 [26], которое характерно для фазы активных системных проявлений при сЮА [1], что, по мнению авторов, косвенно свидетельствует о роли активной фазы воспаления в формировании поражения легких.

ЛЕГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ ПРИ сЮА

Отдельного внимания заслуживает проблема формирования ЛГ при сЮА, которая, по мнению J.E. Weiss и соавт., является основной причиной летального исхода при сЮА с поражением легких [27]. Исследование случа-

ев первичной ЛГ, характеризующейся патологическим разрастанием гладкомышечных клеток, фибробластов и эндотелиальных клеток в стенках мелких легочных артерий, подтверждает наличие влияния повышения концентрации провоспалительных цитокинов на формирование легочной патологии. Так, например, M. Humbert и соавт. сравнили 29 пациентов с тяжелой первичной ЛГ с группами из 15 здоровых пациентов и 9 пациентов с ЛГ на фоне хронической обструктивной болезни легких. Было показано, что сывороточный уровень IL 1 и IL 6 при тяжелом течении первичной ЛГ существенно выше, чем в группах сравнения (IL 1: 118 ± 36 пг/мл в сравнении с 3 ± 1 пг/мл в контрольных группах; IL 6: 66 ± 20 пг/мл и 14 ± 6 пг/мл соответственно) [26]. В 2017 г. были опубликованы результаты исследования ЛГ у детей, проведенного в США M.S. Ong и соавт. [28]. Из 6943 263 детей критериям ЛГ удовлетворяли 1583 (0,02%), у которых было выявлено 186 нозологий, ассоциированных с ЛГ. При этом 18 детей из первичной когорты страдали сЮА, осложнившимся САМ, и четверо из них (22%) имели признаки ЛГ, что значительно выше частоты ЛГ в популяции. В соответствии с Панамской клинической классификацией ЛГ у больных с сЮА относится к группе легочных гипертензий, возникших на фоне поражения сосудов легких, связанного с другими системными расстройствами [28]. Тем не менее патология легких, наблюдаемая при сЮА, на наш взгляд, отличается от других форм заболеваний легких, которые могут развиваться при воспалительных или аутоиммунных заболеваниях, а также от первичных случаев ЛГ.

ЛЕГОЧНЫЙ АЛЬВЕОЛЯРНЫЙ ПРОТЕИНОЗ ПРИ сЮА

Принимая во внимание данные о высокой частоте ЛАП при сЮА, G.S. Schulert и соавт. провели сравнение таких пациентов с группой больных с первичным ЛАП [15]. ЛАП характеризуется аномальным накоплением сурфактанта в альвеолах и терминальных бронхиолах за счет нарушения его клиренса или выработки, что приводит к различной степени гипоксемической дыхательной недостаточности [29]. Эти механизмы патогенеза при первичном ЛАП обусловлены нарушением передачи сигналов гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF) и, как результат, нарушением секреции цитокинов и снижением барьерной функции альвеолярных макрофагов и нейтрофилов. Дисфункция GM-CSF при первичном ЛАП может быть вызвана либо нарушением продукции цитокина (наследственный вариант), либо его блокадой антителами (аутоиммунный вариант) [29]. Вторичный ЛАП чаще всего развивается при гематологических заболеваниях, особенно при миелодиспластическом синдроме, существенно реже — при инфекционной патологии или иммуновоспалительных заболеваниях. Описаны единичные наблюдения ЛАП после трансплантации и при негематологических онкологических заболеваниях [30]. У детей с вторичным ЛАП на фоне миелоидного лейкоза описаны нарушения выработки GM-CSF и функции макрофагов [31]. Кроме того, на концентрацию GM-CSF и функциональное состояние макрофагов влияет повышение содержания IL 1 в ткани легких, приводящее к накоплению сурфактанта и развитию ЛАП [32], что наблюдается и при сЮА [25]. В исследовании G.S. Schulert и соавт. [15] у пациентов с сЮА и ЛАП ($n = 8$) была выполнена и биопсия легкого. Установлена морфологическая картина ЛАП,

которая сочеталась с сосудистыми аномалиями. Однако генетический анализ не показал связи с генами, ответственными за развитие первичного ЛАП (ABCA3, CSF2RB, SFTPB, MARS). Кроме того, у этих пациентов не было выявлено снижения концентрации GM-CSF или повышенного уровня аутоантител к нейтрализующим анти-GM-CSF, характерных для наследственного или аутоиммунного ЛАП. Смывы, полученные при бронхоальвеолярном лаваже у больных с вторичным ЛАП, содержали повышенные концентрации IL 18 и индуцированных IFN γ хемокинов CXCL9 и CXCL10, чего не наблюдали у пациентов с первичным ЛАП [15]. Таким образом, имеются основания считать, что дисфункция альвеолярных макрофагов при вторичном ЛАП не вызвана дефектами этих клеток, что свойственно первичному ЛАП. Вероятнее всего, функция альвеолярных макрофагов при вторичном ЛАП (и, в частности, при сЮА) изменяется под действием провоспалительных цитокинов, и эти нарушения усугубляются при САМ, особенно в случае его повторных эпизодов.

БИОЛОГИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ПОРАЖЕНИЯХ ЛЕГКИХ У БОЛЬНЫХ сЮА

В исследованиях, результаты которых описаны выше, поражения легких фиксировали у детей с исходно высокой активностью сЮА, как следствие, требующих назначения ГИБП. Согласно опубликованным данным, доля пациентов с патологией легких увеличилась за период с 2008 по 2018 г. пропорционально числу пациентов с сЮА, нуждающихся в биологической терапии [15, 17, 18]. В исследовании J. De Groot и соавт. подобные пациенты чаще получали тоцилизумаб (55,4 против 40,6% в общей когорте пациентов с сЮА) и/или ритуксимаб (30,8 против 5,8%) [16].

При этом представляется сомнительной прямая связь между развитием поражения легких и применением ГИБП. У пациентов, включенных в исследования [15, 18], крайне часто (33–38%) развивалась анафилактическая реакция на тоцилизумаб, тогда как в целом среди пациентов с сЮА, получавших тоцилизумаб, анафилактическая реакция зафиксирована в 0,9–12,2% случаев [8, 16, 33]. Однако следует отметить, что, по данным S. Yokota и соавт., у пациентов с более ранним дебютом сЮА, как и в когортах больных с сЮА и поражением легких, чаще регистрировали нежелательные реакции на тоцилизумаб [34]. В связи с этим у таких пациентов закономерным представляется применение блокаторов IL 1. И это притом, что анакинру чаще применяют в странах Европейского союза, в США и Канаде в качестве стартовой терапии больных с сЮА и при развитии САМ [7]. С другой стороны, с учетом значимой роли альвеолярных макрофагов как ключевых клеток воспаления и гиперпродукции провоспалительных цитокинов, нельзя исключить вероятность того, что блокада IL 1/IL 6 может вызывать дисбаланс других цитокинов, что, на наш взгляд, может привести к нарушению гомеостаза в легких, которые являются одним из ключевых барьерных органов [14]. Кроме того, с учетом высокого риска развития САМ у детей в исследуемых когортах с сЮА необходимо учитывать вероятность субклинического течения САМ на фоне терапии ГИБП [35], не всегда своевременно диагностируемого, что также может рассматриваться в качестве дополнительного фактора развития поражения легких.

У части пациентов нельзя исключить вероятность развития синдрома DReSS (drug reaction with eosinophilia

and systemic symptoms) на фоне применения блокаторов IL 1/IL 6. В коротком сообщении, опубликованном в феврале 2020 г., было показано, что из 63 пациентов с сЮА и поражением легких у 48 детей зафиксировано наступление летального исхода, в 23 (37%) случаях — синдрома DReSS со стойкой эозинофилией (15 — определенный DReSS, 8 — вероятный) [36]. Число эозинофилов при достоверном DReSS составляло в среднем 1725 клеток/мкл (в диапазоне от 754 до 13,2 тыс.; 6–45% от общего числа лейкоцитов). Наряду с эозинофилией до верификации поражения легких отмечалась обширная зудящая сыпь, у 12 из 15 — сыпь на лице в сочетании с ангионевротическим отеком, причем на фоне применения пероральных глюкокортикостероидов. Все пациенты с достоверным DReSS получали ингибиторы IL 1/IL 6. Летальный исход зафиксирован у 9 из 15 пациентов; все пациенты с летальным исходом болезни либо продолжили терапию ГИБП, либо возобновили ее, тогда как в отношении выживших пациентов биологическая терапия была прекращена.

Вместе с тем результаты исследования G.S. Schulters и соавт. демонстрируют практически противоположный результат применения ГИБП [15]. Все пациенты, описанные в этом исследовании, продолжали получать ГИБП после выявления поражения легких [15]. В течение года после верификации легочной патологии у 50% пациентов состояние оставалось стабильным, у 28% отмечена положительная динамика, у 22% — прогрессирование изменений в легких. Авторам не удалось обнаружить четких различий между возрастом дебюта сЮА, клиническими, рентгенологическими и гистопатологическими данными пациентов, состояние которых улучшилось или ухудшилось / оставалось стабильным. Тем не менее все пациенты с положительной динамикой достигли неактивного статуса болезни на фоне ГИБП [15]. В публикации М.М. Костика и соавт. у пациентки с ранним дебютом, рецидивами САМ и анафилактической реакцией на тоцилизумаб удалось добиться улучшения состояния на фоне комплексной терапии, включавшей канакинумаб, с увеличением диффузионной способности легких до 69% [21]. В когорте из 42 пациентов с сЮА, исследованной N.M. Ter Haar и соавт., которые получали анакинру в качестве препарата первой линии, только у одного пациента развилось поражение легких, которое произошло во время фатального эпизода САМ [37]. В силу относительно старшего возраста пациентов этой когорты (средний возраст 7,1 года) вероятность наличия генетических нарушений была ниже.

ВЛИЯНИЕ АКТИВНОСТИ сЮА НА ФОРМИРОВАНИЕ ПОРАЖЕНИЯ ЛЕГКИХ

Предположение об определяющей роли неконтролируемой активности сЮА в патогенезе поражения легких также не вполне оправданно. У 55% пациентов в исследовании V.E. Saper и соавт. легочные изменения были зарегистрированы вне активного статуса болезни, что не позволяет расценивать длительно сохраняющуюся активность сЮА как единственный потенциальный триггер развития легочной патологии [18]. Хотя фактор длительно персистирующей активности болезни с преобладанием системных проявлений отмечен практически всеми исследователями, следует иметь в виду, что терапевтический ответ на ГИБП развивается медленнее у детей с максимальным числом системных проявлений [8].

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИСПАНСЕРНОМУ НАБЛЮДЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ

С учетом того что поражение легких не имеет, как правило, манифестного дебюта, при наличии описанных выше факторов риска необходимо регулярное обследование таких пациентов, включающее подробный сбор анамнеза с оценкой переносимости физической нагрузки, наличия конституциональных нарушений, физикальное обследование для выявления одышки, признаков гипоксии, выполнение функциональных тестов (оценку сатурации и форсированной жизненной емкости легких) в динамике [14]. При подозрении на поражение легких требуется проведение высокоразрешающей КТ.

ПРОГНОЗ

Существенный риск неблагоприятного исхода подчеркнут в одной из первых публикаций, посвященных данной проблеме, J.E. Weiss и соавт. в 2008 г. [27]. Смертность пациентов с сЮА в случае поражения легких, по данным британских авторов, опубликованным в 2017 г., составила 159 на 1000 пациенто-лет по сравнению с когортой пациентов с сЮА, получавших ГИБП, где этот показатель составил 3,9 на 1000 пациенто-лет [23]. В исследовании Y. Kimura и соавт. летальный исход зафиксирован у 68% пациентов спустя 10,2 (диапазон 0–44) мес после верификации поражения легких [17]. Согласно V.E. Saper и соавт., 36% пациентов из 61 умерли спустя 1,0 (0,4–2,9) год от момента верификации патологии легких; в качестве причин летального исхода у 36% был САМ, у 55% — ИЗЛ, у 32% — ЛГ [18]. При этом регистрировали случаи сочетания САМ и ИЗЛ, но не САМ и ЛГ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Поражение легких при сЮА развивается, как правило, без каких-либо клинических предвестников, в связи с чем требуется настороженность педиатров-ревматологов в отношении риска развития поражения легких при сЮА с проведением регулярного скрининга детей из групп риска с оценкой общеконституциональных нарушений, выполнением функциональных проб и высокоразрешающей КТ легких. Среди факторов повышенного риска следует выделить ранний возраст дебюта

сЮА, преобладание системных проявлений с тенденцией к персистирующей активности, САМ в анамнезе, особенно при наличии повторных эпизодов, нежелательную реакцию на тоцилизумаб, длительную неконтролируемую гиперферритинемию, лимфопению, стойкую эозинофилию. Поражение легких является клинически значимым осложнением сЮА, ухудшающим жизненный прогноз, которое может быть как исходом персистирующей системной активности заболевания и воспаления (в т.ч. субклинического), так и результатом неконтролируемого воздействия медикаментозной терапии на фоне генетического дефекта. В случае раннего обнаружения поражения легких вероятность достижения контроля над этим процессом существенно выше при условии динамического наблюдения и оперативного решения вопросов коррекции лекарственной терапии. С учетом недостаточной изученности поражения легких необходимыми представляются проспективные исследования факторов, ассоциированных с развитием поражения легких у больных с сЮА.

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

М.И. Каледа

<https://orcid.org/0000-0002-0513-6826>

И.П. Никишина

<https://orcid.org/0000-0003-1842-0348>

С.Р. Родионовская

<https://orcid.org/0000-0002-5465-6860>

Е.В. Николаева

<https://orcid.org/0000-0002-6906-0621>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. De Benedetti F, Schneider R. Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis In: *Textbook of pediatric rheumatology*. Petty R, Lindsley C, Laxer R, et al., eds. 7th ed. Philadelphia, PA: Elsevier, 2016. pp. 206–216.
2. Bruck N, Schnabel A, Hedrich CM. Current understanding of the pathophysiology of systemic juvenile idiopathic arthritis (sJIA) and target-directed therapeutic approaches. *Clin Immunol*. 2015; 159(1):72–83. doi: 10.1016/j.clim.2015.04.018
3. Martini A, Ravelli A, Avcin T, et al. Toward new classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: first steps, Pediatric Rheumatology International Trials Organization International Consensus. *J Rheumatol*. 2019;46(2):190–197. doi: 10.3899/jrheum.180168
4. Ravelli A, Grom AA, Behrens EM, Cron RQ. Macrophage activation syndrome as part of systemic juvenile idiopathic arthritis: diagnosis, genetics, pathophysiology and treatment. *Genes Immunol*. 2012;13(4):289–298. doi: 10.1038/gene.2012.3
5. Hashkes PJ, Wright BM, Lauer MS, et al. Mortality outcomes in pediatric rheumatology in the US. *Arthritis Rheum*. 2010;62(2): 599–608. doi: 10.1002/art.27218
6. Tarp S, Amarilyo G, Foeldvari I, et al. Efficacy and safety of biological agents for systemic juvenile idiopathic arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(4):669–679. doi: 10.1093/rheumatology/kev382
7. Никишина И.П., Каледа М.И. Современная фармакотерапия системного ювенильного артрита // *Научно-практическая ревматология*. — 2015. — Т. 53. — № 1. — С. 84–93. [Nikishina IP, Kaleda MI. Current pharmacotherapy for systemic juvenile arthritis. *Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(1):84–93. (In Russ).] doi: 10.14412/1995-4484-2015-84-93
8. Каледа М.И., Никишина И.П. Тоцилизумаб в лечении детей с системным вариантом ювенильного артрита: анализ факторов, влияющих на эффективность терапии в долгосрочном периоде // *Вопросы современной педиатрии*. — 2015. — Т. 14. — № 2. — С. 236–245. [Kaleda MI, Nikishina IP. Totsilizumab in the treatment of children with a systemic variant of juvenile arthritis: an analysis of factors affecting the effectiveness of therapy in the long term. *Voprosy Sovremennoi Pediatrii — Current Pediatrics*. 2015;14(2):236–245. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v14i2.1292

9. Grom AA, Horne A, De Benedetti F. Macrophage activation syndrome in the era of biologic therapy. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12(5):259–268. doi: 10.1038/nrrheum.2015.179
10. Padeh S, Laxer RM, Silver MM, Silverman ED. Primary pulmonary hypertension in a patient with systemic-onset juvenile arthritis. *Arthritis Rheum*. 1991;34(12):1575–1579. doi: 10.1002/art.1780341216
11. Nolan PK, Daniels C, Long F, et al. Severe diffusion capacity reduction in a case of systemic onset juvenile rheumatoid arthritis with mild pulmonary hypertension [abstract]. *Chest*. 2005;128(4 Suppl):435S. doi: 10.1378/chest.128.4_MeetingAbstracts.435S-a
12. Sato K, Takahashi H, Amano H, et al. Diffuse progressive pulmonary interstitial and intra-alveolar cholesterol granulomas in childhood. *Eur Respir J*. 1996;9(11):2419–2422. doi: 10.1183/09031936.96.09112419
13. Schultz R, Mattila J, Gappa M, Verronen P. Development of progressive pulmonary interstitial and intra-alveolar cholesterol granulomas (PICG) associated with therapy-resistant chronic systemic juvenile arthritis (CJA). *Pediatr Pulmonol*. 2001;32(5):397–402. doi: 10.1002/ppul.1149
14. Бойцова Е.В., Овсянников Д.Ю., Беяшова М.А. Педиатрические интерстициальные заболевания легких: дети не маленькие взрослые // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2015. — Т. 94. — № 4. — С. 171–176. [Boytsova EV, Ovsyannikov DU, Belyashova MA. Pediatric interstitial lung disease: children patients are not little adults. *Pediatria n.a. G.N. Speransky*. 2015; 94(4):171–176. (In Russ).]
15. Schulert GS, Yasin S, Carey B, et al. Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis — Associated Lung Disease: Characterization and Risk Factors. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(11):1943–1954. doi: 10.1002/art.41073
16. De Groot J, Vastert B, Giancane G, et al. Interstitial lung disease in systemic juvenile idiopathic arthritis patients in the Pharmachild registry. *Pediatric Rheumatology*. 2018;16(52):Abstract P004. doi: 10.1186/s12969-018-0265-6
17. Kimura Y, Weiss JE, Haroldson KL, et al. Pulmonary hypertension and other potentially fatal pulmonary complications in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65(5):745–752. doi: 10.1002/acr.21889
18. Saper VE, Chen G, Deutsch GH, et al. Emergent high fatality lung disease in systemic juvenile arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(12):1722–1731. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216040
19. Inaba H, Jenkins JJ, McCarville MB, et al. Pulmonary alveolar proteinosis in pediatric leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2008; 51(1):66–70. doi: 10.1002/pbc.21442
20. Sullivan KD, Evans D, Pandey A, et al. Trisomy 21 causes changes in the circulating proteome indicative of chronic autoinflammation. *Sci Rep*. 2017;7(1):14818. doi: 10.1038/s41598-017-13858-3
21. Костик М.М., Исупова Е.А., Румянцева М.В. и др. Интерстициальное поражение легких у пациентов с юношеским артритом с системным началом: описание серии клинических случаев и обзор литературных данных // *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. — 2020. — Т. 99. — № 2. — С. 125–136. [Kostik MM, Isupova EA, Rumyantseva MV, et al. Interstitial lung disease in patients with juvenile arthritis with systemic onset: a description of a series of clinical cases with bibliographical review. *Pediatria n.a. G.N. Speransky*. 2020;99(2):125–136. (In Russ).] doi: 10.24110/0031-403X-2020-99-2-125-136
22. Fischer A, Antoniou KM, Brown KK, et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society research statement: interstitial pneumonia with autoimmune features. *Eur Respir J*. 2015; 46(4):976–987. doi: 10.1183/13993003.00150-2015
23. Davies R, Southwood T, Kearsley-Fleet L, et al. Mortality rates are increased in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arch Dis Child*. 2017;102(2):206–207. doi: 10.1136/archdischild-2016-311571
24. Shimizu M, Nakagishi Y, Yachie A. Distinct subsets of patients with systemic juvenile idiopathic arthritis based on their cytokine profiles. *Cytokine*. 2013;61(2):345–348. doi: 10.1016/j.cyto.2012.11.025
25. Put K, Avau A, Brisse E, et al. Cytokines in systemic juvenile idiopathic arthritis and haemophagocytic lymphohistiocytosis: tipping the balance between interleukin-18 and interferon- γ . *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(8):1507–1517. doi: 10.1093/rheumatology/keu524
26. Humbert M, Monti G, Brenot F, et al. Increased interleukin-1 and interleukin-6 serum concentrations in severe primary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;151(5):1628–1631. doi: 10.1164/ajrccm.151.5.7735624
27. Weiss JE, Lee T, Rabinovich CE, et al. Life-threatening Pulmonary Hypertension (PH) and Alveolar Proteinosis (AP) in Systemic JIA (SJIA). *Arthritis Rheum*. 2008;58(9S):S257–S258.
28. Ong MS, Mullen MP, Austin ED, et al. Learning a Comorbidity-Driven Taxonomy of Pediatric Pulmonary Hypertension. *Circ Res*. 2017;121(4):341–353. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.310804
29. Kitamura N, Ohkouchi S, Tazawa R, et al. Incidence of autoimmune pulmonary alveolar proteinosis estimated using Poisson distribution. *ERJ Open Res*. 2019;5(1):00190–02018. doi: 10.1183/23120541.00190-2018
30. Ishii H, Tazawa R, Kaneko C, et al. Clinical features of secondary pulmonary alveolar proteinosis: pre-mortem cases in Japan. *Eur Respir J*. 2011;37(2):465–468. doi: 10.1183/09031936.00092910
31. Huax F, De Gussem V, Lebrun A, et al. New interplay between interstitial and alveolar macrophages explains pulmonary alveolar proteinosis (PAP) induced by indium tin oxide particles. *Arch Toxicol*. 2018;92(4):1349–1361. doi: 10.1007/s00204-018-2168-1
32. Dirksen U, Hattenhorst U, Schneider P, et al. Defective expression of granulocyte macrophage colony-stimulating factor/interleukin-3/interleukin-5 receptor common beta chain in children with acute myeloid leukemia associated with respiratory failure. *Blood*. 1998;92(4):1097–1103.
33. De Benedetti F, Brunner HI, Ruperto N, et al. Randomized trial of tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis [published correction appears in *N Engl J Med*. 2015 Feb 26;372(9):887]. *N Engl J Med*. 2012;367(25):2385–2395. doi: 10.1056/NEJMoa1112802
34. Yokota S, Itoh Y, Morio T, et al. Tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis in a real-world clinical setting: results from 1 year of postmarketing surveillance follow-up of 417 patients in Japan. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(9):1654–1660. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207818
35. Schulert GS, Minoia F, Bohnsack J, et al. Effect of Biologic Therapy on Clinical and Laboratory Features of Macrophage Activation Syndrome Associated With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018;70(3):409–419. doi: 10.1002/acr.23277
36. Saper V, Mellins E, Kwong B. Drug reaction and high fatality lung disease in systemic onset juvenile idiopathic arthritis (SJIA). *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145(Suppl 2):AB95. doi: 10.1016/j.jaci.2019.12.598
37. Ter Haar NM, van Dijkhuizen EHP, Swart JF, et al. Treatment to Target Using Recombinant Interleukin-1 Receptor Antagonist as First-Line Monotherapy in New-Onset Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: Results From a Five-Year Follow-Up Study. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(7):1163–1173. doi: 10.1002/art.40865

Е.Н. Кулакова¹, Т.Л. Настаушева¹, И.В. Кондратьева¹, Т.Г. Звягина^{1, 2}, М.П. Колтакова¹¹ Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, Воронеж, Российская Федерация² Воронежская областная детская клиническая больница № 1, Воронеж, Российская Федерация

Переход подростков с хронической болезнью почек во взрослую службу здравоохранения: систематическое обзорное исследование литературы

Контактная информация:

Кулакова Елена Николаевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной и поликлинической педиатрии ВГМУ им. Н.Н. Бурденко

Адрес: 394036, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10, тел.: +7 (473) 237-27-46, e-mail: elena.n.kulakova@mail.ru

Статья поступила: 14.07.2020, принята к печати: 24.02.2021

Обоснование. Период перехода подростков с хроническими заболеваниями из детской во взрослую службу здравоохранения нередко сопровождается снижением приверженности к выполнению рекомендаций, нерегулярностью плановых обращений за медицинской помощью, нарушением мониторинга течения заболевания, что может приводить к обострениям, прогрессированию хронической патологии и снижению качества жизни. По мнению международных экспертов, программы, оптимизирующие процесс перехода во взрослую службу пациентов с нефрологическими заболеваниями, могут улучшить течение хронической болезни почек. **Цель исследования** — систематизировать данные опубликованной литературы по теме перехода подростков с хронической болезнью почек во взрослую службу здравоохранения, идентифицировать пробелы в системе научного знания и определить направления для дальнейших исследований. **Методы.** Систематическое обзорное исследование литературы выполнено путем поиска публикаций в базах PubMed, eLIBRARY.RU, The Cochrane Library, посредством Google Scholar и в списках литературы отобранных статей. Отбирали статьи, опубликованные на русском или английском языках без ограничения по дате публикации в соответствии с критериями включения. **Результаты.** Из 2184 идентифицированных литературных источников в исследование включены 185 (8,5%). Результаты 25 работ вошли в анализ эффективности программ перехода. Статей на русском языке, соответствующих критериям включения, не выявлено. Основными типами публикаций были результаты оригинальных научных исследований (ретроспективные наблюдательные исследования, анкетные опросы, качественные и комплексные исследования с интервьюированием) и описательные обзоры. Показано, что для совершенствования процесса перехода были внедрены как комплексные программы, так и вмешательства узкой направленности. Отмечено, что эффективность этих инициатив остается недостаточно изученной, в т. ч. в экспериментальных исследованиях. **Заключение.** Для формирования системы научных знаний по теме перехода пациентов с хронической болезнью почек во взрослую службу здравоохранения требуются доказательства высокого уровня. Необходимы исследования в этом направлении в структуре и российской системы здравоохранения.

Ключевые слова: подростки, переход, здравоохранение, хроническая болезнь почек, систематический обзор

Для цитирования: Кулакова Е.Н., Настаушева Т.Л., Кондратьева И.В., Звягина Т.Г., Колтакова М.П. Переход подростков с хронической болезнью почек во взрослую службу здравоохранения: систематическое обзорное исследование литературы. *Вопросы современной педиатрии.* 2021;20(1):38–50. doi: 10.15690/vsp.v20i1.2235

ОБОСНОВАНИЕ

Подростковый период является переходным этапом между детством и взрослой жизнью и характеризуется значительными физиологическими, психологическими и социальными изменениями. И именно в этот период пациенты с хроническими заболеваниями должны осуществить переход из детской во взрослую службу здравоохранения, поменять лечащего врача, медицинское учреждение. Эти изменения нередко сопровождаются снижением приверженности к выполнению рекомендаций [1, 2], в т. ч. по приему лекарственных препаратов [2], нерегулярностью плановых обращений за медицинской помощью [2, 3], нарушением мониторинга течения заболевания [3]. Все это может приводить к обострениям, прогрессированию хронической патологии и снижению качества жизни [1–3]. Кроме того, взросление с храни-

ческим заболеванием может влиять на общее благополучие пациента, уровень его образования и формирование личных взаимоотношений [4].

Интерес к проблемам перехода подростков с хронической патологией из детской во взрослую службу здравоохранения стал формироваться в 1980-е гг. и значительно возрос в последнее десятилетие [5, 6]. Считается, что первой статьёй, содержащей коллективное мнение профессионального сообщества по данной теме, был консенсус Общества подростковой медицины, опубликованный в 1993 г. [5]. В этом документе впервые было дано определение термина *transition* как целенаправленного планируемого процесса перехода подростков с хроническими заболеваниями из детской во взрослую службу здравоохранения. Таким образом, состоялось разграничение понятий

перехода, который является пациентоориентированным процессом, включает подготовку и может занимать нескольких лет, и непосредственного перевода, который представляет собой ограниченную во времени серию отдельных событий, связанных со сменой медицинской организации.

В последующем было проведено значительное количество исследований по данной теме, в т.ч. по оценке эффективности внедрения новых организационных технологий, имеющих целью улучшение процесса перехода [6]. Эти научные знания были обобщены в описательных и систематических обзорах, в т.ч. в Кокрейновском обзоре [7], а также в консенсусных документах международных и национальных сообществ педиатров, семейных врачей и специалистов в области подростковой медицины [2–4]. В соответствии с основными положениями этих документов медицинским работникам рекомендуется поддерживать подростков в период перехода во взрослую жизнь. При этом основная цель такой поддержки должна заключаться в обеспечении пациентов необходимыми знаниями, умениями и компетенциями для адаптации к новой системе здравоохранения, совместного принятия решений с новым врачом и управления своим здоровьем в достаточной степени независимости от родителей.

В России в 1999 г. Министерством здравоохранения Российской Федерации издан приказ № 154 «О совершенствовании медицинской помощи детям подросткового возраста» [8]. В приложении к этому документу была представлена «Инструкция о порядке передачи ребенка по достижении им возраста 18 лет под наблюдение амбулаторно-поликлинического учреждения общей сети». На основании этого приказа, а также с учетом результатов научных исследований в 2000 г. Научно-исследовательским институтом социальной

гигиены, экономики и управления здравоохранением им. Н.А. Семашко РАМН, Комитетом здравоохранения г. Москвы и детской городской поликлиникой № 21 (г. Москва) разработаны методические рекомендации «Обеспечение преемственности медицинского наблюдения подростков амбулаторно-поликлиническими учреждениями педиатрической и терапевтической сети» [9]. В этом документе обращалось внимание на трудности взаимодействия учреждений детской и взрослой служб здравоохранения, проблемы преемственности оказания медицинской помощи подросткам и вместе с тем предлагались направления для их решения. Однако в соответствии с приказом № 476 Министерства здравоохранения Российской Федерации от 27 июля 2018 г. [10] вышеупомянутый приказ № 154 был признан утратившим силу. Таким образом, в настоящее время необходима разработка обновленного нормативного обеспечения в контексте данной темы.

Особое внимание следует уделить переходу во взрослую службу здравоохранения педиатрических пациентов с хронической болезнью почек (ХБП). Оставаясь глобальной проблемой, ХБП приводит к сокращению продолжительности жизни и значительным экономическим затратам, в т.ч. в результате прогрессирования вплоть до развития почечной недостаточности, потребности в диализной терапии или трансплантации почки [11]. При этом даже незначительные врожденные аномалии почек и мочевыводящих путей, а также перенесенные в детском возрасте острые болезни почек ассоциированы с высоким риском развития терминальной ХБП с потребностью в заместительной почечной терапии [12, 13]. По мнению ряда экспертов, эффективная организация перехода подростков с ХБП из детской во взрослую службу здравоохранения может улучшить исходы болезни за счет замедления ее прогрессирования, а также ста-

Elena N. Kulakova¹, Tatjana L. Nastausheva¹, Inna V. Kondratjeva¹, Tatjana G. Zvyagina^{1, 2}, Maria P. Koltakova¹

¹ Voronezh State Medical University n.a. N.N. Burdenko, Voronezh, Russian Federation

² Voronezh Regional Children's Clinical Hospital № 1, Voronezh, Russian Federation

Transition of Adolescents with Chronic Kidney Disease to Adult Health Service: Scoping Review

Background. The transition of adolescents with chronic diseases from pediatric to adult health service is often accompanied by a decrease in adherence to the recommendations, non-regular scheduled medical consultations, disease course monitoring violation. All together it can lead to exacerbation and progression of the chronic disease and a decrease in quality of life. Programs for patients with nephrological diseases that optimize the process of their transition to adult service can improve the course of chronic kidney disease (according to international experts). **Objective.** The aim of the study was to systematize data from the published literature on the transition of adolescents with chronic kidney disease to adult health service; identify gaps in scientific knowledge; and determine areas for future research. **Methods.** Scoping review was performed by searching for articles in the databases: PubMed, eLIBRARY.RU, The Cochrane Library, via Google Scholar and in reference lists of selected articles. We have selected articles published in Russian or English with no publication date limitation and corresponding to inclusion criteria. **Results.** 185 (8.5%) out of 2,184 identified literature sources were included in the study. The results of 25 works were included in the analysis of transition programs efficacy. There were no Russian-language articles matching the inclusion criteria. The majority of publications types were original scientific studies (retrospective observational studies, questionnaire surveys, qualitative and mixed methods studies with interviewing) and narrative reviews. It was shown that both complex programs and narrow-focus interventions have been implemented to improve the transition process. It has been noted that the efficacy of such initiatives still remains insufficiently studied, including among experimental studies. **Conclusion.** Formation of the scientific knowledge system on the transition of patients with chronic kidney disease to adult health service requires high-level evidence. Further researches are needed in this field in the Russian health system as well.

Key words: adolescents, transition, healthcare, chronic kidney disease, scoping review

For citation: Kulakova Elena N., Nastausheva Tatjana L., Kondratjeva Inna V., Zvyagina Tatjana G., Koltakova Maria P. Transition of Adolescents with Chronic Kidney Disease to Adult Health Service: Scoping Review. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2021;20(1):38–50. doi: 10.15690/vsp.v20i1.2235

билизации состояния пациентов с трансплантированной почкой [14, 15].

До настоящего времени не было выполнено всестороннего обзорного исследования литературы с обобщением результатов всей доступной научно-исследовательской и публикационной активности по данной теме. В двух ранее проведенных систематических обзорах, посвященных вопросам перехода подростков с ХБП во взрослую службу здравоохранения, были изучены только психологические аспекты этой сложной проблемы [16, 17]. Одним из исследовательских вопросов систематического обзора, направленного на изучение социальных проблем перехода из педиатрической во взрослую службу здравоохранения, была оценка эффективности, в т.ч. экономической, инициатив по поддержке подростков в этот период [18]. Авторами выполнен поиск публикаций за 2000–2017 гг., в результате которого не было идентифицировано исследований соответствующего дизайна и качества для полноценного количественного и качественного синтеза. В связи с этим в обзоре представлена только краткая характеристика 14 публикаций в контексте этого вопроса.

Одним из методов систематизации опубликованных данных, с помощью которого можно определить пробелы в системе научного знания по теме перехода подростков с ХБП во взрослую службу здравоохранения, является *scoping review*. Подобные исследования представляют собой методологическую основу для планирования научно-исследовательских программ, а также проектов по улучшению качества оказания медицинской помощи, в т.ч. в российских условиях с учетом международного опыта. В соответствии с методологией *scoping review* нами были сформулированы следующие исследовательские вопросы.

1. Какова характеристика опубликованных статей, в которых обсуждается тема перехода подростков с ХБП из детской во взрослую службу здравоохранения (количество, тип, год, страна, журнал)?
2. Каковы особенности оригинальных научных исследований по этой теме?
3. Какова эффективность инициатив, направленных на совершенствование процесса перехода подростков с ХБП во взрослую службу здравоохранения?

МЕТОДЫ

Систематическое обзорное исследование научной литературы (*scoping review*) было выполнено в соответствии с рекомендациями The Joanna Briggs Institute [19] и PRISMA-ScR (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses Extension for Scoping Reviews) [20]. Предварительные результаты исследования были представлены на XXI Конгрессе педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва, 2019), на III Национальном конгрессе с международным участием «Здоровые дети — будущее страны» (Санкт-Петербург, 2019) и 18-м Конгрессе Международной ассоциации детских нефрологов (Венеция, 2019).

Протокол исследования

Протокол обзорного исследования разрабатывался итеративно в процессе пилотного поиска, отбора и анализа первых 19 литературных источников. Регистрация и публикация протокола не выполнялась.

Критерии соответствия

Критерии соответствия были структурированы на основании рекомендуемой модели PCC: Participants (участники), Concept (концепция), Context (контекст). Участники: подростки и молодые взрослые с ХБП, включая пациентов с трансплантированной почкой и на диализной терапии. Концепция и контекст: все аспекты перехода подростков из детской во взрослую службу системы здравоохранения.

В обзор включали публикации на русском и английском языках следующих типов: статьи с результатами оригинальных научных исследований независимо от дизайна, обзоры всех типов, редакционные статьи, мнения экспертов, консенсусные документы, рекомендации профессиональных медицинских организаций, описания программ и моделей по улучшению процесса перехода, протоколы научных исследований, статьи с описанием клинических случаев. В обзор не включали тезисы докладов конференций, диссертации, нормативные, программные и отчетные документы организаций.

Источники информации

Поиск литературных источников осуществлялся с использованием PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), научной электронной библиотеки eLIBRARY.RU (<https://elibrary.ru/querybox.asp>), Кокрейновской библиотеки (The Cochrane Library, <https://www.cochranelibrary.com/advanced-search>), поисковой системы Google Scholar (<https://scholar.google.com/>) и в списках литературы релевантных статей.

Поиск

Первый поисковый запрос с анализом отобранных источников выполнен в октябре 2018 г. В мае 2020 г. были проведены повторный поиск и формирование финальной базы публикаций. Стратегия поиска была следующей.

1. В системе PubMed в октябре 2018 г. поисковый запрос включал: (child or adolescent or adolescence or young adulthood or teen or young adult or youth or young people or pediatric) and (kidney or renal or nephrology or nephrologist or chronic kidney disease) and (transition or transfer or transitional care or moving or transition to adult care). В мае 2020 г. поиск был выполнен в обновленной версии PubMed и был представлен следующим набором ключевых слов: (“child” or “adolescent” or “adolescence” or “young adulthood” or “teen” or “young adult” or “youth” or “young people” or “pediatric”) (“kidney” or “renal” or “nephrology” or “nephrologist” or “chronic kidney disease”) (“transition” or “transfer” or “transitional care” or “moving” or “transition to adult care”). Автоматизированные ограничения, в т.ч. по типу и дате публикаций, не применяли.
2. В Кокрейновской библиотеке поиск осуществлялся по ключевым словам “child” or “adolescent” or “adolescence” or “young adulthood” or “teen” or “young adult” or “youth” or “young people” or “pediatric” AND “kidney” or “renal” or “nephrology” or “nephrologist” or “chronic kidney disease” AND “transition” or “transfer” or “transitional care” or “moving” or “transition to adult care”. Поиск выполнялся в полном тексте статей (опция All Text), без использования инструментов поиска с учетом морфологии слов (опция Search

word variations не использовалась), в Кокрейновской базе систематических обзоров, протоколах и материалах Центрального регистра контролируемых клинических испытаний.

3. В научной электронной библиотеке eLIBRARY.RU поисковый запрос состоял из ключевых слов: переход, перевод, передача, подростки, взрослая служба, хроническая болезнь почек, заболевания почек, нефрологические заболевания. Поиск выполнялся в полном тексте публикаций, с учетом морфологии и был ограничен только статьями в журналах. Других ограничивающих параметров установлено не было.
4. В системе Google Scholar поиск выполнялся с использованием ключевых слов: “adolescent”, “adolescence”, “young adult”, “kidney”, “renal”, “nephrology”, “chronic kidney disease”, “transition”, “transfer”. Кроме того, осуществлялся дополнительный (произвольный) веб-поиск, основанный на различном сочетании вышеуказанных ключевых слов.
5. Поиск по спискам литературы осуществлялся только среди отобранных полнотекстовых статей.

Отбор публикаций

Для удаления дублирующих публикаций и последующего скрининга названий и аннотаций статей (выполнено Е.Н. Кулаковой) результаты поиска в PubMed импортировали в программу EPPI-Reviewer 4 (EPPI–Centre at the Social Science Research Unit of the UCL Institute of Education, University of London, версия 4.7.0.0, 2017, Великобритания). Результаты поиска в eLIBRARY.RU, Кокрейновской библиотеке и Google Scholar рассматривали отдельно. После скрининга названий и аннотаций материалов, полученных из всех источников, формировалась база статей для последующего анализа их полных текстов (выполнен Е.Н. Кулаковой и Т.Л. Настаушевой). Включение статей в исследование осуществлялось по результатам коллегиального обсуждения с участием всех соавторов настоящей работы.

Релевантными для целей настоящего систематического исследования признавались следующие работы:

- 1) основной темой публикации являлся переход подростков с ХБП во взрослую службу здравоохранения;
- 2) статья посвящена вопросам перехода во взрослую службу здравоохранения пациентов с разными заболеваниями, в т. ч. с нефрологическими;
- 3) в публикации обсуждались иные проблемы подросткового периода у пациентов с заболеваниями почек и отмечалась важность повышения эффективности процессов перехода во взрослую службу здравоохранения;
- 4) для ответа на третий исследовательский вопрос отбирались статьи, содержащие информацию об инициативах (методах, средствах, проектах, программах), предпринятых в медицинских организациях по совершенствованию перехода подростков во взрослую службу здравоохранения.

В систематический обзор не включали исследования перехода в контексте другой патологии, например ревматологической, а также урологической, если не отмечалась значимость наблюдения нефрологом и необходимость мероприятий по профилактике ХБП. Кроме того, не анализировали публикации при отсутствии доступа к их полному тексту. Все отобранные статьи сохранялись в программе Mendeley Desktop v. 1.19.4 (Elsevier, США).

Извлечение данных

Форма для извлечения данных была предварительно разработана в программе Microsoft Word (Microsoft, США) и итеративно адаптирована в процессе пилотного извлечения информации из первых 19 публикаций. После коллегиального обсуждения на основании пилотной версии разработана окончательная структурированная форма в программе Microsoft Excel (Microsoft, США). Извлечение данных из отобранных публикаций выполнялось последовательно Е.Н. Кулаковой и М.П. Колтаковой с согласованием спорных вопросов со всеми авторами этой статьи.

Данные

Извлечены и проанализированы следующие данные: название, авторы, год публикации, страна, название журнала, тип публикации, дизайн и результаты научного исследования при его наличии, научно-практическая ценность публикации (краткое описание, включая основные направления реализованных инициатив по совершенствованию процесса перехода подростков во взрослую службу здравоохранения). Сопровождающий файл с основными данными отобранных публикаций представлен в свободном доступе по ссылке: <https://osf.io/j6uvd>.

Критическая оценка

Критическая оценка качества отобранных исследований и публикаций не проводилась.

Анализ данных

Для анализа данных применены описательно-аналитический подход [21], элементы наукометрического (при ответе на первый и второй исследовательские вопросы) и тематического анализов (третий исследовательский вопрос) [22]. Для классифицирования научных исследований использовались рекомендации The Joanna Briggs Institute [23, 24]. При комбинированном характере исследования указывалась наиболее значимая (с учетом рубрики журнала и информации в системе PubMed) составляющая его дизайна.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Отбор источников

Из 2184 первоначально идентифицированных уникальных литературных источников 185 статей включены в настоящее исследование. Большинство публикаций отобрано в PubMed ($n = 149$). Остальные 36 — по результатам поиска в Google Scholar и в списках литературы отобранных статей. Публикации, идентифицированные в результате поиска в Кокрейновской библиотеке и в научной электронной библиотеке eLIBRARY.RU, были исключены в ходе отбора, так как не соответствовали критериям включения. Все отобранные статьи написаны на английском языке. Итоговые результаты по идентификации, скринингу и оценке приемлемости представлены на рис. 1 в виде блок-схемы.

Характеристика публикаций

Обобщенная характеристика отобранных литературных источников ($n = 185$) представлена в табл. 1. Первая статья о переходе подростков с заболеваниями почек под наблюдением взрослых специалистов была опубликована в 1985 г. [25]. Однако значительное увеличение публикационной активности отмечается только в последнее

Рис. 1. Блок-схема идентификации и отбора статей в систематическое обзорное исследование литературы

Fig. 1. Flow chart of identification and selection of articles for the scoping review

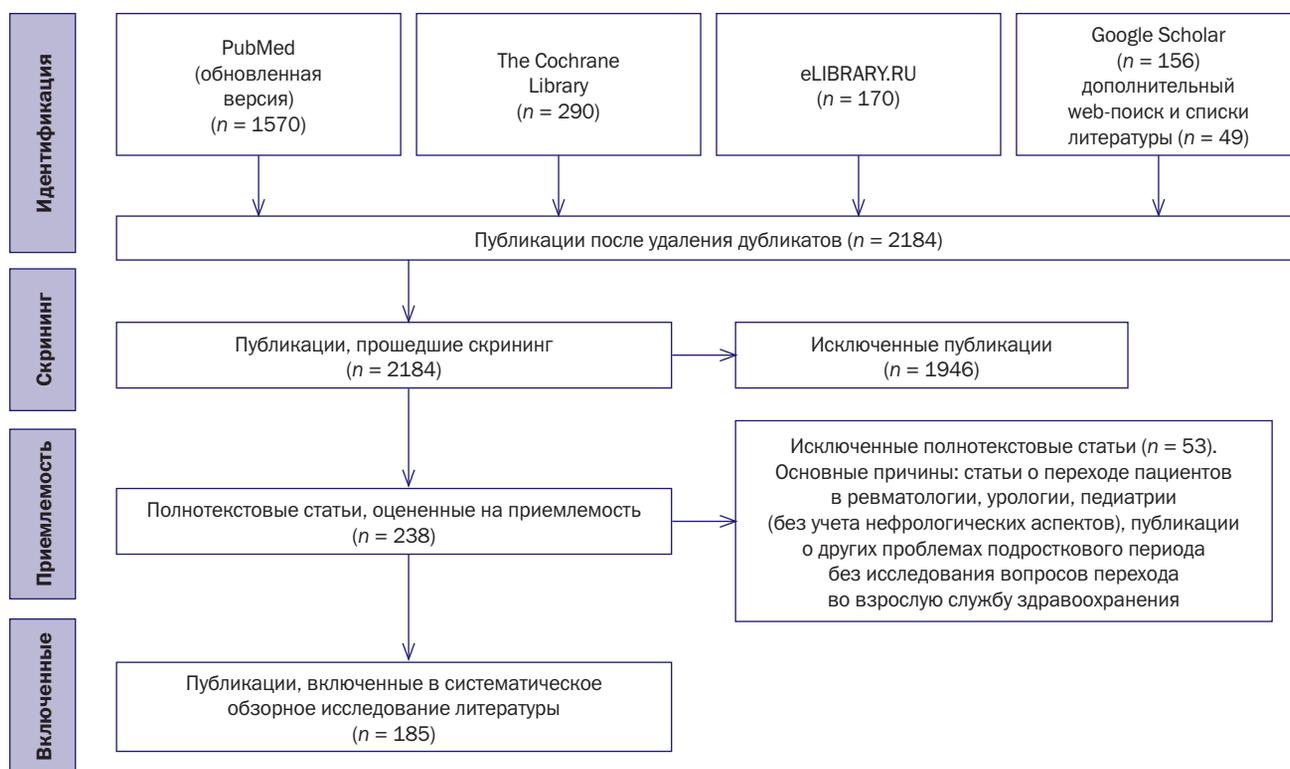
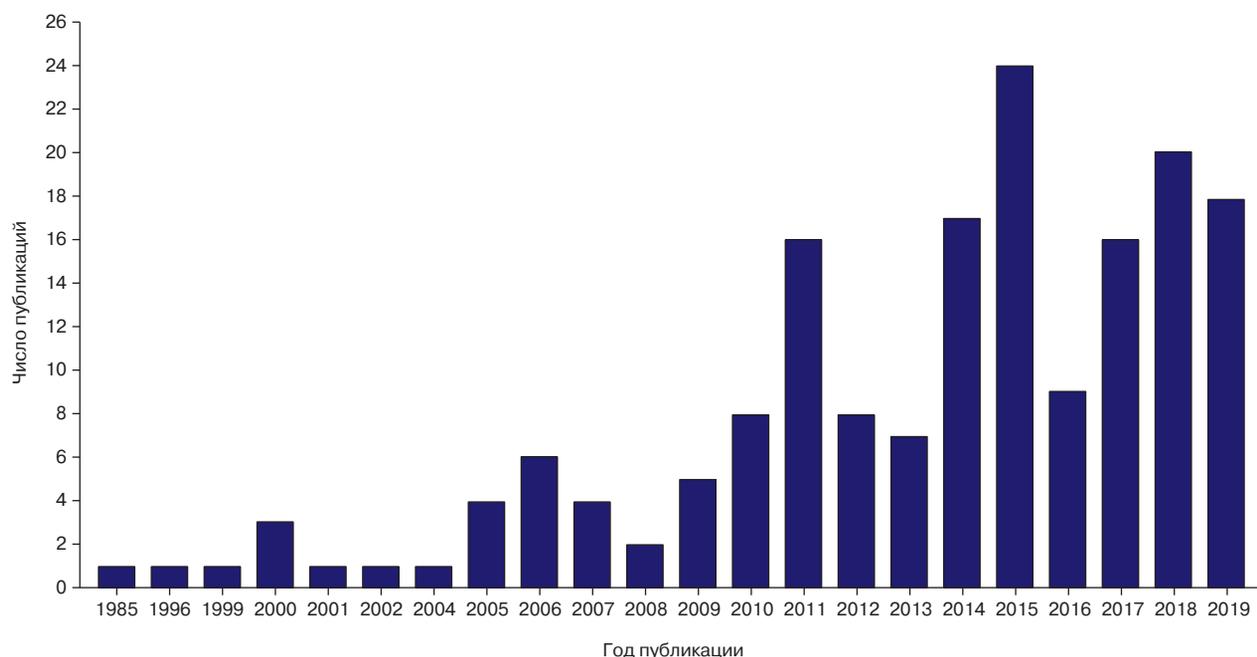


Таблица 1. Обобщенная характеристика отобранных публикаций

Table 1. Summary of selected publications

Категория	Характеристика	Число, абс. (%)
Годы публикаций	1985–1999	3 (1,6)
	2000–2009	27 (14,6)
	2010–2014	56 (30,8)
	2015–05.2020	99 (53,0)
Страны	Международное сотрудничество	32 (17,3)
	США	67 (36,2)
	Великобритания	25 (13,5)
	Канада	17 (9,2)
	Австралия	9 (4,9)
	Нидерланды	6 (3,2)
	Германия	6 (3,2)
	Япония	6 (3,2)
	Испания	3 (1,6)
	Финляндия	3 (1,6)
	Швейцария	2 (1,1)
	Бельгия, Нигерия, Португалия, Турция, Филиппины, Франция, Южная Африка, Израиль, Индия	по одной публикации
Название журналов, в которых было опубликовано ≥ 5 статей	Pediatric Nephrology	17 (9,2)
	Pediatric Transplantation	15 (8,1)
	Advances in Chronic Kidney Disease	10 (5,4)
	Progress in Transplantation	7 (3,8)
	Nephrology Dialysis Transplantation	9 (4,9)
	Journal of Pediatric Nursing	9 (4,9)
	Clinical and Experimental Nephrology	5 (2,7)
	Kidney International	5 (2,7)
	Nephrology Nursing Journal	5 (2,7)

Рис. 2. Распределение отобранных статей в соответствии с годом их публикации
Fig. 2. Distribution of selected articles according to year of publication



десятилетие, при этом более половины всех отобранных литературных источников появились в печати после 2015 г. (рис. 2). Большинство статей были подготовлены авторами из США, Великобритании и Канады. Среди 80 журналов, в которых публиковались статьи, наибольшее их количество представлено в журнале *Pediatric Nephrology* (официальное издание Международной ассоциации детских нефрологов, см. табл. 1).

В 60 (32%) статьях изучаемая тема рассматривалась в контексте проблем трансплантологии, в 6 (3,2%) — относительно подростков, требующих диализной терапии. В остальных — 119 (64,3%) — исследовались проблемы перехода во взрослую службу пациентов с различными заболеваниями почек, с разной стадией ХБП, в т.ч. в 20 (10,8%) исследованиях — совместно с пациентами, име-

ющими патологию других органов и систем. В 132 (71,4%) статьях переход во взрослую службу являлся основной темой публикации. В 53 (28,6%) работах вопросы перехода обсуждались в контексте иных проблем подросткового периода.

Характеристика научных исследований

После анализа статей по типу публикации и дизайну выполненного исследования сформированная база была структурирована на 8 основных групп, которые представлены в табл. 2. Более половины отобранных публикаций содержали результаты первичных оригинальных научных исследований. Дизайны этих исследований были классифицированы на три основные группы. Первая группа — ретроспективные наблюда-

Таблица 2. Основные типы публикаций
Table 2. The main types of publications

№№ п/п	Тип публикации	Число, абс. (%)
1	Результаты оригинальных научных исследований <ul style="list-style-type: none"> • Ретроспективные наблюдательные исследования разного дизайна по данным имеющейся медицинской документации и/или регистров пациентов ($n = 34$) • Анкетные опросы подростков, их родителей и/или медицинских работников ($n = 35$) • Качественные и комплексные исследования (преобладающий метод — интервьюирование) ($n = 27$) 	96 (51,9)
2	Описательные обзоры литературы (narrative/descriptive review)	39 (21,1)
3	Мнения экспертов, редакционные статьи	15 (8,1)
4	Описание инициатив по совершенствованию процесса перехода, используемых в клинической практике	12 (6,5)
5	Консенсусные документы и рекомендации профессиональных медицинских сообществ	9 (4,9)
6	Систематические обзоры литературы	7 (3,8)
7	Протоколы рандомизированных контролируемых исследований и планируемых для внедрения программ	4 (2,1)
8	Описание клинических случаев	3 (1,6)

тельные исследования, в которых для анализа использовались данные имеющейся медицинской документации или сформированных ранее регистров. Большинство из исследований этой группы были когортными и имели в качестве группы сравнения исторический контроль. Вторая группа — поперечные (кросс-секционные) исследования, в которых основным методом был анкетный опрос, а участниками — пациенты, их родители и/или медицинские работники. И третью группу составили качественные и комплексные исследования с интервьюированием.

Основными темами научных исследований были следующие: приверженность подростков к выполнению рекомендаций ($n = 5$); риски, ассоциированные с переходом из детской во взрослую службу ($n = 12$); текущая практика перехода, в т.ч. с учетом мнения медицинских работников и пациентов ($n = 13$); эффективность вмешательств по совершенствованию этого процесса ($n = 15$); готовность подростков к переходу под наблюдение специалистов взрослой службы ($n = 17$); клинические аспекты преемственности оказания медицинской помощи у пациентов с определенными нозологиями ($n = 4$); адаптация подростков к диагнозу ХБП и последующему лечению ($n = 2$); коммуникативные навыки и психологические характеристики подростков и их родителей ($n = 17$); трудности расчета скорости клубочковой фильтрации у подростков из-за различий используемых формул в детской и взрослой нефрологии ($n = 4$); социальные достижения пациентов с заболеваниями почек во взрослой жизни ($n = 2$); частота внеплановых госпитализаций после перехода ($n = 2$); анализ регистров подростков и молодых взрослых с ХБП ($n = 3$).

Эффективность инициатив по совершенствованию перехода подростков с ХБП во взрослую службу здравоохранения

Все инициативы, направленные на совершенствование процесса перехода, были проанализированы и классифицированы в 8 групп. Ссылки на основные статьи каждой группы представлены в табл. 3. Только в 16 публикациях была поставлена цель оценить эффективность вмешательств. Из них в 14 статьях эффективность продемонстрирована на основании результатов наблюдательных и качественных исследований, а также их комбинаций. Однако в 2 работах не выявлено изменений, в т.ч. в приверженности к выполнению медицинских рекомендаций, после внедрения новых программ в сравнении с исходными характеристиками [26, 27]. Еще в 9 статьях было представлено описание программ, проектов, методов и средств по оптимизации перехода подростков во взрослую службу без оценки их эффективности.

Многокомпонентные программы, направленные на обеспечение эффективного перехода, в большинстве случаев включали следующие составляющие в разных комбинациях:

- разработка локальных актов, стандартизирующих процесс перехода, использование чек-листов для мониторинга процесса [27, 30, 36] и методологии улучшения качества для его совершенствования [33];
- стационарные и нестационарные отделения и кабинеты для обслуживания подростков и молодых взрослых в период перехода (клиники перехода) [27, 35];

- оптимизация коммуникации и взаимодействия между учреждениями детской и взрослой нефрологической службы [28, 29, 33, 36], в т.ч. обмен медицинской документацией и совместные консультации [30, 34, 35, 37];
- организация образовательных мероприятий для медицинских работников педиатрических и терапевтических стационаров, междисциплинарных конференций, разработка обучающих онлайн-ресурсов [34];
- выбор сотрудников (медицинская сестра, социальный работник и др.) для исполнения обязанностей координатора перехода [29, 30, 35, 36];
- оценка готовности к переходу с использованием стандартизированных опросников [29, 31] и разработка индивидуального плана подготовки [28–30, 33, 37];
- проведение врачебных приемов подростков без родителей [33, 36, 37], организация первичной встречи с нефрологом, а также знакомство с терапевтическим стационаром до начала наблюдения во взрослой сети [27, 32, 34];
- подготовка пациентов к переходу с 12–14 лет [27, 30, 31, 36], обеспечение подростков необходимой и доступной информацией [30, 33, 36], в т.ч. онлайн, обучение с целью формирования конкретных компетенций, а также самостоятельности, ответственности и приверженности к выполнению рекомендаций [27, 32, 35, 37];
- формирование взаимопомощи пациентов друг другу, развитие наставничества [30];
- обеспечение подростков паспортами перехода, в которых указывалась основная информация о состоянии их здоровья [29, 36], мониторинг педиатрической командой приверженности пациентов к выполнению рекомендаций в период адаптации к взрослой службе [28, 30].

Из 7 включенных в наше исследование систематических обзоров только обзор D.J. Dallimore и соавт. (2018) имел цель оценить эффективность программ поддержки пациентов с ХБП в период перехода [18]. В нем определено, что нет достаточных доказательств, чтобы рекомендовать конкретные инициативы для внедрения в клиническую практику. Основными темами остальных систематических обзоров были следующие: обобщение опубликованных данных о психометрических показателях опросников готовности к переходу [49, 50], изучение мнения пациентов и их родителей о периоде перехода по данным опубликованной литературы [16, 17] и анализ клинических результатов, которые использовались для оценки эффективности программ, улучшающих период перехода [51, 52].

В контексте темы нашего исследования наиболее важным согласительным документом был консенсус Международного нефрологического общества и Международного общества детских нефрологов, опубликованный в 2011 г. [53]. Этот документ содержит основные направления для разработки локальных программ по оптимизации процесса перехода. В соответствии с мнением разработчиков рекомендуется: планирование подготовки подростков и оценка их готовности к наблюдению специалистами взрослой сети; использование индивидуального подхода; выбор медицинского работника для выполнения обязанностей координатора перехода; посещение пациентами клиник

Таблица 3. Основные направления реализованных инициатив по совершенствованию процесса перехода
Table 3. The major directions of the implemented initiatives on transition process improvement

Инициативы	Страна	Год	Дизайн исследования*	Эффективность**	Ссылки
Многокомпонентные программы поддержки подростков в период перехода во взрослую службу здравоохранения	Финляндия	2019	Ретроспективное наблюдательное аналитическое	Нет	[27]
	США	2019	Не проводилось	–	[28]
	США	2019	Не проводилось	–	[29]
	Германия	2019	Не проводилось	–	[30]
	Великобритания	2015	Не проводилось	–	[31]
	Швейцария	2015	Ретроспективное наблюдательное аналитическое	Да	[32]
	Нидерланды	2014	Описательное	Да	[33]
	США	2012	Не проводилось	–	[34]
	Австралия	2009	Описательное	Да	[35]
	Канада	2006	Не проводилось	–	[36]
	Великобритания	2006	Описательное	Да	[37]
Клиники перехода и/или клиники для молодых взрослых	Канада	2019	Комплексный дизайн (опросы, интервью)	Да	[38]
	Австралия	2015	Комплексный дизайн (опросы, интервью)	Да	[39]
	Канада	2015	Ретроспективное наблюдательное аналитическое	Да	[15]
	Германия	2013	Ретроспективное наблюдательное аналитическое	Да	[40]
	Канада	2012	Ретроспективное наблюдательное аналитическое	Да	[41]
	Великобритания	2012	Ретроспективное наблюдательное аналитическое	Да	[14]
Лагерь вне медицинской организации (2–7 сут)	Нидерланды	2013	Комплексный дизайн (опросы, интервью)	Да	[42]
Координатор перехода***	США	2015	Ретроспективное наблюдательное аналитическое	Нет	[26]
Опросники готовности к переходу	США	2009	Не проводилось	–	[43]
Онлайн обучение	Канада	2015	Комплексный дизайн (опросы, интервью)	Да	[44]
Наставничество	США	2020	Комплексный дизайн (опросы, интервью)	Да	[45]
	Южная Африка	2017	Не проводилось	–	[46]
	Великобритания	2010	Не проводилось	–	[47]
Психологическая поддержка, коучинг	Нидерланды	2014	Качественное исследование (интервью)	Да	[48]

Примечание. * Когортные исследования, в т.ч. с историческим контролем, классифицировались как наблюдательные аналитические; исследования без группы сравнения с анкетным опросом в качестве основного метода — как описательные [23, 24].

** «Да» — результаты исследования демонстрируют улучшение результатов перехода после реализации инициативы; «Нет» — эффективность не подтверждена; «–» — эффективность не изучалась. *** Координатор перехода — сотрудник, обеспечивающий подготовку и координацию процесса перехода подростков во взрослую службу здравоохранения.

Note.* Cohort studies (historical control included) were classified as observational analytical; studies without comparison group with questionnaire survey as a major method — as descriptive [23, 24]. ** “Да” — study results have demonstrated the improvement in transition results after initiative implementation; “Нет” — the efficacy was not confirmed; “–” — the efficacy was not studied.*** Transition coordinator is the employee providing preparation and coordination of transition process of adolescents to adult health service.

для взрослых до завершения наблюдения детским нефрологом; поддержка наставничества; организация клиник перехода с совместным приемом нефрологов педиатрической и терапевтической служб; обеспечение непрерывности оказания медицинской помощи; обучение медицинских работников по данной теме. Однако

исследование, имеющее цель определить осведомленность нефрологов об этом международном консенсусе, выявило низкую приверженность к выполнению его рекомендаций [54].

Остальные статьи, соответствующие критериям включения, были преимущественно описательными observa-

ми, которые обобщали ранее опубликованные данные с учетом мнения авторов. Ценными для формирования базы знаний в контексте изучаемой темы являлись также рекомендации по улучшению процесса перехода пациентов с урологическими заболеваниями, после трансплантации органов, а также пациентов с цистинозом.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основных результатов

Используя методологию систематического обзора исследования литературы, мы провели изучение опубликованных статей по теме перехода пациентов с заболеваниями почек из детской во взрослую службу здравоохранения. Проведенный поиск позволил отобрать 185 литературных источников, опубликованных в период с 1985 по 2020 г. Статей на русском языке, соответствующих критериям включения, выявлено не было. Отмечено значительное увеличение публикационной активности по изучаемой теме в последнее десятилетие. Основными типами публикаций были результаты первичных научных исследований и описательные обзоры. Преобладали ретроспективные наблюдательные исследования, анкетные опросы, качественные и комплексные исследования с интервьюированием. Наибольшая научная активность была по следующим темам: оценка готовности подростков к переходу под наблюдение специалистов взрослой службы, а также изучение коммуникативных навыков и психологических характеристик пациентов и их родителей. Описанию инициатив по совершенствованию процесса перехода были посвящены 25 статей, в которых представлены как комплексные программы, так и инициативы более узкой направленности. Однако только в 16 публикациях была поставлена цель оценить их эффективность. В большинстве исследований изучались результаты деятельности клиник переходного периода для подростков и/или молодых взрослых. Продemonстрированная эффективность описанных инициатив не имела достаточных доказательств, учитывая отсутствие экспериментальных исследований.

Ограничения исследования

Нами не проводилась регистрация и публикация протокола. Поиск был ограничен PubMed, eLIBRARY.RU, Кокрейновской библиотекой, Google Scholar и списками литературы отобранных статей. Скрининг названий и аннотаций статей выполнялся одним автором, при этом не проводилась критическая оценка качества отобранных исследований и публикаций. Указанные ограничения могли привести к формированию неполной базы публикаций, которая не отображает всей научно-исследовательской и публикационной активности по изучаемой теме. Отсутствие оценки методологического качества научных исследований не позволяет сделать объективный вывод об эффективности представленных в публикациях инициатив по совершенствованию процесса перехода подростков во взрослую службу здравоохранения. Однако необходимо отметить, что обзорные исследования, выполненные по методологии *scoping review*, проводятся для изучения всей доступной литературы, которая соответствует критериям включения, с использованием описательно-аналитического подхода, не требуют обязательной оценки качества исследований и не предпо-

лагают проведения метаанализа. При этом обобщенная и структурированная информация, представленная в результатах обзорного исследования, позволяет идентифицировать пробелы в системе научного знания, определить направления для дальнейших исследований и разработать инициативы по улучшению качества оказания медицинской помощи.

Обсуждение результатов

Установлено, что, несмотря на более чем тридцатилетний период изучения темы перехода подростков во взрослую службу здравоохранения, проведение многочисленных оригинальных научных исследований, обобщение их результатов в описательных и систематических обзорах, а также разработку международных и национальных рекомендаций, остается еще много нерешенных вопросов. Так, например, результаты проведенных по теме оригинальных научных исследований не отличались высоким уровнем достоверности. Это подтверждается тем, что среди публикаций, соответствующих критериям включения, не было ни одного экспериментального исследования. Выполнение рандомизированных контролируемых исследований для оценки эффективности вмешательств по совершенствованию перехода подростков во взрослую службу здравоохранения имеет ряд организационных трудностей, например проведение рандомизации и формирование контрольной группы. Тем не менее, в последние годы запланированы два РКИ, протоколы которых опубликованы в 2014 и 2019 гг. [55, 56]. Кроме того, остается возможность проведения контролируемых исследований с псевдорандомизацией, квазиэкспериментальных исследований, а также ретроспективных наблюдательных исследований на основе уже сформированных регистров детей, подростков и молодых взрослых с ХБП. Однако проспективный дизайн позволяет получить доказательства с более высоким уровнем достоверности, в т.ч. при реализации наблюдательных исследований.

Нетрудоемким методом получения значительного объема информации за короткий промежуток времени является анкетный опрос. Однако качество получаемых данных зависит от валидности используемых анкет и особенностей организации самого опроса. Среди отобранных публикаций наиболее частой темой анкетных опросов была оценка готовности подростков к переходу во взрослую службу. Часть анкетирований осуществлялась после перевода английских опросников на другие языки [57, 58], что является перспективным направлением для международных проектов.

Качественные (натуралистические) исследования с интервьюированием в качестве основного метода получения данных также являлись одним из часто проводимых видов оригинальных научных исследований. Это значительно дополнило понимание феномена перехода и обеспечило всестороннее изучение мнения пациентов и медицинских работников об этом процессе. Однако результаты подобных исследований не должны рассматриваться в качестве доказательств эффективности внедряемых программ.

Отобранные систематические обзоры не дали ответов на практико-ориентированные вопросы и не обеспечили рекомендациями по организации перехода под-

ростков из педиатрической во взрослую службу [18]. Неэффективность обзорных исследований этого типа связана с отсутствием доказательств высокого уровня по данным оригинальных научных исследований [18].

Необходимо отметить, что внедрение первых организационных инициатив характеризовалось значительной эффективностью и получением таких клинических результатов, как снижение летальности, уменьшение частоты отторжения трансплантата, замедление прогрессирования ХБП [14, 15]. Однако со временем на фоне повышения качества оказания медицинской помощи получение подобных фундаментальных результатов стало практически недостижимым [26, 27]. Это потребовало использования иных конечных результатов для оценки эффективности внедряемых программ, таких как качество жизни, регулярность наблюдения в медицинских учреждениях, обслуживающих взрослое население, снижение частоты экстренных и внеплановых госпитализаций и повышение удовлетворенности пациентов и членов их семей [51].

Часть опубликованных программ и проектов требовала значительных финансовых вложений и фундаментальных изменений системы оказания медицинской помощи, например, клиники для подростков и молодых взрослых [41]. Однако для большинства внедрений были необходимы только осведомленность медицинских работников, желание помочь пациентам и наличие инициативной группы для координации совместных усилий [31, 43].

Важно, что международные положения по организации медицинской помощи в период перехода подростков не могут быть однотипно использованы во всех странах. Они являются только основой для национальных или региональных рекомендаций и программ, которые должны разрабатываться с учетом потребностей конкретной системы здравоохранения после проведения соответствующих научных исследований [53].

Значение результатов обзорного исследования для российской системы здравоохранения

В результате систематического поиска нами не выявлено литературных источников на русском языке о переходе нефрологических пациентов во взрослую службу здравоохранения. Однако российскими авторами были опубликованы статьи о проблемах перехода пациентов с ювенильным артритом [59], воспалительными заболеваниями кишечника [60, 61], после хирургического лечения врожденных пороков сердца [62], с эпилепсией [63], муковисцидозом [64, 65], с прогрессирующими редкими (орфанными) болезнями [66], сахарным диабетом [67]. Кроме того, клинические рекомендации «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» содержат отдельный раздел о переходе пациентов с сахарным диабетом из педиатрической во взрослую медицинскую службу [68]. В перечисленных статьях были отмечены проблемы преемственности оказания медицинской помощи [59, 63, 66]; психологические аспекты изучаемого периода [65, 67], в т.ч. недостаточная самостоятельность подростков, низкая приверженность к выполнению рекомендаций, а также избыточная опека родителей [61]. Российскими авторами обращалось внимание на то, что часть пациентов после прекращения наблюдения в педиатрической службе не получали квалифицированной специализированной помощи, что для

Рис. 3. Пациентоориентированная концептуальная модель перехода подростков из детской во взрослую службу здравоохранения

Fig. 3. Patient-oriented conceptual model of adolescents transition from pediatric to adult health service



решения этой проблемы необходимы соответствующие образовательные программы [62]. При этом отмечено, что внедрение организационных моделей, обеспечивающих преемственность в работе детской и взрослой служб, приводило к повышению качества медицинской помощи и улучшению качества жизни пациентов и в российских условиях [64].

Изучение русскоязычных публикаций по теме перехода выявило несогласованность используемой терминологии. Общеизвестно, что в соответствии с приказом № 154 [8] и разработанными на его основании методическими рекомендациями [9] поступление подростков под наблюдение врачей взрослой службы называлось термином «передача». В последние годы в статьях чаще стали использоваться такие термины, как «перевод» и «переход», но кроме того — «транзитуция» [69] и «транзит» [60]. По нашему мнению, для объединения международных усилий и реализации совместных исследований целесообразно учитывать английскую терминологию и переводить термин *transfer* как «перевод», а термин *transition* как «переход». Таким образом, может быть построена следующая пациентоориентированная концептуальная модель (рис. 3). В соответствии с этой моделью период перехода включает этап подготовки, осуществляемый в течение последних лет наблюдения в педиатрической службе, этап непосредственного перехода пациента, включающий формальный перевод, контролируемый медицинскими работниками, а также этап адаптации к взрослой службе. При этом термин «передача», по нашему мнению, рационально использовать только в отношении обмена медицинской документацией.

Попытка применения результатов международных исследований к российской практике привела к появлению ряда вопросов, которые требуют дальнейшего изучения. Например:

- Обеспечивается ли подросткам с заболеваниями почек в период перехода качественная медицинская помощь с учетом преемственности ее оказания? Удовлетворены ли все потребности наших пациентов в период перехода? Проводится ли адекватная профилактика прогрессирования ХБП, в т.ч. у пациентов с нормальной и умеренно сниженной скоростью клубочковой фильтрации? Какова приверженность к выполнению рекомендаций подростками с ХБП в российских условиях?
- Должны ли детские нефрологи и педиатры формировать чувство ответственности за свое здоровье у подростков с ХБП, переходящих во взрослую службу, обучать их самоконтролю, принятию решений в контексте своего состояния здоровья так же, как это делают зарубежные коллеги, несмотря на принципиаль-

ные отличия в организации оказания медицинской помощи? Должна ли проводиться оценка готовности к переходу во взрослую службу с использованием стандартизированных опросников?

- Возможно ли за счет улучшения организации переходного периода, обучения пациентов знаниям и умениям по основам профилактики прогрессирования ХБП обеспечить стабилизацию почечных функций и снижение риска развития потребности в заместительной почечной терапии в последующие годы? Это имеет экономическое значение для всей системы здравоохранения.
- Если программы подготовки к переходу в условиях российской системы могут оказать положительный эффект, кто должен их реализовывать? Могут ли программы быть полностью онлайн? Эффективно ли привлечение обучающихся медицинских образовательных организаций?
- Целесообразно ли обеспечение большей взаимосвязи между детскими и взрослыми стационарами? Должны ли педиатры и узкие специалисты иметь информацию о тактике ведения пациентов после перехода во взрослую службу на регулярной основе?

Результаты выполненного нами систематического обзорного исследования литературы стали основой для разработки комплекса научных исследований по изучению процесса перехода подростков с заболеваниями почек из детской во взрослую службу. Эти исследования получили одобрение этического комитета и будут проводиться на базе областного детского стационара. В соответствии с нашим видением, состояние здоровья подростков в период перехода — это конечный результат деятельности педиатрической службы, который должен иметь целевые показатели. Все случаи отклонений от должностных значений обязаны изучаться с целью улучшения системы. При этом нормативное обеспечение организации медицинской помощи подросткам, которое необходимо для стандартизации процесса, всегда оставляет возможность для непрерывного совершенствования с целью достижения наилучших клинических результатов нашими пациентами [70].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Ingelfinger JR, Kalantar-Zadeh K, Schaefer F. Averting the legacy of kidney disease — Focus on childhood. *Kidney Int.* 2016;89(3): 512–518. doi: 10.1016/j.kint.2015.10.014
2. Transition to Adulthood for Youth With Chronic Conditions and Special Health Care Needs. *J Adolesc Heal.* 2020;66(5):631–634. doi: 10.1016/j.jadohealth.2020.02.006
3. White PH, Cooley WC. Supporting the health care transition from adolescence to adulthood in the medical home. *Pediatrics.* 2018; 142(5):e20182587. doi: 10.1542/peds.2018-2587
4. Mazur A, Dembinski L, Schrier L, et al. European Academy of Paediatric consensus statement on successful transition from paediatric to adult care for adolescents with chronic conditions. *Acta Paediatr.* 2017;106(8):1354–1357. doi: 10.1111/apa.13901
5. Blum RW, Garell D, Hodgman CH, et al. Transition from child-centered to adult health-care systems for adolescents with chronic conditions. A position paper of the Society for Adolescent Medicine. *J Adolesc Heal.* 1993;14(7):570–576. doi: 10.1016/1054-139X(93)90143-D
6. Acuña Mora M, Saarijärvi M, Moons P, et al. The Scope of Research on Transfer and Transition in Young Persons With Chronic Conditions. *J Adolesc Heal.* 2019;65(5):581–589. doi: 10.1016/j.jadohealth.2019.07.014
7. Campbell F, Biggs K, Aldiss SK, et al. Transition of care for adolescents from paediatric services to adult health services. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2016(4):CD009794. doi: 10.1002/14651858.CD009794.pub2
8. Приказ Министерства здравоохранения РФ № 154 от 5 мая 1999 г. «О совершенствовании медицинской помощи детям подросткового возраста» [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation N 154 dated 5 May 1999 “O sovershenstvovanii meditsinskoj pomoshchi detyam podrostkovogo vozrasta”. (In Russ).] Доступно по: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_106993. Ссылка активна на 02.07.2020.
9. Обеспечение преемственности медицинского наблюдения подростков амбулаторно-поликлиническими учреждениями педиатрической и терапевтической сети. Методические рекомендации (утв. Комитетом здравоохранения г. Москвы 17.01.2000 N 11). [Obespechenie preemstvennosti meditsinskogo nablyudeniya podrostkov ambulatorno-poliklinicheskimi uchrezhdeniyami peditricheskoi i terapevticheskoi seti. Guidelines (approved by the Moscow Health Committee 17.01.2000 N 11). (In Russ).] Доступно по: <http://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc&base=MLAW&n=195226#026621754538719267>. Ссылка активна на 02.07.2020.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для формирования системы научных знаний в области перехода пациентов с заболеваниями почек во взрослую службу необходимы доказательства более высокого уровня, что требует проведения проспективных аналитических наблюдательных и экспериментальных исследований. Должна быть разработана стандартизированная технология оценки эффективности внедряемых инициатив, учитывающая клинические, психосоциальные и экономические аспекты. Необходимы исследования по этой теме в структуре российской системы здравоохранения. Результаты проведенного систематического обзорного исследования литературы могут быть использованы для актуализации значимости данной темы, повышения осведомленности медицинских работников об этой проблеме и планирования дальнейших научных исследований.

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. Кулакова

<https://orcid.org/0000-0001-9880-1188>

Т.Л. Настаушева

<https://orcid.org/0000-0001-6096-1784>

И.В. Кондратьева

<https://orcid.org/0000-0002-7564-0382>

Т.Г. Звягина

<https://orcid.org/0000-0001-6301-4723>

М.П. Колтакова

<https://orcid.org/0000-0002-7334-5312>

10. Приказ Министерства здравоохранения РФ № 476 от 27 июля 2018 г. «О признании утратившими силу некоторых приказов Министерства здравоохранения и медицинской промышленности Российской Федерации, Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации и Министерства здравоохранения Российской Федерации» [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation N 476 dated 27 July 2018 "O priznanii utrativshimi silu nekotorykh prikazov Ministerstva zdravoohraneniya i medicinskoj promyshlennosti Rossijskoj Federacii, Ministerstva zdravoohraneniya i social'nogo razvitiya Rossijskoj Federacii i Ministerstva zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii". (In Russ).] Доступно по: <http://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc&ts=12081688170579317321484651&cacheid=558232B398AF03D1C0E2CC438984BFAC&mode=splus&base=LAW&n=304875&rnd=0.36740278653949465#az8skd5xgvs>. Ссылка активна на 02.07.2020.
11. Li PKT, Garcia-Garcia G, Lui SF, et al. Kidney Health for Everyone Everywhere — From Prevention to Detection and Equitable Access to Care. *J Ren Care*. 2020;46(1):4–12. doi: 10.1111/jorc.12316
12. Calderon-Margalit R, Golan E, Twig G, et al. History of childhood kidney disease and risk of adult end-stage renal disease. *N Engl J Med*. 2018;378(5):428–438. doi: 10.1056/NEJMoa1700993
13. Wühl E, van Stralen KJ, Verrina E, et al. Timing and outcome of renal replacement therapy in patients with congenital malformations of the kidney and urinary tract. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8(1):67–74. doi: 10.2215/CJN.03310412
14. Harden PN, Walsh G, Bandler N, et al. Bridging the gap: An integrated paediatric to adult clinical service for young adults with kidney failure. *BMJ*. 2012;344(7861):e3718. doi: 10.1136/bmj.e3718
15. McQuillan RF, Toulany A, Kaufman M, Schiff JR. Benefits of a transfer clinic in adolescent and young adult kidney transplant patients. *Can J Kidney Heal Dis*. 2015;2(1):45. doi: 10.1186/s40697-015-0081-6
16. Crawford K, Wilson C, Low JK, et al. Transitioning adolescents to adult nephrology care: a systematic review of the experiences of adolescents, parents, and health professionals. *Pediatr Nephrol*. 2020;35(4):555–567. doi: 10.1007/s00467-019-04223-9
17. Tong A, Wong G, Hodson E, et al. Adolescent views on transition in diabetes and nephrology. *Eur J Pediatr*. 2013;172(3):293–304. doi: 10.1007/s00431-012-1725-5
18. Dallimore DJ, Neukirchinger B, Noyes J. Why is transition between child and adult services a dangerous time for young people with chronic kidney disease? A mixed-method systematic review. *PLoS One*. 2018;13(8):e0201098. doi: 10.1371/journal.pone.0201098
19. Peters MDJ, Godfrey CM, Khalil H, et al. Guidance for conducting systematic scoping reviews. *Int J Evid Based Healthc*. 2015;13(3):141–146. doi: 10.1097/XEB.0000000000000050
20. Tricco AC, Lillie E, Zarin W, et al. PRISMA extension for scoping reviews (PRISMA-ScR): Checklist and explanation. *Ann Intern Med*. 2018;169(7):467–473. doi: 10.7326/M18-0850
21. Arksey H, O'Malley L. Scoping studies: Towards a methodological framework. *Int J Soc Res Methodol Theory Pract*. 2005;8(1):19–32. doi: 10.1080/1364557032000119616
22. Levac D, Colquhoun H, O'Brien KK. Scoping studies: Advancing the methodology. *Implement Sci*. 2010;5(1):69. doi: 10.1186/1748-5908-5-69
23. *JB1 Levels of Evidence*. Available online: https://joannabriggs.org/sites/default/files/2019-05/JBI-Levels-of-evidence_2014_0.pdf. Accessed on January 26, 2021.
24. The Joanna Briggs Institute Levels of Evidence and Grades of Recommendation Working Party. *Supporting Document for the Joanna Briggs Institute Levels of Evidence and Grades of Recommendation*. The Joanna Briggs Institute; 2014. Available online: <https://joannabriggs.org/sites/default/files/2019-05/JBI%20Levels%20of%20Evidence%20Supporting%20Documents-v2.pdf>. Accessed on January 26, 2021.
25. Cameron JS. The Continued Care of Pediatric Patients With Renal Disease Into Adult Life. *Am J Kidney Dis*. 1985;6(2):91–95. doi: 10.1016/S0272-6386(85)80147-5
26. Annunziato RA, Parbhakar M, Kapoor K, et al. Can transition to adult care for transplant recipients be improved by intensified services while patients are still in pediatrics? *Prog Transplant*. 2015;25(3):236–242. doi: 10.7182/pit2015599
27. Kosola S, Ylinen E, Finne P, et al. Implementation of a transition model to adult care may not be enough to improve results: National study of kidney transplant recipients. *Clin Transplant*. 2019;33(1):e13449. doi: 10.1111/ctr.13449
28. Nishi L, Langman C, Ghossein C. A Nephrology Pediatric to Adult Transition Clinic: A Pilot Program. *Kidney Med*. 2019;1(6):405–406. doi: 10.1016/j.xkme.2019.07.012
29. Hill T, Haut C. Adolescents with Chronic Kidney Disease: A Model for Transition to Adult Care. *Nephrol Nurs J*. 2019;46(5):533–541.
30. Rieger S, Bethel D, Bagorda A, et al. A need-adapted transition program after pediatric kidney transplantation. *J Transit Med*. 2019;1(1):20180004. doi: 10.1515/jtm-2018-0004
31. Nagra A, McGinnity PM, Davis N, Salmon AP. Implementing transition: Ready Steady Go. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2015;100(6):313–320. doi: 10.1136/archdischild-2014-307423
32. Weitz M, Heeringa S, Neuhaus TJ, et al. Standardized multilevel transition program: Does it affect renal transplant outcome? *Pediatr Transplant*. 2015;19(7):691–697. doi: 10.1111/petr.12570
33. Nieboer AP, Cramm JM, Sonneveld HM, et al. Reducing bottlenecks: Professionals' and adolescents' experiences with transitional care delivery. *BMC Health Serv Res*. 2014;14(1):1–8. doi: 10.1186/1472-6963-14-47
34. Degnan A, Henderson, Sarah NA. Transition from Pediatric to adult renal care: education, Preparation, and collaboration for successful Patient outcomes. *J Nephrol Soc Work*. 2012;36(1):48–52.
35. Chaturvedi S, Jones CL, Walker RG, Sawyer SM. The transition of kidney transplant recipients: A work in progress. *Pediatr Nephrol*. 2009;24(5):1055–1060. doi: 10.1007/s00467-009-1124-y
36. Paone MC, Wigle M, Saewyc E. The ON TRAC model for transitional care of adolescents. *Prog Transplant*. 2006;16(4):291–302. doi: 10.7182/prtr.16.4.61055204763t62v7
37. Remorino R, Taylor J. Smoothing things over: The transition from pediatric to adult care for kidney transplant recipients. *Prog Transplant*. 2006;16(4):303–308. doi: 10.7182/prtr.16.4.61055204763t62v7
38. Michaud V, Achille M, Chainey F, et al. Mixed-methods evaluation of a transition and young adult clinic for kidney transplant recipients. *Pediatr Transplant*. 2019;23(4):e13450. doi: 10.1111/petr.13450
39. Tong A, Gow K, Wong G, et al. Patient perspectives of a young adult renal clinic: A mixed-methods evaluation. *Nephrology*. 2015;20(5):352–359. doi: 10.1111/nep.12396
40. Pape L, Lämmermühle J, Oldhafer M, et al. Different models of transition to adult care after pediatric kidney transplantation: A comparative study. *Pediatr Transplant*. 2013;17(6):518–524. doi: 10.1111/petr.12102
41. Prestidge C, Romann A, Djurdjev O, Matsuda-Abenedini M. Utility and cost of a renal transplant transition clinic. *Pediatr Nephrol*. 2012;27(2):295–302. doi: 10.1007/s00467-011-1980-0
42. Sattoe JN, Jedeloo S, Van Staa A. Effective peer-to-peer support for young people with end-stage renal disease: A mixed methods evaluation of Camp COOL. *BMC Nephrol*. 2013;14(1):279. doi: 10.1186/1471-2369-14-279
43. Ferris ME, Mahan JD. Pediatric Chronic Kidney Disease and the Process of Health Care Transition. *Semin Nephrol*. 2009;29(4):435–444. doi: 10.1016/j.semnephrol.2009.03.018
44. Korus M, Cruchley E, Stinson JN, et al. Usability testing of the Internet program: "teens Taking Charge: Managing My Transplant Onlin.". *Pediatr Transplant*. 2015;19(1):107–117. doi: 10.1111/petr.12396
45. Wiemann CM, Graham SC, Garland BH, et al. In-Depth Interviews to Assess the Relevancy and Fit of a Peer-Mentored Intervention for Transition-Age Youth with Chronic Medical Conditions. *J Pediatr Nurs*. 2020;50:121–127. doi: 10.1016/j.pedn.2019.04.028
46. Davidson B, Okpechi I, McCulloch M, Wearne N. Adolescent nephrology: An emerging frontier for kidney care in sub-Saharan Africa. *Nephrology*. 2017;22(12):933–939. doi: 10.1111/nep.13135
47. Watson A, Hilton D, Hackett D. Therapeutic recreation camps to provide a residential experience for young people in transition to adult renal units. *Pediatr Nephrol*. 2010;25(4):787–788. doi: 10.1007/s00467-009-1367-7
48. Sattoe JNT, Hilberink SR, Peeters MAC, van Staa A. "Skills for growing up": Supporting autonomy in young people with kidney disease. *J Ren Care*. 2014;40(2):131–139. doi: 10.1002/jorc.12046

49. Zhang LF, Ho JSW, Kennedy SE. A systematic review of the psychometric properties of transition readiness assessment tools in adolescents with chronic disease. *BMC Pediatr.* 2014;14(1):1–10. doi: 10.1186/1471-2431-14-4
50. Schwartz LA, Daniel LC, Brumley LD, et al. Measures of readiness to transition to adult health care for youth with chronic physical health conditions: A systematic review and recommendations for measurement testing and development. *J Pediatr Psychol.* 2014; 39(6):588–601. doi: 10.1093/jpepsy/jsu028
51. Gabriel P, McManus M, Rogers K, White P. Outcome Evidence for Structured Pediatric to Adult Health Care Transition Interventions: A Systematic Review. *J Pediatr.* 2017;188:263–269.e15. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.05.066
52. Schmidt A, Ilango SM, McManus MA, et al. Outcomes of pediatric to adult health care transition interventions: An updated systematic review. *J Pediatr Nurs.* 2020;51:92–107. doi: 10.1016/j.pedn.2020.01.002
53. Watson AR, Harde P, Ferris M, et al. Transition from pediatric to adult renal services: A consensus statement by the International Society of Nephrology (ISN) and the International Pediatric Nephrology Association (IPNA). *Pediatr Nephrol.* 2011;26(10):1953–1957. doi: 10.1007/s00467-011-1981-z
54. Kreuzer M, Prüfe J, Tönshoff B, Pape L. Survey on management of transition and transfer from pediatric- to adult-based care in pediatric kidney transplant recipients in Europe. *Transplant Direct.* 2018;4(7):e361. doi: 10.1097/TXD.0000000000000798
55. Kreuzer M, Prüfe J, Bethe D, et al. The TRANSNephro-study examining a new transition model for post-kidney transplant adolescents and an analysis of the present health care: Study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2014;15(1):505. doi: 10.1186/1745-6215-15-505
56. Samuel S, Dimitropoulos G, Schraeder K, et al. Pragmatic trial evaluating the effectiveness of a patient navigator to decrease emergency room utilisation in transition age youth with chronic conditions: The Transition Navigator Trial protocol. *BMJ Open.* 2019;9(12):e034309. doi: 10.1136/bmjopen-2019-034309
57. Cantú-Quintanilla G, Ferris M, Otero A, et al. Validation of the UNC TRxANSITION Scale™ Version 3 Among Mexican Adolescents With Chronic Kidney Disease. *J Pediatr Nurs.* 2015;30(5):e71–e81. doi: 10.1016/j.pedn.2015.06.011
58. Culen C, Herle M, König M, et al. Be on TRAQ — Cross-cultural adaptation of the Transition Readiness Assessment Questionnaire (TRAQ 5.0) and pilot testing of the German Version (TRAQ-GV-15). *J Transit Med.* 2019;1(1):20180005. doi: 10.1515/jtm-2018-0005
59. Никишина И.П., Костарева О.М. Ювенильный артрит в детской и взрослой ревматологической службе — проблема преемственности в ведении пациентов // *Научно-практическая ревматология.* — 2018. — Т. 56. — № 2. — С. 138–143. [Nikishina IP, Kostareva OM. Juvenile arthritis in pediatric and adult rheumatology service: the problem of continuity in the management of patients. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2018;56(2):138–143. (In Russ.)] doi: 10.14412/1995-4484-2018-138-143
60. ЩербакOVA О.В., Поддубный И.В., Козлов М.Ю. Осложнения болезни Крона у подростков: особенности, показания к хирургическому лечению, трудности перехода во взрослую сеть (обзор литературы) // *Колопроктология.* — 2017. — № 4. — С. 88–98. [Shcherbakova OV, Poddubnyi IV, Kozlov MYu. Complicated Crohn's disease in adolescents: features, indications for surgical treatment, difficulty of transition of care (review article). *Koloproktologia.* 2017;(4):88–98. (In Russ.)]
61. Ганич Е.Г., Щукина О.Б., Габрусская Т.В. и др. Зачем нужен процесс перехода ребенка с воспалительным заболеванием кишечника во взрослую сеть // *Доктор.Ру.* — 2017. — № 12. — С. 36–40. [Ganich EG, Shchukina OB, Gabrusskaya TV, et al. Why a Formal Procedure Is Needed for Inflammatory Bowel Disease Patients Transitioning from Pediatric to Adult Care. *Doktor.Ru.* 2017;(12):36–40. (In Russ.)]
62. Милиевская Е.Б. Актуальность создания подготовительных программ для перевода подростков с врожденными пороками сердца под наблюдение медицинских специалистов, обслуживающих взрослое население // *Детские болезни сердца и сосудов.* — 2014. — № 3. — С. 38–42. [Miliievskaya EB. The relevance of the training programs for transfer of adolescents with congenital heart defects from pediatric cardiology to adult health care. *Detskie bolezni serdtsa i sosudov.* 2014;(3):38–42. (In Russ.)]
63. Саржина М.Н., Бурд С.Г., Миронов М.Б. и др. Преемственность оказания специализированной помощи при переводе подростков с эпилепсией из педиатрической службы во взрослую амбулаторную сеть // *Эпилепсия и пароксизмальные состояния.* — 2019. — Т. 11. — № 4. — С. 348–356. [Sarzhina MN, Burd SG, Mironov MB, et al. Continuity of specialized care upon transfer of adolescents with epilepsy from a pediatric to adult outpatient service. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and Paroxysmal Conditions.* 2019;11(4):348–356. (In Russ.)] doi: 10.17749/2077-8333.2019.11.4.348-356
64. Гембицкая Т.Е., Бойцова Е.В., Черменский А.Г. Преемственность в работе детского и взрослого центров помощи больным муковисцидозом // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* — 2014. — Т. 93. — № 4. — С. 160–164. [Gembitskaya TE, Boitsova EV, Chermenskii AG. Preemstvennost' v rabote detskogo i vzroslogo tse ntrov pomoshchi bol'nym mukovistsidozom. *Pediatr i n.a. G.N. Speransky.* 2014;93(4):160–164. (In Russ.)]
65. Полетаева О.О. Психологические аспекты муковисцидоза // *Сибирское медицинское обозрение.* — 2019. — № 6. — С. 54–61. [Poletaeva OO. Psychological aspects of cystic fibrosis. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie.* 2019;(6):54–61. (In Russ.)] doi: 10.20333/2500136-2019-6-54-61
66. Дембровский В.Н. Анализ летальности и инвалидности среди пациентов, включенных в региональные сегменты федерального регистра лиц, страдающих редкими заболеваниями, в период 2013–2015 годов // *Проблемы стандартизации в здравоохранении.* — 2016. — № 3–4. — С. 52–57. [Dembrovskii VN. Analysis of mortality and disability among patients included in the regional segment of the federal register of patients suffering from rare diseases in the period 2013–2015. *Problemy standartizatsii v zdravookhraneni.* 2016;(3–4):52–57. (In Russ.)]
67. Патракеева Е.М., Новоселова Н.С., Залевская А.Г., Рыбкина И.Г. Психологические и социальные особенности молодых пациентов с сахарным диабетом 1 типа. Взгляд практикующего эндокринолога // *Сахарный диабет.* — 2015. — Т. 18. — № 1. — С. 48–57. [Patrakeeva E.M., Novoselova N.S., Zalevskaya A.G., Rybkina I.G. Psychosocial factors in young patients with type 1 diabetes mellitus — a practical approach. *Diabetes Mellitus.* 2015;18(1):48–57. (In Russ.)] doi: 10.14341/DM2015148-57
68. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом: клинические рекомендации / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. — М.; 2019. — 212 с. [Algoritmy spetsializirovannoi meditsinskoi pomoshchi bol'nym sakharnym diabetom: Guidelines. Dedov II, Shestakova MV, Maierov AYu, eds. Moscow; 2019. 212 p. (In Russ.)] doi: 10.14341/DM221S1
69. Шмальтц А.А. Транзиция — переход от детской медицины ко взрослой на примере врожденных пороков сердца. Эпидемиология и структуры медицинского обеспечения // *Современные технологии в медицине.* — 2012. — № 1. — С. 33–38. [Shmal'tts AA. Transition is the change from pediatric medicine to adult medicine by the example of congenital heart disease. Epidemiology and health care. *Sovremennye tekhnologii v meditsine.* 2012;(1):33–38. (In Russ.)]
70. Кулакова Е.Н., Насташева Т.Л. Методология улучшения качества медицинской деятельности (quality improvement): основы теории и особенности применения в клинической практике // *Проблемы стандартизации в здравоохранении.* — 2017. — № 11–12. — С. 10–16. [Kulakova EN, Nastasheva TL. Quality improvement methodology: the basics of the theory and features of its application in clinical practice. *Problemy standartizatsii v zdravookhraneni.* 2017;(11–12):10–16. (In Russ.)] doi: 10.26347/1607-2502201711-12010-016

А.В. Машанская^{1, 2}, А.В. Погодина¹, А.В. Аталян¹, Л.В. Рычкова¹, О.В. Бугун¹, А.В. Власенко¹, Т.В. Мандзяк¹, Е.Е. Храмова¹, О.В. Кравцова¹, Т.А. Астахова¹

¹ Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека, Иркутск, Российская Федерация

² Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, Иркутск, Российская Федерация

Интервальные гипоксические тренировки в программе реабилитации подростков с избыточной массой тела / ожирением и коморбидной артериальной гипертензией: открытое рандомизированное исследование

Контактная информация:

Астахова Татьяна Александровна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории педиатрии и кардиоваскулярной патологии ИЦ ПЗСРЧ

Адрес: 664003, Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16, тел.: +7 (3952) 20-76-36, e-mail: tatjana_astahova@mail.ru

Статья поступила: 04.07.2019, принята к печати: 24.02.2021

Обоснование. Актуальным остается поиск новых стратегий реабилитации подростков с ожирением и коморбидной артериальной гипертензией (АГ) до развития стойких патологических изменений органов сердечно-сосудистой системы. **Цель исследования** — изучить влияние интервальных гипоксических тренировок (ИГТ) на уровень артериального давления (АД) у подростков с избыточной массой тела / ожирением и коморбидной АГ. **Методы.** Подростков в возрасте 14–17 лет с SDS индекса массы тела ≥ 1 и АГ I степени (средний уровень систолического и/или диастолического АД ≥ 95 -го перцентиля для популяции соответствующего возраста, пола и роста) рандомизировали в группу «аэробные тренировки» (ходьба на беговой дорожке) и «аэробные тренировки + ИГТ» (использование гипоксикатора в прерывистом режиме циклами). Все пациенты находились на субкалорийной диете (снижение калорийности питания на 10% от нормы для данного возраста). Первичная конечная точка исследования: различие групп по показателям систолического/диастолического АД по данным суточного мониторинга АД после завершения программы тренировок (по 10 занятий). Дополнительно оценивали влияние ИГТ на состав тела (биоимпедансный анализ), вариабельность сердечного ритма и психоэмоциональную реакцию (шкала Спилбергера, тест САН). **Результаты.** В основную группу распределены 43 пациента, в контрольную группу — 42. Завершили программу исследования 67 больных. Выбыли из группы ИГТ 5 (12%), из контрольной — 13 пациентов (31%; $p = 0,029$), все в связи с плохой переносимостью нагрузки. Группы были сопоставимы по исходной величине систолического и диастолического АД. После 10 тренировок снижение АД произошло в обеих группах, различий в величине снижения не обнаружено: разница средних для САД — 2,4 мм рт. ст. (95% доверительный интервал –6,6 ... 1,8), для ДАД — 0,2 мм рт. ст. (–3,6 ... 4,0). Однако частота случаев достижения целевого САД (< 95-го перцентиля для соответствующего возраста и пола) в экспериментальной группе после завершения лечения была зафиксирована у 66% пациентов, а в контрольной группе — у 42% ($p = 0,047$). В группе ИГТ отмечена положительная динамика некоторых показателей вариабельности сердечного ритма и психоэмоционального состояния. **Заключение.** Применение ИГТ в составе программы реабилитации подростков с избыточной массой тела / ожирением и АГ не оказывает дополнительного положительного влияния на показатели АД. Однако частота случаев достижения целевого САД (< 95-го перцентиля для соответствующего возраста и пола) в экспериментальной группе после завершения лечения была зафиксирована у 66% пациентов, а в контрольной группе — у 42% ($p = 0,047$).

Ключевые слова: подростки, ожирение, артериальная гипертензия, аэробные физические нагрузки, интервальные гипоксические тренировки

Для цитирования: Машанская А.В., Погодина А.В., Аталян А.В., Рычкова Л.В., Бугун О.В., Власенко А.В., Мандзяк Т.В., Храмова Е.Е., Кравцова О.В., Астахова Т.А. Интервальные гипоксические тренировки в программе реабилитации подростков с избыточной массой тела / ожирением и коморбидной артериальной гипертензией: открытое рандомизированное исследование. *Вопросы современной педиатрии*. 2021;20(1):51–61. doi: 10.15690/vsp.v20i1.2236

ОБОСНОВАНИЕ

Высокая распространенность детского ожирения, часто ассоциированного с другими факторами кардиометаболического риска, остается серьезной медико-социальной проблемой здравоохранения в большинстве

стран мира [1–3]. Коррекция ожирения и коморбидной артериальной гипертензии (АГ) является наиболее эффективным способом профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у детей [4, 5]. Методы снижения массы тела основываются на изменении питания, пищевых при-

вычек и физической активности [6, 7]. Однако поддерживать диетические режимы и расширять объем физических нагрузок у пациентов с избыточной массой тела сложно, а в некоторых случаях и невозможно [8–10]. В этой связи остается актуальным поиск новых стратегий реабилитации пациентов с ожирением и коморбидной АГ, особенно в пубертатном периоде, до развития стойких патологических изменений органов сердечно-сосудистой системы.

Физиотерапия располагает значительным арсеналом методов, влияющих на различные звенья патогенеза кардиометаболических нарушений [11–13]. В их числе интервальные гипоксические тренировки (ИГТ), которые положительно влияют на аэробную производительность (способность выполнять нагрузку в аэробном режиме ниже лактатного порога) и вместе с тем снижают реактивность симпатико-адреналовой системы [14]. Считается, что интенсивные гипоксические тренировки требуют хорошей подготовки пациента и более подходят для первичной профилактики ожирения [15]. ИГТ лишены этого недостатка, так как пациент подвергается гипоксическому воздействию в условиях покоя, а имитация гипоксической среды обеспечивает мягкий стресс-фактор окружающей среды [14]. В России распространение получили ИГТ с использованием специализированного оборудования для доставки гипоксической газовой смеси (комнаты, палатки, маски для лица, портативные дыхательные аппараты) [14, 16]. Методика предусматривает чередование дыхания гипоксической

смесью и нормальным атмосферным воздухом с многократным повторением этих циклов [14, 16].

На примере пациентов с ожирением и коморбидной АГ показано, что ИГТ позволяют достичь большего снижения массы тела в сравнении с контрольной группой (только физические нагрузки) [14, 17]. Кроме того, отмечены снижение уровня систолического и диастолического артериального давления (САД/ДАД) в состоянии покоя и положительное влияние на баланс симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы [14, 18]. Продемонстрированы также гипогликемический и гиполипидемический эффекты ИГТ [17, 19]. Вместе с тем изучение эффектов ИГТ проводили в небольших группах пациентов среднего и старшего возраста с сердечно-сосудистыми заболеваниями [14]. В ряде работ показано повышение толерантности к физическим нагрузкам при ИГТ у детей-спортсменов [18].

Цель исследования

Цель исследования — изучить влияние ИГТ на уровень артериального давления у подростков с избыточной массой тела / ожирением и коморбидной АГ.

МЕТОДЫ

Предварительные результаты исследования (включавшие данные пациентов в возрасте до 14 лет; $n = 5$) были частично опубликованы ранее [16].

Alexandra V. Mashanskaya^{1, 2}, Anna V. Pogodina¹, Alina V. Atalyan¹, Lyubov V. Rychkova¹, Olga V. Bugun¹, Anastasia V. Vlasenko¹, Tamara V. Mandzyak¹, Elena E. Khramova¹, Olga V. Kravtsova¹, Tatiana A. Astahova¹

¹ Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russian Federation

² Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, Irkutsk, Russian Federation

Interval Hypoxic Training in Rehabilitation Program for Adolescents with Overweight / Obesity and Comorbid Arterial Hypertension: Open-Label Randomized Study

Background. Searching for new strategies for the rehabilitation of adolescents with obesity and comorbid arterial hypertension (AHT) before significant pathological changes development in the cardiovascular system remains the urgent challenge. **Objective.** The aim of the study was to examine the effect of interval hypoxic training (IHT) on blood pressure (BP) levels in adolescents with overweight / obesity and comorbid AHT. **Methods.** Adolescents aged 14–17 years with body mass index SDS ≥ 1 and grade I AHT (mean level of systolic and/or diastolic BP ≥ 95 th percentile for population of corresponding age, sex and height) have been randomized to the group «aerobic training» (treadmill walking) and «aerobic training + IHT» (usage of hypoxicator in intermittent operation cycles). All patients were on subcaloric diet (10% reduction in caloric intake for given age). Primary outcome measure was the difference between groups on systolic/diastolic BP levels according to 24-hour BP monitoring after completion of training program (10 classes each). The effects of IHT on body composition (bioelectrical impedance analysis), heart rate variability and psychoemotional state (Spielberger scale, assessment of health, activity and mood) were further estimated. **Results.** 43 patients were assigned to the index group, and 42 — to the control group. 67 patients have completed the research program. 5 patients (12%) from the IHT group and 13 patients (31%; $p = 0.029$) from the control group prematurely discontinued participation in the trial due to poor exercise tolerance. The groups were comparable in baseline systolic and diastolic BP. Decrease in BP occurred in both groups after 10 workouts. There were no differences in decrease value: mean difference for SBP was 2.4 mm Hg (95% CI –6.6 ... 1.8), for DBP — 0.2 mm Hg (–3.6 ... 4.0). However, the incidence of reaching the targeted SBP (< 95 th percentile for the corresponding age and sex) after completion of the treatment was recorded in 66% patients in the experimental group and in 42% patients in the control group ($p = 0,047$). Positive dynamics in several indicators of heart rate variability and psychoemotional state were mentioned in the IHT group. **Conclusion.** The IHT implementation in the complex of rehabilitation program for adolescents with overweight / obesity and AHT has no additional positive effect on BP levels. However, the incidence of reaching the targeted SBP (< 95 th percentile for the corresponding age and sex) after completion of the treatment was recorded in 66% patients in the experimental group and in 42% patients in the control group ($p = 0,054$).

Key words: adolescents, obesity, arterial hypertension, aerobic exercise, interval hypoxic training

For citation: Mashanskaya Alexandra V., Pogodina Anna V., Atalyan Alina V., Rychkova Lyubov V., Bugun Olga V., Vlasenko Anastasia V., Mandzyak Tamara V., Khramova Elena E., Kravtsova Olga V., Astahova Tatiana A. Interval Hypoxic Training in Rehabilitation Program for Adolescents with Overweight / Obesity and Comorbid Arterial Hypertension: Open-Label Randomized Study. *Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics*. 2021;20(1):51–61. doi: 10.15690/vsp.v20i1.2236

Дизайн исследования

Проведено открытое рандомизированное клиническое исследование в параллельных группах.

Условия и период проведения исследования

Отбор пациентов для участия в исследовании проводили в период с мая 2015 по сентябрь 2017 г. из числа больных, госпитализированных в 2014 г. в отделение педиатрии и подростковой гинекологии клиники ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (НЦ ПЗСРЧ, Иркутск).

Критерии соответствия

Критерии включения:

- возраст 14–17 лет;
- избыточная масса тела или ожирение;
- АГ I степени;
- наличие контактной информации (номера телефона) в истории болезни;
- информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения:

- вторичные (нейроэндокринные, ятрогенные) или генетические причины ожирения;
- прием лекарственных препаратов и/или пищевых добавок, которые могли бы оказать влияние на массу тела, уровень АД и частоту сердечных сокращений (ЧСС), на момент госпитализации и/или в течение предшествующих 2 мес;
- наличие медицинских противопоказаний для проведения ИГТ — острые (включая инфекционные) или обострение хронических (кроме ожирения и АГ) заболеваний на момент госпитализации.

Критерии исключения:

- плохая переносимость нагрузки (жалобы на плохое самочувствие, повышение АД, ЧСС, боли в мышцах, суставах).

Описание критериев соответствия

Для скрининга потенциальных участников исследования был проведен анализ архивных историй болезни пациентов с избыточной массой тела / ожирением и АГ, госпитализированных в клинику НЦ ПЗСРЧ в 2014 г. При соответствии пациента критериям включения/невключения созванивались с законным представителем ребенка, родителем или опекуном (опрос проводили Е.Е. Храмова, Т.В. Мандзяк) и приглашали детей для госпитализации в клинику НЦ ПЗСРЧ. Законным представителям были озвучены возможная дата госпитализации и предварительный план лечения.

Верификацию диагноза «избыточная масса тела» или «ожирение» проводили при госпитализации с целью проведения лечения в рамках исследования согласно клиническим рекомендациям [20] с участием детского эндокринолога клиники НЦ ПЗСРЧ (О.В. Кравцова). Диагностическим критерием избыточной массы тела считали SDS (standard deviation score) ИМТ 1–1,9, ожирения — SDS ИМТ \geq 2,0 [19]. Верификация диагноза «артериальная гипертензия» проведена детским кардиологом клиники НЦ ПЗСРЧ (Т.В. Мандзяк) согласно рекомендациям [21]. АГ устанавливали при среднем уровне САД и/или ДАД, рассчитанном на основании трехкратного измерения с интервалом

в 3 мин, \geq 95-го перцентиля распределения значений АД в популяции для соответствующего возраста, пола и роста [19, 20].

Рандомизация

Архивные истории болезни пациентов с избыточной массой тела или ожирением и АГ, родители которых согласились на участие в исследовании, были пронумерованы от 1 до 90. Процедуру рандомизации проводили с использованием таблицы случайных чисел [22]. В таблице произвольно была выбрана точка начала отсчета (строка и столбец), начиная с которой были выписаны подряд через два числа две последние цифры каждого числа, всего 45 значений. Если две последние цифры в ячейке были 00 или $>$ 90, то фиксировали вторую и третью цифры (из пяти) в ячейке таблицы случайных чисел. Полученный список из 45 чисел повторов не содержал. Пациенты, нумерация историй болезни которых соответствовала этим номерам, были определены в основную группу — проведение ИГТ. Пациенты, истории болезни которых остались после отбора в основную группу, были включены в контрольную группу — проведение ЛФК.

В приемном покое в день госпитализации пациенту или его законному представителю (если возраст пациента $<$ 15 лет) предоставляли информационный листок, в котором, помимо цели и задачи исследования, были описаны программа занятий лечебной физкультурой (ЛФК) и методика проведения ИГТ. Пациенты (законные представители для детей в возрасте $<$ 15 лет), согласившиеся участвовать в исследовании, подписывали информированное добровольное согласие. Далее исследователь (он же лечащий врач — Е.Е. Храмова, Т.В. Мандзяк или О.В. Кравцова) сообщали, какой лечебный комплекс (диетотерапия + ЛФК или диетотерапия + ИГТ) пациент будет получать. Пациентам основной группы и/или их законным представителям дополнительно сообщалось об ожидаемых преимуществах ИГТ.

Описание медицинского вмешательства

Базовая терапия

Все пациенты в период исследования находились на субкалорийной диете (снижение калорийности питания на 10% от расчетной нормы для данного возраста [23, 24]). Питание пациентов, включенных в исследование, осуществлялось централизованно в столовой клиники НЦ ПЗСРЧ согласно индивидуальному талону с указанием калорийности [23, 24] для данного пациента. Медикаментозное лечение в период нахождения в стационаре не проводили в соответствии с рекомендациями [20].

Контрольная группа

Пациенты контрольной группы занимались ЛФК — аэробными физическими упражнениями (контроль выполнения — А.В. Машанская). Занятия ЛФК проводились со второго дня госпитализации, через 1 ч после завтрака (после 8:30), всего 10 занятий с перерывом в выходные дни. Программа занятия ЛФК включала упражнение (ходьба) на беговой дорожке Walkpal (AeroFit, Китай), которое проводилось в «целевой зоне» пульса — ЧСС 65–85% от максимальной ЧСС. Последнюю определяли по результатам нагрузочного тестирования [25] на тредмиле Medset (Medizintechnik, Германия) по протоколу Bruce в день госпитализации (выполнено врачами функциональной диагностики клиники НЦ ПЗСРЧ).

Программа занятия ЛФК состояла из трех стадий: разминка (шаг со скоростью 3 км/ч), быстрый шаг (скорость 6 км/ч), ходьба со скоростью 3 км/ч. Продолжительность первой и последней стадии — 3 мин, общая продолжительность занятия — 32 мин. Контроль ЧСС осуществлялся непрерывно в течение всей тренировки с помощью датчиков пульса на поручнях беговой дорожки.

Экспериментальное вмешательство

Пациенты, рандомизированные в группу ИГТ, проходили тренировку со второго дня госпитализации ежедневно (с перерывом в выходные дни) через 1 ч после завтрака перед занятием (ходьбой) на беговой дорожке по протоколу контрольной группы (подробнее см. выше). ИГТ проходила с использованием гипоксикатора «Био-Нова-204» («Био-Нова», Россия, ФСР 2009/05700) в прерывистом режиме циклами: дыхание гипоксической смесью 3 мин (концентрация кислорода 12%), чередуя с дыханием атмосферным воздухом — 1 мин. Общее время процедуры — 40 мин (10 циклов в одном сеансе). Всего было запланировано 10 сеансов ИГТ с перерывом в выходные дни.

Исходы исследования

Основной исход исследования

Эффективность ИГТ оценивали по конечным значениям САД/ДАД и разнице значений САД/ДАД к концу исследования (на 14-е сут) в сравнении с исходными в основной (диетотерапия + ИГТ) и контрольной (диетотерапия + ЛФК) группах.

Измерение САД/ДАД проведено путем суточного мониторирования АД (СМАД) в день госпитализации и после окончания (14-е сут госпитализации) с использованием носимых мониторов АД Oscar (SunTechMedical, США). План измерений предусматривал установление дневного и ночного периодов: 06:00–24:00 — день, 00:00–06:00 — ночь. Кратность измерений в дневной период — 1 раз в 15 мин, в ночной период — 1 раз в 30 мин. При анализе данных СМАД учитывали среднесуточные значения АД. Маскирование относительно группы вмешательства исследователей, которые расшифровывали результаты СМАД, не проводилось.

Дополнительные исходы исследования

- Динамика SDS ИМТ.
- Динамика показателей биоимпедансного состава тела.
- Динамика вариабельности ритма сердца (BPC).
- Психоэмоциональная реакция на проведенное лечение.

Биоимпедансный анализ

Антропометрические показатели и компонентный состав тела определяли в первый день и после проведения 10-й тренировки (ЛФК или ИГТ). Измерения проводили О.В. Кравцова, Т.В. Мандзяк, Е.Е. Храмова) производили с использованием весов-анализатора TBF-410 (Tanita, Япония) и медицинского ростомера МСК-234 («Медстальконструкция», Россия). Измерение проводили утром — через 12 ч после последнего приема пищи и опорожнения мочевого пузыря. На основании антропометрических измерений и параметров электрической проводимости участков тела (биоимпеданс) оценивали доли (%) жировой ткани и воды в общей массе тела [26]. Массу и индекс массы тела (ИМТ = масса тела (кг) / (рост (м)²) рассчитывали автоматически. Для ИМТ при помощи

калькулятора WHO AnthroPlus [27] определяли отличие от средних популяционных значений в единицах стандартного отклонения (SDS).

Вариабельность ритма сердца

Исследование BPC проводилось с использованием аппаратно-программного комплекса ВНС-спектр («НейроСофт», Россия) после 10-минутного отдыха в положении лежа на спине и при активной ортостатической пробе (АОП — переход пациента из положения лежа в вертикальное положение). Регистрация кардиоритмограммы осуществлялась во втором стандартном электрокардиографическом отведении со скоростью 25 мм/с. Продолжительность записи — 5 мин. Исследование проводилось дважды — в первый день госпитализации и в день выписки после завершения программы тренировок (ЛФК или ИГТ). Анализ данных BPC и их физиологическая интерпретация проводились по показателям структуры спектральной мощности волн в диапазоне LF, HF, индекса вагосимпатического взаимодействия LF/HF, RRmin, RRmax, коэффициента 30/15 (RRmin/RRmax на 15–30 с от начала АОП), прироста ЧСС (в % от исходного значения) при АОП [28].

Психодиагностическое обследование

Психодиагностическое обследование в первый день лечения и в день выписки, после проведения 10-й тренировки (ЛФК или ИГТ), проводилось с участием клинического психолога (сотрудник клиники НЦ ПЗСРЧ). Обследованию предшествовало интервью с пациентом для установления контакта в эмоционально спокойной обстановке. Для обследования предоставлялось персональное удобное место, время выполнения тестов не ограничивалось, при этом пациенту сообщали, что отвечать на вопросы необходимо искренне, долго не раздумывая. Для выявления индивидуальных особенностей психоэмоциональной реакции на проведенное курсовое лечение были использованы шкала Спилбергера (адаптирована Ю.Л. Ханиным [29]) и тест САИ (самочувствие, активность, настроение) [30].

Шкала Спилбергера включает 40 вопросов: 20 — для определения уровня личностной тревожности (ЛТ), 20 — для определения уровня реактивной (ситуативной) тревожности (РТ). На каждый вопрос предлагается выбрать один из 4 вариантов ответов: «нет, это не так», «пожалуй, так», «верно, так», «совершенное верно». Нормативные значения для данного теста по ЛТ и РТ: ≤ 30 баллов — низкий уровень тревожности, 31–45 — умеренный уровень тревожности, ≥ 46 баллов — высокий уровень тревожности [29].

При выполнении теста САИ респондентам было предложено 30 пар слов/словосочетаний с противоположным значением. При обработке ответы были перекодированы следующим образом: индекс 3, соответствующий неудовлетворительному самочувствию, низкой активности и плохому настроению, принимался за 1 балл; следующий за ним индекс 2 — за 2; индекс 1 — за 3 балла, индекс 0 — за 4 балла (состояние, которое обследуемый затрудняется отнести к плохому или к хорошему) — и так до индекса 3 с противоположной стороны шкалы, который, соответственно, принимался за 7. Полученные баллы были сгруппированы в соответствии с ключом в три категории: самочувствие, активность, настроение (см. Приложение). Полученные результаты по каждой категории делили на 10. Оценки ≥ 4 баллов считали пока-

зателями благоприятного состояния испытуемых, оценки < 4 баллов свидетельствовали об обратном [30, 31].

Этическая экспертиза

Проведение исследования было одобрено Комитетом по биомедицинской этике при ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ (протокол № 8 от 26.04.2015). Информированное добровольное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных получено непосредственно от пациентов в возрасте ≥ 15 лет или от законных представителей пациентов (родители или опекуны) в возрасте < 15 лет в день госпитализации.

Статистические процедуры

Расчет размера выборки

Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Статистические методы

Анализ данных выполнен с использованием пакета статистических программ STATISTICA, версия 10,0 (StatSoft Inc., США). Для принятия решения о виде распределения значений количественных показателей были использованы критерии Шапиро–Уилка, Колмогорова–Смирнова и Лиллиефорса. Решение о соответствии эмпирического распределения нормальному закону принималось при совпадающих оценках всех трех критериев. Описание количественных показателей при распределении, отличном от нормального, представлено с указанием медианы (25-й; 75-й перцентили). В противном случае для описания использовали среднее арифметическое и стандартное отклонение. Разница значений количественных показателей в независимых группах после завершения тренировок представлена в виде среднего арифметического (в случае показателей с непараметрическим распределением — в виде медианы) и 95% доверительного интервала (ДИ) [32]. Сравнение независимых выборок по количественным показателям при распределении, отличном от нормального, выполнено с применением критерия Манна–Уитни, зависимых выборок (значения до-после) — критерия Вилкоксона. При параметрическом распределении использовали *t*-критерии Стьюдента для независимых и зависимых выборок соответственно. Для сравнения независимых выборок по качественным признакам использовали критерий Пирсона χ^2 . Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Формирование выборки исследования

Всего оценены с учетом критериев соответствия 90 подростков, отказались от участия 5 (нежелание лечиться — 2, считали себя здоровыми — 3). Распределены в основную группу 43 пациента, в контрольную группу — 42. Завершили программу исследования 67 больных. Выбыло из основной группы 5 (12%), из контрольной — 13 (31%; $p = 0,029$), все в связи с плохой переносимостью нагрузки (жалобы на плохое самочувствие, повышение АД, ЧСС, боли в мышцах, суставах). Выполнили протокол исследования в полном объеме в основной группе (диетотерапия + ИГТ) 38 подростков (16 девочек), в контрольной группе (диетотерапия + ЛФК) — 29 подростков (17 девочек).

Характеристика групп сравнения

Пациенты, рандомизированные в основную и контрольную группы, на старте исследования были сопоставимы по полу, возрасту и росту. Вместе с тем пациенты, включенные в контрольную группу, имели значительно большую (в среднем на 12 кг) массу тела и ИМТ (табл. 1).

Основные результаты исследования

Исходные среднесуточные САД и ДАД в сравниваемых группах были сопоставимы (табл. 2). После окончания лечения (на 14-е сут) значения АД в группах по-прежнему не различались. Целевое САД (< 95-го перцентилья для соответствующего возраста и пола) в экспериментальной группе после завершения программы тренировок было зафиксировано у 25/38 (66%) пациентов, в контрольной группе — у 12/29 (41%); $p = 0,047$; целевое ДАД — у 26/38 (68%) в экспериментальной группе и 19/29 (66%) в контрольной ($p = 0,806$).

Дополнительные результаты исследования

Исходно дети контрольной группы имели более высокий ИМТ. Это различие групп сохранилось и после окончания лечения (на 14-е сут). Различий в значениях доли жировой ткани в общей массе тела, а также воды в общей массе тела [33] в результате программы тренировок не обнаружено (табл. 3).

При сравнении показателей спектрального (LF, HF, LF/HF) и временного анализа (RRmin, RRmax, коэффициента 30/15, прироста ЧСС при АОП) после курсового

Таблица 1. Исходная характеристика пациентов основной и контрольной групп

Table 1. Baseline characteristics of patients from index and control groups

Показатели	Основная группа, n = 43	Контрольная группа, n = 42	p*
Пол (женский), абс. (%)	16 (37)	17 (40)	0,758
Возраст, годы	16 (15; 17)	16 (1,5; 16)	0,895
Рост, см	166,1 ± 10,2	168,3 ± 9,4	0,375
SDS роста	0,8 (–0,03; 1,3)	0,6 (–0,01; 1,0)	0,248
Масса тела, кг	67,7 (60,0; 82,8)	78,0 (71,6; 86,3)	0,002
ИМТ, кг/м ²	25,2 (24,4; 27,2)	28,2 (27,0; 28,9)	0,001

Примечание. Здесь и в табл. 2–5: основная группа — пациенты, рандомизированные в группу ИГТ (гипоксическая тренировка + ЛФК), контрольная группа — только ЛФК; <*> — сравнение количественных показателей с непараметрическим распределением значений (возраст, масса тела, ИМТ) выполнено с применением критерия Манна–Уитни, с параметрическим распределением (рост, SDS роста) — *t*-критерия Стьюдента для независимых выборок.

Note. Here and in Tables 2–5: index group — patients randomized in IHT group (hypoxic training + rehabilitation exercises), control group — rehabilitation exercises only; <*> — comparison of quantitative values with nonparametric value distribution (age, weight, BMI) was performed with Mann–Whitney test, with parametric distribution (height, height SDS) — Student's *t*-test for independent samples.

Таблица 2. Динамика САД/ДАД в результате тренировок**Table 2.** SBP/DBP dynamics as a result of training

Показатели	Период	Основная группа	Контрольная группа	p
САД, мм рт. ст.	Исходно (n = 43/42)*	131,7 ± 7,7	131,4 ± 9,8	0,902
	Исходно (n = 38/29)**	130,8 ± 7,8	130,5 ± 10,3	0,917
	После лечения (n = 38/29)	119,6 ± 9,0	122,0 ± 7,7	0,279
	Разница***	-2,4 (-6,6 ... 1,8)		
ДАД, мм рт. ст.	Исходно (n = 43/42)*	71,9 ± 3,6	72,9 ± 4,1	0,252
	Исходно (n = 38/29)**	72,1 ± 3,2	73,6 ± 3,6	0,515
	После лечения (n = 38/29)	72,9 ± 7,8	72,7 ± 7,3	0,919
	Разница***	0,2 (-3,6 ... 4,0)		

Примечание. Здесь и в табл. 3–5: описание количественных признаков в группах выполнено с указанием среднего арифметического и стандартного отклонения или медианы (25-й; 75-й перцентили); <*> — исходные значения показателя в группе пациентов, включенных в исследование; <**> — исходные значения показателя в группе пациентов, завершивших протокол исследования; <***> — разница последних (после 10-й тренировки) значений показателя между группами с указанием среднего арифметического или медианы и 95% ДИ.

Note. Here and in Tables 3–5: description of quantitative values in groups was performed with indication of arithmetic mean and standard deviation or median (25th; 75th percentiles); <*> — initial values in patients included in the study; <**> — initial values in per-protocol patients; <***> — difference in last (after 10th training) values between groups with indication of arithmetic mean or median and 95% CI.

Таблица 3. Изменение SDS ИМТ и компонентного состава тела в результате тренировок**Table 3.** Change in BMI SDS and body composition due to trainings

Показатели	Период	Основная группа	Контрольная группа	p
SDS ИМТ	Исходно (n = 43/42)	1,9 (1,5; 2,2)	2,0 (1,8; 2,2)	0,223
	Исходно (n = 38/29)	1,8 (1,4; 2,1)	1,9 (1,9; 2,2)	0,020
	После лечения (n = 38/29)*	1,8 (1,3; 2,0)	1,9 (1,8; 2,1)	0,016
	Разница**	-0,32 (-0,56 ... -0,06)		
Жировая ткань в общей массе тела, %	Исходно (n = 43/42)	32,5 ± 6,0	33,4 ± 6,9	0,594
	Исходно (n = 38/29)	32,9 ± 3,7	34,2 ± 6,6	0,471
	После лечения (n = 38/29)	31,9 ± 3,7	34,1 ± 6,5	0,217
	Разница	-2,2 (-5,6 ... 1,4)		
Вода в общей массе тела, %	Исходно (n = 43/42)	49,5 ± 3,9	50,9 ± 6,8	0,327
	Исходно (n = 38/29)	48,6 ± 3,3	51,0 ± 6,9	0,213
	После лечения (n = 38/29)	47,0 ± 2,7	46,0 ± 8,0	0,645
	Разница	1,0 (-2,9 ... 5,1)		

лечения группа контроля и основная группа имели разнонаправленные тенденции (табл. 4), по показателю ИГТ появились межгрупповые различия.

Уровень личностной и ситуативной тревожности (шкала Спилбергера) и показатели шкалы САН до лечения в сравниваемых группах были сопоставимы. После окончания лечения (на 14-е сут) в основной группе отмечены более высокие значения оценки самочувствия и настроения по шкале САН (табл. 5).

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основных результатов исследования

Включение в комплекс терапии (диетотерапия + ЛФК) детей с АГ и избыточной массой тела / ожирением ИГТ не привело к дополнительному снижению САД/ДАД. Вместе с тем в экспериментальной группе целевое САД (< 95-го перцентиле для соответствующего возраста и пола) было достигнуто у большего числа пациентов, чем в контрольной группе.

Ограничения исследования

Репрезентативность выборки

Небольшой объем выборки исследования не позволяет уверенно экстраполировать полученные результаты на генеральную совокупность — всех детей с АГ и избыточной массой тела / ожирением. Результаты исследования следует с осторожностью экстраполировать и на другие возрастные группы детей в связи с возможными особенностями реакции на ИГТ.

Размер выборки

На этапе планирования исследования необходимый размер выборки не определяли. Объем выборки в исследованиях, в которых был изучен гипотензивный эффект ИГТ, варьировал в пределах 30–60 пациентов в каждой группе [14, 17]. Кроме того, объем выборки в нашем исследовании был ограничен по причине исключения из анализа участников, которые не выполнили протокол исследования в полном объеме (18 из 85,

Таблица 4. Изменение показателей ВРС в результате тренировок
Table 4. Change in HRV values due to trainings

Показатели	Период	Основная группа	Контрольная группа	p
LF	Исходно (n = 43/42)	866 (501; 1689)	1349 (882; 3311)	0,008
	Исходно (n = 38/29)	821 (446; 1804)	1330 (740; 2543)	0,060
	После лечения (n = 38/29)	975 (693; 2513)	645 (329; 1264)	0,025
	Разница	471 (76 ... 1215)		
HF	Исходно (n = 43/42)	294 (135; 562)	272 (129; 754)	0,725
	Исходно (n = 38/29)	274 (115; 420)	327 (135; 875)	0,196
	После лечения (n = 38/29)	359 (140; 679)	213 (78; 300)	0,045
	Разница	135 (2 ... 350)		
LF/HF	Исходно (n = 43/42)	3,3 (2,0; 5,8)	4,2 (2,3; 5,8)	0,822
	Исходно (n = 38/29)	3,4 (2,4; 6,3)	4,2 (2,4; 6,4)	0,992
	После лечения (n = 38/29)	4,0 (2,0; 7,8)	4,5 (2,8; 10,0)	0,678
	Разница	-0,5 (-3,2 ... 1,6)		
RRmin	Исходно (n = 43/42)	491 (421; 563)	492 (445; 548)	0,968
	Исходно (n = 38/29)	491 (421; 563)	524 (450; 548)	0,649
	После лечения (n = 38/29)	478 (406; 516)	474 (424; 516)	0,874
	Разница	-2 (-64 ... 45)		
RRmax	Исходно (n = 43/42)	773 (677; 923)	784 (691; 899)	0,734
	Исходно (n = 38/29)	744 (675; 844)	844 (779; 953)	0,031
	После лечения (n = 38/29)	794 (701; 935)	748 (620; 852)	0,196
	Разница	62,5 (-36 ... 171)		
Коэффициент 30/15	Исходно (n = 43/42)	1,2 (1,1; 1,4)	1,5 (1,3; 1,6)	0,004
	Исходно (n = 38/29)	1,2 (1,1; 1,4)	1,5 (1,3; 1,6)	0,003
	После лечения (n = 38/29)	1,3 (1,2; 1,6)	1,2 (1,1; 1,4)	0,030
	Разница	0,15 (0,02 ... 0,27)		
Прирост ЧСС, %	Исходно (n = 43/42)	38,2 (31,0; 49,1)	35,8 (27,8; 51,8)	0,576
	Исходно (n = 38/29)	40,9 (32,0; 51,0)	31,8 (23,5; 36,2)	0,002
	После лечения (n = 38/29)	36,4 (31,8; 46,4)	45,1 (23,3; 56,6)	0,248
	Разница	-6,3 (-16 ... 7; 5)		

или 21% участников исследования). Мы связываем отказ пациентов контрольной группы от продолжения лечения именно с плохой переносимостью физической нагрузки. В клинических и экспериментальных исследованиях показано, что моделирование горных условий (ИГТ) активирует адаптационные реакции, а именно повышается толерантность к физическим нагрузкам [14, 34]. В ответ на снижение концентрации кислорода во вдыхаемом воздухе увеличивается максимальная вентиляция легких, увеличивается концентрация эритроцитов и гемоглобина (за счет выброса из депо), расширяются сосуды, снижается жесткость сосудистой стенки [14, 35]. Эти физиологические приспособительные реакции, по нашему мнению, и предопределили большую устойчивость пациентов, включенных в основную группу, к предложенной нагрузке. Кроме того, пациентам основной группы и/или их законным представителям дополнительно сообщалось об ожидаемых преимуществах ИГТ, что также могло быть причиной их большей приверженности к выполнению протокола исследования. Не исключено, что более частый отказ пациентов контрольной группы от продолжения участия в исследовании связан с акти-

вацией симпатической вегетативной нервной системы (ВНС), что не позволяло справиться с предложенной физической нагрузкой [36]. Напротив, в основной группе в результате тренировок отмечено увеличение волн высокочастотного диапазона HF, характеризующих процессы парасимпатической активности [18, 28], что, вероятно, отражает снижение симпатической активности ВНС. Вместе с этим после завершения тренировок пациенты основной группы имели более высокие показатели самочувствия и настроения по шкале САН, что важно для мотивации к продолжению реабилитации в амбулаторных условиях.

Исходная сопоставимость групп

После проведения рандомизации пациенты, включенные в контрольную группу, имели большую массу тела и ИМТ. Возможно, подростки этой группы испытывали большие трудности при выполнении рекомендованных физических упражнений, поскольку при высоком ИМТ чаще возникают жалобы на плохую переносимость физической нагрузки [8–10]. Это обстоятельство могло быть причиной относительно низкой

Таблица 5. Результаты психодиагностического обследования исходно и после завершения тренировочного цикла
Table 5. Results of psychodiagnostic examination initially and after completion of training cycle

Показатели	Период	Основная группа	Контрольная группа	p
Шкала САН				
Самочувствие	Исходно (n = 43/42)	3,9 (3,8; 4,0)	3,9 (3,8; 4,5)	0,407
	Исходно (n = 38/29)	3,9 (3,8; 3,9)	3,9 (3,8; 4,1)	0,337
	После лечения (n = 38/29)	4,2 (4,2; 5,4)	4,0 (3,9; 4,2)	0,001
	Разница	0,35 (0,2 ... 0,8)		
Активность	Исходно (n = 43/42)	4,1 (4,0; 4,2)	4,1 (4,1; 4,3)	0,433
	Исходно (n = 38/29)	4,1 (4,0; 4,2)	4,1 (4,1; 4,2)	0,704
	После лечения (n = 38/29)	4,3 (4,0; 4,6)	4,2 (4,1; 4,3)	0,826
	Разница	0 (-0,2 ... 0,4)		
Настроение	Исходно (n = 43/42)	3,7 (3,6; 4,2)	3,8 (3,7; 4,6)	0,170
	Исходно (n = 38/29)	3,7 (3,6; 3,9)	3,8 (3,7; 4,2)	0,337
	После лечения (n = 38/29)	4,6 (4,5; 5,3)	3,9 (3,7; 4,6)	0,003
	Разница	0,8 (0,6 ... 1,3)		
Шкала Спилберга				
Ситуативная тревожность	Исходно (n = 43/42)	60 (40; 64)	51 (37; 60)	0,172
	Исходно (n = 38/29)	60 (60; 64)	52 (31; 64)	0,107
	После лечения (n = 38/29)	45 (44; 48)	48 (40; 56)	0,155
	Разница	-4 (-10 ... 3)		
Личностная тревожность	Исходно (n = 43/42)	55 (45; 56)	55 (45; 55)	0,533
	Исходно (n = 38/29)	55 (55; 56)	55 (45; 55)	0,143
	После лечения (n = 38/29)	55 (53; 56)	55 (45; 55)	0,202
	Разница	1 (0 ... 10)		

эффективности программы тренировок у подростков контрольной группы.

Другие ограничения

К ограничениям этого исследования можно отнести отсутствие катанестического наблюдения, что не позволяет судить о стойкости полученного эффекта. Вопрос о том, приведет ли режим тренировок с гипоксией к долгосрочным результатам, требует дальнейшего изучения. Кроме того, в работе не были изучены такие физиологические эффекты ИГТ, как влияние на углеводный, липидный, белковый и минеральный обмен, как это было продемонстрировано при изучении ИГТ у взрослых пациентов с ожирением и метаболическими расстройствами [11–13].

Обсуждение основного результата исследования

Физическая активность является неотъемлемой частью реабилитации подростков с избыточной массой тела / ожирением и АГ, в то же время повышение физической активности активизирует симпатическую нервную систему [8–10], что повышает ЧСС, АД. В нашем исследовании было показано, что после окончания курса лечения уровни САД в обеих группах остались сопоставимыми, но параметр САД у подростков, получавших ИГТ, оцененный после 10-й процедуры, имеет внутригрупповые различия у подростков основной группы ($p < 0,001$) до и после лечения, в то время как у пациентов контрольной группы таких различий не зарегистрировано. Для уровня ДАД значимых межгрупповых различий после лечения выявлено не было.

Полученные нами данные соотносятся с результатами ранее проведенных исследований. В ряде работ также было показано, что ИГТ у пациентов с ожирением способствуют снижению и стабилизации АД, у них отмечается лучшая переносимость нагрузки [14, 34, 35].

Этот результат можно объяснить положительным влиянием ИГТ на вегетативный баланс, выражающимся в снижении активации симпатического звена ВНС. Также было установлено, что ИГТ, включенные в комплексное лечение пациентов с избыточной массой тела / ожирением и АГ, способствуют достижению целевых уровней АД [14, 36].

На наш взгляд, полученные в нашем исследовании результаты свидетельствуют о необходимости разработки программ физической реабилитации для детей и подростков с разумным сочетанием преформированных физических факторов и физических нагрузок на фоне диетотерапии [35, 36]. Приоритетно назначение ИГТ и в случае нарушений вегетативной регуляции сосудистого тонуса [14, 34, 36]. Применение метода ИГТ сопровождается физиологическими приспособительными реакциями у пациентов, испытывающих трудности при соблюдении диет, выполнении рекомендованных физических упражнений [14, 36]. При снижении концентрации кислорода во вдыхаемом воздухе увеличивается максимальная вентиляция легких и, как следствие, появляется прекодиционирующий эффект ИГТ на сердечно-сосудистую систему, связанный с сосудорасширяющей способностью, снижением жесткости сосудистой стенки [14, 36]. Особое значение ИГТ имеют на амбулаторном этапе реабилитации пациентов с ожирением

[14, 34, 36]. В клинических и экспериментальных исследованиях показано, что моделирование горных условий (ИГТ) активирует адаптационные реакции, а именно повышается толерантность к физическим нагрузкам [36, 37]. Интервальные гипоксические тренировки являются относительно новым нелекарственным методом лечения, вместе с тем продемонстрирована достаточная эффективность и безопасность методики в клинической практике [14, 36].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение ИГТ в составе программы реабилитации подростков с избыточной массой тела / ожирением и АГ не выявило различий в величине снижения АД между основной и контрольной группами. В то же время целевое САД (< 95-го перцентиля для соответствующего возраста и пола) после завершения программы тренировок в основной группе было зафиксировано у большего числа пациентов, чем в контрольной группе. Дозированные физические нагрузки в сочетании с ИГТ оказали более выраженное положительное действие на показатели вегетативной регуляции и оценки самочувствия и настроения. Последнее важно у пациентов с ожирением, поскольку расширение объема физических нагрузок у пациентов с избыточной массой тела сложно, а в некоторых случаях и невозможно. В связи с этим можно констатировать, что ИГТ обладают существенным терапевтическим потенциалом для применения в лечении подростков с ожирением и кардиометаболическими факторами риска. Вместе с тем нерешенным остается вопрос о долгосрочных эффектах дозированных физических нагрузок в сочетании с ИГТ, что требует дальнейшего изучения.

ВЫРАЖЕНИЕ ПРИЗНАТЕЛЬНОСТИ

Авторы статьи выражают признательность И.М. Михалевику за подготовку и проведение процедуры рандомизации, врачам функциональной диагностики О.В. Валявской и Л.В. Данилюк — за помощь в проведении анализа вариабельности ритма сердца, а также Ж.В. Прохоровой, клиническому психологу, — за помощь в проведении и интерпретации результатов психодиагностического тестирования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Тутельян В.Л., Батурич А.К., Конь И.Я. и др. Распространенность ожирения и избыточной массы тела среди детского населения РФ: мультицентровое исследование // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2014. — Т. 93. — № 5 — С. 28–31. [Tutel'yan VL, Baturin AK, Kon' IYa, et al. Rasprostranennost' ozhireniya i izbytochnoi massy tela sredi detskogo naseleniya RF: mul'titsentrovoye issledovanie. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky*. 2014; 93(5):28–31. (In Russ).]
2. World Health Organization. *Obesity and overweight*. 1 April 2020. Available online: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en>. Accessed on February 20, 2021.
3. Olds T, Maher C, Zumin S, et al. Evidence that the prevalence of childhood overweight is plateauing: data from nine countries. *International journal of pediatric obesity. Int J Pediatr Obes*. 2011;6(5–6):342–360. doi: 10.3109/17477166.2011.605895
4. Ушакова С.А., Петрушина А.Д., Куличенко М.П., и др. Многофакторная оценка предикторов формирования артериальной гипертензии у подростков с избытком массы тела и ожирением // *Медицинская наука и образование Урала*. — 2015. — Т. 16. — № 4 — С. 50–54. [Ushakova SA, Petrushina AD,

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors of the article express gratitude to I.M. Mikhalevich for preparation and carrying out the randomization process, doctors of functional diagnostics O.V. Valyavskaya and L.V. Danilyuk for assistance in the analysis of heart rate variability, and clinical psychologist Zh.V. Prokhorova for assistance in conducting and interpreting the results of psychodiagnostic testing.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

CONFLICT OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

А.В. Машанская

<https://orcid.org/0000-0003-1792-6822>

А.В. Погодина

<https://orcid.org/0000-0001-8533-3119>

А.В. Аталян

<https://orcid.org/0000-0003-4854-3277>

Л.В. Рычкова

<https://orcid.org/0000-0003-2910-0737>

О.В. Бугун

<https://orcid.org/0000-0002-8546-0897>

Т.В. Мандзяк

<https://orcid.org/0000-0002-8546-0254>

Е.Е. Храмова

<https://orcid.org/0000-0002-8042-6276>

О.В. Кравцова

<https://orcid.org/0000-0002-8452-6845>

А.В. Власенко

<https://orcid.org/0000-0001-7083-5474>

Т.А. Астахова

<https://orcid.org/0000-0003-1427-4734>

Kulichenko MP, et al. Circulating markers of endothelial dysfunction in adolescents with arterial hypertension associated with overweight and obesity. *Medical science and education of Ural*. 2015;16(4): 50–54. (In Russ).]

5. Huang R-C, Prescott SL, Godfrey KM, Davis EA. Assessment of cardiometabolic risk in children in population studies: underpinning developmental origins of health and disease mother-offspring cohort studies. *J Nutr Sci*. 2015;4:e12. doi: 10.1017/jns.2014.69

6. Choo VL, Vigiouliou E, Blanco Mejia S, et al. Food sources of fructose-containing sugars and glycaemic control: systematic review and meta-analysis of controlled intervention studies. *BMJ*. 2018;363:k4644. doi: 10.1136/bmj.k4644

7. Daniels SR, Pratt CA, Hayman LL. Reduction of Risk for Cardiovascular Disease in Children and Adolescents. *Circulation*. 2011; 124(15):1673–1686. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.016170

8. Farpour-Lambert NJ, Martin XE, Bucher Della Torre S, et al. Effectiveness of individual and group programmes to treat obesity and reduce cardiovascular disease risk factors in pre-pubertal children. *Clin Obes*. 2019;9(6):e12335. doi: 10.1111/cob.12335

9. Ferreira SF, Duarte JA. Overweight, obesity, physical activity, cardiorespiratory and muscular fitness in a Portuguese sample of high school adolescents. *Minerva Pediatr.* 2013;65(1):83–91. doi: 10.4172/2165-7904.1000190
10. Pogodina AV, Rychkova LV, Mashanskaya AV. Hemodynamic response to the submaximal aerobic exercise in adolescents with overweight and obesity. *Eur J Prev Cardiol.* 2017; 24(S1):S.107.
11. Nam SS, Sunoo S, Park HY, Moon HW. The effects of long-term whole-body vibration and aerobic exercise on body composition and bone mineral density in obese middle-aged women <https://doi.org/10.20463/jenb.2016.06.20.2.3>
12. Лопаткина Л.В., Котенко К. В., Корчажкина Н.Б. Оценка эффективности комплексной схемы физиотерапевтической коррекции метаболического синдрома // *Электронный научно-образовательный вестник «Здоровье и образование в XXI веке»*. — 2013. — Т. 15. — № 12. — С. 45–47. [Lopatkina LV., Kotenko KV., Korchazhkiina NB. Integrated approach to correction of the lipidic exchange at patients with the metabolic syndrome. *Online Scientific & Educational Bulletin Zdorove i obrazovanie v XXI veke.* 2013;15(12):45–47. (In Russ.) Доступно по: http://www.epubmed.co.uk/gallery/lopatkinalv_20131512_13ol.pdf. Ссылка активна на 03.06.2019.
13. Фролков В. К. Михайлюк О. В. Природные и физические факторы в коррекции обмена веществ у пациентов с метаболическим синдромом // *Физиотерапия, бальнеология и реабилитация*. — 2014. — № 4. — С. 11–14. [Frolkov VK, Mikhailyuk OV. The use of the natural and physical factors for the correction of metabolic processes in the patients presenting with metabolic syndrome. *Fizioterapiya, Bal'neologiya i Reabilitatsiya = Russian Journal of Physiotherapy, Balneology and Rehabilitation.* 2014;(4):11–14. (In Russ.)]
14. Serebrovska TV, Serebrovska ZO, Egorov E. Fitness and therapeutic potential of intermittent training: a matter of dose. *Fiziol Zh.* 2016;62(3):78–91. doi: 10.15407/fz62.03.078
15. Katayama K, Matsuo H, Ishida K, et al. Intermittent hypoxia improves endurance performance and submaximal exercise efficiency. *High Alt Med Biol.* 2003;4(3):291–304. doi: 10.1089/152702903769192250
16. Машанская А.В., Рычкова Л.В., Бугун О.В. и др. Интервальные гипоксические тренировки в реабилитации подростков с ожирением и коморбидной артериальной гипертензией // *Вестник физиотерапии и курортологии*. — 2019. — № 1. — С. 119. [Mashanskaya AV, Rychkova LV, Bugun OV, et al. Interval'nye gipoksicheskie trenirovki v reabilitatsii podrostkov s ozhireniem i komorbidnoj arterial'noj gipertenziej. *Vestnik fizioterapii i kurortologii.* 2019;(1):119. (In Russ.)]
17. Park HY, Nam SS, Tanaka H, Lee DJ. Hemodynamic, Hematological, and Hormonal Responses to Submaximal Exercise in Normobaric Hypoxia in Pubescent Girls. *Pediatr Exerc Sci.* 2016; 28(3):417–422. doi: 10.1123/pes.2015-0176
18. Mourou L. Limitation of Maximal Heart Rate in Hypoxia: Mechanisms and Clinical Importance. *Front Physiol.* 2018;9:972.
19. Wee J, Climstein M. Hypoxic training: Clinical benefits on cardiometabolic risk factors. *J Sci Med Sport.* 2015;18(1):56–61. doi: 10.1016/j.jsams.2013.10.247
20. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями / под ред. И.И. Дедова, В.А. Петерковой. — М.: Практика; 2014. — С. 164–182. [Federal'nye klinicheskie rekomendatsii (protokoly) po vedeniyu detei s endokrinnyimi zabolevaniyami. Dedov II, Peterkova VA, eds. Moscow: Praktika; 2014. pp. 164–182. (In Russ.)]
21. Александров А.А., Кисляк О.А., Леонтьева И.В., Розанов В.Б. Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии у детей и подростков: Российские рекомендации (второй пересмотр) // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. — 2009. — Т. 8. — № 4 S1. — С. 1–32. [Aleksandrov AA, Kisyak OA, Leont'eva IV, Rozanov VB. Diagnostika, lechenie i profilaktika arterial'noi gipertenzii u detei i podrostkov: Russian recommendations (second revision). *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2009; 8(4 Suppl 1):1–32. (In Russ.)]
22. ГОСТ Р ИСО 24153-2012. Национальный стандарт Российской Федерации. Статистические методы процедуры рандомизации и отбора случайной выборки. Приложение А (обязательное). Таблицы случайных чисел. — Введ. 2013-12-01. [ГОСТ Р ИСО 24153-2012. *Natsional'nyi standart Rossiiskoi Federatsii. Statisticheskie metody protsedury randomizatsii i otbora sluchainoi vyborki. Prilozhenie A (obyazatel'noe). Tablitsy sluchainykh chisel.* — Введ. 2013-12-01.
23. Картищев А.В., Румянцев А.Г., Смирнова Н.С. Ожирение у детей и подростков. Причины и современные технологии терапии и профилактики. — М.: БИНОМ; 2013. — 280 с. [Kartishchev AV, Rumyantsev AG, Smirnova NS. *Ozhirenie u detei i podrostkov. Prichiny i sovremennyye tekhnologii terapii i profilaktiki.* Moscow: BINOM; 2013. 280 p. (In Russ.)]
24. Плотнокова Е.В., Скороход Ю.Л., Нагорная И.И. и др. Ожирение у детей: методическое руководство. — СПб.; 2018. — 59 с. [Plotnikova EV, Skorodok YuL, Nagornaya II, et al. *Ozhirenie u detei: Methodical guidance.* St. Petersburg; 2018. 59 p. (In Russ.)]
25. Белоконов Н.А., Кубергер М.Б. *Болезни сердца и сосудов у детей: руководство для врачей: в 2 т.* — М.: Медицина; 1987. — Т. 1. — 448 с. [Belokon' NA., Kuberger MB. *Bolezni serdtsa i sosudov u detei: A guide for doctors: In 2 vol.* Moscow: Medicina; 1987. Vol. 1. 448 p. (In Russ.)]
26. Николаев Д.В., Щелькалина С.П. *Лекции по биоимпедансному анализу состава тела человека.* — М.: РИО ЦНИИОИЗ МЗ РФ; 2016. — 152 с. [Nikolaev DV, Shchelykalina SP. *Lektsii po bioimpedansnomu analizu sostava tela cheloveka.* Moscow: RIO CNIIOIZ MZ RF; 2016. 152 p.]
27. World Health Organization. *Growth reference 5–19 years. Application tools. WHO AnthroPlus software.* Available online: <http://www.who.int/growthref/tools/en/> Accessed on February 20, 2021.
28. Fouradoulas M, von Känel R, Schmid JP. Heart Rate Variability — State of Research and Clinical Applicability. *Praxis (Bern 1994).* 2019;108(7):461–468. doi: 10.1024/1661-8157/a003206
29. Райгородский Д.Я. *Практическая психодиагностика (методики и тесты): учебное пособие.* — Самара: БАХРАХ-М; 1998. [Raigorodskii DYa. *Prakticheskaya psikhodiagnostika (metodiki i testy): Tutorial.* Samara: BAXRAX-M; 1998. (In Russ.)]
30. Батаршев А.В. *Базовые психологические свойства и самоопределение личности: практическое руководство по психологической диагностике.* — СПб.: Речь; 2005. — С. 44–49. [Batarshchev AV. *Bazovyye psikhologicheskie svoystva i samoopredelenie lichnosti: A practical guide to psychological diagnosis.* St. Petersburg: Rech'; 2005. 44–49 p. (In Russ.)]
31. Барканова О.В. *Методики диагностики эмоциональной сферы: психологический практикум.* — Красноярск: Литера-принт, 2009. — Вып. 2. — 237 с. [Barkanova OV. *Metodiki diagnostiki emotsional'noi sfery: Psychological workshop.* Krasnoyarsk: Litera-print; 2009. Is. 2. 237 p. (In Russ.)]
32. Price R, Bonett D. Distribution-free confidence intervals for difference and ratio of medians. *J Stat Comput Simul.* 2002;72: 119–124. doi: 10.1080/00949650212140.
33. Энгельгардт Г.Н., Чедия Е.С. Применение биоимпедансного анализа состава тела при выборе тактики физиотерапии в комплексном лечении ожирения // *Вопросы питания*. — 2016. — Т. 85. — № S2. — С. 67. [Engel'gardt GN, Chediya ES. Primenenie bioimpedansnogo analiza sostava tela pri vybore taktiki fizioterapii v kompleksnom lechenii ozhireniya. *Problems of Nutrition.* 2016; 85(S2):67. (In Russ.)]
34. Загайная Е.Э., Щекочихин Д.Ю., Копылов Ф.Ю. и др. Интервальные гипоксические тренировки в кардиологической практике // *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. — 2014. — Т. 7. — № 6. — С. 28–34. [Zagajnaya EE, Shchekochikhin DYu, Kopylov FYu. Interval hypoxic training in cardiology practice. *Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya = Russian Journal of Cardiology and Cardiovascular Surgery.* 2014;7(6):28–34. (In Russ.)]
35. Serebrovskaia TV, Xi L. Intermittent hypoxia training as non-pharmacologic therapy for cardiovascular diseases: Practical analysis on methods and equipment. *Exp Biol Med (Maywood).* 2016;241(15):1708–1723. doi: 10.1177/1535370216657614
36. *Публикации по гипокситерапии. [Publications on hypoxotherapy.* (In Russ.)] Доступно по: <http://bionova.ru/?page=9>. Ссылка активна на 07.02.2021.
37. Aguilar M, González-Candia A, Rodríguez J, et al. Mechanisms of Cardiovascular Protection Associated with Intermittent Hypobaric Hypoxia Exposure in a Rat Model: Role of Oxidative Stress. *Int J Mol Sci.* 2018;19(366):1–15. doi: 10.3390/ijms19020366

Приложение. Тест CAH (самочувствие, активность, настроение) [27]

Attachment. Health, activity and mood test [27]

1. Самочувствие хорошее	3..2..1..0..1..2..3	Самочувствие плохое
2. Чувствую себя сильным	3..2..1..0..1..2..3	Чувствую себя слабым
3. Пассивный	3..2..1..0..1..2..3	Активный
4. Малоподвижный	3..2..1..0..1..2..3	Подвижный
5. Веселый	3..2..1..0..1..2..3	Грустный
6. Хорошее настроение	3..2..1..0..1..2..3	Плохое настроение
7. Работоспособный	3..2..1..0..1..2..3	Разбитый
8. Полный сил	3..2..1..0..1..2..3	Обессиленный
9. Медлительный	3..2..1..0..1..2..3	Быстрый
10. Бездеятельный	3..2..1..0..1..2..3	Деятельный
11. Счастливый	3..2..1..0..1..2..3	Несчастный
12. Жизнерадостный	3..2..1..0..1..2..3	Мрачный
13. Напряженный	3..2..1..0..1..2..3	Расслабленный
14. Здоровый	3..2..1..0..1..2..3	Больной
15. Безучастный	3..2..1..0..1..2..3	Увлеченный
16. Равнодушный	3..2..1..0..1..2..3	Взволнованный
17. Восторженный	3..2..1..0..1..2..3	Унылый
18. Радостный	3..2..1..0..1..2..3	Печальный
19. Отдохнувший	3..2..1..0..1..2..3	Усталый
20. Свежий	3..2..1..0..1..2..3	Изнуренный
21. Сонливый	3..2..1..0..1..2..3	Возбужденный
22. Желание отдохнуть	3..2..1..0..1..2..3	Желание работать
23. Спокойный	3..2..1..0..1..2..3	Озабоченный
24. Оптимистичный	3..2..1..0..1..2..3	Пессимистичный
25. Выносливый	3..2..1..0..1..2..3	Утомляемый
26. Бодрый	3..2..1..0..1..2..3	Вялый
27. Соображать трудно	3..2..1..0..1..2..3	Соображать легко
28. Рассеянный	3..2..1..0..1..2..3	Внимательный
29. Полный надежд	3..2..1..0..1..2..3	Разочарованный
30. Довольный	3..2..1..0..1..2..3	Недовольный

Примечание. Самочувствие — сумма баллов по шкалам №: 1, 2, 7, 8, 13, 14, 19, 20, 25, 26. Активность — сумма баллов по шкалам №: 3, 4, 9, 10, 15, 16, 21, 22, 27, 28. Настроение — сумма баллов по шкалам №: 5, 6, 11, 12, 17, 18, 23, 24, 29, 30.

Note. Health — total points according to scales №: 1, 2, 7, 8, 13, 14, 19, 20, 25, 26. Activity — total points according to scales №: 3, 4, 9, 10, 15, 16, 21, 22, 27, 28. Mood — total points according to scales №: 5, 6, 11, 12, 17, 18, 23, 24, 29, 30.

<https://doi.org/10.15690/vsp.v20i1.2237>

Д.В. Сутовская, А.В. Бурлуцкая, Л.В. Дубова, Д.Р. Крылова

Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Российская Федерация

Иммунологическая защищенность лиц в возрасте от 3 до 25 лет против коклюшной инфекции: региональное одномоментное исследование

Контактная информация:

Сутовская Диана Владимировна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии № 2 КубГМУ

Адрес: 350063, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4, тел.: +7 (861) 268-54-18, e-mail: dsutovskaya@bk.ru

Статья поступила: 02.04.2020, принята к печати: 24.02.2021

Обоснование. В последнее время отмечен рост заболеваемости коклюшем у непривитых, а также привитых как детей, так и взрослых. Основную группу риска инфицирования коклюшем составляют дети раннего грудного возраста, а также дети старше 4 лет за счет постепенного угасания базисного иммунитета. **Цель исследования** — изучить поствакцинальный иммунитет к коклюшной инфекции у лиц в возрасте от 3 до 25 лет в г. Краснодаре. **Методы.** В исследование в период с июля 2018 по октябрь 2019 г. включали пациентов в возрасте от 3 до 25 лет с завершённой (согласно Национальному календарю профилактических прививок) иммунизацией против коклюшной инфекции, без указания на перенесённую в прошлом коклюшную инфекцию. Поствакцинальный иммунитет к коклюшной инфекции в выборке определяли по доле участников исследования с минимальным защитным титром антител к *Bordetella pertussis* ($\geq 1:160$). **Результаты.** Минимальный защитный титр антител обнаружен у 24 из 76 участников исследования, из них в группе детей в возрасте 3–7 лет — у 2/28 (7%), 8–17 лет — у 13/22 (59%; $p < 0,001$ при сравнении с младшей возрастной группой), ≥ 18 лет — у 9/26 (35%; $p = 0,017$). Поствакцинальный иммунитет отсутствовал (антитела не обнаружены) у 6 (21%), 1 (5%) и 4 (15%) участников исследования соответственно. **Заключение.** Недостаточный поствакцинальный (гуморальный) иммунитет к коклюшу обнаружен у большинства детей в возрасте до 7 лет. Доля таких детей с возрастом снижается, что позволяет предположить наличие скрытой циркуляции возбудителя коклюша и, как следствие, перенесённого заболевания в стертой или abortивной форме.

Ключевые слова: дети, коклюшная инфекция, поствакцинальный иммунитет, антитела, *Bordetella pertussis*, Национальный календарь профилактических прививок

Для цитирования: Сутовская Д.В., Бурлуцкая А.В., Дубова Л.В., Крылова Д.Р. Иммунологическая защищенность лиц в возрасте от 3 до 25 лет против коклюшной инфекции: региональное одномоментное исследование. Вопросы современной педиатрии. 2021;20(1):62–66. doi: 10.15690/vsp.v20i1.2237

Diana V. Sutovskaya, Alla V. Burlutskaya, Larisa V. Dubova, Daria R. Krylova

Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

Immunological Protection of Individuals Aged 3 to 25 Years Against Pertussis: Regional Cross-Sectional Study

Background. Recently, there has been an increase in the incidence of pertussis in unvaccinated, as well as vaccinated children and adults. The major risk group for pertussis are infants and children over 4 years of age due to gradual decrease in basic immunity.

Objective. The aim of the study was to analyze postvaccinal immunity against pertussis in individuals aged 3 to 25 years in Krasnodar.

Methods. The study was carried out in the period between July 2018 and October 2019 and included patients aged 3 to 25 years with completed (according to National Immunization Schedule) immunization against pertussis with no history of pertussis in the past. Postvaccinal immunity against pertussis in this sample was determined by the ratio of study participants with minimum protective antibodies titer to *Bordetella pertussis* ($\geq 1:160$). **Results.** The minimum protective antibody titer was revealed in 24 out of 76 participants. Distribution to age groups was the following: children aged 3 to 7 years — 2/28 (7%), 8 to 17 years — 13/22 (59%; $p < 0.001$, compared with the younger age group), ≥ 18 years — 9/26 (35%; $p = 0.017$). There was no postvaccinal immunity (no antibodies detected) in 6 (21%), 1 (5%) and 4 (15%) participants, respectively. **Conclusion.** Insufficient postvaccinal (humoral) immunity against pertussis was revealed in majority of children under 7 years. The ratio of such children decreases with age. It suggests the presence of hidden circulation of *Bordetella pertussis* and, as a result, previous medical condition in erased or abortive form.

Keywords: children, pertussis, postvaccinal immunity, antibodies, *Bordetella pertussis*, National Immunization Schedule

For citation: Sutovskaya Diana V., Burlutskaya Alla V., Dubova Larisa V., Krylova Daria R. Immunological Protection of Individuals Aged 3 to 25 Years Against Pertussis: Regional Cross-Sectional Study. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2021;20(1):62–66. doi: 10.15690/vsp.v20i1.2237

ОБОСНОВАНИЕ

Коклюш — высококонтагиозная бактериальная инфекция дыхательных путей с преимущественно воздушно-капельным механизмом передачи — остается серьезной глобальной проблемой. Каждый год по всему миру коклюшной инфекцией болеет около 60 млн человек, умирает около 1 млн детей, преимущественно в возрасте до 1 года [1]. В РФ заболеваемость коклюшем, по данным на 2018 г., составила 7,1 на 100 тыс. населения, что на 39% выше показателя в 2012 г. и в 2,8 раза — в 2008 г. [2]. Также в 2018 г. в РФ зарегистрирован 1 случай смерти от коклюша [2].

Единственным эффективным и доступным средством борьбы с инфекцией в настоящее время остается вакцинация, основная цель которой — снижение уровня заболеваемости и степени тяжести течения болезни. По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2018 г. более 19 млн детей грудного возраста во всем мире не получили регулярную иммунизацию вакциной против коклюша, дифтерии и столбняка (КДСЗ) [3]. В России охват прививками против коклюшной инфекции детей первого года жизни в 2008–2018 гг. оставался относительно высоким — на уровне 97% [1]. В РФ специфическая профилактика коклюша проводится детям в возрасте от 3 мес до 4 лет [4, 5]. У детей старшего возраста данная вакцина (цельноклеточная) не применяется по причине высокой реактогенности коклюшного компонента [6].

Основную группу риска инфицирования коклюшем составляют дети раннего грудного возраста, что связано с непривитостью или незавершенностью туров вакцинации, а также за счет постепенного угасания базисного иммунитета — все дети через 3–6 лет после вакцинации [7, 8]. Длительность защиты после иммунизации цельноклеточной вакциной составляет 4–14 лет, а бесклеточной — 3–10 лет [8]. Для детей в возрасте до 1 года характерно тяжелое и среднетяжелое, для детей школьного возраста — среднетяжелое и крайне редко — тяжелое течение болезни [9]. Исходя из этого, детям дошкольного и школьного возраста при снижении базисного иммунитета необходимо введение бустерной дозы бесклеточной вакцины против коклюшной инфекции для детей старше 4 лет и взрослых для достижения стойкого иммунитета [8, 10, 11]. Также рекомендуется введение бустерных доз для тех подгрупп взрослых, которые имеют высокий риск передачи *Bordetella pertussis* младенцам (т.е. новым родителям, работникам по уходу) [12–14].

Сегодня в мире для профилактики коклюшной инфекции применяют цельноклеточные и бесклеточные вакцины (в России входят в состав многокомпонентных вакцин) [15]. Основным преимуществом бесклеточных вакцин является меньшая реактогенность, а также возможность использования для профилактики коклюшной инфекции у детей старше 4 лет и взрослых [15, 16]. Ранее в некоторых регионах РФ уже изучался поствакцинальный иммунитет после завершённых туров вакцинации и ревакцинации против коклюшной инфекции в рамках Национального календаря профилактических прививок [17–19]. Принимая во внимание то, что проведение популяционного исследования в РФ по вопросу оценки поствакцинального иммунитета к коклюшной инфекции весьма затруднительно, изучение данной проблемы в еще одном субъекте РФ (Краснодарский край) позволит сравнить результаты и обобщить состояние противокклюшного иммунитета в России.

Цель исследования

Изучить поствакцинальный иммунитет к коклюшной инфекции у лиц в возрасте от 3 до 25 лет в г. Краснодаре.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено одномоментное исследование.

Условия проведения исследования

Исследование проведено на базе Центра вакцинопрофилактики при ГБУЗ «Специализированная клиническая инфекционная больница» (г. Краснодар) в период с июля 2018 по октябрь 2019 г.

Критерии соответствия

Критерии включения:

- пациенты в возрасте от 3 до 25 лет;
- завершённая иммунизация против коклюшной инфекции по Национальному календарю профилактических прививок.

Критерии не включения:

- перенесенная в прошлом коклюшная инфекция;
- острая респираторная инфекция, аллергические болезни.

Описание критериев соответствия

Завершённости иммунизации против коклюшной инфекции сверяли с Национальным календарем профилактических прививок РФ [4]. Законченными турами вакцинации считали 3 внутримышечные инъекции комбинированной адсорбированной вакцины против дифтерии, столбняка и коклюша (АКДС), по 0,5 мл каждая, с интервалами в 1,5 мес, а также однократную ревакцинацию через 1 год после последнего (3-го) введения препарата детям в возрасте до 4 лет [5]. Информация о проведённой иммунизации (вакцинации/ревакцинации) для всех респондентов получена из сертификатов прививок (форма 063-у), об отсутствии перенесенной в прошлом коклюшной инфекции — из медицинской документации (формы 112-у и 086-у). Правильность выкопировки данных (выполнено Дубовой Л.В.) в последующем перепроверялась (Сутовская Д.В., Крылова Д.Р.).

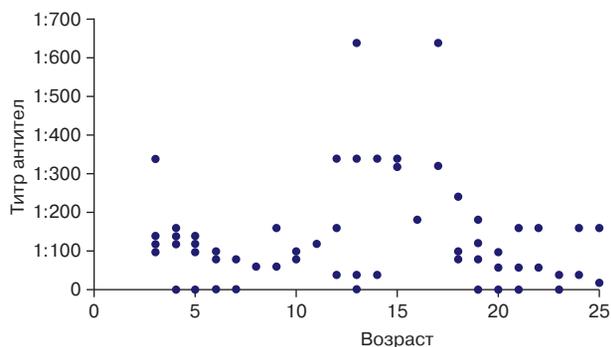
Целевые показатели исследования

Поствакцинальный иммунитет к коклюшной инфекции в выборке определяли по доле участников исследования с минимальным защитным титром антител к *B. pertussis*. С этой целью участникам исследования (или их законным представителям) рекомендовали (Сутовская Д.В., Крылова Д.Р.) выполнить определение титра антител к *B. pertussis* с целью решения вопроса о необходимости бустерной вакцинации/ревакцинации бесклеточной вакциной против коклюшной инфекции для детей старше 4 лет и взрослых. Взятие крови и серологические исследования (проводили в день взятия крови) у пациентов, давших свое согласие на диагностическое исследование, выполнены в лаборатории Специализированной клинической инфекционной больницы (г. Краснодар). Согласно сведениям, полученным из этой лаборатории, антитела к *B. pertussis* определяли в сыворотке крови методом реакции агглютинации с использованием наборов «Диагностикум коклюшный жидкий» («Биомед», Россия). Чувствительность метода (наборов) составляет 100%. Минимальную защитную концентрацию антител устанавливали, согласно рекомендациям, при титре $\geq 1:160$ [5].

Запланирован анализ результатов исследования в возрастных группах 3–7, 8–17 и 18–25 лет. Такая возрастная периодизация была обусловлена необходимостью оценки формирования базисного иммунитета после вакцинации и ревакцинации (от 3 до 7 лет),

Рис. Содержание защитных антител к *B. pertussis* в зависимости от возраста участников исследования

Fig. Level of protective antibodies to *B. pertussis* according to study participants' age



состояния поствакцинального иммунитета в отдаленные сроки у детей (от 8 до 17 лет) и лиц старшего возраста (≥ 18 лет), а также длительностью защищенности после иммунизации цельноклеточными вакцинами против коклюшной инфекции (4–14 лет) [5, 8].

Этическая экспертиза

Экспертиза протокола исследования в этическом комитете не проводилась. Исследование титра антител к *B. pertussis* осуществлялось по желанию участников исследования (их законных представителей) за счет личных средств. Стоимость теста для одного участника исследования составила 350 руб. У родителей детей и лиц 18 лет и старше получали письменное добровольное согласие на участие в исследовании и использование полученных данных с научной целью.

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывали. Статистический анализ выполнен с помощью программы STATISTICA v. 13.0 (StatSoft Inc., США). Сравнение качественных признаков в независимых группах выполнено с помощью точного критерия Фишера. Также был проведен корреляционный анализ по Пирсону с подсчетом коэффициента линейной корреляции (r).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования

Принять участие в исследовании с целью оценки поствакцинального иммунитета и необходимости бустерной вакцинации бесклеточной вакциной против коклюшной инфекции было предложено 115 лицам, из них согласились на участие и предоставили в последующем необходимую медицинскую документацию 111 человек.

Из последних 35 человек не соответствовали критериям включения. Соответственно 76 согласились на участие в исследовании, предоставили результаты тестирования на антитела к *B. pertussis* и при этом на момент проведения серологического исследования не имели признаков острой респираторной инфекции и аллергического заболевания. Из числа включенных в исследование в возрасте от 3 до 7 лет было 28 (16 женского пола), от 8 до 17 лет — 22 (10 женского пола), ≥ 18 лет — 26 человек (14 женского пола).

Основные результаты исследования

Установлено, что защитный уровень антител к *B. pertussis* после заверенных ранее туров вакцинации согласно Национальному календарю прививок РФ имели от 7 до 59% участников исследования (каждый третий в старшей возрастной группе). У 5–21% детей (у каждого шестого в старшей возрастной группе) антитела к *B. pertussis* не были обнаружены (табл.). По результатам исследования 52 участникам было сообщено о целесообразности проведения вакцинации/ревакцинации бустерной дозой бесклеточной вакцины против коклюшной инфекции.

В группе детей от 3 до 7 лет титр поствакцинальных антител варьировал в диапазоне от 1:80 до 1:340, в группе детей от 8 до 17 лет — от 1:40 до 1:640; в группе от 18 до 25 лет — от 1:20 до 1:240 (рис.). При этом установлена слабая положительная корреляция между возрастом и концентрацией защитных антител к *B. pertussis* ($r = 0,243$; $p = 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Установлена недостаточная защищенность от коклюшной инфекции детей, проживающих в Краснодарском крае. В группе детей в возрасте от 3 до 7 лет титры антител к *B. pertussis* ниже минимального защитного уровня (либо их отсутствие) обнаружены более чем в 90% случаев. Недостаточный поствакцинальный иммунитет в данной группе, на наш взгляд, можно объяснить увеличением сроков между турами вакцинации и ревакцинации. Достаточный титр антител к *B. pertussis* в этой возрастной группе отмечали в 5–8 раз реже, чем у детей в возрасте 8–17 лет и лиц старшей возрастной группы. В группе детей в возрасте 8–17 и 18–25 лет титры антител к *B. pertussis* ниже минимального защитного уровня (либо их отсутствие) были зарегистрированы более чем в 40 и 65% случаев соответственно.

Ограничения исследования

Ограничениями исследования поствакцинального иммунитета являются небольшой размер выборки (в т. ч.

Таблица. Состояние поствакцинального иммунитета к коклюшу
Table. Postvaccinal immunity against pertussis

Возрастные группы	Всего, абс.	Нет антител	Титр < 1:160	Титр \geq 1:160
От 3 до 7 лет, абс. (%)	28	6 (21)	20 (71)*	2 (7)
От 8 до 17 лет, абс. (%)	22	1 (5)	8 (36)	13 (59)***
От 18 до 25 лет, абс. (%)	26	4 (15)	13 (50)	9 (35)**

Примечание. * $p = 0,021$ при сравнении с группой респондентов в возрасте 8–18 лет, ** $p = 0,017$, *** $p < 0,001$ при сравнении с группой респондентов в возрасте 3–7 лет. Суммарные значения доли (%) пациентов с различными титрами антител могут быть < 100 по причине округления значений показателя до целых чисел.

Note. * $p = 0,021$ in comparison to the responders group aged 8 to 18 years, ** $p = 0,017$, *** $p < 0,001$ in comparison to the responders group aged 3 to 7 years. Total values of patients' ratio (%) with different antibody titers may be < 100 due to rounding of values to integers.

и по причине проведения серологических исследований за собственные средства исследуемых или их родителей) и отсутствие группы сравнения. Группу сравнения могли бы составить дети, привитые бесклеточными вакцинами согласно срокам Национального календаря профилактических прививок или же дети с нарушенным графиком вакцинации. Кроме того, следует отметить, что в исследование включали детей без соматической патологии и аллергических болезней на момент проведения исследования. В связи с этим невозможно оценить состояние иммунитета к коклюшу, например, у детей с отягощенным аллергологическим анамнезом либо хронической патологией. Также в исследовании принимали участие только дети, родители которых были приверженцами вакцинации и проводили иммунизацию за собственные средства.

Защитные уровни титра антител к *B. pertussis* могут не отражать качество вакцинации, а являться результатом коклюшной инфекции, перенесенной в прошлом в стертой или abortивной форме, а значит, не отмеченной в медицинской документации. Следует также учитывать, что титр антител к *B. pertussis* характеризует состояние гуморального (антитоксического) иммунитета к коклюшной инфекции. И хотя именно это звено иммунной системы имеет наибольшее значение в формировании противокклюшной поствакцинальной защиты, роль клеточного иммунитета (сопровождающегося в т.ч. продукцией противовоспалительных интерлейкинов 4 и 10) нельзя недооценивать. Вместе с тем известно, что клеточный иммунитет не может в достаточной степени «компенсировать» отсутствие или недостаточное количество антител к *B. pertussis* [20, 21]. В связи с этим основной вывод исследования о недостаточной защищенности детей в возрасте 3–7 лет от коклюшной инфекции по-прежнему представляется нам справедливым.

Интерпретация основного результата исследования

Сопоставим полученные нами результаты с таковыми, полученными в ранее проведенных исследованиях. Так, в выборке, сформированной из проживающих в Московской обл., серонегативных к *B. pertussis* лиц было 28%, причем из них 39% — дети в возрасте 6–7 лет, 12% — дети 15–17 лет [18]. Детей без антител к *B. pertussis* или с титром антител ниже минимального протективного в возрасте 3–7 лет в проведенном нами исследовании было больше, при этом антитела отсутствовали в 21% случаев, а у 71% находились в интервале от 1:80 до 1:140. В исследовании, проведенном в Липецке с участием 200 детей в возрасте 3–10 лет, у 27,5% титры антител были ниже защитного уровня, из них 35% — дети в возрасте 3–4 лет, а 20% — дети 9–10 лет [17]. В исследовании, проведенном в Санкт-Петербурге [19], доля лиц с высоким титром антител была наибольшей в возрастной группе 15–17-летних, что указывает на высокую распространенность недиагностированных (стертых, abortивных) случаев коклюша. Подтверждают эту гипотезу результаты исследования в этом же городе: среди 191 участника исследования без эпизодов кашля за последние 12 мес у 10,5% были обнаружены серологические признаки коклюшной инфекции [22]. Важно также отметить, что отсутствие антител к *B. pertussis* в группах детей в возрасте 3–4 (19,3%) и 9–10 лет (30,1%) в районных центрах Северо-Западного федерального округа отмечалось значительно чаще, чем в Санкт-Петербурге (4% в группе детей в воз-

расте 3–4 года, 6,9% — в 6–7 лет, 10,2% — в 8–10 лет, 9,2% — в 15–17 лет) [19]. Таким образом, следует признать, что поствакцинальный иммунитет к коклюшу у большого числа российских детей недостаточный. При этом снижение защитного титра антител к *B. pertussis* отмечается с 3–4 лет с максимальным снижением и даже отсутствием антител в группах детей в возрасте 6–10 лет. Наибольшую распространенность минимально защитного уровня антител к *B. pertussis* регистрируют в старшем школьном возрасте. Оценка поствакцинального противокклюшного иммунитета в различных субъектах РФ показала сопоставимые результаты, что позволяет экстраполировать эти данные на популяционный уровень и обосновывает целесообразность проведения второго и третьего тура ревакцинации в возрасте 6–7 и 14 лет бесклеточной вакциной для детей старше 4 лет и взрослых для снижения уровня заболеваемости у привитых вследствие угасания поствакцинального иммунитета.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У большого числа детей, проживающих в Краснодаре, установлен низкий поствакцинальный иммунитет к коклюшу. В среднем по всем возрастным группам противокклюшный поствакцинальный (гуморальный) иммунитет отсутствовал в 15% случаев. Наибольшая доля лиц (59%) с минимальным защитным титром антител к *B. pertussis* зарегистрирована в возрасте от 8 до 17 лет. Полученные данные позволяют предположить наличие скрытой циркуляции возбудителя коклюша и, как следствие, перенесенного заболевания в стертой или abortивной форме. Результаты сопоставимы с аналогичными исследованиями в других регионах РФ. На современном этапе остается открытым вопрос о целесообразности проведения второй ревакцинации против коклюша детей в возрасте 6–7 лет, поскольку ревакцинация в возрасте 18 мес недостаточно для длительного поддержания напряженности поствакцинального иммунитета в популяции.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Вакцинацию и серологические исследования проводили за счет собственных средств участников исследования (лица старше 18 лет) или их родителей / законных представителей.

FINANCING SOURCE

Vaccination and serological studies were carried out at the expense of the funds of the study participants (over 18 years) or their parents or legal representatives.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

CONFLICT OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

Д.В. Сутовская

<http://orcid.org/0000-0003-3248-5519>

А.В. Бурлуцкая

<http://orcid.org/0000-0002-9653-6365>

Л.В. Дубова

<http://orcid.org/0000-0002-4060-7937>

Д.Р. Крылова

<http://orcid.org/0000-0002-2957-3203>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Васюнина А.В., Краснова Е.И., Панасенко Л.М. Коклюш у детей // *Лечащий врач*. — 2011. — № 10. — С. 55–60. [Vasyunina AV, Krasnova EI, Panasenko LM. Koklyush u detei. *Lechaschi Vrach Journal*. 2011;(10):55–60. (In Russ).]
2. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 году: Государственный доклад. — М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2019. — 254 с. [O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossiiskoi Federatsii v 2018 godu: Gosudarstvennyi doklad. Moscow: Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitel'ei i blagopoluchiya cheloveka; 2019. 254 p. (In Russ).] Доступно по: <https://www.rosпотребнадзор.ru/upload/iblock/798/gosudarstvennyy-doklad-o-sostoyanii-sanitarno-epidemiologicheskogo-blagopoluchiya-naseleniya-v-rossiiskoy-federatsii-v-2018-godu.pdf>. Ссылка активна на 18.01.2021.
3. Охват иммунизацией: Информационный бюллетень ВОЗ. 15 июля 2019. [Immunization coverage: WHO Fact sheet. July 15, 2019. (In Russ).] Доступно по: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/immunization-coverage>. Ссылка активна на 15.08.2019.
4. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 21 марта 2014 г. № 125н «Об утверждении регионального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям» с изм. в соответствии с Приказом № 370н Министерства здравоохранения РФ от 16 июня 2016 г., Приказом № 175н Министерства здравоохранения РФ от 13 апреля 2017 г. «О внесении изменений в приложения №№ 1 и 2 к Приказу Министерства здравоохранения РФ от 21 марта № 125н». [Order № 125n Ministry Of Health Russia "Ob utverzhdenii regional'nogo kalendarya profilakticheskikh privivok i kalendarya profilakticheskikh privivok po epidemicheskim pokazaniyam" s izm. v sootvetstvii s prikazom № 370n Ministerstva zdorovoohraneniya RF ot 16 iyunya 2016 g, Prikazom № 175n ot 13 aprelya 2017 g. "O vnesenii izmeneniy v prilozheniya №№ 1 i 2 k Prikazu ot 21 marta № 125n"; dated 2014 March 21. (In Russ).] Доступно по: <http://docs.cntd.ru/document/556673604>. Ссылка активна на 15.08.2019.
5. Организация и проведение серологического мониторинга состояния коллективного иммунитета к инфекциям, управляемым средствами специфической профилактики (дифтерия, столбняк, коклюш, корь, краснуха, эпидемический паротит, полиомиелит, гепатит В). Методические указания МУ 3.1.2943-11. — М.: Роспотребнадзор; 2011. [Organizatsiya i provedeniye serologicheskogo monitoringa sostoyaniya kollektivnogo immuniteta k infektsiyam, upravlyаемым sredstvami spetsificheskoi profilaktiki (difteriya, stolbnyak, koklyush, kor', krasnukha, epidemicheskii parotit, poliomielit, gepatit V). Metodicheskie ukazaniya MU 3.1.2943-11. Moscow: Rosпотребнадzor; 2011. (In Russ).] Доступно по: <http://docs.cntd.ru/document/1200088401>. Ссылка активна на 15.08.2019.
6. Инструкция по применению вакцины коклюшно-дифтерийно-столбнячной адсорбированной жидкой (АКДС-вакцины). [Instruktsiya po primeneniyu vaksiny koklyushno-difteriino-stolbnyachnoi adsorbirovannoi zhidkoi (AKDS-vaksiny). (In Russ).] Доступно по: <http://old.gsen.ru/infections/directions/akds.pdf>. Ссылка активна на 21.05.2020.
7. Федосеенко М.В., Галицкая М.Г., Гайворонская А.Г., Степанов А.А. Безопасность применения ацеллюлярной коклюшной вакцины у детей старше 4 лет // *Медицинский вестник Северного Кавказа*. — 2010. — Т. 19. — № 3. — С. 69–70. [Fedoseenko MV, Galitskaya MG, Gayvoronskaya AG, Stepanov AA. Safety of acellular pertussis vaccine for children older than four years. *Medical News of North Caucasus*. 2010;19(3):69–70. (In Russ).]
8. Wendelboe AM, Van Rie A, Salmaso S, Englund JA. Duration of immunity against pertussis after natural infection or vaccination. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24(5 Suppl):S58–S61. doi: 10.1097/01.inf.0000160914.59160.41
9. Николаева И.В., Шайхиева Г.С. Коклюш на современном этапе // *Вестник современной клинической медицины*. — 2016. — Т. 9. — № 2. — С. 25–29. [Nicolaeva IV, Shaikhieva GS. Pertussis at the present stage. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2016;9(2):25–29. (In Russ).] doi: 10.20969/VSKM.2016.9(2).25-29
10. Басов А.А. Эпидемический процесс коклюша на современном этапе: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М.; 2016. [Basov AA. *Epidemicheskii protsess koklyusha na sovremennom etape*. [abstract of dissertation]. Moscow; 2016. (In Russ).]
11. Forsyth KD, von Konig C-HW, Tan T, et al. Prevention of pertussis: Recommendations derived from the second Global Pertussis Initiative roundtable meeting. *Vaccine*. 2007;25(14):2634–2642. doi: 10.1016/j.vaccine.2006.12.017.
12. Forsyth KD, Campins-Marti M, Caro J, et al. New pertussis vaccination strategies beyond infancy: recommendations by the global pertussis initiative. *Clin Infect Dis*. 2004;39(12):1802–1809. doi: 10.1086/426020
13. Guiso N, Liese J, Plotkin S. The Global Pertussis Initiative: meeting report from the fourth regional roundtable meeting, France, April 14–15, 2010. *Hum Vaccin*. 2011;7(4):481–488. doi: 10.4161/hv.7.4.14528
14. Zepp F, Heining U, Mertsola J, et al. Rationale for pertussis booster vaccination throughout life in Europe. *Lancet Infect Dis*. 2011;11(7):557–570. doi: 10.1016/S1473-3099(11)70007-X
15. Pertussis vaccines: WHO position paper — August 2015. *Weekly epidemiological record*. 2015;90(35):433–460.
16. Таточенко В.К. Коклюш — недоуправляемая инфекция // *Вопросы современной педиатрии*. — 2014. — Т. 13. — № 2. — С. 78–82. [Tatochenko VK. Pertussis — Infection not under Complete Control. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2014; 13(2):78–82. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v13i2.975
17. Тимофеева Т.В., Гоге Э.Г., Фатина Н.М. Особенности поствакцинального иммунитета к коклюшу у детского населения г. Липецка, новые возможности управления инфекцией // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. — 2019. — Т. 18. — № 3. — С. 60–64. [Timofeeva TV, Googe EG, Fatina NM. Post-vaccination immunity to pertussis in children of lipetsk, new management capabilities to infection. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2019;18(3):60–64. (In Russ).] doi: 10.31631/2073-3046-2019-18-3-60-64
18. Басов А.А., Цвиркун О.В., Герасимова А.Г. и др. Состояние специфического иммунитета к коклюшу в разных возрастных группах детей // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. — 2015. — Т. 14. — № 3. — С. 84–88. [Basov AA, Tsvirkun OV, Gerasimova AG, et al. Condition of specific immunity to pertussis in different age groups of children. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2015;14(3):84–88. (In Russ).] doi: 10.31631/2073-3046-2015-14-3-84-88
19. Курова Н.Н., Ценева Г.Я., Жебрун А.Б. Противокклюшный иммунитет у детей в городах Северо-Западного федерального округа с разной численностью населения // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. — 2013. — № 4. — С. 33–37. [Kurova NN, Tseneva GYa, Zhebrun AB. Anti-pertussis immunity in children in the cities of northwestern federal district with various population. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii = Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2013;(4):33–37. (In Russ).]
20. Hafler JP, Pohl-Koppe A. The cellular immune response to *Bordetella pertussis* in two children with whooping cough. *Eur J Med Res*. 1998;3(11):523–526.
21. Попова О.П. Коклюш у детей: клинико-иммунологические аспекты, диагностика и лечение: автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М.; 2014. — 45 с. [Popova OP. *Koklyush u detei: kliniko-immunologicheskie aspekty, diagnostika i lechenie*. [abstract of dissertation]. Moscow; 2014. 45 p. (In Russ).]
22. Курова Н, Тимофеева ЕВ, Гуисо Н, Мачина Д. А cross-sectional study of *Bordetella pertussis* seroprevalence and estimated duration of vaccine protection against pertussis in St. Petersburg, Russia. *Vaccine*. 2018;36(52):7936–7942. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.11.007

А.А. Бебенина¹, М.А. Чундокова², А.Н. Смирнов², М.А. Голованёв¹, А.А. Докшукина³¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация² Детская городская клиническая больница им. Н.Ф. Филатова, Москва, Российская Федерация³ Научный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова, Москва, Российская Федерация

KID-синдром, осложненный множественными абсцессами кожи теменной области: клинический случай

Контактная информация:

Бебенина Анастасия Александровна, ординатор 2-го года обучения кафедры детской хирургии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1, e-mail: anastasia.bebenina@yandex.ru

Статья поступила: 22.12.2020, принята к печати: 24.02.2021

Обоснование. KID-синдром (кератит-ихтиоз-глухота, *keratitis-ichthyosis-deafness*) — это орфанное генетическое мультисистемное заболевание с аутосомно-рецессивным и доминантным типами наследования, которое манифестирует в неонатальном периоде. Основной триадой симптомов служат кожные изменения, заболевания органов зрения и патология органов слуха. **Описание клинического случая.** Девочка В., 17 лет, с диагнозом «KID-синдром» обратилась с жалобами на болезненные инфильтраты в теменной области. Проведено вскрытие множественных абсцессов. Во время ежедневных перевязок удаляли гиперкератотические корки, нежизнеспособные участки кожи иссекали, полости абсцессов промывали раствором антисептика. Гноевидное отделяемое из ран сохранялось на протяжении 7 сут. **Заключение.** Патогенетическое лечение пациентов с KID-синдромом не разработано. Важным элементом ведения таких больных остается профилактика вторичных хирургических инфекций. При инфицировании кожи эффективны местный уход за ранами, симптоматическая и антибактериальная терапия.

Ключевые слова: KID-синдром, вторичная инфекция, дети, клинический случай, абсцесс

Для цитирования: Бебенина А.А., Чундокова М.А., Смирнов А.Н., Голованёв М.А., Докшукина А.А. KID-синдром, осложненный множественными абсцессами кожи теменной области: клинический случай. *Вопросы современной педиатрии.* 2021;20(1):67–71. doi: 10.15690/vsp.v20i1.2240

ОБОСНОВАНИЕ

KID-синдром (кератит-ихтиоз-глухота, *keratitis-ichthyosis-deafness*) — это орфанное генетическое мультисистемное заболевание с аутосомно-рецессив-

ным и доминантным типами наследования, которое манифестирует в неонатальном периоде [1–3]. При аутосомно-рецессивном типе наследования заболевание вызвано гомозиготной или компаунд-гетеро-

Anastasia A. Bebenina¹, Madina A. Chundokova², Alexey N. Smirnov², Maxim A. Golovanev¹, Alina A. Dokshukina³¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation² Children's City Clinical Hospital n.a. N.F. Filatov, Moscow, Russian Federation³ National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology n.a. Academician V.I. Kulakov, Moscow, Russian Federation

KID Syndrome Complicated by Multiple Abscesses of the Parietal Region Skin: Clinical Case

Background. KID syndrome (*keratitis-ichthyosis-deafness*) is an orphan genetic multisystem disease with autosomal recessive and dominant types of inheritance, it manifests in the neonatal period. The leading triad of symptoms is: skin lesions, ophthalmological diseases and hearing organ pathology. **Clinical Case Description.** Girl V., 17 years old, with KID syndrome applied to the hospital complaining on painful infiltrates of the parietal region. Multiple abscesses were lanced. Hyperkeratotic crusts were removed, unviable skin regions were excised, and abscesses' cavities were washed with antiseptic solution during daily dressings. Purulent discharge from wounds has been maintaining for 7 days. **Conclusion.** Where is no pathogenetic treatment for KID syndrome yet. Prevention of secondary surgical infections remains the crucial aspect in the management of such patients. Local wound treatment, symptomatic and antibacterial therapy are effective in case of skin infection.

Key words: KID syndrome, secondary infection, children, clinical case, abscess

For citation: Bebenina Anastasia A., Chundokova Madina A., Smirnov Alexey N., Golovanev Maxim A., Dokshukina Alina A. KID Syndrome Complicated by Multiple Abscesses of the Parietal Region Skin: Clinical Case. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics.* 2021;20(1):67–71. doi: 10.15690/vsp.v20i1.2240

зиготной мутацией в гене *AP1B1* на хромосоме 22q12, при доминантном типе — гетерозиготной мутацией в гене коннексина 26 (*GJB2*) на хромосоме 13q12 [4]. Коннексин 26 — структурный белок, который образует щелевые контакты, соединяющие соседние клетки и позволяющие им обмениваться небольшими молекулами и ионами. Нарушение этой связи и, соответственно, межклеточного обмена может влиять на коммуникацию клеток кожи и нервной ткани [1–3].

Впервые KID-синдром был описан G. Burns в 1915 г., а аббревиатура KID была введена S. Skinner и соавт. в 1981 г. [5]. В мире описано около 100 случаев данного заболевания [4]. Клиническая картина KID-синдрома представлена триадой симптомов:

- кожные изменения (гиперкератоз, эктодермальная дисплазия, склонность к вторичным инфекциям различной этиологии); типичная локализация — ладонная поверхность кистей, подошвы стоп, кожа головы;
- заболевания органов зрения (васкуляризирующий кератит, помутнение роговицы, сухость глаз, блефарит, конъюнктивит, светобоязнь);
- патология органов слуха (сенсоневральная тугоухость, нарушение звукопроведения вследствие наружного или среднего отита) [5–7].

В числе других особенностей KID-синдрома описаны редкие волосы или алопеция, отсутствие ногтевых пластинок или их необычная форма, аномальное строение или форма зубов, сниженное потоотделение [1, 7, 8].

Считается, что пациенты с KID-синдромом подвержены высокому риску развития плоскоклеточного рака кожи, языка и слизистой оболочки щек (в 12% случаев) в детском возрасте [7]. Описаны случаи плоскоклеточной неоплазии роговицы [1]. Опасным осложнением KID-синдрома является и вторичная инфекция, развитию которой способствует нарушение барьерной функции кожи [6, 9]. При чрезмерном ороговении клеточного эпителия (гиперкератоз) происходит закупорка отверстий потовых и сальных желез [10], что в случае инфицирования ведет к развитию гнойно-воспалительных процессов.

Специфического лечения KID-синдрома на данный момент не существует. Вся терапия является симптоматической и направлена на профилактику и лечение осложнений. Лечение кожных поражений в основном консервативное, включающее смягчающие средства и кератолитики. Для лечения ихтиоза применяют препараты ароматических ретиноидов. В связи с ихтиозом создается высокий риск инфицирования кожи, что делает лечение таких ран более сложным [8, 11]. Описаны варианты лечения вторичной инфекции с использованием гидрохирургической методики, поддерживающей антибактериальной и противогрибковой терапии, повязок с серебром, крема с экстрактом горечавки фиолетовой [9]. В ряде источников упоминается бальнеотерапия, механизм действия которой связан со стимуляцией проницаемости кожи, ускорением прохождения минеральных веществ и кератолиза [10]. Отмечено, что данная методика имеет хорошие результаты [11]. В литературе описаны редкие случаи хирургического лечения осложнений кожных проявле-

ний, в основном при плоскоклеточном раке кожи [9]. Единичные сообщения посвящены лечению гнойных процессов в области промежности [8]. Воспалительный процесс в области головы и его лечение у больных с KID-синдромом в литературе не описаны. Ниже представлены результаты наблюдения множественного гнойного поражения покровов головы у девочки с KID-синдромом.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

Девочка В., 17 лет, с диагнозом «KID-синдром», обратилась в отделение гнойной и неотложной хирургии с жалобами на болезненные инфильтраты в теменной области. За месяц до поступления у ребенка появилось единичное болезненное и гиперемированное уплотнение 2×2 см в теменной области, в связи с чем проводилось консервативное лечение (повязки с препаратом на основе хлорамфеникола + метилурацил). Положительный эффект от лечения не отмечен. В течение недели появились множественные инфильтраты, постепенно сливающиеся между собой, болезненные при пальпации. За двое суток до поступления присоединилась лихорадка до 38 °С.

Из анамнеза известно, что ребенок от второй беременности (без осложнений), вторых родов, доношенный. В период новорожденности отмечались пластинчатое шелушение кожи, сухость, утолщение кожи в области голеней, шеи, лица, локтевых и подколенных складок. С течением времени появились чешуйки желтовато-коричневого, почти черного цвета, в основном в области головы. С 2-месячного возраста наблюдается у ЛОР-врача по поводу сенсоневральной тугоухости, у офтальмолога — по поводу кератита и светобоязни. Диагноз «KID-синдром» установлен на первом году жизни.

Физикальная диагностика

При осмотре ребенок лихорадил (температура тела до 37,8 °С), кожный покров сухой, с явлениями фолликулярного кератоза (рис. 1). Рост бровей и ресниц отсутствовал. Склеры инъецированы. В области разгибательных поверхностей локтевых, коленных суставов, области ягодичной складки кожа утолщена, гиперпигментирована (см. рис. 1) Ребенок пользуется слуховым аппаратом. Местный статус: у девочки имеются признаки тотальной алопеции. Кожа теменной области с множественными желто-коричневыми корками и чешуйчатыми наложениями, при пальпации обнаружено несколько инфильтратов, болезненных и отечных, некоторые из них с флуктуацией.

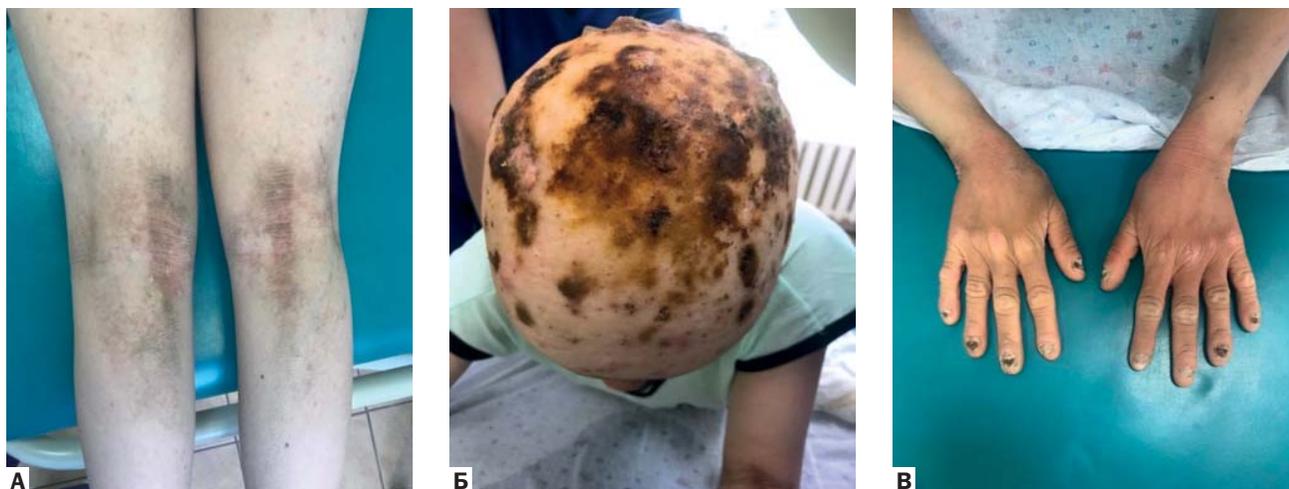
Лабораторные исследования

При поступлении в клиническом анализе крови число лейкоцитов $10,2 \times 10^9$ /л. Анализ мочи и биохимический анализ крови без патологических изменений.

Предварительный диагноз

KID-синдром, множественные абсцессы кожи теменной области.

Рис. 1. Девочка В., 17 лет, с KID-синдромом при поступлении в стационар
Fig. 1. Girl V., 17 years old, KID syndrome, at admission



Примечание. А — гиперкератоз подколенных ямок, Б — вид волосистой части головы (множественные абсцессы), В — онихомикоз верхних конечностей.

Источник: Бебенина А.А. и соавт., 2021.

Note. А — hyperkeratosis of popliteal region, Б — hairy part of the head (multiple abscesses), В — onychomycosis of upper limbs.

Source: Bebenina A.A. et al., 2021.

Рис. 2. Девочка В., 17 лет, с KID-синдромом. Состояние после операции

Fig. 2. Girl V., 17 years old, KID syndrome. Post surgery status



Примечание. Вскрытые абсцесса в области волосистой части головы без гнойного содержимого. А — вид сзади, Б — вид сбоку.

Источник: Бебенина А.А. и соавт., 2021.

Note. Opened abscess on the hairy part of the head without purulent discharge. А — back view, Б — side view.

Source: Bebenina A.A. et al., 2021.

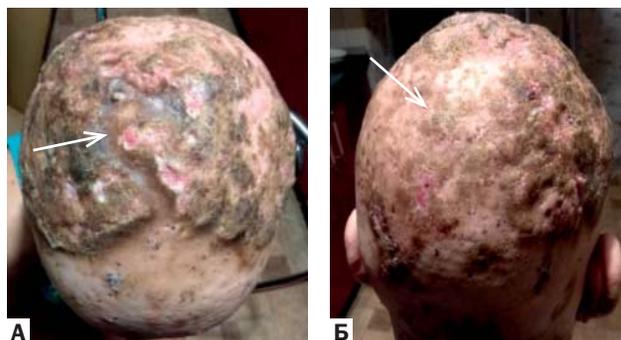
Динамика и исходы

Под аппаратно-масочным наркозом проведено вскрытие множественных абсцессов, в каждом из которых находилось от 3 до 15 мл гнойного содержимого. По результатам микробиологического исследования зафиксирован рост *Staphylococcus epidermidis*. Раны не дренировались.

В послеоперационном периоде ребенок получал антибактериальную (цефазолин 1 г × 3 раза в сутки, в/в), антигистаминную терапию (хлоропирамин 1,0 × 2 раза в сутки, в/в), местное лечение — повязки с серебром, физиотерапевтическое лечение (УВЧ). Во время ежедневных перевязок ложкой Фолькмана удаляли элементы кератоза, нежизнеспособные участки кожи иссекали,

Рис. 3. Девочка В., 17 лет, с KID-синдромом. Состояние при выписке

Fig. 3. Girl V., 17 years old, KID syndrome. Patient discharge status



Примечание. Массивные наложения желто-коричневых корок без признаков воспаления. А — вид сверху, Б — вид сзади.

Источник: Бебенина А.А. и соавт., 2021.

Note. Massive depositions of yellow-brown crusts with no signs of inflammation. А — plan view, Б — back view.

Source: Bebenina A.A. et al., 2021.

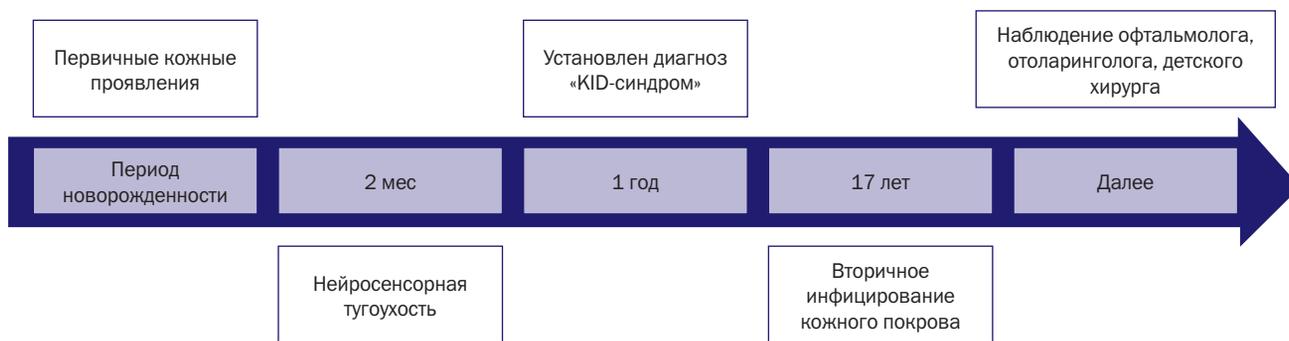
полости абсцессов промывали раствором антисептика (хлоргексидин 0,05%). Гноевидное отделяемое из ран сохранялось в течение 7 сут, болезненность при пальпации исчезла на 2–3-и сут, новых очагов воспаления не отмечено (рис. 2).

На 12-е сут ребенок выписан домой в удовлетворительном состоянии (рис. 3).

Прогноз

Прогноз условно благоприятный. KID-синдром ассоциирован с высоким риском развития плоскоклеточной карциномы и инфекционных осложнений бактериальной, вирусной и/или грибковой этиологии. Из-за сенсоневральной глухоты при отсутствии или недоста-

Рис. 4. Девочка В., 17 лет, с KID-синдромом. Хронология течения болезни, ключевые события и прогноз
Fig. 4. Girl V., 17 years old, KID syndrome. Disease course, key events and prognosis



точности мероприятий по слухоречевой реабилитации (слухопротезирование, кохлеарная имплантация) происходит задержка речевого развития. Васкуляризация роговицы, двусторонняя, но асимметричная, встречается очень часто (более 80% случаев) [6]. Часто наблюдаются повторяющиеся эрозии роговицы, лейкомы роговицы, мейбомит и тяжелый синдром сухого глаза [6].

Временная шкала

Хронология течения болезни, ключевые события и прогноз для пациента представлены на рис. 4.

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленный клинический случай — яркий пример развития инфекционных осложнений у ребенка с KID-синдромом, основным признаком которого является чрезмерное ороговение клеточного эпителия (гиперкератоз), вследствие чего происходит закупорка отверстий потовых и сальных желез [12]. На коже клеточный апоптоз приводит к гипергрануляции и гиперкератозу, которые в основном поражают кожу головы. Эритематозные, не шелушащиеся бородавчатые бляшки обычно располагаются на лбу, щеках, периоральной области, локтях, коленях и волосистой части головы [6, 8, 10].

KID-синдром ассоциирован с высоким риском развития плоскоклеточной карциномы [6, 10], бактериальных, вирусных и грибковых инфекций [12]. Именно с таким осложнением, как гнойное воспаление, девочка поступила в отделение гнойной и неотложной хирургии. Лечение проведено в соответствии с принципами терапии гнойной хирургической инфекции. Хирургическая тактика — вскрытие и дренирование абсцессов — обоснованна, поскольку они могут быть осложнены прорывом гноя в прилежащие ткани, формированием глубоких флегмон головы, в т.ч. подшлемных, что приводит к распространению гнойного процесса на лицо и шею, риску возникновения тромбоза кавернозных синусов и сепсису [13]. Должно проводиться микробиологическое исследование гнойного содержимого для подбора антибактериальной терапии. Для местного лечения рекомендуют вскрытие и дренирование абсцессов, удаление кератиновых наслоений, использование серебросодержащих повязок с антибактериальными свойствами из полиамидной сетки [3].

В хирургической практике пациенты с KID-синдромом встречаются редко. Такие больные требуют особого подхода к терапии вторичной инфекции. На наш взгляд, лечение пациентов с KID-синдромом должно быть нацелено на предупреждение развития вторичных хирургических, офтальмологических и отоларингологических осложнений. При вторичном инфицировании кожного покрова хороший результат дает только комплексный подход, включающий местный уход за ранами, симптоматическую и антибактериальную терапию [11]. Назначение ароматических ретиноидов (ацитретин) в течение нескольких месяцев уменьшает выраженность признаков ихтиоза [11], способствует восстановлению барьерных свойств кожи [11].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В статье описано развитие множественных абсцессов волосистой части головы у пациента с KID-синдромом. Уникальность наблюдения заключается в редкости данной патологии и отсутствии описания подобного осложнения в литературе. Гиперкератоз и эктодермальная дисплазия, характерные для KID-синдрома, обусловили длительность и особенности лечения (повязки с серебром, физиотерапия) в связи с выраженной гипергрануляцией у пациента.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

Согласия родителей пациента на публикацию фотографий не получали. Представленные в настоящей статье сведения обезличены, идентифицирующая информация удалена.

INFORMED CONSENT

We did not receive patient's parents consent on photos publication. All the data in this article was depersonalized, all the identifying information was deleted.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

CONFLICT OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

А.А. Бебенина

<https://orcid.org/0000-0002-8390-822X>

М.А. Чундокова

<https://orcid.org/0000-0001-5562-8397>

М.А. Голованёв

<https://orcid.org/0000-0002-5512-9894>

А.А. Докшукина

<https://orcid.org/0000-0002-4424-0271>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Ляшенко Н.В., Колясева Н.А. KID-синдром: эритродермия врожденная ихтиозиформная с глухотой и кератитом // *Здоровье, демография, экология финно-угорских народов*. — 2016. — № 4. — С. 39–41. [Lyashenko NV, Kolyaseva NA. KID syndrome: congenital ichthyosiform erythroderma with deafness and keratitis. *Health, Demography, Ecology of Finno-Ugric People*. 2016;(4):39–41. (In Russ).]
2. Маркова Т.Г., Бражкина Н.Б., Блинец Е.В. и др. Диагностика синдрома кератита-ихтиоза-глухоты (КИД-синдром) // *Вестник оториноларингологии*. — 2012. — № 3. — С. 58–61. [Markova TG, Brazhkina NB, Bliznets EA, et al. Diagnostics of keratitis-ichthyosis-deafness syndrome (KID-syndrome). *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2012;(3):58–61. (In Russ).]
3. Gonzalez ME, Tloughan BE, Price HN, et al. Keratitis-ichthyosis-deafness (KID) syndrome. *Dermatol Online J*. 15;(8):11.
4. Dey VK, Saxena A, Parikh S. KID Syndrome: A Rare Genodermatosis. *Indian Dermatol Online J*. 2020;11(1):116–118. doi: 10.4103/idoj.IDOJ_87_19
5. Клименко В.А., Здыбская Е.П., Сиренко Т.В. и др. Клиническое наблюдение ребенка с КИД (кератид-ихтиоз-глухота) синдромом // *Здоровье ребенка*. — 2015. — Т. 6. — № 66. — С. 129–132. [Klymenko VA, Zdybska OP, Sirenko TV, et al. Clinical observation of a child with KID (keratitis-ichthyosis-deafness) syndrome. *Child's Health*. 2015;6(66):129–132. (In Russ).]
6. Abdollahi A, Hallaji, Esmaili N, et al. KID syndrome. *Dermatol Online J*. 2007;13(4):11.
7. Coggshall K, Farsani T, Ruben B, et al. Keratitis, ichthyosis, and deafness (KID) syndrome: a review of infectious and neoplastic complications. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69(1):127–134. doi: 10.1016/j.jaad.2012.12.965
8. Jovanović D, Paravina M, Stanojević M, et al. Keratitis, ichthyosis and deafness (KID) syndrome: case study. *Acta Med Median*. 1998;5:67–72.
9. Stepanović M, Paravina M, Janković, Janjić Spasić D. Keratitis, Ichthyosis and Deafness (KID) Syndrome — a Case Report. *Serbian J Dermatol Venereol*. 2013;5(1):22–30. doi: 10.2478/sjdv-2013-0003
10. Alli N, Gungor E. Keratitis, ichthyosis and deafness (KID) syndrome. *Int J Dermatol*. 1997;36:37–40.
11. Kapila A, De Baerdemaeker R, Bakal F, et al. A Rare Case of KID Syndrome: The Use of Hydrosurgery and Strategies for Antiseptic Wound Care. *Adv Skin Wound Care*. 2019;32(10):1–6. doi: 10.1097/01.ASW.0000580480.86585.3a
12. Мурашкин Н.Н., Амбарчян Э.Т., Епишев Р.В., Материкин А.И. Барьерные свойства кожи в норме и патологии // *Педиатрия. Журнал им. Г.М. Сперанского*. — 2015. Т. 94. — № 6. — С. 165–169. [Murashkin NN, Ambarchyan ET, Epishev RV, Materikin AI. Skin barrier properties in norm and pathology. *Pediatria n.a. G.N. Speransky*. 2015;94(6):165–169. (In Russ).]
13. Гостищев В.К. *Общая хирургия: учебник*. — 4-е изд., перераб. и доп. — М.: ГЭОТАР-медиа; 2010. — 848 с. [Gostishchev V.K. *Obshchaya khirurgiya: Textbook*. — 4th ed. upd. and rev. Moscow: GEOTAR-media; 2010. 848 p. (In Russ).]

Н.Д. Вашакмадзе^{1, 2}, Н.В. Журкова², Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2}, Н.В. Федорова², М.А. Бабайкина²¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация² НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, Москва, Российская Федерация

Ненейропатическая форма мукополисахаридоза II типа: клинические случаи

Контактная информация:

Вашакмадзе Нато Джумберовна, доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, заведующая отделом орфанных болезней и инвалидизирующих заболеваний НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН

Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1, тел.: +7 (499) 137-01-97, e-mail: nato-nato@yandex.ru

Статья поступила: 14.01.2021, принята к печати: 24.02.2021

Обоснование. Мукополисахаридоз (МПС) II типа — X-сцепленное наследственное заболевание из группы лизосомных болезней накопления, при котором снижение/отсутствие активности фермента идуронат-2-сульфатазы приводит к нарушению распада гликозаминогликанов (ГАГ). Накопление ГАГ в лизосомах ведет к нарушению функции различных тканей и органов. Различают нейропатическую (тяжелую) и ненейропатическую (относительно легкую) формы заболевания. Диагностика ненейропатической формы МПС II в раннем возрасте является сложной задачей, поскольку заболевание медленно прогрессирует, а ранние симптомы малозаметны. **Описание клинических случаев.** В статье приведено описание трех клинических случаев ненейропатической формы МПС II. У больных отмечены негрубые изменения черт лица по типу гарголизма, гепатомегалия, грыжи, рецидивирующие отиты, невоспалительные контрактуры суставов, поражение клапанов сердца. Рост детей соответствовал возрасту или был чуть ниже референсных значений. Описываемую форму МПС II характеризовало отсутствие когнитивных нарушений. **Заключение.** Показана эффективность ферментозаместительной терапии: отмечено выраженное улучшение клинической симптоматики, замедление прогрессирования болезни и значительное улучшение качества жизни.

Ключевые слова: дети, лизосомные болезни накопления, мукополисахаридоз II типа, ненейропатическая форма, ферментозаместительная терапия, идурсульфаз

Для цитирования: Вашакмадзе Н.Д., Журкова Н.В., Намазова-Баранова Л.С., Федорова Н.В., Бабайкина М.А. Ненейропатическая форма мукополисахаридоза II типа: клинические случаи. *Вопросы современной педиатрии*. 2021; 20(1):72–80. doi: 10.15690/vsp.v20i1.2238

Nato D. Vashakmadze^{1, 2}, Natalia V. Zhurkova², Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 2}, Nina V. Fedorova², Marina A. Babaykina²¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation² Research Institute of Pediatrics and Children's Health in «Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences», Moscow, Russian Federation

Non-Neuropathic Form of Mucopolysaccharidosis Type II: Clinical Cases

Background. Mucopolysaccharidosis (MPS) type II is an X-linked hereditary disease from the lysosomal storage diseases group. The absence or malfunctioning of the iduronate-2-sulfatase enzyme leads to disruption in glycosaminoglycans (GAG) degradation. The GAG accumulation in lysosomes leads to dysfunction of various tissues and organs. There are neuropathic (severe) and non-neuropathic (relatively mild) forms of the disease. Early diagnostics of non-neuropathic form of MPS II is quite difficult due to slow disease progression and because early symptoms are hard to notice. **Clinical Cases Description.** This article describes three clinical cases of non-neuropathic form of MPS II. Patients had following symptoms: non-rough facial features changes (gargoylism), hepatomegaly, hernias, recurrent otitis, non-inflammatory joint contractures, and cardiac valves involvement. The children height conformed to the age or was little lower than reference values. The described form of MPS II is characterized with the absence of cognitive impairment. **Conclusion.** Enzyme replacement therapy efficacy has been shown via disease progression slowing down, significant improvement of clinical symptoms and quality of life.

Key words: children, lysosomal storage diseases, mucopolysaccharidosis type II, non-neuropathic form, enzyme replacement therapy, idursulfase

For citation: Vashakmadze Nato D., Zhurkova Natalia V., Namazova-Baranova Leyla S., Fedorova Nina V., Babaykina Marina A. Non-Neuropathic Form of Mucopolysaccharidosis Type II: Clinical Cases. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2021;20(1): 72–80. doi: 10.15690/vsp.v20i1.2238

ОБОСНОВАНИЕ

Мукополисахаридоз, тип II (МПС II, синдром Хантера) — редкое наследственное заболевание из группы лизосомных болезней накопления, обусловленное недостаточностью идуронат-2-сульфатазы. Дефицит фермента приводит к накоплению в лизосомах гликозаминогликанов (ГАГ) — гепарансульфата и дерматансульфата — с последующим нарушением функционирования и гибелью клеток [1]. Тип наследования — X-сцепленный (Xq28) рецессивный. МПС II является генетически гетерогенным заболеванием. И хотя генотип-фенотипических корреляций не описано, показано, что протяженные делеции и дубликации сайтов сплайсинга могут приводить к развитию тяжелой формы болезни [1].

Распространенность мукополисахаридозов составляет приблизительно 1:25 000 новорожденных [2], МПС II — по одним данным, 0,30–0,71 на 100 000 живых новорожденных [2], по другим — 0,38–1,09 на 100 000 живых новорожденных мальчиков [2, 3]. В европейских странах заболеваемость МПС I и МПС III выше, чем МПС II [4], а в Южной Корее и Японии случаи МПС II составляют более чем 50% всех случаев заболевания [3].

Клинические проявления МПС II разнообразны и затрагивают практически все органы и ткани. Болезнь манифестирует в первые годы жизни частыми респираторными инфекциями, отитами, бронхитами, грыжами. Далее происходит огрубление черт лица, формируется гурлероподобный фенотип. В более старшем возрасте возникают тугоухость, тугоподвижность суставов, контрактуры крупных и мелких суставов, развиваются недостаточность и/или стеноз митрального и аортального клапанов, кардиомиопатия, обструктивные заболевания дыхательных путей, гепатоспленомегалия [5, 6].

Различают нейропатическую (тяжелую) и ненейропатическую (относительно легкую, без поражения центральной нервной системы (ЦНС)) формы заболевания. По данным R. Froissart и соавт., ненейропатический фенотип имеет место у 40% пациентов с МПС II [7]. При нейропатической форме возраст начала заболевания — 1–3-й годы жизни. У пациентов наблюдают задержку психоречевого развития с последующим регрессом навыков, нарушение координации движений, изменяется поведение, дети становятся агрессивными. Далее поражение ЦНС прогрессирует, развиваются спастический тетрапарез, псевдобульбарные нарушения, судорожный синдром, компрессия шейного отдела спинного мозга. У части пациентов диагностируют гидроцефалию. Больные погибают на втором десятилетии жизни от осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы на фоне прогрессирующего поражения ЦНС [7, 8]. Клинические признаки при ненейропатической форме, как правило, манифестируют в более позднем возрасте (с 5 лет и старше). Характерно отсутствие прогрессирующего поражения ЦНС, серьезных когнитивных и поведенческих нарушений [8]. В связи с этим у пациентов, имеющих минимальные поведенческие и когнитивные нарушения, сначала верифицируют ненейропатическую форму заболевания, и лишь по мере прогрессирования заболевания становится ясным, что пациенты имеют тяжелую форму МПС II [9].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ

Клинический пример № 1

Мальчик А., 14 лет. При поступлении родители предъявляли жалобы на агрессивность в поведении ребенка.

Анамнез болезни

В возрасте 1,5 лет педиатром по месту жительства установлена гепатомегалия без нарушения самочувствия; в биохимическом анализе крови — без патологии. Рекомендовано динамическое наблюдение. Учитывая отягощенный семейный анамнез (МПС II у дяди мальчика по материнской линии), в возрасте ребенка 2 года 8 мес родители самостоятельно обратились для консультации к генетику. Помимо гепатомегалии, врач отметил частые отиты, риниты, снижение слуха, эмоциональную лабильность, своенравность и фенотипические особенности: широкую запавшую переносицу, легкий эпикант, полные губы, пупочную грыжу, большой живот, умеренную тугоподвижность в суставах концевых фаланг кистей рук. При лабораторном обследовании выявлено снижение активности идуронатсульфатазы (0,42 нмоль 4-MU/мг белка/4 ч; норма > 17), повышение экскреции ГАГ с мочой до 26 мг/ммоль креатинина (норма — до 13 мг/ммоль креатинина). Проведено молекулярно-генетическое обследование: в гене *IDS* обнаружен патогенный вариант *c.697A>G (p.Arg233Gly)* в гемизиготном состоянии. Мальчику установлен диагноз «Мукополисахаридоз II типа (болезнь Хантера)» (рис. 1).

Для комплексного обследования и инициации терапии в возрасте 4 лет 2 мес пациент был госпитализирован в федеральный клинический центр. При поступлении у мальчика отмечалась эмоциональная лабильность. Поведение адекватное. В быту и во времени ориентиро-

Рис. 1. Мальчик А. (клинический пример № 1), возраст 2 года 5 мес
Fig. 1. Boy A. (clinical case № 1), age of 2 years 5 months



Источник: Вашакмадзе Н.Д. и соавт., 2021.
Source: Vashakmadze N.D. et al., 2021.

ван. Сон спокойный. Интересы и навыки сформированы соответственно возрасту. Речь фразовая, словарный запас небольшой. Внимание неустойчивое. Интеллект — возрастная норма. По внутренним органам обращало на себя внимание увеличение печени на 2 см от края реберной дуги. Из-за частых респираторных заболеваний проконсультирован отоларингологом; диагностированы аденоиды 2-й степени, рецидивирующие отиты. По данным эхокардиографии (ЭхоКГ): миксоматоз створок митрального клапана, регургитация на митральном (1–2-й степени) и аортальном клапанах (1-й степени). По данным УЗИ органов брюшной полости: гепатоспленомегалия. Ночной кардиореспираторный мониторинг выявил синдром обструктивного апноэ сна легкой степени. По данным МРТ головного мозга и шейного отдела позвоночника: картина преимущественно перивентрикулярных очаговых изменений белого вещества больших полушарий, вероятнее всего, резидуального генеза; диффузные множественные расширенные периваскулярные пространства; шейный отдел позвоночника — нарушение статики в виде тенденции к кифозу на уровне C_3 – C_4 с умеренным сужением переднего дурального пространства. В остальном МРТ-картина без патологии. Начата ферментозаместительная терапия (ФЗТ) идурсульфазой в дозе 0,5 мг/кг массы тела еженедельно. Через 8 мес на фоне ФЗТ у ребенка нормализовались размеры печени и селезенки, контрактуры в кистях стали менее выраженными, возросла двигательная активность, смягчились черты лица, улучшилась речевая функция, а через 1 год при проведении ночного кардиореспираторного мониторинга не были обнаружены и дыхательные нарушения. Мальчик перестал болеть респираторными заболеваниями, отитами. Концентрация ГАГ в моче нормализовалась (9 мг/ммоль креатинина).

Рис. 2. Мальчик А. (клинический пример № 1), возраст 14 лет (через 10 лет после старта ФЗТ)

Fig. 2. Boy A. (clinical case № 1), age of 14 years



Источник: Вашакмадзе Н.Д. и соавт., 2021.
Source: Vashakmadze N.D. et al., 2021.

Анамнез жизни

Ребенок от 2-й беременности (1-я — медицинский аборт), протекавшей на фоне субклинического гипотиреоза, легкого токсикоза в I триместре, респираторной инфекции на 5-й и 18-й нед гестации. Первые оперативные роды проведены на 40-й нед ввиду слабости родовой деятельности, оценка по шкале APGAR — 5/6/7 баллов. Масса тела при рождении — 3452 г, длина — 50 см, окружность головы — 34 см, окружность груди — 33 см. Из-за синдрома дыхательных расстройств переведен на 2-й этап выхаживания, где проводили обследование и лечение на протяжении 2 нед. Мальчик выписан с диагнозом «Перинатальное поражение ЦНС гипоксически-травматического генеза, ранний восстановительный период. Церебральная ишемия 2-й степени, гипертензионный синдром, натальная травма шейного отдела позвоночника: верхний вялый парализ. Внутриутробная инфекция неуточненной этиологии».

После выписки мальчик развивался по возрасту. Наблюдался у невролога по поводу последствий перинатального поражения ЦНС.

Перенесенные заболевания: в раннем возрасте частые респираторные заболевания, отиты; ветряная оспа в возрасте 11 лет. Привит в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок.

В возрасте 13 лет — перелом ноги.

Физикальная диагностика

В возрасте 14 лет рост — 172 см, вес — 64 кг, индекс массы тела (ИМТ) — 22 кг/м². Состояние ребенка и самочувствие не страдают. Не лихорадит. Активен. Кожные покровы смуглые, чистые. Катаральных явлений нет. Умеренное ограничение подвижности в лучезапястных, плечевых и коленных суставах. Дыхание шумное. Носовое дыхание не затруднено. В легких дыхание везикулярное, проводится равномерно по всем полям, хрипов нет. Частота дыхания — 18/мин. Область сердца визуально не изменена. Границы относительной сердечной тупости в норме. Тоны сердца звучные, ритмичные, неинтенсивный диастолический шум на основании сердца. Артериальное давление (АД) на руках — 110/70 мм рт. ст., ЧСС — 70 уд/мин. Живот мягкий, безболезненный. Печень у края реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Физиологические отправления в норме (рис. 2).

Лабораторные исследования

Клинический анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи, коагулограмма без патологических изменений. Концентрация NT-proBNP находится в пределах референсных значений.

Инструментальное обследование

ЭКГ. ЧСС — 60–68 уд./мин. Интервалы $RR = 1,0$ – $0,88$; $P = 80$ мс, $PR (PQ) = 151$ мс, $QRS = 102$ мс, $QT = 388$ мс, $QTc = 397$. Нормальное положение электрической оси сердца (ЭОС). Легкая синусовая брадиаритмия. Неполная блокада правой ножки пучка Гиса. В ортостазе — синусовый ритм, увеличение ЧСС на 68% (избыточное), нарушение реполяризации миокарда желудочков.

Холтеровское мониторирование ЭКГ. В дневное время доминирует синусовый ритм, ЧСС в пределах возрастной нормы. В ночное время — незначительная синусовая брадикардия. Зарегистрированы 2 одиночные монорморфные желудочковые экстрасистолы и 5 одиночных суправентрикулярных экстрасистол. В период сна зарегистрировано 16 пауз ритма, максимальная продолжительностью — 1420 мс (норма — до 1300 мс) за счет аритмии на фоне миграции водителя ритма.

Суточное мониторирование АД. В дневное время выявлена лабильная систолическая и стабильная диастолическая артериальная гипотензия. В дневное время среднее систолическое АД (САД) в пределах нормы (113 мм рт. ст.), среднее диастолическое АД (ДАД) — снижено (63 мм рт. ст.). В ночное время средние САД и ДАД в норме (106/59 мм рт. ст.). В дневное время повышен индекс времени гипотензии САД и ДАД (38 и 56% соответственно), в ночное время повышен индекс времени гипертензии САД (20%). Максимальное повышение АД — до 138/63 мм рт. ст., минимальное снижение АД — до 90/44 мм рт. ст.

ЭхоКГ. Situs solitus. Створки аортального клапана утолщены, пролапс краевой зоны коронарной створки, недостаточность 2-й степени. Створки митрального клапана утолщены, недостаточность 1-й степени.

МРТ позвоночника. Левосторонний сколиоз грудного отдела позвоночника, левосторонний сколиоз поясничного отдела позвоночника, умеренно выраженная деформация тел позвонков шейного отдела.

УЗИ брюшной полости, почек. Без патологии.

Тест 6-минутной ходьбы. Прошел 471 м. Остановок и жалоб во время проведения теста не было. Адекватный прирост ЧСС, АД без изменений. Восстановление параметров быстрое.

Консультации специалистов (офтальмолог, отоларинголог, невропатолог): патологии не выявлено.

Клинический диагноз

Мукополисахаридоз II ненейропатического типа. Недостаточность аортального клапана 2-й степени. ФК по Ross — 0. Контрактуры в лучезапястных, плечевых и коленных суставах.

Динамика и исходы заболевания

На фоне длительного лечения идурсульфазой (препарат получает в течение 10 лет) отмечается выраженная положительная динамика: мальчик не отстает в физическом и интеллектуальном развитии, не болеет респираторными заболеваниями, нет гепатоспленомегалии, патология кардиоваскулярной системы не прогрессирует. Зарегистрировано умеренное ограничение объема движений в верхних и нижних конечностях. Посещает общеобразовательную школу, учится хорошо. В последние 4 года занимается футболом в спортивной секции.

Клинический пример № 2

Мальчик К., 5 лет 7 мес. Активных жалоб нет, поступил для плановой диспансеризации.

Анамнез болезни

Учитывая отягощенный семейный анамнез (МПС II у старшего брата и дяди по материнской линии), мальчик

в возрасте 3 мес был обследован с участием генетика на наличие наследственного заболевания. Обнаружено снижение активности идуронат-2-сульфатазы (0,32 нмоль 4-MU/мг белка/4 ч; норма > 17). По данным молекулярно-генетического исследования в гене *IDS* обнаружен патологический вариант с.697A>G (p.Arg233Gly) в гомозиготном состоянии. Установлен диагноз «Мукополисахаридоз II типа».

После постановки диагноза в возрасте 6 мес был госпитализирован для обследования и инициации ФЗТ. Масса тела при поступлении — 9,1 кг, длина — 70 см, окружность головы — 46 см. Голову удерживает, самостоятельно не садится. Легкое огрубление черт лица: макроцефалия, умеренно выраженные надбровные дуги. Видимые слизистые оболочки чистые. Зев, миндалины — розовые. Костная система: выраженных костных деформаций нет. Движения в суставах не ограничены, сохранены в полном объеме, безболезненные. Печень при пальпации мягкоэластической консистенции, + 1,5 см от края реберной дуги. По остальным органам — без особенностей. По данным УЗИ брюшной полости признаки умеренной гепатомегалии, диффузного паренхиматозного процесса в печени. При проведении ЭхоКГ установлено утолщение створок митрального клапана и регургитация 1-й степени. Проведено количественное исследование содержания ГАГ в моче — 18 мг/ммоль креатинина (норма — до 25 мг/ммоль креатинина).

Анамнез жизни

Ребенок от 5-й беременности (1-я — медицинский аборт, 2-я — мальчик, в настоящее время в возрасте 14 лет, болеет МПС II, 3-я и 4-я — «замершие» беременности), от 2-х родов. Беременность протекала на фоне предлежания плаценты, респираторной инфекции на 32-й нед гестации. Роды оперативные на 39-й нед (предыдущая беременность закончилась оперативными родами). Закричал сразу, масса тела при рождении — 3220 г, длина — 50 см, оценка по шкале APGAR — 8/9 баллов. Раннее развитие — голову держит с 1 мес, гулит с 1 мес, переворачивается с 6 мес, садится с 7 мес, ходит с 1 года жизни.

Перенесенные заболевания: ветряная оспа в 2 года.

Физикальная диагностика

Общее состояние при поступлении удовлетворительное. Температура тела — 36,5°C, АД на руках — 90/60 мм рт. ст., ЧСС — 90 уд/мин, длина тела — 110 см, масса — 18 кг, ИМТ — 15 кг/м².

Состояние ребенка удовлетворительное. Самочувствие не страдает. Активен. Позитивен. Не лихорадит. Кожные покровы чистые, бледно-розовые, умеренной влажности. Катаральных явлений нет. Носовое дыхание не затруднено. В легких дыхание пуэрильное, проводится равномерно по всем полям, хрипов нет. Область сердца визуально не изменена. Границы относительной сердечной тупости не расширены. Тоны сердца ритмичные, звучные, систолический шум с хордальным оттенком вдоль левого края грудины. Живот мягкий, доступен глубокой пальпации во всех отделах, безболезненный. Печень у края реберной дуги. Физиологические отправления в норме. Когнитивные функции сохранены в полном объеме.

Лабораторные исследования

Клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, коагулограмма — без патологических изменений. Содержание NT-proBNP в пределах референсных значений.

Инструментальные исследования

ЭКГ. ЧСС — 60–100 уд/мин. Интервалы $RR = 1,00$ – $0,60$; $P = 80$ мс, $PR (PQ) = 116$ мс, $QRS = 80$ мс, $QT = 357$ мс, $QTc = 396$. Вертикальное положение ЭОС. Синусовая аритмия, умеренная брадикардия на фоне миграции водителя ритма из синусового узла в миокард правого предсердия. Неполная блокада правой ножки пучка Гиса. В ортостазе — регулярный синусовый ритм, увеличение ЧСС на 38%.

ЭхоКГ. *Situs solitus*. Створки митрального клапана незначительно утолщены, минимальная недостаточность. Остальные клапаны не изменены. Глобальная и регионарная систолические функции левого и правого желудочков сохранены. Насосная функция сердца не нарушена. Перегородки не изменены, интактны. Магистральные артерии не изменены.

УЗИ брюшной полости, почек. Патологии не обнаружено.

Тест 6-минутной ходьбы. Прошел 474 м. Часто во время теста переходил на бег (в начале), остановок и жалоб во время проведения теста не было. Прирост ЧСС — 50% (избыточный), прирост АД — адекватный. Восстановление параметров ЧСС и АД — быстрое (менее 2 мин).

Консультации специалистов. Осмотрен офтальмологом, невропатологом, отоларингологом. Патологии не выявлено.

Рис. 3. Мальчик А. (клинический пример № 3), возраст 9 мес
Fig. 3. Boy A. (clinical case № 3), age of 9 months



Источник: Вашакмадзе Н.Д. и соавт., 2021.
Source: Vashakmadze N.D. et al., 2021.

Клинический диагноз

Мукополисахаридоз II ненейропатического типа. Недостаточность митрального клапана 0–1-й степени. ФК по Ross — 0.

Динамика и исходы заболевания

Ранняя диагностика заболевания и своевременное (в 6-месячном возрасте) начатая терапия привели к хорошему результату. Мальчик практически здоров. Физическое и когнитивное развитие соответствует возрасту. Черты лица не изменены, по внутренним органам патологии нет. Посещает детское дошкольное учреждение общего профиля.

Клинический пример № 3

Мальчик А., 6 лет 4 мес. Предъявляет жалобы на утомляемость при физической нагрузке, ограничение движений в суставах, рассеянное внимание, снижение памяти.

Анамнез болезни

В возрасте 9 мес при плановом осмотре невролог заподозрил задержку моторного развития. Мальчик не садился, и со слов мамы отмечался «хруст» в суставах. В возрасте 1 года 1 мес ребенок был госпитализирован в специализированное неврологическое отделение для реабилитации. При поступлении в клинику обратили на себя внимание мягкие гарголоидные черты лица, тугоподвижность в суставах кистей рук и коленных суставах, мальчик не ходил самостоятельно. При инструментальном обследовании обнаружены гепатоспленомегалия, увеличение размеров почек. Проконсультирован отоларингологом в связи с повторными отитами, диагностированы аденоиды 1-й степени и тугоухость. При проведении слуховых вызванных потенциалов у ребенка с обеих сторон определялись замедление проведения на стволовом уровне. Офтальмолог определил гиперметропический астигматизм. По данным ЭхоКГ — минимальная регургитация на митральном клапане и умеренная регургитация на трикуспидальном клапане. При проведении МРТ головного мозга и шейного отдела позвоночника выявлены минимальные сужения позвоночного канала на уровне краниовертебрального перехода и на уровне C_3 – C_4 . Заподозрен МПС. При лабораторном исследовании установлено снижение активности идуронат-2-сульфатазы ($0,38$ нмоль 4-MU/мг белка/4 ч; норма > 17). При молекулярно-генетическом исследовании в гене *IDS* выявлена ранее описанная патогенная нуклеотидная замена $c.253G>A$ ($p.Ala85Thr$) в гемизиготном состоянии. Ребенку поставлен диагноз «Мукополисахаридоз, тип II» (рис. 3).

В возрасте 1 года 6 мес (через 5 мес после установления диагноза) по жизненным показаниям назначена терапия препаратом идурсульфазы в дозе $0,5$ мг/кг. Переносимость препарата хорошая (рис. 4).

Анамнез жизни

Известно, что ребенок от 2-й беременности (от 1-й беременности мальчик в возрасте 15 лет — здоров), протекавшей на фоне угрозы прерывания, респираторной инфекции во II триместре, от 2-х преждевременных самостоятельных родов на 35–36-й нед гестации. При рождении масса тела — 2550 г, длина — 51 см. Оценка

Рис. 4. Мальчик А. (клинический пример № 3), возраст 1 год 6 мес (первое введение идурсульфазы)

Fig. 4. Boy A. (clinical case № 3), age of 1 year 6 months (first idursulfase administration)



Источник: Вашакмадзе Н.Д. и соавт., 2021.
Source: Vashakmadze N.D. et al., 2021.

по шкале APGAR — 7/8 баллов. После рождения состояние ухудшилось за счет внутриутробной пневмонии, находился на ИВЛ в течение 23 сут, затем переведен на 2-й этап выхаживания, где наблюдался до 1,5-месячного возраста. Раннее моторное развитие: голову держит с 3 мес, сидит с 9 мес, начал ходить с 1 года 3 мес. Речевое развитие: в 1 год словарный запас — 5–8 слов, с 1,5 лет перестал разговаривать, затем восстановление и развитие речи с возраста 3 лет (через 1,5 года после инициации ФЗТ). Наследственность по болезням накопления не отягощена.

Перенесенные заболевания: частые респираторные инфекции, рецидивирующие отиты в раннем возрасте, бронхит, микоплазменная пневмония. Вакцинация проводится в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок.

Аллергологический анамнез: инсектная аллергия.

Физикальная диагностика

При поступлении в стационар в возрасте 6 лет 4 мес: температура тела — 36,6°C, рост — 124 см, вес — 24 кг.

Кожные покровы бледно-розовые, умеренной влажности, сыпи нет. Слизистые оболочки розовые, чистые, влажные. Зев не гиперемирован, миндалины не увеличены, без наложений. Подкожно-жировой слой развит умеренно, распределен равномерно. Умеренное ограничение движений в плечевых, локтевых, коленных суставах,

мышечный тонус повышен в верхних и нижних конечностях, деформация грудной клетки. Мягкие гарголидные черты лица. Дыхание через нос свободное, частота дыхания — 20/мин. Обе половины грудной клетки равномерно участвуют в акте дыхания. Перкуторный звук над легочными полями ясный легочный. Аускультативно в легких дыхание везикулярное, проводится симметрично по всем полям, хрипы не выслушиваются. Область сердца не изменена. Границы относительной сердечной тупости находятся в пределах возрастной нормы. Тоны сердца звучные, ритмичные, выслушивается систолический шум на верхушке, не иррадирует, несколько ослабевает в положении стоя. ЧСС — 60 уд/мин, АД на руках — 100/60 мм рт. ст. Аппетит хороший. Стул не нарушен. Язык влажный. Живот при пальпации мягкий, безболезненный, доступен глубокой пальпации во всех отделах. Печень и селезенка не увеличены. Мочеполовая система развита по мужскому типу. Мочеиспускание свободное. Физиологические отправления контролирует. Сознание ясное, на осмотр реагирует адекватно, контактен (рис. 5).

Рис. 5. Мальчик А. (клинический пример № 3), возраст 6 лет (через 4,5 года после начала ферментозаместительной терапии)

Fig. 5. Boy A. (clinical case № 3), age of 6 years (4,5 years after enzyme replacement therapy initiation)



Источник: Вашакмадзе Н.Д. и соавт., 2021.
Source: Vashakmadze N.D. et al., 2021.

Инструментальные исследования

Рентгенограмма органов грудной клетки, кардиоторакальный индекс = 0,46.

ЭКГ. ЧСС — 57–72 уд/мин, ритм синусовый, эпизоды выраженной брадикардии, неполная блокада правой ножки пучка Гиса.

ЭхоКГ. Минимальное краевое уплотнение створок аортального клапана.

Холтеровское мониторирование ЭКГ. Ритм синусовый с эпизодами миграции водителя ритма, ночью — брадикардия, зарегистрировано 5 пауз ритма, превышающих возрастную норму (максимальная — 1362 мс).

УЗИ органов брюшной полости. Признаки диффузных изменений паренхимы печени и поджелудочной железы.

Тест коротколатентных слуховых вызванных потенциалов (КСВП). С целью исключения сенсоневральной тугоухости ребенку были проведены регистрация КСВП — V пик регистрируется при интенсивности стимула 60 дБ нПС (децибел относительно нормального порога слышимости) с обеих сторон, регистрация ASSR (стационарные слуховые потенциалы) — пороги звуковосприятия соответствуют тугоухости 2-й степени. Установлен диагноз «Нейросенсорная потеря слуха двусторонняя». Рекомендованы бинауральное слухопротезирование цифровыми многоканальными мощными слуховыми аппаратами, изготовление ушных вкладышей, консультация сурдопедагога или речевая аудиометрия для оценки адекватности настройки слуховых аппаратов и контроль остроты слуха 1 раз в 6 мес.

МРТ головного мозга и шейного отдела позвоночника. МР-картина умеренной перивентрикулярной лейкопатии, гипоплазия червя мозжечка, расширение большой цистерны, киста эпифиза. Признаки смещения С₂–С₄ кзади с формированием шейного кифоза.

Консультация офтальмолога. ОУ гиперметропия слабой степени анизометропическая, гиперметропический астигматизм.

В связи жалобами на рассеянное внимание и снижение памяти рекомендованы занятия с дефектологом, нейропсихологом и выполнение рекомендаций сурдолога.

Клинический диагноз

Мукополисахаридоз II типа (синдром Хантера), ненейропатический тип. Миксоматоз створок аортального клапана. Нейросенсорная потеря слуха двусторонняя. ОУ гиперметропия слабой степени анизометропическая, гиперметропический астигматизм. Контрактура плечевых, локтевых, коленных суставов. Воронкообразная деформация грудной клетки.

Динамика и исходы заболевания

Первые клинические симптомы заболевания у мальчика появились в раннем возрасте. В дебюте заболевания, помимо задержки моторного развития, снижения слуха, тугоподвижности в суставах, наблюдали регресс когнитивных функций, за 1 мес до начала ФЗТ мальчик перестал разговаривать. Однако на фоне патогенетической терапии речевое развитие в настоящее время находится в пределах возрастной нормы.

ОБСУЖДЕНИЕ

Все описанные выше пациенты имеют ненейропатический тип МПС. Одно из первых исследований таких пациентов, опубликованное в 1982 г., принадлежит I.D. Young и P.S. Harper [10]. Клинические признаки мягкой формы МПС II были описаны у 31 пациента. Средний возраст на момент начала заболевания составил 4,3 года, на момент смерти — 21,7 года. У каждого пациента были зафиксированы большая голова и низкий рост. Пупочные и паховые грыжи были зарегистрированы в 95 и 61% случаев, патология кардиоваскулярной системы — самая частая причина летального исхода — в 91% случаев. В течение первых 15 лет жизни патология митрального или аортального клапанов была выявлена более чем у половины пациентов. Впоследствии состояние сердечно-сосудистой системы ухудшалось, присоединялось поражение миокарда, эндокарда и коронарных артерий. Также все пациенты страдали от частых инфекций верхних и нижних дыхательных путей. Особую опасность представляли обструкции средних дыхательных путей. Была отмечена высокая распространенность сенсоневральной глухоты [10]. Изменения соматического статуса и отсутствие когнитивных нарушений были аналогичны таковым у пациентов, описанных нами.

E.G. Shapiro и соавт. показали, что пациенты с ненейропатической формой МПС II имеют практически нормальные интеллектуальные способности и показатели памяти. Вместе с тем у них могут быть диагностированы проблемы с вниманием. В основном они связаны с тяжестью соматического состояния. Нарушения внимания, как правило, уменьшаются с возрастом, однако по мере взросления возникает чувство неполноценности и тревожность [9]. С такой же проблемой столкнулись родители и наших пациентов. Нарушению концентрации внимания способствовала и тугоухость, описанная в клиническом примере № 3. Следует отметить, что у пациентов с нормальным интеллектом могут отмечаться неврологические нарушения: карпальный туннельный синдром, компрессия спинного мозга. Наличие данной симптоматики может встречаться у пациентов как с ненейропатической, так и с нейропатической формами заболевания [11].

H.Y. Lin и соавт. провели масштабное исследование клинических характеристик и выживаемости больных с различными типами МПС в Тайване [12]. В период с 1985 по 2019 г. было зарегистрировано 175 пациентов с МПС, средний возраст постановки диагноза составил 3,9 года. Из них пациенты с МПС II составили 45%, средний возраст установления диагноза — 3,8 года. В результате исследования было показано, что выживаемость пациентов с нейропатической формой МПС II ниже, чем пациентов без когнитивных нарушений (13,1 и 18,2 года соответственно), что согласуется с ранее опубликованными данными [12–14]. Вместе с тем ожидаемая продолжительность жизни пациентов с МПС II увеличилась в период с 1985 по 2019 г. примерно на 13 лет, и это увеличение происходило постепенно, после внедрения в клиническую практику ФЗТ [12]. Все вышеописанное указывает на важность ранней диагностики заболевания, особенно в случаях ненейропатической формы МПС II.

P.P. Chakraborty и соавт. представили случай поздней диагностики ненейропатической формы МПС II типа. У 7-летнего мальчика, родившегося в неродственном браке, было зафиксировано нарушение походки. Родители ребенка обратились к врачу с жалобами ребенка на боль в тазобедренных суставах и прогрессирующее нарушение походки на протяжении последних 2 лет [15]. Раннее развитие мальчика было нормальным. При обследовании выявлен низкий рост (SDS = -2,3). Внимание врачей привлекли пупочная грыжа, пансистолический шум на митральном клапане и нарушение походки. У ребенка не выявлялись помутнение роговицы и органомегалия. При лабораторном обследовании в биохимическом анализе крови — без патологических изменений. По данным инструментальных исследований установлена умеренная митральная регургитация. При рентгенологическом исследовании диагностированы веслообразная деформация ребер, деформация тел позвонков, диспластичные вертлужные впадины, точечные пяточные кости. Энзимодиагностика выявила резкое снижение активности идуронат-2-сульфатазы. Ребенку был поставлен диагноз «Мукополисахаридоз, тип II». В 7-летнем возрасте когнитивный дефицит не выявлен.

ФЗТ при МПС II — это регулярное введение генно-инженерных ферментов с целью компенсации отсутствия в организме нормально функционирующей идуронат-2-сульфатазы [4]. К настоящему времени проведено большое число исследований по изучению эффективности ФЗТ при назначении в раннем возрасте. Так, например, ретроспективный анализ результатов лечения филиппинских пациентов ($n = 40$), включенных в реестр лизосомных болезней накопления с января 1999 по декабрь 2019 г., показал, что у пациентов, получавших ФЗТ с 2017 г. ($n = 8$; из них 4 пациента — с медленно прогрессирующим течением болезни), наблюдались увеличение роста-весовых показателей, уменьшение размеров печени и селезенки, улучшение подвижности суставов, стабилизация состояния сердечно-сосудистой и дыхательной системы [16]. Средний возраст на момент постановки диагноза составлял 6,9 года, а средний возраст начала ФЗТ — 14 лет [16]. Т. Окуята и соавт. провели клиническое исследование, в котором приняли участие 10 взрослых пациентов мужского пола с ненейропатической медленно прогрессирующей формой МПС II в возрасте от 21 до 53 лет [17]. Им проводили еженедельные внутривенные инфузии 0,5 мг/кг идурсульфазы на протяжении 12 мес. Уже в течение первых 3 мес лечения произошли быстрое снижение и нормализация экскреции ГАГ с мочой. Кроме того, отмечено уменьшение размеров печени и селезенки, которое сохранялось на всем протяжении исследования, улучшились показатели теста с 6-минутной ходьбой, форсированная жизненная емкость легких, индекс массы левого желудочка (-12,4%), увеличился объем движений в некоторых суставах — от 8,1 до 9,0 градусов. Фракция выброса и состояние клапанов сердца не изменились, но оставались стабильными. Идурсульфаза хорошо переносилась пациентами, инфузионные реакции (чаще всего кожные проявления, которые не требовали врачебного вмешательства) зарегистрированы у 50% пациентов.

ФЗТ у пациентов с МПС II в России проводится с конца 2008 г. Мы изучали эффективность терапии у 55 пациентов мужского пола в возрасте от 2 мес до 18 лет с диагнозом МПС II [18]. Средний возраст начала ФЗТ для пациентов с МПС II составил 6 лет 5 мес, при этом диагноз был установлен в среднем в возрасте 3 лет 9 мес. Перерывы в лечении были зафиксированы приблизительно у 20% больных. При отсутствии специфического лечения в течение от 1 до 6 мес у всех пациентов отмечалось ухудшение состояния в виде нарушений сна, утомляемости и слабости, нарушения походки, утраты двигательных навыков, утраты речи и появления псевдобульбарного синдрома. Такая реакция на временный перерыв в лечении также доказывает эффективность терапии идурсульфазой. В работе было отмечено, что раннее начало лечения препаратом идурсульфаза предупреждало развитие и/или замедляло прогрессирование изменений со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем, повышало выносливость пациентов [18].

По нашему мнению, работа с пациентами, имеющими ненейропатическую форму МПС II, помимо проведения ФЗТ и оценки соматической функции организма с периодичностью 1 раз в 6 мес, обязательно должна включать регулярные консультации нейропсихолога, дефектолога, направленные на развитие концентрации и переключения внимания, развитие понятийного мышления, способности к логическому обобщению, развитие перцептивных и аналитико-синтетических способностей, развитие восприятия и зрительно-моторной координации с целью сохранения когнитивных функций организма.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Заподозрить ненейропатическую медленно прогрессирующую форму МПС II можно при наличии у пациента рецидивирующих паховых и пупочных грыж, низкого роста, тугоподвижности и контрактур суставов без признаков воспаления, частых респираторных инфекций, гепатоспленомегалии, поражения клапанов сердца. В раннем возрасте не всегда представляется возможной правильная оценка степени тяжести клинической картины заболевания. Поскольку у членов семьи могут встречаться клинические признаки, характерные для МПС II, сбор семейного анамнеза является важным для ранней диагностики и оценки прогноза заболевания. Раннее назначение ФЗТ у пациентов с ненейропатической формой МПС II приводит к значительному улучшению качества жизни пациента.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

Родитель сибсов (клинические случаи № 1 и 2) дали информированное добровольное согласие на публикации фотографий детей (от 11 января 2021 г.). Аналогичное согласие получено и от самого пациента А. (клинический пример № 1). Родители третьего ребенка также согласились на публикацию фотографий своего сына (согласие от 11 января 2021 г.). Фотографии предоставлены родителями, по их же просьбе выполнено ретуширование глаз. Согласие от родителей получено через мессенджер. Родители детей и пациент № 1 ознакомлены с содержанием рукописи.

INFORMED CONSENT

Sibs' parents (clinical cases № 1 and 2) have given voluntary informed consent on publication of children photos (signed on January 11, 2021). The same consent was received from the patient A. (clinical case № 1). Third child parents have also given consent on publication of their son's photos (signed on January 11, 2021). Photos were provided by parents; at their request, retouching of the eyes was performed. Consents from parents was obtained via messenger. Children parents and patient № 1 were acquainted with the manuscript.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья опубликована при финансовой поддержке компании TAKEDA.

FINANCING SOURCE

The article has been funded by TAKEDA.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Н.Д. Вашакмадзе — чтение лекций для компаний «Такедэ», «Санofi», «Биомарин».

Н.В. Журкова — чтение лекций для компаний «Такедэ», «Санofi», «Биомарин».

Л.С. Намазова-Баранова — получение исследовательских грантов и гонораров за научное консультирование и чтение лекций от компаний ООО «МСД

Фармасьютикалс», ООО «ФОРТ», ООО «Шайер Биотех Рус», ООО «Пфайзер Инновации», ООО «Санofi-авентис груп», ООО «ЭббВи», ООО «Пьер Фабр».

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

CONFLICT OF INTERESTS

Nato D. Vashakmadze — lecturing for Takeda, Sanofi, BioMarin companies.

Natalia V. Zhurkova — lecturing for Takeda, Sanofi, BioMarin companies.

Leyla S. Namazova-Baranova — receiving research grants and fees for scientific counseling and lecturing from pharmaceutical companies “MSD Pharmaceuticals”, “FORT”, Shire Biothec Rus LLC, Pfizer Innovations LLC, Sanofi Aventis Group LLC, AbbVie, Pierre Fabre.

Other authors confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

ORCID

Н.Д. Вашакмадзе

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

Н.В. Журкова

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

Л.С. Намазова-Баранова

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Demydchuk M, Hill C., Zhou A, et al. Insights into Hunter syndrome from the structure of iduronate-2-sulfatase. *Nat Commun.* 2017; 8:15786. doi: 10.1038/ncomms15786
- Nan H, Park C, Maeng S. Mucopolysaccharidoses I and II: Brief Review of Therapeutic Options and Supportive/Palliative Therapies. *Biomed Res Int.* 2020;2020:2408402. doi: 10.1155/2020/2408402
- Khan SA, Peracha H, Ballhausen D, et al. Epidemiology of mucopolysaccharidoses. *Mol Genet Metab.* 2017;121(3):227–240. doi: 10.1016/j.ymgme.2017.05.016
- Parini R, Deodato F. Intravenous Enzyme Replacement Therapy in Mucopolysaccharidoses: Clinical Effectiveness and Limitations. *Int J Mol Sci.* 2020;21(8):2975. doi: 10.3390/ijms21082975
- Scarpa M, Almássy Z, Beck M, et al. Mucopolysaccharidosis type II: European recommendations for the diagnosis and multidisciplinary management of a rare disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2011; 6:72. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-6-72>.
- Young ID, Harper PS. The natural history of the severe form of Hunter's syndrome: a study based on 52 cases. *Dev Med Child Neurol.* 1983;25(4):481–489. doi: 10.1111/j.1469-8749.1983.tb13794.x
- Froissart R, Moreira da Silva I, Guffon N, et al. *Mucopolysaccharidosis type II — genotype/phenotype aspects.* *Acta Paediatr Suppl.* 2002;91(439):82–87. doi: 10.1111/j.1651-2227.2002.tb03116.x
- Rigoldi M, Verrecchia E, Manna R, Mascia MT. Clinical hints to diagnosis of attenuated forms of Mucopolysaccharidoses. *Ital J Pediatr.* 2018;44(Suppl 2):132. doi: 10.1186/s13052-018-0551-4
- Shapiro EG, Jones SA, Escolar ML. Developmental and behavioral aspects of mucopolysaccharidoses with brain manifestations — Neurological signs and symptoms. *Mol Genet Metab.* 2017;122S:1–7. doi: 10.1016/j.ymgme.2017.08.009
- Young ID, Harper PS. Mild form of Hunter's syndrome: clinical delineation based on 31 cases. *Arch Dis Child.* 1982;57(11): 828–836. doi: 10.1136/adc.57.11.828
- Manara R, Priante E, Grimaldi M, et al. Brain and spine MRI features of Hunter disease: Frequency, natural evolution and response to therapy. *J Inherit Metab Dis.* 2011;34(3):763–780. doi: 10.1007/s10545-011-9317-5
- Lin HY, Lee CL, Chang CY, et al. Survival and diagnostic age of 175 Taiwanese patients with mucopolysaccharidoses (1985–2019). *Orphanet J Rare Dis.* 2020;15(1)314. doi: 10.1186/s13023-020-01598-z
- Jones SA, Almássy Z, Beck M, et al. Mortality and cause of death in mucopolysaccharidosis type II—a historical review based on data from the Hunter Outcome Survey (HOS). *J Inherit Metab Dis.* 2009;32(4):534–543. doi: 10.1007/s10545-009-1119-7
- Sohn YB, Choi EW, Kim SJ, et al. Retrospective analysis of the clinical manifestations and survival of Korean patients with mucopolysaccharidosis type II: emphasis on the cardiovascular complication and mortality cases. *Am J Med Genet A.* 2012;158A(1):90–96. doi: 10.1002/ajmg.a.34371
- Chakraborty PP, Patra S, Biswas SN, et al. Attenuated form of type II mucopolysaccharidoses (Hunter syndrome): pitfalls and potential clues in diagnosis. *BMJ Case Rep.* 2018;2018: bcr-2018-224392. doi: 10.1136/bcr-2018-224392
- Castillo Racoma MJ, Calibag MKKB, Chiong MAD, et al. A Review Of The Clinical Outcomes In Idursulfase-Treated And Untreated Filipino Patients With Mucopolysaccharidosis Type II: Data From The Local Lysosomal Storage Disease Registry. *Research Square.* November, 03 2020. Preprint (Version 1). doi.org/10.21203/rs.3.rs-98874/v1
- Okuyama T, Tanaka A, Suzuki Y, et al. Japan Elaprase® Treatment (JET) study: Idursulfase enzyme replacement therapy in adult patients with attenuated Hunter syndrome (Mucopolysaccharidosis II, MPS II). *Mol Genet Metab.* 2010;99(1):18–25. doi: 10.1016/j.ymgme.2009.08.006
- Вашакмадзе Н.Д., Намазова-Баранова Л.С., Журкова Н.В. и др. Мукополисахаридоз II типа: эффективность ферментозаместительной терапии // *Вопросы современной педиатрии.* — 2019. — Т. 18. — № 6. — С. 485–490. [Vashakmadze ND, Namazova-Baranova LS, Zhurkova NV, et al. Mucopolysaccharidosis type II: Enzyme Replacement Therapy Efficiency. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics.* 2019;18(6):485–490. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v18i6.2070

Е.А. Николаева¹, С.Я. Волгина², Ч.Д. Халиуллина², С.В. Боченков¹, М.А. Данцева¹¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация² Казанский государственный медицинский университет, Казань, Российская Федерация

Митохондриальная энцефаломиопатия, обусловленная недостаточностью пируватдегидрогеназного комплекса: восемь клинических случаев

Контактная информация:

Волгина Светлана Яковлевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии Казанского ГМУ

Адрес: 420012, Казань, ул. Бутлерова, д. 49, e-mail: volgina_svetlana@mail.ru

Статья поступила: 14.07.2020, принята к печати: 24.02.2021

Обоснование. Дефекты пируватдегидрогеназного комплекса (ПДК), участвующего в интеграции продуктов гликолиза в энергетический метаболизм клеток, являются одной из причин развития митохондриальной патологии. Диагностика заболевания может вызывать значительные трудности, в т. ч. и по причине отсутствия описания российских больных с митохондриальной энцефаломиопатией, вызванной дефицитом ПДК. **Описание клинических случаев.** Проведен анализ полиморфизма клинических проявлений прогрессирующей митохондриальной энцефаломиопатии, обусловленной патогенными вариантами ядерного X-сцепленного гена PDHA1 (кодирует альфа-субъединицу пируватдегидрогеназы), у 8 мальчиков в возрасте от 1 до 8 лет. Во всех случаях имело место неблагоприятное течение перинатального периода. К моменту обследования в стационаре основу симптомокомплекса составляли задержка психомоторного развития, атаксия, миопатические проявления. Дистонические атаки наблюдали у 2 sibсов. У всех пациентов при магнитно-резонансной томографии головного мозга были обнаружены изменения: в базальных ядрах — у 6 детей, вентрикуломегалия — у 2. У всех детей определялась гиперлактатацидемия. По данным клинического обследования у 4 пациентов выявлялась более тяжелая степень поражения нервной системы, у 4 детей — средней степени тяжести. Миссенс-мутации гена PDHA1 обнаружены у 6 детей, инсерции с дупликациями, включающими 6 и 16 пар оснований, — у 2. В результате комплексного лечения у детей отмечена умеренная положительная динамика: стабилизация состояния, отсутствие метаболических кризов, снижение частоты эпизодов дистонии. **Заключение.** Описан клинический полиморфизм митохондриальной энцефаломиопатии, обусловленной дефицитом ПДК. Показаны различия в проявлениях тяжелой и среднетяжелой формы болезни. Представленное описание может быть полезным для медико-генетического консультирования и оказания медико-генетической помощи семье.

Ключевые слова: дети, митохондриальная энцефаломиопатия, дефицит пируватдегидрогеназы, ген PDHA1, диагностика, факторы риска, лечение

Для цитирования: Николаева Е.А., Волгина С.Я., Халиуллина Ч.Д., Боченков С.В., Данцева М.А. Митохондриальная энцефаломиопатия, обусловленная недостаточностью пируватдегидрогеназного комплекса: восемь клинических случаев. *Вопросы современной педиатрии.* 2021;20(1):81–86. doi: 10.15690/vsp.v20i1.2239

ОБОСНОВАНИЕ

Митохондриальные заболевания — обширная гетерогенная группа наследственных болезней. Тяжесть течения, инвалидизация и высокая смертность пациентов определяют необходимость поиска средств ранней диагностики и лечения [1–3]. Несмотря на достижения медицинской генетики за последние годы и интенсивное внедрение результатов исследований в практику, диагностика митохондриальных заболеваний представляет для педиатров значительные трудности. В частности, клинические проявления этих заболеваний чрезвычайно разнообразны и включают большое число симптомокомплексов или клинических фенотипов, многие из которых характеризуются неспецифической симптоматикой, обусловленной вовлечением ЦНС и мышечной системы (энцефаломиопатия). Одной из причин митохондриальной патологии являются дефекты мультиферментного пируватдегидрогеназного комплекса (ПДК), распространенность которых в детской популяции остается неуточненной [4–6].

ПДК функционирует в митохондриальном матриксе и играет центральную роль в процессах клеточной биоэнергетики — обеспечивает окислительное декарбоксилирование пирувата, что ведет к образованию ацетил-КоА — важного субстрата для цикла Кребса. Таким путем осуществляется интеграция продуктов гликолиза в энергетический метаболизм клетки. ПДК состоит из трех ферментов (E₁, E₂ и E₃), коферментов (тиаминдифосфат, липоевая кислота и другие) и регуляторных белков. Комплекс функционирует под контролем по крайней мере 6 генов ядерной ДНК. Фермент E₁ (пируватдегидрогеназа) — тетрамер, включающий по две альфа- и бета-субъединицы. Альфа-субъединицы пируватдегидрогеназы представляют собой центральную структуру ПДК. Кодирован альфа-субъединицей ген PDHA1, расположенный на коротком плече хромосомы X, в регионе Xp22.12. Изменения этого гена являются самой частой (около 60% случаев) причиной снижения активности ПДК [7]. К настоящему времени известно не менее 100 патогенных вариантов гена

PDHA1 [8], наследуемых доминантно, сцепленно с хромосомой X, с неполной пенетрантностью у женщин. У лиц мужского пола, как правило, регистрируют миссенс-мутации, возникшие *de novo*, у женщин чаще встречаются изменения в гене со сдвигом рамки считывания [7, 9]. Недостаточность ПДК ведет к нарушению утилизации углеводов как основных субстратов энергетического обмена, накоплению пирувата и лактата, уменьшению активности цикла Кребса. Указанные процессы приводят к снижению интенсивности продукции редуцирующих эквивалентов (NADH, FADH₂), нарушению функционирования митохондриальной электронно-транспортной цепи и окислительного фосфорилирования [1, 7].

Первые сообщения о пациентах с дефицитом ПДК появились 50 лет назад [10, 11]. Клиническая картина варьирует по степени тяжести и возрасту манифестации болезни от тяжелого, летального неонатального/младенческого лактатацидоза до поздно манифестирующей интермиттирующей атаксии. Клинические проявления включают в себя нарушение психомоторного развития, мышечную гипотонию, вялость/летаргию, судороги, дистонические кризы, атаксию, микроцефалию, лицевой дизморфизм [6, 7, 9]. Отмечено сходство фациального фенотипа с лицами детей при фетальном алкогольном синдроме [7]. Реже наблюдаются мышечный гипертонус, спастичность, периферическая нейропатия, полирадикулонейропатия по типу синдрома Guillain–Barré, нистагм, страбизм, птоз век, хореоатетоз [12]. В ряде случаев заболевание имеет пренатальные проявления: нарушение течения беременности у матерей (преэклампсия, олигогидрамнион, гестационный сахарный диабет), синдром задержки внутриутробного развития плода, вентрикуломегалия по данным пренатальной ультрасонографии [13, 14]. При биохимическом исследовании крови у большинства пациентов регистрируют лактат- и пируватацидоз, может быть повышена концентрация аланина в крови [7]. У большей части больных на магнитно-резонансной томограмме (МРТ) головного мозга выявляют структурные нарушения — кортикальную атрофию, вентрикуломегалию, изменение сигнала в области базальных ганглиев (Ли-подобный синдром), агенезию/гипоплазию мозолистого тела [7, 9].

Важность установления митохондриальной энцефалопатии, вызванной дефицитом ПДК, обусловлена возможностью проведения специализированной терапии. В частности, в ряде случаев отмечен положительный эффект применения высоких доз тиамина и кетогенной диеты [14]. Вместе с тем диагностика заболевания может вызывать значительные трудности, в т.ч. и по причине отсутствия описания таких больных в российских медицинских журналах. В связи с этим был изучен полиморфизм клинических проявлений прогрессирующей митохондриальной энцефалопатии, обусловленной мутацией ядерного гена *PDHA1*. Представленное описание клинических наблюдений нацелено на повышение осведомленности врачей в вопросах диагностики митохондриальной энцефалопатии, вызванной дефицитом ПДК, у детей с признаками поражения нервной системы.

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Ниже представлено описание результатов клинического и лабораторно-инструментального обследования 8 мальчиков (в том числе двух сибсов), страдающих дефицитом ПДК. Молекулярно-генетические исследования выполнены методом секвенирования нового поколения (NGS) в лабораториях ФГБНУ «Медико-генетический центр им. Н.П. Бочкова» (Москва), «Геномед», «Геноаналитика», «Генотек» (Москва). Валидирование выявленных изменений нуклеотидной последовательности осуществлялось по Сэнгеру.

О пациентах

При поступлении детей под наше наблюдение родители предъявляли жалобы на задержку психомоторного

Ekaterina A. Nikolaeva¹, Svetlana Ya. Volgina², Chulpan D. Khaliullina², Sergey V. Bochenkov¹, Maria A. Danceva¹

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

² Kazan State Medical University, Kazan, Russian federation

Mitochondrial Encephalomyopathy Associated with Pyruvate Dehydrogenase Complex Deficiency: Eight Clinical Cases

Background. Defects in pyruvate dehydrogenase complex (PDC), involved in the glycolysis products integration into the cells' energy metabolism, are one of the reasons of mitochondrial pathology development. The diagnosis of this condition can be pretty complicated also due to the lack of description of such patients with encephalomyopathy associated with PDC deficiency in Russian population.

Clinical Cases Description. We have performed the analysis of clinical manifestations polymorphism of progressive mitochondrial encephalomyopathy caused by pathogenic variants in nuclear X linked gene, *PDHA1* (encodes alpha subunit of pyruvate dehydrogenase), in 8 boys aged from 1 to 8 years. The adverse perinatal period was mentioned in all cases. The major features of symptom complex by the time of hospital examination were psychomotor retardation, ataxy, myopathic manifestations. Dystonic attacks were observed in 2 sibs. All patients had changes on brain magnetic resonance imaging: in basal ganglia in 6 children and ventriculomegaly in 2 children. All children had lactic acidosis. Clinical examination has shown that 4 patients had severe damage of nervous system, other 4 patients had moderate damage. Missense mutations in the *PDHA1* gene were revealed in 6 children, insertions and duplications including 6 and 16 base pairs — in 2 children. The moderate positive dynamics was noticed as a result of complex treatment of children: stabilization of the overall condition, no metabolic crises, decrease in frequency of dystonic attacks. **Conclusion.** The clinical polymorphism of mitochondrial encephalomyopathy associated with PDC deficiency is described. The differences in manifestations of severe and moderate forms of disease are shown. The presented description may be useful for medico-genetic counseling and providing medico-genetic care for families.

Keywords: children, mitochondrial encephalomyopathy, pyruvate dehydrogenase deficiency, *PDHA1* gene, diagnostics, risk factors, treatment

For citation: Nikolaeva Ekaterina A., Volgina Svetlana Ya., Khaliullina Chulpan D., Bochenkov Sergey V., Danceva Maria A. Mitochondrial Encephalomyopathy Associated with Pyruvate Dehydrogenase Complex Deficiency: Eight Clinical Cases. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2021;20(1):81–86. doi: 10.15690/vsp.v20i1.2239

и речевого развития. Возраст детей и основные клинические данные при обследовании в отделении представлены в табл. 1.

Начальные признаки заболевания в виде задержки развития и мышечной гипотонии у 3 детей были выявлены с рождения (у одного из этих пациентов наблюдали респираторный дистресс-синдром), у 2 детей — в первом полугодии жизни. У 3 мальчиков болезнь дебютировала позже, в возрасте 1,5–3 лет, после перенесенной респираторной вирусной инфекции; обращали на себя внимание нарушение походки, транзиторная дистония и приступы вялости. У 2 детей в числе первых признаков болезни отмечали птоз век, появившийся в возрасте 6 и 18 мес.

По данным генеалогического анализа (7 родословных): в 5 родословных больной ребенок единственный;

в одной родословной больны 2 сибса, а в другой у про-банда есть клинически здоровая сестра в возрасте 7 лет (генетически не обследована). У 5 из 7 матерей при клиническом осмотре не обнаружено признаков болезни, в т. ч. у матери двух больных сибсов, являющейся носителем патогенного варианта с.662A>G гена *PDHA1*. У двух женщин отмечены атаксия, нарушение походки, смазанность речи; одна из них — носитель патогенного варианта гена *PDHA1*, вторая генетически не обследована.

Изучение данных перинатального анамнеза показало, что во всех случаях беременность у матерей протекала неблагоприятно — с выраженным токсикозом (7), инфекциями (4), угрозой невынашивания (4), хронической фетоплацентарной недостаточностью (1). В 4 случаях роды произошли на 35–36-й нед беременности, из них

Таблица 1. Характеристика детей с дефицитом пируватдегидрогеназного комплекса при первом обследовании в условиях стационара
Table 1. Characteristics of children with pyruvate dehydrogenase complex deficiency at first examination in the hospital

№	Больной	Возраст*, годы	Возраст дебюта болезни, мес	Первые признаки болезни	Основные проявления при обследовании в клинике	MPT головного мозга
1	С.А.	1	С рождения	Респираторный дистресс-синдром, мышечная гипотония	Отставание в психомоторном развитии, спастический тетрапарез, гипотония аксиальных мышц, атрофия зрительных нервов, эпилепсия	Очаги повышенного МР-сигнала в таламусе, внутренних капсулах, мозолистом теле
2	С.Г.	3	1,5–2	Синдром «вялого ребенка», тетрапарез	Отставание в психомоторном развитии, задержка физического развития, мышечная гипотония, атаксия, гипомимия, гиперсаливация	Множественные кисты различного размера (до 13 мм) в базальных ядрах (лентикулярных, хвостатых)
3	О.А.	3	6–7	Задержка развития, птоз век, мышечная гипотония	Отставание в психоречевом развитии, мышечная гипотония, атаксия, сколиоз, деформация грудной клетки и нижних конечностей	Очаги повышенного МР-сигнала в проекции бледных шаров с обеих сторон
4	А.А.	4	С рождения	Задержка развития, мышечная гипотония	Отставание в психомоторном развитии, мышечная гипотония, гиперсаливация, поперхивание, метаболический криз с остановкой дыхания	Вентрикуломегалия
5	Н.Д.	6	С рождения	Задержка развития, мышечная гипотония	Отставание в психоречевом развитии, дефицит массы тела, мышечная гипотония, атаксия, сколиоз, деформация грудной клетки, лицевой дизморфизм	Очаги повышенного МР-сигнала в медиальных отделах базальных ядер (бледных шаров) с обеих сторон
6	К.М.**	7	36	Нарушение походки, боли в нижних конечностях, дистонические кризы	Интеллектуальной недостаточности нет. Миопатический синдром, дистонические атаки, сколиоз	Очаги повышенного МР-сигнала в проекции бледных шаров с обеих сторон
7	К.И.**	8	18	Адинамия, слабость, транзиторная дистония	Интеллектуальной недостаточности нет. Повышенная утомляемость, нарушение походки, атаксия, дизартрия, мышечная дистония, дистонические и хореоформные гиперкинезы в левых конечностях, сколиоз	МР-картина кисты в проекции бледного шара справа
8	К.К.	8	18	Двусторонний птоз век, косоглазие, приступы вялости	Легкая интеллектуальная недостаточность, атаксия, дизартрия, косоглазие, сенсоневральная тугоухость, кифосколиоз, деформация грудной клетки	Вентрикуломегалия

Примечание. * — возраст на день первого контакта с больными при их поступлении в стационар; ** — сибсы. МРТ — магнитно-резонансная томография. МРТ головного мозга в 1 случае (пациент № 7) была выполнена в медицинском учреждении по месту жительства за 2 мес до госпитализации, у остальных больных — в стационаре.

Note. * — age of the patient at the day of the first contact with the patient during the hospital admission; ** — sibs. MPT (MRI) — magnetic resonance imaging. Brain MRI was performed in medical institution at the place of residence 2 months before hospitalization in 1 case (patient № 7), other patients had it during the hospitalization.

в 3 случаях путем экстренного кесарева сечения. Четверо детей родились на сроке 40 нед, из них у 2 зарегистрирована задержка внутриутробного развития по гипопластическому типу.

Физикальная диагностика

Согласно результатам обследования в отделении, основу клинического симптомокомплекса составляли задержка психомоторного развития (у всех детей), атаксия (у 5), миопатические проявления (у 7). Дистонические атаки наблюдали у 2 сибсов, деформации скелета — у 4 детей, лицевой дизморфизм — у 1 ребенка.

Результаты МРТ головного мозга

Данные МРТ головного мозга были получены для всех детей: в 1 случае (пациент № 7, табл. 2) исследование было выполнено в медицинском учреждении по месту жительства за 2 мес до госпитализации, у остальных больных — в стационаре. Выявлены характерные для дефицита ПДК нарушения: очаги изменения МР-сигнала в базальных ядрах — у 6 детей, венрикуломегалия — у 2 (см. табл. 1).

Лабораторные исследования

Метаболический ацидоз был обнаружен у 6 пациентов и отсутствовал у 2 больных старшего возраста (№ 7, 8, см. табл. 2). У всех детей имела место гиперлактацидемия от 3,0 до 11,8 ммоль/л. В 3 случаях отмечено умеренное повышение активности лактатдегидрогеназы в крови до 451–546 Ед/л. Данные о содержании аланина в крови были известны для 2 больных: у одного концентрация была нормальной, у второго — умеренно повышенной до 1095 мкмоль/л (норма 85–950 мкмоль/л). Органические кислоты в моче были определены у 4 детей. У всех 4 выявлена кетонурия с высокой экскрецией 2-гидроксиизомасляной и 3-гидроксиимасляной кислот; повышенная экскреция лактата и пирувата — только у 1 из них.

У всех детей диагноз митохондриальной энцефаломиопатии, обусловленной недостаточностью ПДК, был подтвержден результатами секвенирования и выявлением

патогенного/вероятно патогенного варианта (согласно рекомендациям [15]) гена *PDHA1*: миссенс-мутаций — у 6 детей (в т.ч. у сибсов), инсерции с дупликациями, включающими 6 и 16 пар оснований, — у 2 (см. табл. 2).

Терапия

Для облегчения состояния пациентов была использована диетотерапия. В суточном рационе ограничивали содержание углеводов (до 8–10% физиологической нормы), в рацион включали богатые липидами продукты (сливки, сливочное и оливковое масло, жирные сорта рыбы, говядину, свинину, мясные бульоны, орехи, авокадо). Рекомендованное для проведения в амбулаторных условиях медикаментозное лечение предполагало назначение тиамин в дозе до 300 мг/сут, а также курсы левокарнитина (50 мг/кг/сут на протяжении 3 мес), коэнзима Q₁₀ (60–90 мг/сут на протяжении 6 мес), цитофлавина (5–10 мл внутривенно № 5–10 2–3 раза в год).

Динамика и исходы

Длительное (более 1,5 лет) наблюдение за 4 детьми (в остальных случаях исходы болезни неизвестны) показало умеренную положительную динамику в виде стабилизации состояния, отсутствия метаболических кризов, снижения частоты эпизодов дистонии. Из них у 2 детей старшего возраста отмечена низкая приверженность диетическим рекомендациям.

ОБСУЖДЕНИЕ

Клинический полиморфизм

Анализ клинических данных показал, что ранним предиктором степени тяжести митохондриальной энцефаломиопатии, по-видимому, может быть возраст возникновения первых признаков. Так, в случае дебюта болезни в первые 3 мес жизни (пациенты № 1, 2, 4, 5, см. табл. 1) выявлялась более тяжелая степень нарушения психоречевого и моторного развития. У этих детей наблюдали симптоматическую эпилепсию (у 1 ребенка), бульбарные симптомы — поперхивание, гиперсаливация, гипомимия (у 2). У больных с более поздней манифестацией

Таблица 2. Результаты лабораторного обследования детей с дефицитом пируватдегидрогеназного комплекса
Table 2. Results of laboratory examination of children with pyruvate dehydrogenase complex deficiency

№	Больной	Метаболические показатели крови				Патогенные / вероятно патогенные варианты гена <i>PDHA1</i>
		Равновесие кислот-оснований		Молочная кислота, ммоль/л (норма 1,0–1,8)	ЛДГ, Ед/л (норма 225–450)	
		pH (норма 7,35–7,45)	ВЕб, ммоль/л (норма –1,5 ... +1,5)			
1	С.А.	7,39	–8,7	7,2	396	<i>c.1132C>T (p.Arg378Cys)</i>
2	С.Г.	7,43	–4,8	3,0	451	<i>c.749C>T (p.Pro250Leu)</i>
3	О.А.	7,41	–3,9	6,1	385	<i>c.1103_1108dupTCTACT (p.Tyr369_Ser370insPheTyr)</i>
4	А.А.	7,27	–11,8	11,8	н/д	<i>c.1258_1273dupCAGTGGATCAAGTTTA (p.Lys425fs)</i>
5	Н.Д.	7,37	–7,3	4,8	245	<i>c.214C>T (p.Arg72Cys)</i>
6	К.М.*	7,38	–6,2	9,3	546	<i>c.662A>G (p.Tyr221Cys)</i>
7	К.И.*	7,4	–1,0	5,0	259	<i>c.662A>G (p.Tyr221Cys)</i>
8	К.К.	7,36	–1,2	3,1	471	<i>c.29G>C (p.Arg10Pro)</i>

Примечание. * — сибсы, ВЕб — дефицит оснований, ЛДГ — лактатдегидрогеназа, н/д — нет данных. Все представленные данные получены при лабораторном обследовании в стационаре.

Note. * — sibs, ВЕб — base deficit, ЛДГ — lactic dehydrogenase, н/д — no data available. All the data was obtained during laboratory tests in the hospital.

заболевания (6–36 мес; пациенты № 3, 6–8, см. табл. 1) состояние здоровья было расценено как среднетяжелое; отмечены умеренное отставание в психоречевом развитии или легкая интеллектуальная недостаточность (у 2 больных), у 2 больных сибсов интеллект находился в пределах нормы. Тяжесть состояния определялась главным образом наличием атаксии (у 3 детей), дистонических атак (у 2). 1 ребенок страдал сенсоневральной тугоухостью. Значимых различий в биохимических показателях (см. табл. 2) у детей с разными по степени тяжести формами заболевания не обнаружено. Вместе с тем криз метаболической декомпенсации наблюдали у ребенка № 4 с тяжелой формой митохондриальной энцефаломиопатии (подробное описание представлено в статье [16]). Также следует отметить, что выраженность изменений по данным МРТ головного мозга не коррелировала со степенью тяжести болезни у детей с разными сроками дебюта митохондриальной энцефаломиопатии: в подгруппах, отмеченных выше, были дети как с вентрикуломегалией, так и с поражением базальных ганглиев.

Обращает на себя внимание нарушение течения внутриутробного периода развития всех детей, что очевидно указывает на пренатальное влияние дефицита пируватдегидрогеназы. Не исключено, что имеет место негативный фетальный эффект на организм женщины в случае наличия болезни у внутриутробного ребенка. Подобный неблагоприятный эффект характерен, например, для дефицита трифункционального белка (заболевание из группы нарушений митохондриального β -окисления жирных кислот) [17, 18].

Дифференциальная диагностика

Сложности диагностики и дифференциальной диагностики митохондриальной энцефаломиопатии, вызванной недостаточностью ПДК, обусловлены сходством клинических и лабораторных проявлений многообразных нозологических форм митохондриальных заболеваний между собой и с болезнями другой природы. У наблюдавшихся нами детей на возможное наличие митохондриального заболевания указывало поражение нервной и мышечной систем, а также гиперлактатацидемия, метаболический ацидоз (у 6 из 8 детей), изменения в области базальных ганглиев по данным МРТ головного мозга (у 6 из 8 детей). Кетонурия, обнаруженная у 4 обследованных детей, также свидетельствовала в пользу митохондриальной энцефалопатии. Однако известно, что подобные нарушения не являются строго специфичными и могут регистрироваться, например, при органических ацидемиях [19] и нейродегенеративных заболеваниях [20, 21], не связанных с дефектами клеточной биоэнергетики. Именно поэтому обязательным методом диагностики митохондриальной патологии и, в частности, заболеваний, обусловленных недостаточностью ПДК, признано генетическое тестирование [6]. Выявление патологических вариантов гена (митохондриальной или ядерной ДНК), контролирующего факторы энергетического метаболизма, указывает на причину заболевания и позволяет избежать диагностических ошибок.

Генетический полиморфизм

Все описанные нами больные имели патогенные/вероятно патогенные варианты гена *PDHA1*. Более того, у двух матерей (пробандов № 2 и 5; см. табл. 1) обнаружены проявления заболевания в виде неустойчивости походки, дизартрии; у одной из них определен патологический вариант гена *PDHA1* в гетерозиготном состоянии. В то же время у матери двух больных сибсов, несущих

изменения гена *PDHA1*, клинических признаков болезни не обнаружено. Большинство диагностированных у пациентов патогенных нуклеотидных замен — миссенс-мутации, которые преобладают у лиц мужского пола и в большинстве случаев не унаследованы, а возникают *de novo* [6, 9]. Четыре из 5 миссенс-мутаций зарегистрированы в международной базе данных ClinVar как патогенные (3) и вероятно патогенные (1). Одна миссенс-мутация — *c.662A>G* — в базе данных отсутствует, расценена как вероятно патогенная, т.к. ведет к несинонимичной аминокислотной замене в синтезируемом белке. У 2 детей обнаружены инсерции с дупликацией, которые отсутствуют в базе данных и расценены как патогенные, поскольку ведут к нарушению строения белка. Ген-фенотипических корреляций не установлено, хотя можно отметить, что более крупная дупликация имела у ребенка с тяжелой формой болезни (№ 4, см. табл. 1).

Известно, что локализация гена *PDHA1* на хромосоме X обуславливает гендерные различия в клинической картине заболевания, вызванного дефицитом ПДК. У гемизиготных мальчиков отмечают более ранний дебют болезни с тяжелым течением и высокой смертностью, а также более выраженное снижение активности пируватдегидрогеназы в лимфоцитах и фибробластах [7, 9]. Для гетерозиготных лиц женского пола характерна более высокая продолжительность жизни. При этом менее тяжелые клинические проявления у больных женского пола связывают с эффектом лайонизации — неравной инактивации хромосомы X в пользу хромосомы, несущей нормальный ген *PDHA1* [7, 8]. Не обследованным генетически матерям пациентов и сестре пробанда № 3 (см. табл. 1) требуется генетическое тестирование (дана рекомендация). Кроме того, все женщины, гетерозиготные по мутации гена *PDHA1*, нуждаются в неврологическом обследовании, проведении МРТ головного мозга, определении уровня лактата в сыворотке крови с целью выдачи медицинских рекомендаций и назначения терапии.

Лечение

Под влиянием комплексного лечения у детей с известными отдаленными исходами болезни отмечена умеренная положительная динамика. В медицинской литературе сведения об эффективности диетотерапии противоречивы. В ряде работ [14, 22] благоприятный эффект диетотерапии отмечен примерно у половины больных, тогда как в других исследованиях этот вывод подвергается сомнению [7, 9]. От 10 до 50% пациентов поддаются лечению тиаминном, который в форме тиаминпирофосфата служит активатором пируватдегидрогеназы. Препарат назначают в дозе от 150 до 300 мг/сут. Указано, что эффективность обычно регистрируют у больных с мутациями, затрагивающими сайт взаимодействия тиаминпирофосфата с E1 α -субъединицей ПДК, в частности при рекуррентной мутации *c.787C>G* [5, 6, 7]. Под нашим наблюдением таких больных не было.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дефицит ПДК — тяжелое орфанное заболевание, связанное с нарушением митохондриального биоэнергетического обмена. Постановка диагноза имеет значение для определения тактики лечения, облегчающего состояние детей. В то же время очевидно, что высокоэффективное лечение данного заболевания пока не разработано. Это обстоятельство обуславливает особую значимость медико-генетического консультирования и оказания медико-генетической помощи членам семьи в виде оценки риска рождения больного ребенка и проведения пренатальной

диагностики в случае планирования беременности высокого генетического риска.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

При госпитализации законные представители пациентов подписывали информированное добровольное согласие на использование медицинских данных (результатов обследования, лечения и наблюдения) в научных целях.

INFORMED CONSENT

Patients' legal representatives have signed at hospitalization voluntary informed consent on usage of medical data (diagnostic, treatment and follow-up results) for scientific purpose.

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.А. Николаева

<https://orcid.org/0000-0001-7146-7220>

С.Я. Волгина

<https://orcid.org/0000-0002-4147-2309>

Ч.Д. Халиуллина

<https://orcid.org/0000-0001-6667-7725>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. DiMauro S, Schon EA. Mitochondrial respiratory-chain diseases. *N Engl J Med*. 2003;26(348):2656–2668. doi: 10.1056/NEJMra022567
2. Haas RH, Parikh S, Falk MJ, et al. Mitochondrial disease: a practical approach for primary care physicians. *Pediatrics*. 2007; 120(6):1326–1333. doi: 10.1542/peds.2007-0391
3. Poole OV, Hanna MG, Pitceathly RD. Mitochondrial disorders: disease mechanisms and therapeutic approaches. *Discov Med*. 2015;20(111):325–331.
4. Lissens W, De Meirleir L, Seneca S, et al. Mutations in the X-linked pyruvate dehydrogenase (E1) alpha subunit gene (PDHA1) in patients with a pyruvate dehydrogenase complex deficiency. *Hum Mutat*. 2000;15(3):209–219. doi: 10.1002/(SICI)1098-1004(200003)15:3<209::AID-HUMU1>3.0.CO;2-K
5. Sperl W, Fleuren L, Freisinger P, et al. The spectrum of pyruvate oxidation defects in the diagnosis of mitochondrial disorders. *J Inherit Metab Dis*. 2015;38(3):391–403. doi: 10.1007/s10545-014-9787-3
6. Ciara E, Rokicki D, Halat P, et al. Difficulties in recognition of pyruvate dehydrogenase complex deficiency on the basis of clinical and biochemical features. The role of next-generation sequencing. *Mol Genet Metab Rep*. 2016;7:70–76. doi: 10.1016/j.jmgmr.2016.03.004
7. Patel KP, O'Brien TW, Subramony SH, et al. The Spectrum of Pyruvate Dehydrogenase Complex Deficiency: Clinical, Biochemical and Genetic Features in 371 Patients. *Mol Genet Metab*. 2012; 105(1):34–43. doi: 10.1016/j.jmgme.2011.09.032
8. Horga A, Woodward CE, Mills A, et al. Differential phenotypic expression of a novel PDHA1 mutation in a female monozygotic twin pair. *Hum Genet*. 2019;138(11):1313–1322. doi: 10.1007/s00439-019-02075-9
9. Gupta N, Rutledge C. Pyruvate Dehydrogenase Complex Deficiency: An Unusual Cause of Recurrent Lactic Acidosis in a Paediatric Critical Care Unit. *J Crit Care Med*. 2019;5(2):71–75. doi: 10.2478/jccm-2019-0012
10. Blass JP, Avigan J, Uhlendorf BW. A defect in pyruvate decarboxylase in a child with an intermittent movement disorder. *J Clin Invest*. 1970;49:423–432. doi: 10.1172/JCI106251
11. Blass JP, Kark RAP, Engel WK. Clinical studies of a patient with pyruvate dehydrogenase deficiency. *Arch Neurol*. 1971;25:449–460.
12. Singhi P, De Meirleir L, Lissens W, et al. Pyruvate dehydrogenase-e1 α deficiency presenting as recurrent demyelination: an unusual presentation and a novel mutation. *JIMD Rep*. 2013; 10:107–111. doi: 10.1007/8904_2012_211
13. Natarajan N, Tully HM, Chapman T. Prenatal presentation of pyruvate dehydrogenase complex deficiency. *Pediatr Radiol*. 2016; 46(9):1354–1357. doi: 10.1007/s00247-016-3585-z
14. Sofou K, Dahlin M, Hallböök T, et al. Ketogenic diet in pyruvate dehydrogenase complex deficiency: short- and long-term outcomes. *J Inherit Metab Dis*. 2017;40(2):237–245. doi: 10.1007/s10545-016-0011-5
15. Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015;17(5):405–424. doi: 10.1038/gim.2015.30
16. Волгина С.Я., Халиуллина Ч.Д., Николаева Е.А. и др. Дефицит пируватдегидрогеназного комплекса — редкое митохондриальное заболевание у мальчика 4 лет // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2020. — Т. 65. — № 2. — С. 86–91. [Volgina SYa, Khaliullina ChD, Nikolaeva EA, et al. Pyruvate dehydrogenase complex deficiency — a rare mitochondrial disease in a 4-year-old boy. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics)*. 2020;65(2):86–91. (In Russ.)] doi: 10.21508/1027-4065-2020-65-2-86-91
17. Николаева Е.А., Мамедов И.С. Диагностика и лечение наследственных дефектов обмена жирных кислот у детей // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2009. — Т. 54. — № 2. — С. 51–65. [Nikolaeva EA, Mamedov IS. Diagnostics and treatment of hereditary defects in fatty acid metabolism in children. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics)*. 2009;54(2):51–65. (In Russ.)]
18. Janeiro P, Jotta R, Ramos R, et al. Follow-up of fatty acid β -oxidation disorders in expanded newborn screening era. *Eur J Pediatr*. 2019; 178(3): 387–394. doi: 10.1007/s00431-018-03315-2.
19. Haas RH, Parikh S, Falk MJ, et al. The in-depth evaluation of suspected mitochondrial disease. *Mol Genet Metab*. 2008; 94(1):16–37. doi: 10.1016/j.jmgme.2007.11.018
20. Hui J, Kirby DM, Thorburn DR, Boneh A. Decreased activities of mitochondrial respiratory chain complexes in non-mitochondrial respiratory chain diseases. *Dev Med Child Neurol*. 2006;48(2): 132–136. doi: 10.1017/S0012162206000284
21. Lieber DS, Calvo SE, Shanahan K, et al. Targeted exome sequencing of suspected mitochondrial disorders. *Neurology*. 2013; 80(19):1762–1770. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182918c40
22. Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Auvin S, et al. Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: Updated recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia Open*. 2018;3(2):175–192. doi: 10.1002/epi4.12225

<https://doi.org/10.15690/vsp.v20i1.2245>

М.М. Костик

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

К вопросу о редактировании статей, или Как наладить коммуникацию автора и редактора: взгляд автора

Контактная информация:

Костик Михаил Михайлович, доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии СПбГПМУ

Адрес: 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, тел.: +7 (812) 416-52-98, e-mail: kost-mikhail@yandex.ru

Статья поступила: 15.05.2020, принята к печати: 24.02.2021

Для цитирования: Костик М.М. К вопросу о редактировании статей, или Как наладить коммуникацию автора и редактора: взгляд автора. *Вопросы современной педиатрии*. 2021;20(1):87–90. doi: 10.15690/vsp.v20i1.2245

Редакторы и авторы являются звеньями одной цепи и имеют, казалось бы, общую задачу — повысить уровень опубликованного в журнале материала. Это поможет читателю получить максимально полезную и качественную информацию, автору — повысить его научный и профессиональный авторитет, журналу — увеличить свой рейтинг как профессионального издания и, конечно, индекс цитирования, что является на сегодня наиболее важным наукометрическим показателем эффективной работы журнала, автора и учреждения, которое он представляет.

При этом зачастую автор и редактор оказываются по разные стороны баррикады.

Я постараюсь описать свою точку зрения как автор и как рецензент нескольких иностранных журналов. Как автор и соавтор, я имею 25 полнотекстовых публикаций в иностранных журналах первого и второго квартала. Непосредственно (имею в виду, что был непосредственным автором статьи, а не членом иностранного авторского коллектива) был автором опубликованных статей и ответственным за переписку в таких журналах, как *Pediatric Rheumatology*, *Molecular Biology Reports*, *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, *Rheumatology (Oxford)*, *Clinical and Experimental Rheumatology*, *Annals of Pediatric Rheumatology*, *Journal of Inherited Metabolic Disorders*, *EPMA Journal*, *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, *Clinical Rheumatology*. Перечень журналов, в которых мне отказали, но от которых я получал рецензии, значительно шире. Это и *Annals of Rheumatic Diseases*, и *Arthritis and Rheumatology*, и *Journal of*

Rheumatology, и мн. др. В чем заключается отличие процесса отправки статьи в иностранный журнал от отечественных аналогов? В иностранный журнал достаточно сложно попасть, необходимо правильно выбрать издание, чтобы быть принятым на рассмотрение с первого раза. Многие авторы начинают с «топовых» журналов по принципу: во-первых, «новичкам везет», во-вторых, скорее всего, не возьмут, но ты получишь рецензию, написанную серьезным рецензентом мирового уровня, последовав которой, ты улучшишь статью, что значительно повысит шансы опубликоваться в журнале с рейтингом чуть ниже. Мой опыт: в среднем попадаешь в журнал с 3–4-й попытки, однако существуют случаи, когда статьи принимал первый журнал, а были случаи, когда 5 и более журналов мне отказывали. Часть статей так и остались неопубликованными. Далее начинается процесс рецензирования: как правило, 2–3, а иногда 4–5 независимых рецензентов в «слепом» режиме дают свои рекомендации. Причем это именно рекомендации, написанные в очень корректном, никак не директивном тоне, и не помню ни одного раза, чтобы рецензенты исправляли за меня текст, или вмешивались в дизайн исследования, или указывали на необходимость ссылок на конкретные статьи. Часть журналов даже заслепляют список публикаций, чтобы у рецензента, как правило, являющегося специалистом в этой сфере и имеющего аналогичные публикации, не было соблазна в отношении принятия решения, если он увидит в списке цитирований себя либо, наоборот, может предложить свою

Mikhail M. Kostik

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

Questions of Editing Articles or How to Improve Communication between Author and Editor: the Author's View

For citation: Kostik Mikhail M. Questions of Editing Articles or How to Improve Communication between Author and Editor: the Author's View. *Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics*. 2021;20(1):87–90. doi: 10.15690/vsp.v20i1.2245

статью для цитирования. Что необходимо сделать — это соблюсти требования рецензентов и выслать обратно. Как правило, автору повторно высылают статью с уже меньшим числом замечаний, и на этом процесс рецензирования заканчивается, хотя бывают случаи, что рецензенты не удовлетворены ответами авторов на вопросы, и статья отклоняется, несмотря на первоначальное положительное решение. В моей практике был такой случай, когда статья подавалась от уважаемого иностранного авторского коллектива и была отклонена после внесения изменений в ее текст. Обращает на себя внимание степень проработки материала в иностранных журналах, она, как правило, очень глубокая.

Что в России: из моего личного публикационного опыта я могу вспомнить **небольшое число журналов, два из которых — «Вопросы современной педиатрии» и «Педиатрическая фармакология» — где существует действительно серьезный рецензионный процесс.** Во многих журналах по-прежнему процесс рецензирования либо отсутствует, что облегчает жизнь автору, но вряд ли способствует улучшению качества статьи, либо носит поверхностный характер. Следует отметить, что за последние годы процесс рецензирования стал жестче, даже в журналах, которые ранее не занимались рецензированием — у них появились рецензенты и случаи отказов, что не может не радовать.

В ваших журналах этап общения с рецензентом является очень непростым и, наверное, в целом сопоставим или местами даже более сложен, чем в иностранных аналогах. Хочу отметить плюсы: процесс проработки материала является очень глубоким и не хуже, чем в иностранных журналах (это очень радует), но есть и минусы (трудности). Их больше.

1. В журнале существует весьма неоднозначная схема (шаблон) для написания оригинальной статьи. Ни в одном российском или иностранном журнале я такого не видел. Она очень сложная, не всегда возможно заполнить все разделы, часть из которых настолько искусственна, что не понимаешь: зачем? Есть великолепный опыт, как российский (в т.ч. ваши журналы до реформы), так и иностранный. Все подчиняется правилу IMRDC (Introduction, Methods, Results, Discussion, Conclusions). Я, как правило, не всегда могу заполнить все разделы, рецензенты же требуют обратного, тут-то и возникает непонимание. Попытка загнать статью в ложе шаблона, как мне видится, ухудшает качество статьи, делает ее менее привлекательной для врача, не имеющего опыта работы с оригинальными исследованиями. Иногда мне кажется, что из-за этого теряется интерес читателей. Мое мнение совпадает с мнением других авторов, которые имеют опыт публикации в ваших журналах. Досадно, что редакция не пытается собрать мнения авторов или по крайней мере вступить в диалог. Я всегда пишу свои ответные замечания, но, к сожалению, стиль работы редакции диалога не предусматривает. Редактор всегда остается прав...
2. Стиль рецензирования коренным образом отличается от иностранного и от такового во всех российских журналах, в которых мне приходилось публиковаться. Он директивный. Рецензент позволяет себе достаточно круто влиять на дизайн, существенно менять текст статьи так, как ему кажется правильным, далеко не всегда спрашивая автора об этом. После каждого этапа рецензирования

я получал статью, текст которой был существенно изменен редактором. У меня всегда остается стойкое ощущение, что я просто обязан включить рецензента в авторский список, поскольку он соответствует всем критериям авторства согласно рекомендациям ICMJE (он читал, писал, вносил существенные замечания — все критерии авторства налицо), но редактор журнала не автор!!! Такого же быть не должно, каждый должен отвечать за свое, у каждого есть права, обязанности, границы и сферы ответственности. Еще раз повторюсь: такого ни в российских, ни в иностранных журналах я не видел. Рецензент в ваших журналах, как правило, один, нет второго взгляда. Акцент в рецензировании направлен на попытку изменить дизайн исследования, а не на смысловое содержание статьи. При этом рецензент часто пытается действовать шаблонно в отношении дизайна. Я понимаю, что правильный дизайн — залог правильного результата, но давайте не забывать, что мы живем в особой стране, где в медицинских учреждениях не принято архивировать данные, многие авторы не имеют сил или возможности сразу планировать проспективные исследования, наука не поддерживается должным образом, да и многие ученые не имеют необходимого опыта планирования исследований. У нас большое количество оригинальных исследований в клинической медицине носит ретроспективный характер. В некоторых областях, таких как изучение сравнительно новых или редких заболеваний, вообще многие «идеальные» исследовательские подходы неприменимы, причем это не только у нас, но и на Западе. У меня был пример, когда рецензент был недоволен дизайном исследования, я привел в пример дизайн похожего исследования из очень серьезного журнала. Ответ рецензента меня разочаровал: ему не понравилось, как серьезный журнал такое допустил. Мне очень сложно объяснить, что в настоящее время в этой проблеме из-за ее новизны других вариантов исследования пока быть не может. Иногда мне кажется, редактор мог бы быть более сдержанным в своих высказываниях. Когда у нас будет такой же исследовательский штат, как на Западе, тогда будет другой разговор. Думаю, редактор мог бы войти в положение авторов и понять, в каких сложных условиях они работают. Возвращаясь к теме разговора: сейчас имеем то, что имеем. На Западе, наоборот, все направлено в первую очередь на смысловое содержание, статьи (если они относятся к разряду клинических) ориентированы на клиницистов, а не на ученых, специализирующихся в области фундаментальных исследований, которые чаще биологи, а не врачи. Для таких ученых будут статьи с другим смысловым содержанием — это будут фундаментальные исследования.

3. Существует еще одна проблема в отношениях с рецензентами — у меня лично часто складывается ощущение (повторюсь, это мое сугубо личное мнение), что рецензент пытается уличить автора в некоем подлоге. Я понимаю, все мы допускаем те или иные ошибки, проблема «подлога» данных не нова в издательском деле, но все же хотелось бы менее предвзятого отношения на этот счет. В юриспруденции существует термин «презумпция невиновности». Хотелось бы исходно непредвзятого отношения.

4. Предложение к рецензентам в отношении строгого требования соблюдения конфликта интересов. Я предлагаю: либо журнал применяет это правило ко всем и реально отказывает в случаях, когда конфликт интересов «налицо» или есть «серьезные сомнения в нем», либо оставляет это «на откуп» авторам. В конце концов, все взрослые люди, и каждый должен решить это для себя. Мое мнение на этот счет опубликовано в вашем журнале в 2016 г. Особенно не понимаю, для чего требовать наличие конфликта интересов в отношении статей, где нет указания на лекарственные препараты. Здесь не должно быть двойных стандартов. На Западе именно так и поступают, конфликт интересов указывается, если есть указание на препараты, оборудование и т. п. Хотелось бы прозрачных правил игры и со стороны журнала. В журнале есть реклама некоего лекарственного препарата и статья про него, а у авторов нет конфликта интересов. Не поверю, что это простое совпадение. Я в жизни был свидетелем, когда честное указание конфликта интересов ставило под угрозу карьеру и место работы врача. Журнал должен делать на это поправку.
- Кроме того, во многих Российских журналах до сих пор осталась пагубная практика требовать официальное направление с места работы. К счастью, ваши журналы победили эту болезнь, но такой постсоветский анахронизм существует до сих пор. В мире такого нет, существует письмо автора в журнал, кратко поясняющее, почему именно эта статья заслуживает быть опубликованной конкретно в этом издании. Процесс получения направления может сопровождаться отказом администрации учреждения публиковаться в конкретном журнале, вплоть до указания, где автору следует публиковаться, а также требованием включения определенных ссылок, авторов в текст публикации. Вот где настоящий конфликт интересов!
5. Еще одна проблема для обсуждения — это публикация клинически простых случаев известных заболеваний в приложении к неприкрытой рекламе лекарственного препарата («простые» случаи это субъективное мнение автора, оно может не совпадать с мнением редакции). Я такого в серьезных журналах не видел. Насчет case reports есть правило — это необычное течение заболевания, необычные подходы к терапии. Иногда необычно видеть в серьезном журнале (а ваш журнал я расцениваю как серьезный и пытающийся выйти на международный уровень) описание типичного пациента, который получает стандартное лечение.
- Я как-то уже высказывал предложение, увиденное в одном из журналов, где указывается, кто был рецензентом статьи, с указанием его конфликта интересов. Мне кажется, такой шаг стал бы показателем максимальной открытости и прозрачности отношений «журнал—автор—читатель». В своей специальности мы знаем всех, нам известно, кто и чем занимается. Мне кажется, указание на того эксперта, который выпустил статью, также повысит интерес читателя. Но это вопрос для обсуждения.
6. Вопрос этичности рецензентов оставляет желать лучшего, высказывания и некорректные сравнения, переход на личные особенности авторов — просто недопустимы, но это скорее общероссийская болезнь, а не проблема конкретного журнала. На мой

взгляд, это пережитки прошлого и отражение централизации советского периода жизни. Здесь же вопросы о грантовой поддержке. Редактор требует объяснения, почему статья поддержана грантом. Мое мнение на этот счет: данная тема для дискуссии между грантополучателем и организацией, выдавшей грант, но никак не вопрос компетенции редактора. Обзорная статья, поддержанная грантом, не вызывает вопросов, а клиническое наблюдение, диагностика которого стоила денег, вызывает вопросы. Между прочим, грантом поддерживаются разные сферы деятельности ученого. Так, написание статьи занимает время, которое, как правило, отнимается от личного и, как правило, ни имеет материальной компенсации, а грант это как раз и позволяет. Подразумевается, что идет оплата за научную активность, как раз во время, потраченное вне основной работы.

Теперь постараюсь поделиться своим опытом рецензирования: весь он сосредоточен на иностранных журналах, если не считать нескольких раз, когда я рецензировал для некоторых российских журналов. Это Journal of Rheumatology, Rheumatology International, Clinical Rheumatology, Arthritis Care Research, Clinical and Experimental Rheumatology, European Journal of Rheumatology, RMD Rheumatology и несколько менее известных журналов из Восточной Европы и Ближнего Востока. Мой опыт составляет более 200 рецензий за последние 3 года.

Процесс рецензирования в иностранных журналах прост и понятен: рецензент принимает статью для работы, пишет свои замечания автору и редактору или только одному из них. Также рецензент выбирает одну из опций: «принять как есть», «принять с небольшими изменениями», «принять с существенными изменениями», «отказать». Если два рецензента высказались за «отказать», журнал снимает статью с рецензирования и не принимает ее даже в доработанном виде. Однако существует интересная опция: журнал может передать статью в партнерское издание с более низким рейтингом. Статья может быть не столь плоха, но ее уровень не устраивает конкретный журнал, в котором, к примеру, ограничено число страниц. В сомнительных случаях, например, при наличии полярных мнений рецензентов, редактор, как правило, привлекает еще нескольких внешних экспертов, чтобы понять, какое число голосов будет больше: «за статью» или «отказать». Однако если в сумме будет два отказа, статья будет снята с рецензирования. Заметьте, редколлегия журнала по сути стоит в стороне, наблюдая за этим процессом, практически не вмешиваясь в него. Я обычно аргументированно отказываю в 25–30% случаев, мое мнение более чем на 70% совпадает с мнением второго-третьего рецензента. Я могу видеть рецензию своего коллеги (разумеется, анонимную), только после отправки своей рецензии, в которой я уже ничего не смогу изменить. Кстати, во всех профильных журналах статью сначала просматривает редактор, известный специалист в проблематике журнала, например в ревматологии — ревматолог, и только после этого принимается решение, к кому из рецензентов направить, либо может отказать сразу, но это уровень узконаправленных журналов первого-второго квартала. Такое правило редко относится к мультидисциплинарным журналам.

Интересным, на мой взгляд, является вопрос выбора рецензентов. Во многих журналах требуется, чтобы

отправляющий автор указывал потенциальных рецензентов, исходя из своего представления о том, что эти люди являются специалистами в данной сфере. Имеются правила: из своей страны можно взять только одного, рецензент не может работать вместе с автором/авторами и по возможности не должен быть соавтором публикаций в прошлом (это правило сейчас соблюдается реже, поскольку степень коллаборации очень высока). Также автор имеет право указать нежелательных для него рецензентов, но обязательно разъяснить почему. Редактор, принимающий статью, может учитывать пожелания автора, а может руководствоваться своими собственными представлениями, кого и по какой причине пригласить в рецензенты, но его выбор обыкновенно должен быть обоснован — рецензент имеет публикации в этой области. Так, например, в *Pediatric Rheumatology Online Journal* лист рецензентов включает около 200 человек, это притом, что данный журнал специализируется на узкой теме «педиатрическая ревматология».

Иногда думаю: вот бы у нас так. Ровно один раз я рецензировал статью в «Вопросах современной педиатрии» как внешний эксперт, но мне не показали повторно статью, т.е. я не смог понять, были ли внесены какие-либо из моих рекомендаций в текст рукописи. Мне очень нравится практика иностранных журналов: привлечение своих же авторов к процессу рецензирования. Стоит опубликоваться в иностранном журнале 1–2 раза, и тебя закидают рецензиями. Это очень верная тактика, ведь рецензируя чужие статьи, мы учимся правильнее писать свои. Это как в спорте «играющий тренер».

Интересным решением в вопросах прозрачности следует считать сервис Publons. Рецензенту в момент редактирования статьи предлагается зарегистрироваться на этом сервисе и если автор согласен, то его имя, текст рецензии и название статьи появляются в открытом доступе. Также можно оценить метрику рецензента: кому отказал, сколько раз, как быстро ответил, сколько

слов составила его рецензия, его рейтинг в сравнении с другими рецензентами.

В заключение хочу поблагодарить рецензентов журнала за нелегкий труд, я очень надеюсь, что никого не обидел. Мне очень хочется, чтобы и наши журналы, и наши исследователи смогли бы выйти на серьезный международный уровень. Думаю, что нам имеет смысл активно перенимать опыт наших западных коллег как в сфере науки, так и в издательском деле. Мне очень небезразлично то, что происходит в отечественных журналах, повторяюсь, что, по моему мнению, в педиатрии ваши издания ближе всего стоят к международным требованиям и стандартам, но мне бы хотелось, чтобы были сделаны дальнейшие шаги вперед, к намеченной цели. Очень надеюсь, что данная тема не оставит равнодушной ни авторов, ни читателей и будет продолжена в виде комментариев на страницах журнала, мнений по этому вопросу и предложений по оптимизации диалога «автор–редактор–читатель».

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

М. М. Костик — получение гонораров за чтение лекций от компаний «Пфайзер», «Эббви», «Новартис», «Санофи».

CONFLICT OF INTERESTS

Mikhail M. Kostik — receives fees for lecturing from Pfizer, AbbVie, Novartis, Sanofi companies.

ORCID

М.М. Костик

<http://orcid.org/0000-0002-1180-8086>

Знаменательные и юбилейные даты истории педиатрии России 2021 года¹

300 лет

Указ Петра I об устройстве в Москве госпиталей для незаконнорожденных младенцев (1721).

250 лет

Воспитательный дом в Петербурге и Родильный институт при нем (1771).

175 лет

«Друг матерей, или Полное руководство, как предупреждать, распознавать детские болезни и лечить их» (Грум-Гржимайло К.И., 1846).

125 лет

Первый отечественный педиатрический журнал «Детская медицина» (1896–1905).

125 лет

Высшие научные курсы воспитательниц и руководительниц физического образования, организованные П.Ф. Лесгафтом в Петербурге (1896).

125 лет

Японское педиатрическое общество (Токио, 1896).

100 лет

Декрет Совета Народных Комиссаров РСФСР «О детском питании» (1921, 22 июля).

100 лет

Декрет Совета Народных Комиссаров РСФСР «Об охране здоровья подростков и детей» (1921, 15 сентября).

75 лет

«Бруцеллез у детей» (О.Д. Соколова-Пономарева, 1946).

50 лет

«Детская эндокринология» (М.А. Жуковский, 1971).

50 лет

«Наследственные болезни у детей» (Л.О. Бадалян, В.А. Таболин, Ю.Е. Вельтицев, 1971).

¹ Составители: ведущий научный сотрудник, к.и.н. Егорышева И.В., старший научный сотрудник, к.и.н. Шерстнева Е.В. (Отдел истории медицины ФГБНУ «Национальный НИИ общественного здоровья имени Н.А. Семашко» / FSSBI «N.A. Semashko National Research Institute of Public Health»); otdehistorii@rambler.ru

225 лет

Со дня рождения Степана Фомича ХОТОВИЦКОГО (1796–1885, род. в мест. Красилово Старокопониновского уезда Волынской губернии), отечественного акушера и педиатра, одного из основоположников педиатрии в России. Создал (1836) в Медико-хирургической академии в Петербурге и возглавил (1836–1847) самостоятельную кафедру акушерства с учением о женских и детских болезнях. Автор около 30 печатных работ по акушерству, женским болезням, педиатрии, инфекционным болезням и гигиене. Его фундаментальный труд «Педиятрика» (1847) — первое в России руководство по педиатрии. Внес вклад в развитие в стране гигиенической науки. Был редактором «Военно-медицинского журнала» (1833–1839).

Соч. и лит.: см. БМЭ. 3-е изд.; БСЭ. 3-е изд.; БРЭ; Биктимиров В.В., Шевчук С.Н. Новые данные о жизни и деятельности С.Ф. Хотовицкого // Сов. здравоохран. 1989. № 5. С. 70–73; Микиртичан Г.Л., Суворова Р.В. Первый русский педиатр С.Ф. Хотовицкий // Фельдшер и акушерка. 1987. № 2. С. 58–61.

150 лет

Со дня рождения Корнелии Катарини ДЕ ЛАНГЕ (C.C. De Lange 1871–1950), нидерландского педиатра. Дала подробное описание врожденного системного заболевания (впервые описанного в 1916 г. В. Брахманом) с комбинацией множественных дегенеративных аномалий (1938, синдром де Ланге I). В 1934 г. детально описала врожденную мышечную гипертрофию и врожденное поражение головного мозга, впервые представленные Ф. Бруком (синдром Брука – Де Ланге).

Соч. и лит.: см. БМЭ. 3-е изд. Т. 7. С. 89. Де Ланге синдромы; Wie is dat? Gravenhage, 1948.

100 лет

Со дня рождения Галины Николаевны СЕРДЮКОВСКОЙ (1921–2004, род. в Москве), российского гигиениста, академика РАМН. С 1963 по 1996 г. — директор НИИ гигиены детей и подростков. Научные труды посвящены изучению влияния факторов окружающей среды на развитие, формирование и здоровье человека в детском и подростковом возрасте, в частности в условиях Крайнего Севера и Сибири, разработке гигиенических аспектов проектирования и оборудования школ и детских учреждений, исследованию гигиены физического воспитания и спорта; проблемам профессиональной ориентации и профессионального отбора подростков. Удостоена премии им. Ф.Ф. Эрисмана за монографию «Социальные условия и состояние здоровья школьников» (1979).

Соч.: см. БМЭ. 3-е изд.; Психогигиена детей и подростков. М.: Медицина, 1985. 224 с. (Совместно с др.); Здоровье, развитие, личность. М.: Медицина, 1990. 332 с. (Совместно с др.).

Лит.: Г.Н. Сердюковская // 60 лет Российской академии медицинских наук. М.: 2004.

90 лет

Со дня рождения Владимира Кирилловича ТАТОЧЕНКО (род. 23 марта 1931 г. в Москве) — российского педиатра.

С 1976 г. возглавлял инфекционное (с 1989 г. — отделение острых респираторных инфекций с группой хронических бронхолегочных заболеваний), с 1999 по 2007 г. — диагностическое отделение. С 2007 г. — главный научный сотрудник отделения пульмонологии и аллергологии НИИ педиатрии НЦЗД (в настоящее время НМИЦ ЗД МЗ РФ). С 1993 по 2004 г. — член Комитета советников Европейского бюро ВОЗ по Расширенной программе иммунизации, его вклад в ликвидацию полиомиелита в регионе отмечен специальным Сертификатом.

В течение 28 лет редактировал русское издание «Бюллетеня ВОЗ». Основные труды В.К. Таточенко охватывают детский туберкулез и пульмонологию, детские инфекции и вакцинологию, социальную педиатрию и международное здравоохранение. Заслуженный деятель науки Российской Федерации, почетный член Союза педиатров России.

Соч.: Бронхолегочный туберкулез у детей раннего возраста / под ред. С.В. Рачинского. — М., 1970. — 268 с.; Муковисцидоз у детей. — М., 1974 (соавт. С.В. Рачинский, Н.И. Капранов); Болезни органов дыхания у детей. — М.: Медицина, 1987. — 496 с. (соавт. С.В. Рачинский, Р.Г. Артамонов); Острые пневмонии у детей. — Чебоксары, 1994. — 323 с.; Вакцинопрофилактика при нарушении здоровья / под ред. А.А. Баранова. — М.: Союз педиатров России, 2001. — 338 с. (соавт. Б.Ф. Семенов); Иммунопрофилактика-2014. Справочник. — М., 2014. — 278 с. (соавт. Н.А. Озерецковский, А.М. Федоров).

Лит.: Научный центр здоровья детей. 1763–2016 гг. Доктора наук. Биографический словарь / под ред. проф. В.Ю. Альбицкого. — М.: «Педиатръ», 2016. — С. 603–605; журналы «Вопросы современной педиатрии», «Педиатрическая фармакология», 2011 г.

80 лет

Со дня рождения Валерия Юрьевича АЛЬБИЦКОГО (род. 14 апреля 1941 г. в Казани), российского педиатра и историка медицины.

В.Ю. Альбицкий — известный ученый, внесший значительный вклад в изучение состояния здоровья, инвалидности и смертности детского населения Российской Федерации, а также в изучение истории отечественной медицины. Один из основоположников социальной педиатрии в нашей стране. Лауреат премии Правительства РФ в области науки и техники, заслуженный деятель науки Российской Федерации и Республики Татарстан, доктор медицинских наук, профессор. Автор более 520 научных публикаций, в том числе 60 книг и учебных пособий, имеет несколько свидетельств о регистрации программ для ЭВМ.

Им подготовлено 23 доктора и 49 кандидатов медицинских наук.

Соч.: Часто болеющие дети. Клинико-социальные аспекты. Пути оздоровления. 1986. (соавт. А.А. Баранов). История Казанского государственного медицинского университета. 2006 (совместно с др.); История Научного центра здоровья детей Российской академии медицинских наук. 2013 (соавт. Баранов А.А., Шер С.А.); Актуальные проблемы социальной педиатрии. Избранные очерки.

Изд. 2-е, доп. 2020.

80 лет

Со дня рождения Александра Александровича БАРАНОВА (род. 15 июля 1941 г. в деревне Арзаматово Шарангского района Кировской области), российского педиатра, академика РАН (член Президиума РАМН 2014–2018 гг.). С 1979 г. — директор Горьковского НИИ педиатрии. В 1987–1992 гг. — заместитель (с 1990 г. — 1-й заместитель) министра здравоохранения СССР. С 1989 г. — заведующий кафедрой детских болезней Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова и одновременно президент Международного фонда охраны здоровья матери и ребенка, директор НИИ гигиены и профилактики заболеваний детей, подростков и молодежи. С 1998 по 2018 г. — директор Научного центра здоровья детей РАМН (с 2017 г. — Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей МЗ РФ). С 2004 г. — главный внештатный специалист педиатр МЗ РФ. Основные научные исследования посвящены фундаментальным проблемам роста и развития детей, разработке новых технологий диагностики и лечения болезней органов пищеварения, профилактике социально значимых болезней детей и подростков, снижению младенческой смертности в стране. Главный редактор журналов «Российский педиатрический журнал», «Вопросы современной педиатрии». Член Научного совета при Совете безопасности РФ, член Совета при Президенте РФ по науке, технологиям и образованию. Лауреат премий РАМН имени Н.Ф. Филатова за лучшую научную работу по педиатрии и имени А.А. Богомольца за лучшую научную работу по патологической физиологии, премии Правительства РФ в области науки и техники.

Соч.: Пропедевтика детских болезней: учебник. М.: Медицина, 1998. (Совместно с др.); Здоровье детей России: (Состояние и проблемы). М., 1999. (Совместно с др.); Детские болезни: учебник. М.: Медицина, 2001. (Совместно с др.); Здоровье, обучение и воспитание детей: История и современность (1904–1959–2004). М., 2006. (Совместно с др.); Пути оптимизации стационарной помощи детям. М., 2006. (Совместно с др.); Смертность детского населения России. 3-е изд. — М., 2009. (соавт. В.Ю. Альбицкий).

Лит.: А.А. Баранов // 60 лет Российской академии медицинских наук. М.: 2004. С. 348–349; БРЭ.; Альбицкий В.Ю. К юбилею академика РАМН А.А. Баранова // Вестник РАМН. 2011. №6. С. 5–7.

80 лет

Со дня рождения Николая Николаевича ВАГАНОВА (род. 24 октября 1941 г. в гор. Родники Ивановской области), российского педиатра, известного организатора здравоохранения.

1987–1989 гг. — заместитель начальника Главного управления лечебно-профилактической помощи детям и матерям Минздрава СССР.

1989–1996 — заместитель министра здравоохранения РСФСР/РФ.

С 1991 г. — заведующий кафедрой медико-социальных проблем охраны материнства и детства Российской медицинской академии последипломного образования. В 90-е гг. внес весомый вклад в разработку стратегии службы охраны материнства и детства.

Возглавляя с 1998 по 2016 г. Республиканскую (ныне Российскую) детскую клиническую больницу (РДКБ), создал Ассоциацию детских больниц России, основал научно-практический журнал «Детская

больница». За годы работы в РДКБ удалось значительно улучшить все основные показатели деятельности больницы: в 4 раза снизить летальность, увеличить число госпитализаций детей из регионов России с 10 до 20 тыс. в год. Лауреат премии Правительства Российской Федерации в области науки и техники, заслуженный врач Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор. Автор более 190 научных публикаций, 5 монографий.

80 лет

Со дня рождения Валерия Тимофеевича МАНЧУКА (род. 7 июня 1941 г. в селе Абан Абанского района Красноярского края), российского педиатра, члена-корреспондента РАН. В 1976–1989 гг. — руководитель отделения и одновременно (1989–1992) заместитель директора, с 1992 г. — директор НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН. Научные исследования посвящены вопросам адаптации детского организма к экстремальным условиям высоких северных широт, особенностям формирования здоровья детей коренного и пришлого населения Сибири и Севера. Соч.: Особенности вакцинопрофилактики кори в условиях Крайнего Севера // Сибирский мед. журнал (Иркутск). 2002. № 6. С. 74–78; Метеотропные реакции сердечно-сосудистой системы и их профилактика. Новосибирск: Наука, 2005. (Совместно с др.); Дети Севера: проблемы психического здоровья. Иркутск, Красноярск, 2006. (Совместно с др.). Лит.: 60 лет Российской академии медицинских наук. М.: 2004. С. 461.



Сохраним здоровье детей – сохраним Россию!

Региональные мероприятия под эгидой Союза педиатров России в 2021 г.

Название конференции	Дата проведения	Организаторы	Место проведения	Контакты организаторов
Цикл научно-образовательных онлайн-вебинаров для детских врачей и педиатрических медицинских сестер «Образовательные дни в педиатрии»	январь – декабрь	Союз педиатров России	Москва	orgkomitet@pediatr-russia.ru
XXIII Конгресс педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии»	5–7 марта	Союз педиатров России	Москва	congress2021@pediatr-russia.ru
Межрегиональная междисциплинарная конференция «Актуальные вопросы педиатрии и неонатологии на стыке разных специальностей»	16–17 марта	ФГБОУ ВО «КубГМУ», кафедра педиатрии с курсом неонатологии ФПК И ППС, Детская краевая больница, Региональное отделение Союза педиатров России по Краснодарскому краю	Краснодар	Каюмова Дильбар Абдунабиевна dilbark@yandex.ru
Республиканская образовательная и научно-практическая конференция «Приоритетные направления в сохранении и укреплении здоровья детей Республики Башкортостан»	22 апреля	Министерство здравоохранения Республики Башкортостан, ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, региональная общественная организация по развитию педиатрии в Республике Башкортостан «Республиканское общество педиатров Башкортостана», Союз педиатров России	Уфа (онлайн-режим)	Яковлева Людмила Викторовна fock20051@mail.ru
Всероссийская конференция «Клиническая электрокардиография в педиатрии»	29 апреля	Мордовское региональное отделение Союза педиатров России	Саранск	Балыкова Лариса Александровна larisabalykova@yandex.ru
Школа педиатра: орфанные заболевания	апрель–май	Иркутское областное региональное отделение Союза педиатров России	Иркутск	Рычкова Любовь Владимировна rychkova.nc@gmail.com
Региональная образовательная и научно-практическая конференция «Школа педиатра: орфанные заболевания»	май	Министерство здравоохранения Республики Башкортостан, ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, региональная общественная организация по развитию педиатрии в Республике Башкортостан «Республиканское общество педиатров Башкортостана», Союз педиатров России	Уфа	Яковлева Людмила Викторовна fock20051@mail.ru
Школа педиатра: орфанные заболевания	май	Региональное отделение Союза педиатров России в Республике Северная Осетия — Алания	Владикавказ	Бораева Татьяна Темирболатовна 23510krok@mail.ru
Всероссийская конференция «Инфекционно-воспалительные заболевания в практике педиатра и терапевта»	27 мая	Мордовское региональное отделение Союза педиатров России	Саранск	Балыкова Лариса Александровна larisabalykova@yandex.ru
V Всероссийская мультимедийная конференция «Время жить», посвященная пациентам с иммунодефицитными состояниями и пациентам пожилого возраста	3 июня	Союз педиатров России	Москва	conference2021@pediatr-russia.ru

Межрегиональная междисциплинарная конференция «Актуальные вопросы педиатрии и неонатологии на стыке разных специальностей»	8–9 июня	ФГБОУ ВО «КубГМУ», кафедра педиатрии с курсом неонатологии ФПК И ППС, Детская краевая больница, Региональное отделение Союза педиатров России по Краснодарскому краю	Краснодар	Каюмова Дильбар Абдунабиевна dilbark@yandex.ru
Уральский форум «Здоровая семья — здоровая Россия»: вопросы междисциплинарного взаимодействия во имя охраны здоровья подрастающего поколения	июль	Свердловское областное региональное отделение Союза педиатров России	Екатеринбург	Вахлова Ирина Вениаминовна vachlova-61@mail.ru
Первый съезд педиатров Приволжского федерального округа	8–11 июля	Нижегородское региональное отделение Союза педиатров России	Нижний-Новгород	taras.al@mail.ru
VI Всероссийская мультимедийная конференция «Время жить»	26 августа	Союз педиатров России	Москва	conference2021@pediatr-russia.ru
Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Фармакотерапия и диетология в педиатрии»	сентябрь	Союз педиатров России, Томское региональное отделение Союза педиатров России	Томск	conference2021@pediatr-russia.ru
Межрегиональная междисциплинарная конференция «Актуальные вопросы педиатрии и неонатологии на стыке разных специальностей»	28–29 сентября	ФГБОУ ВО «КубГМУ», кафедра педиатрии с курсом неонатологии ФПК И ППС, Детская краевая больница, Региональное отделение Союза педиатров России по Краснодарскому краю	Краснодар	Каюмова Дильбар Абдунабиевна dilbark@yandex.ru
Всероссийская научно-практическая конференция «Актуальные вопросы инфекционных болезней у детей»	21 октября	Иркутское областное региональное отделение Союза педиатров России	Иркутск	Петрова Алла Германовна rudial75@gmail.com
VI Национальная ассамблея «Защищенное поколение»	21–22 октября	Союз педиатров России	Москва	Хомич Анна Владиславовна info@ormiz.ru
Межрегиональный образовательный онлайн-проект «Педиатр педиатру»: школы педиатрии — традиции, опыт, инновации	октябрь	Свердловское областное региональное отделение Союза педиатров России	Екатеринбург	Вахлова Ирина Вениаминовна vachlova-61@mail.ru
Школа педиатра: болезни с мультисистемным поражением	октябрь	Региональное отделение Союза педиатров России в Республике Северная Осетия — Алания	Владикавказ	Бораева Татьяна Темирболатовна 23510krok@mail.ru
Республиканская образовательная и научно-практическая конференция «Участковый врач-педиатр — герой нашего времени»	ноябрь	«Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Министерство здравоохранения Республики Башкортостан, региональная общественная организация по развитию педиатрии в Республике Башкортостан «Республиканское общество педиатров Башкортостана», Союз педиатров России	Уфа	Яковлева Людмила Викторовна fock20051@mail.ru
Межрегиональная междисциплинарная конференция «Актуальные вопросы педиатрии и неонатологии на стыке разных специальностей»	23–24 ноября	ФГБОУ ВО «КубГМУ», кафедра педиатрии с курсом неонатологии ФПК И ППС, Детская краевая больница, Региональное отделение Союза педиатров России по Краснодарскому краю	Краснодар	Каюмова Дильбар Абдунабиевна dilbark@yandex.ru
Всероссийская конференция «Редкий случай»	2 декабря	Союз педиатров России	Москва	conference2021@pediatr-russia.ru
Межрегиональная междисциплинарная конференция «Актуальные вопросы нейропедиатрии»	15 декабря	ФГБОУ ВО «КубГМУ», кафедра педиатрии с курсом неонатологии ФПК И ППС, Детская краевая больница, Региональное отделение Союза педиатров России по Краснодарскому краю	Краснодар	Каюмова Дильбар Абдунабиевна dilbark@yandex.ru

ПАМЯТИ НАМАЗОВОЙ АДИЛИ АВАЗ КЫЗЫ



Педиатрическая наука понесла тяжелейшую утрату. 16 декабря 2020 г. завершила свой жизненный путь выдающийся ученый-педиатр, лауреат Государственной премии СССР, член-корреспондент РАН, действительный член Национальной академии наук Азербайджана, заслуженный деятель науки Азербайджана, доктор медицинских наук, профессор Адиле Аваз кызы

Намазова. Из семи десятков лет ее профессиональной деятельности 42 года пришлось на советскую эпоху, поэтому есть все основания сказать, что ушел из жизни не только великий азербайджанский, но и выдающийся советский детский врач.

Адиле Аваз кызы родилась 9 сентября 1926 г. в Агдамском районе Азербайджана. После окончания в 1949 г. Азербайджанского медицинского института до 1953 г. заведовала детской консультацией в своем родном районе, затем училась в аспирантуре в Центральном институте усовершенствования врачей в Москве, после завершения которой работала ассистентом кафедры детских болезней в своей альма матер. В 1959 г. защитила кандидатскую диссертацию. Будучи с 1960 по 1965 г. докторантом Института педиатрии АМН СССР, в 1965 г. защитила докторскую диссертацию. С 1966 г. в течение 54 лет Адиле Аваз кызы Намазова заведовала кафедрой детских болезней Азербайджанского медицинского университета. Поэтому не удивительно, а вполне закономерно, что на родине Адиле Аваз кызы называют главным детским доктором Азербайджана.

В историю советской педиатрии А.А. Намазова вошла прежде всего как выдающийся детский кардиолог. Она глубоко изучила функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у детей в активной фазе ревматизма, представила клинические особенности врожденных септальных дефектов у детей, способствовала внедрению в клиническую практику различных электрофизиологических методов исследования (ЭКГ, электрокимография, векторкардиография, фонокардиография), зондирования полостей сердца и крупных сосудов и др. В исследованиях А.А. Намазовой определены газовый состав и объем крови в отдельных камерах сердца; разработана классификация по степеням нарушения малого круга кровообращения, определены показания и противопоказания к хирургической кор-

рекции врожденных дефектов перегородки сердца, изучены отдаленные результаты (от 1 года до 20 лет) операций на сердце.

А.А. Намазова — один из пионеров изучения гипертонической и гипотонической болезни у детей и подростков, результатом которого стало четкое понимание того, что зачастую корни данной патологии у взрослых уходят в детский возраст.

Широкий научный кругозор в сочетании с обостренной гражданской ответственностью обусловили становление А.А. Намазовой в качестве лидера в Азербайджане важнейшего современного направления медицины — биомедицинской этики. Привлекла широкое внимание ее книга «Этические принципы в медицине», изданная в Баку в 2002 г. на азербайджанском, русском и английском языках. При непосредственном участии Адиле Аваз кызы составлена учебная программа преподавания медицинской этики в медицинских вузах и средних медицинских училищах.

А.А. Намазова — автор большого количества научных публикаций, в числе которых получившие известность монографии «Хирургия перегородки сердца» в соавторстве с Б.В. Петровским (1966), «Дефекты межжелудочковой и межпредсердной перегородки сердца» (1969), «Меры борьбы и питание детей при заболеваниях печени и желчных путей» (1976), «Гипотония у детей и подростков» (1979), «Рецептурный справочник педиатра» (1985), «Критические состояния у детей и неотложная помощь» (1999, 2001), «Вскармливание детей до 1 года» (2000), «Современные взгляды на клинику и течение бронхитов и пневмонии у детей» (2003) и др. Под ее руководством подготовлены 42 кандидата и 3 доктора медицинских наук.

А.А. Намазову отличала активная общественная деятельность. С 1969 г. она возглавляла Общество педиатров Азербайджана, в 1970–1990 гг. входила в президиум Общества педиатров СССР. Она была членом президиума Всемирной ассоциации педиатров (1992), Комитета биоэтики при ЮНЕСКО от Национальной академии наук Азербайджана, являлась членом президиума и вице-президентом (1992–1994) Ассоциации педиатров Центральной Азии и тюркоязычных стран. В 1988 г. избиралась народным депутатом СССР, членом Верховного Совета и Совета национальностей СССР.

Вместе с коллегами в Азербайджане Союз педиатров России скорбит о тяжелой утрате. Память об Адиле Аваз кызы Намазовой навсегда сохранится в наших сердцах, а ее имя займет достойное место в истории азербайджанской и российской педиатрии.

Союз педиатров России

ПАМЯТИ НОВИКОВОЙ ЕЛЕНА ЧЕСЛАВОВНЫ



11 января 2021 г. в возрасте 97 лет оборвалась жизнь выдающегося ученого-педиатра, государственного и общественного деятеля, заслуженного деятеля науки РСФСР, почетного члена Союза педиатров России Елены Чеславовны Новиковой.

Е.Ч. Новикова родилась в Москве 30 октября 1923 г. в семье служащих. Свою учебу в Первом Московском медицинском институте в годы Великой Отечественной войны она активно совмещала с работой в госпиталях. Получив в 1947 г. диплом врача, возглавила в Ярославской области Дом младенца, что определило ее профессиональную судьбу в качестве педиатра. С 1949 г. Елена Чеславовна проходит аспирантуру в Институте педиатрии АМН СССР под руководством академика Г.Н. Сперанского, что определяет уже область ее научной деятельности — неонатологию, исследованию актуальных проблем которой посвящены ее кандидатская (1954 г.) и докторская (1967 г.) диссертации. После окончания аспирантуры, начав работать в Институте педиатрии АМН СССР в должности младшего научного сотрудника, она с 1961 по 1981 г. возглавляла отделение для новорожденных и недоношенных детей, став фактически лидером советских неонатологов. С 1972 по 1984 г. Е.Ч. Новикова занимала должность заместителя министра здравоохранения СССР по вопросам охраны здоровья детей и женщин, а затем по 2001 г. возглавляла организационно-методический отдел Центрального института усовершенствования врачей (ныне РАМПО), активно продолжая внедрение перспективных научных разработок в педиатрию.

Е.Ч. Новиковой опубликовано более 200 научных трудов, среди них монографии, руководства для врачей, методические рекомендации. Под ее руководством выполнено 37 кандидатских и 14 докторских диссертаций. Проведенные под ее началом исследования были посвящены актуальным вопросам физиологии и пато-

логии новорожденных и особенно недоношенных детей, созданию нормативной базы основных параметров их роста и развития, изучению нарушений кровообращения и врожденных пороков сердца, различным аспектам инфекционных болезней у детей младенческого возраста. Было убедительно доказано, что при внутричерепной родовой травме у недоношенного ребенка в патологический процесс чаще вовлекается не только мозг, но и весь организм в целом. Под руководством и при непосредственном участии Елены Чеславовны были разработаны новые диагностические и терапевтические подходы при таких тяжелых формах патологии детей, родившихся недоношенными, как внутричерепная родовая травма, сепсис, язвенно-некротический энтероколит. Есть все основания заявить, что созданная Е.Ч. Новиковой научная школа неонатологов внесла весомый вклад в решение актуальнейшей для второй половины XX в. проблемы — снижения в младенческой смертности неонатальной составляющей.

Возглавляя в течение 12 лет в Министерстве здравоохранения СССР систему охраны здоровья матери и ребенка, Е.Ч. Новикова способствовала совершенствованию поликлинической помощи детям, акушерской службы в сельской местности, решению проблем оптимального питания детей раннего возраста и работе по другим актуальным направлениям сохранения и укрепления здоровья детского населения.

Е.Ч. Новикову отличала активная общественная деятельность. Она долгие годы являлась членом Комитета советских женщин, членом правления Всесоюзного научного общества детских врачей, главным редактором журнала «Вопросы охраны материнства и детства». Заслуги Е.Ч. Новиковой отмечены многими наградами, в том числе орденами Трудового Красного Знамени и Знак Почета.

Память о Елене Чеславовне Новиковой российские педиатры будут хранить долгие годы, она навсегда войдет в историю отечественной педиатрии как выдающийся ученый и общественный деятель эпохи позднего советского периода.

Союз педиатров России

Льготная редакционная подписка



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, офис 2–8. Телефон: +7 (499) 132-02-07, +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.

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



Извещение	Форма №ПД-4
	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
Кассир	Подписка на журнал <input type="checkbox"/> Педиатрическая фармакология <input type="checkbox"/> Вопросы современной педиатрии Срок: <input type="checkbox"/> полгода <input type="checkbox"/> год (наименование платежа. нужно отметить) Дата _____ Сумма платежа: _____ руб. _____ коп. Информация о плательщике: _____ (ФИО, индекс, адрес, телефон) Плательщик (подпись) _____
	Форма №ПД-4
Извещение	Форма №ПД-4
	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
Кассир	Подписка на журнал <input type="checkbox"/> Педиатрическая фармакология <input type="checkbox"/> Вопросы современной педиатрии Срок: <input type="checkbox"/> полгода <input type="checkbox"/> год (наименование платежа. нужно отметить) Дата _____ Сумма платежа: _____ руб. _____ коп. Информация о плательщике: _____ (ФИО, индекс, адрес, телефон) Плательщик (подпись) _____
	Форма №ПД-4

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



Элапраза®
(Идурсульфаз)

Когда важна
КАЖДАЯ ДЕТАЛЬ

Сайлас | 1,5 года

Сайлас | 5 лет

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

Элапраза®

Регистрационный номер: ЛСР-001413/08

МНН: идурсульфаз

Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для инфузий.

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

реакций, связанных с инфузией, снижалась. Нарушения со стороны нервной системы: очень часто – головная боль, часто – головокружение, тремор. Нарушения со стороны сердца: часто – цианоз, аритмия, тахикардия. Нарушения со стороны сосудов: очень часто – приливы «крови» к коже лица; часто – повышение артериального давления (АД), снижение АД. Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: очень часто – свистящее дыхание, одышка; часто – гипоксия, бронхоспазм, насморк. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто – боль в животе, тошнота, диарея, рвота; часто – отек языка, диспепсия. Нарушения со стороны стопы и подножных тканей: очень часто – крапивница, сыпь, зуд, эритема. Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: часто – артралгия. Общие расстройства и нарушения в месте введения: очень часто – лихорадка, боль в груди; часто – припухлость в области инфузии, отек лица, периферический отек. Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций: очень часто – реакции, связанные с инфузионным введением препарата. Иммуногенность: В рамках 4 проведенных исследований (ПНТ008, ПНТ018, ПНТ024/024EXT) у 53/107 пациентов (50%) в различные сроки выработались антитела класса IgG к идурсульфазу. Частота случаев формирования нейтрализующих антител составила 24% (у 26/107 пациентов). У детей. Нежелательные лекарственные реакции, наблюдаемые у детей, не отличались от соответствующих реакций у взрослых пациентов. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. **Условия отпуска.** Отпускают по рецепту. **Организация, уполномоченная владельцем регистрационного удостоверения лекарственного препарата для медицинского применения на принятие претензий от потребителей:** ООО «Шайер Биотех Рус», Российская Федерация, 119021, г. Москва, ул. Тимур Фрунзе, д. 11, стр. 1, этаж 6, пом. I, ком. 6; 8; 12. Тел.: +7 (495) 787-04-77; факс: +7 (495) 787-04-78. Полная информация по препарату представлена в инструкции по медицинскому применению препарата (ИМП).

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

* ФЗТ – ферментная заместительная терапия.

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

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

3. Клинические рекомендации. Мукополисахаридозы тип II. 2019.

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

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

ООО «Танеда Фармасьютикалс»: ул. Усацева, 2, стр. 1, 119048, Москва, Россия

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

www.takeda.com.ru

С-APROM/RU//0606, дата разработки: август 2020





Уважаемые читатели! Предлагаем вашему вниманию новинки издательства «ПедиатрЪ»



ВАКЦИНЫ И ИММУНОПРОФИЛАКТИКА В СОВРЕМЕННОМ МИРЕ. РУКОВОДСТВО ДЛЯ ВРАЧЕЙ

Под редакцией: Намазовой-Барановой Л.С., Брико Н.И., Фельдблюм И.В., 2021

В монографии представлены новые сведения о роли иммунопрофилактики в программировании и сохранении здоровья человека, описаны иммунобиологические препараты для активной и пассивной иммунизации детей и взрослых разных возрастных групп и разного состояния здоровья. Особое внимание уделено описанию инфекционных болезней, предотвратимых с помощью вакцинации. Отдельная глава посвящена новой коронавирусной инфекции COVID-19, в том числе, принципам плановой вакцинации в период пандемии, описаны новые препараты для защиты от SARS-CoV-2.

Монография адресована специалистам, занимающимся проблемами вакцинации — педиатрам, терапевтам, хирургам, акушерам-гинекологам, гериатрам, эпидемиологам, врачам других специальностей, преподавателям высшей школы и колледжей по медицинским и биологическим специальностям, студентам медицинских и фармацевтических вузов и колледжей, а также ординаторам и аспирантам.



ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКА ЗАБОЛЕВАНИЙ, ВЫЗВАННЫХ ВИРУСОМ ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА. МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ПЕДИАТРОВ

Аполихин О.И., Баранов А.А., Барчук А.А. и др., 2021

В методических рекомендациях представлены эпидемиологические данные, патогенез развития различных клинических форм заболеваний, ассоциированных с вирусом папилломы человека. Подробно рассмотрены доступные в настоящее время вакцины. Особое внимание уделено практическим рекомендациям по проведению иммунизации, описаны различные схемы введения вакцин в зависимости от их состава и возраста пациента. Определен весь комплекс мер, направленных на сокращение бремени папилломавирусной инфекции, рекомендованный экспертами ВОЗ.

Издание предназначено для практикующих врачей — педиатров, акушеров-гинекологов, инфекционистов, аллергологов-иммунологов, а также студентов медицинских организаций высшего образования.



НАЦИОНАЛЬНАЯ ПРОГРАММА «НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ВИТАМИНА D У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ: СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К КОРРЕКЦИИ», 2-Е ИЗДАНИЕ

Коллектив авторов, 2021

В Национальной программе представлены последние данные литературы о значении витамина D в организме и обновление рекомендаций по диагностике, профилактике и коррекции недостаточности витамина D у детей разного возраста и разного состояния здоровья. Издание представляет собой вторую редакцию Национальной программы «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции», увидевшей свет в 2018 году.

Издание предназначено для специалистов медицинского профиля (врачей-педиатров, нутрициологов, детских эндокринологов, ортопедов, детских нефрологов, фтизиатров и врачей других специальностей), а также студентов старших курсов медицинских вузов.