

РОССИЙСКИЙ ВЕСТНИК ПЕРИНАТОЛОГИИ И ПЕДИАТРИИ

18+

Том 62

(ВОПРОСЫ ОХРАНЫ МАТЕРИНСТВА И ДЕТСТВА)

6.2017

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Входит в перечень изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК)

Входит в базы данных Ulrich's Periodicals Directory, Google Scholar и EBSCO

DOI: 10.21508

Учредители и издатели:

ООО «Национальная педиатрическая академия науки и инноваций»

Некоммерческая организация «Российская ассоциация педиатрических центров»

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор

Царегородцев Александр Дмитриевич, д.м.н., проф., советник ректора ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, заслуженный врач Российской Федерации и Республики Дагестан, г. Москва, Россия

Заместитель главного редактора

Длин Владимир Викторович, д.м.н., проф., исполняющий обязанности директора ОСП НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, заслуженный врач РФ, г. Москва, Россия

Ответственный секретарь

Сухоруков Владимир Сергеевич, д.м.н., проф., руководитель НИЛ общей патологии ОСП НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, г. Москва, Россия

Научный редактор

Николаева Екатерина Александровна, д.м.н., руководитель отделения наследственных и врожденных заболеваний с нарушением психики ОСП НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, г. Москва, Россия

Зав. редакцией

Пантелюшина Татьяна Викторовна

Аксенова В.А. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Антонов А.Г. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Алимова И.Л. д.м.н., проф., г. Смоленск, Россия
Байбарина Е.Н. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Балева Л.С. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Балькова Л.А. проф., член-корр. АН РФ, г. Саранск, Россия
Белоусова Е.Д. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Бельмер С.В. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Виноградов А.Ф. д.м.н., проф., г. Тверь, Россия
Воинова В.Ю. д.м.н., г. Москва, Россия
Дегтярев Д.Н. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Дементьева Г.М. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Запруднов А.М. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Захарова И.Н. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Зелинская Д.И. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Кешишян Е.С. д.м.н., проф., г. Москва, Россия

Кобринский Б.А. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Кучеров Ю.И. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Леонтьева И.В. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Мазанкова Л.Н. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Малявская С.И. д.м.н., проф., г. Архангельск, Россия
Мизерицкий Ю.Л. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Османов И.М. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Пампура А.Н. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Паунова С.С. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Савенкова Н.Д. д.м.н., проф., г. С.-Петербург, Россия
Скрипченко Н.В. д.м.н., проф., г. С.-Петербург, Россия
Уварова Е.В. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Харитоновна Л.А. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Школьников М.А. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Шумилов П.В. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Щербаков П.Л. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Щербакова М.Ю. д.м.н., проф., г. Москва, Россия

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Анохин В.А. д.м.н., проф., г. Казань, Россия
Васина Т.Н. к.м.н., доцент, г. Орел, Россия
Вялькова А.А. д.м.н., проф., г. Оренбург, Россия
Габулов Г.Г. д.м.н., проф., г. Баку, Азербайджан
Гусаев С.Ф. д.м.н., проф., г. Тверь, Россия
Жаков Я.И. д.м.н., проф., г. Сургут, Россия
Заболотских Т.В. д.м.н., проф., г. Благовещенск, Россия
Игнатова М.С. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Козлов В.К. д.м.н., проф., г. Хабаровск, Россия
Козлова Л.В. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Летифов Г.М. д.м.н., проф., г. Ростов-на-Дону, Россия
Макарова Т.П. д.м.н., проф., г. Казань, Россия

Мельникова И.М. д.м.н., проф., г. Ярославль, Россия
Никанорова М.Ю. д.м.н., проф., Дания
Огородова Л.М. д.м.н., проф., г. Томск, Россия
Переноска П.И. проф., Болгария
Сукало А.В. д.м.н., проф., Минск, Белоруссия
Сухарева Г.Э. д.м.н., проф., г. Симферополь, Россия
Узунова А.Н. д.м.н., проф., г. Челябинск, Россия
Чепурная М.М. д.м.н., проф., г. Ростов, Россия
Anna Gardner, Швеция
Christer Holmberg, Финляндия
Richard G. Boles, США

ISSN 1027-4065 (print)
ISSN 2500-2228 (online)

«Российский вестник перинатологии и педиатрии» — научно-практический журнал, выходит 6 раз в год. Прежнее название «Вопросы охраны материнства и детства». Основан в 1956 г.

Освещение современных направлений диагностики и лечения заболеваний детского возраста в различных областях медицины

При перепечатке материалов ссылка на журнал обязательна

Перерегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор) ПИ № ФЦ77-56436 от 11 декабря 2013 г.

АДРЕС РЕДАКЦИИ:
125412 Москва, ул. Талдомская, 2
Тел.: (495) 483-95-49
Факс: (495) 483-33-35
E-mail: redakciya@pedklin.ru
<http://www.ped-perinatology.ru>

Каталог «Роспечать»:
Индекс 73065
для индивидуальных подписчиков
Индекс 73066
для предприятий и организаций

Каталог «Пресса России»:
Индекс 43516
для индивидуальных подписчиков
Индекс 43519
для предприятий и организаций

Формат 60×84/8. Усл. печ. л. 12.
Тираж 5000 экз. Заказ № 195
Отпечатано в типографии:
ООО «СОФИТ»
115516, г. Москва,
Кавказский бульвар, д. 57

18+

ROSSIYSKIY VESTNIK PERINATOLOGII I PEDIATRII RUSSIAN BULLETIN OF PERINATOLOGY AND PEDIATRICS

Vol. 62

(VOPROSY OKHRANY MATERINSTVA I DETSTVA /
PROBLEMS OF MATERNITY AND CHILD CARE)

6.2017

SCIENTIFIC AND PRACTICAL REFEREED JOURNAL

Included in the list of publications recommended by the Higher Attestation Commission (HAC)

Included in the database Ulrich's Periodicals Directory, Google Scholar and EBSCO

DOI: 10.21508

Founders and publishers:

OOO «Nacionalnaja pediatricheskaja akademija nauki i innovacij» /
Ltd. «The National Academy of Pediatric Science and Innovation»
Nekommercheskaja organizacija «Rossijskaja asociacija pediatricheskih centrov» /
Non-profit organization «Russian Association of Pediatric Centers»

ISSN 1027-4065 (print)
ISSN 2500-2228 (online)

«Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii / Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics» (formerly «Voprosy Okhrany Materinstva i Detstva / Problems of Maternity and Child Care») is scientific and practical journal, founded in 1956 and published 6 times per year

Coverage of modern trends of diagnosis and treatment of childhood diseases in different areas of medicine.

At a reprint of materials the reference to the journal is required

Reregistered by the The Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology, and Mass Media (Roskomnadzor): ПИ № ФС77-56436 dated December 11, 2013 ISSN 1027-4065

EDITORIAL POSTAL ADDRESS:

2, Taldomskaya Street, Moscow
125412
Telephone: (495) 483-95-49
Fax: (495) 483-33-35
e-mail: redakciya@pedklin.ru
http://ped-perinatology.ru

«Rospechat» catalogue:

Index 73065 is for individual subscribers
Index 73066 is for institutional subscribers

«Pressa Rossii» catalogue:

Index 43516 is for individual subscribers
Index 43519 is for institutional subscribers

Format 60×84/8

5000 copies of the edition.

Order № 195

Typography: LLC «Tipografiya Soffit»

115516, Moscow,

Kavkazskij bulvar, 57

EDITORIAL BOARD

Editor-in-Chief

Aleksander D. Tsaregorodtsev, MD, PhD, Prof., Advisor to the Rector, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Honored Physician of the Russian Federation and the Republic of Dagestan, Moscow

Deputy Editor-in-Chief

Vladimir V. Dlin, MD, PhD, Prof., Acting Director, Academician Yu.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Honored Physician of the Russian Federation, Moscow.

Executive Secretary

Vladimir S. Sukhorukov, MD, PhD, Prof., Head, Research Laboratory of General Pathology, Academician Yu.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow.

Science Editor

Ekaterina A. Nikolaeva, MD, PhD, Head of the Department of Hereditary and Congenital Diseases with Mental Disorders, Academician Yu.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow.

Commissioning Manager

Tatiana V. Pantelyushina

Aksenova V.A., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Antonov A.G., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Alimova I.L., MD, PhD, Prof., Smolensk, Russia

Baibarina E.N., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Baleva L.S., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Balykova L.A., MD, PhD, Prof., Corresponding Member of the Academy of Sciences of the Russian Federation, Saransk, Russia

Belousova E.D., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Belmer S.V., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Vinogradov A.F., MD, PhD, Prof., Tver, Russia

Voinova V.Yu., MD, PhD, Moscow, Russia

Degtyarev D.N., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Dementyeva G.M., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Zaprudnov A.M., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Zakharova L.N., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Zelinskaya D.I., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Keshishyan E.S., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Kobrinisky B.A., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Kucherov Yu.I., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Leontyeva I.V., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Mazankova L.N., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Malyavskaya S.I., MD, PhD, Prof., Arkhangelsk, Russia

Mizernitsky Yu.L., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Osmanov I.M., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Pampura A.N., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Paunova S.S., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Savenkova N.D., MD, PhD, Prof., Saint Petersburg, Russia

Skripchenko N.V., PhD, Prof., Saint Petersburg, Russia

Uvarova E.V., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Kharitonova L.A., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Shkolnikova M.A., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Shumilov P.V., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Shcherbakov P.L., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Shcherbakova M.Yu., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

EDITORIAL COUNCIL

Anokhin V.A., MD, PhD, Prof., Kazan, Russia

Vasina T.N., MD, Cand. Med. Sci., Orel, Russia

Vyalikova A.A., MD, PhD, Prof., Orenburg, Russia

Gabulov G.G., MD, PhD, Prof., Baku, Azerbaijan

Gnusaev S.F., MD, PhD, Prof., Tver, Russia

Zhakov Ya.I., MD, PhD, Prof., Surgut, Russia

Zabolotskikh T.V., MD, PhD, Prof., Blagoveshchensk, Russia

Ignatova M.S., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Kozlov V.K., MD, PhD, Prof., Khabarovsk, Russia

Kozlova L.V., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Letifov G.M., MD, PhD, Prof., Rostov-on-Don, Russia

Makarova T.P., MD, PhD, Prof., Kazan, Russia

Melnikova I.M., MD, PhD, Prof., Yaroslavl, Russia

Nikanorova M.Yu., MD, PhD, Prof., Denmark

Ogorodova L.M., MD, PhD, Prof., Tomsk, Russia

Perenovska P.I., MD, PhD, Prof., Bulgaria

Sukalo A.V., MD, PhD, Prof., Minsk, Belarus

Sukhareva G.E., MD, PhD, Prof., Simferopol, Russia

Uzunova A.N., MD, PhD, Prof., Chelyabinsk, Russia

Chepurnaya M.M., MD, PhD, Prof., Rostov-on-Don, Russia

Gardner A., Researcher, MD, PhD, Prof., Sweden

Holmberg Ch., MD, PhD, Prof., Finland

Boles R.G., MD, PhD, Prof., USA

ЮБИЛЕЙ

- Ю.Л. Мизерницкий (К 60-летию со дня рождения)
В.С. Сухоруков (К 60-летию со дня рождения)

ПЕРЕДОВАЯ

- Батышева Т.Т., Крапивкин А.И., Царегородцев А.Д.,
Сухоруков В.С., Тихонов С.В.
Реабилитация детей с поражением центральной нервной системы

ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ ПЕДИАТРИЯ

- Кобринский Б.А.
Персонализированная медицина: геном, электронное здравоохранение и интеллектуальные системы.
Часть 2. Молекулярная генетика и методы интеллектуального анализа

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

- Бухалко М.А., Скрипченко Н.В., Скрипченко Е.Ю.,
Имянитов Е.Н.
Значение полиморфизма гена рецептора витамина D в патологии человека
Игнатова М.С., Длин В.В.
Нефротический синдром: прошлое, настоящее и будущее
Пермякова А.В., Львова И.И., Поспелова Н.С.
О возможностях лабораторной верификации цитомегаловирусной инфекции у детей

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ПЕРИНАТОЛОГИЯ И НЕОНАТОЛОГИЯ

- Ледяйкина Л.В., Балькова Л.А., Герасименко А.В.,
Верещагина В.С., Радынова С.Б., Аданичкина О.И.,
Акимова Е.Б.
Динамика показателей гемограммы у детей, рожденных с экстремально низкой массой тела
Хасанова С.С., Батманов А.Л.
Эффективность раннего применения спонтанного дыхания под постоянным положительным давлением у недоношенных с очень низкой массой тела при рождении
Кильдиярова Р.Р.
Оценка физического развития новорожденных и детей раннего возраста

КАРДИОЛОГИЯ

- Брегель Л.В., Субботин В.М., Белозеров Ю.М.,
Ефремова О.С., Толстикова Т.В., Матюнова А.Е.,
Михалевич И.М.
Опыт наблюдения острого и фульминантного миокардита у детей
Касохов Т.Б., Туриева С.В., Бигаева А.М., Туаева Л.С.
Клинический случай изолированной гипоплазии верхушки левого желудочка в РСО—Алании

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

- Рыков М.Ю., Менткевич Г.Л.
Гемобластозы у детей: трудности диагностики

ANNIVERSARY

- 5 Mizernitsky Yu.L. (On the 60th anniversary of the birth)
6 Sukhorukov V.S. (On the 60th anniversary of the birth)

EDITORIAL

- 7 Batysheva T.T., Krapivkin A.I., Tsaregorodtsev A.D.,
Sukhorukov V.S., Tikhonov S.V.
Rehabilitation of children with the pathology of central nervous system

PERSONALIZED PEDIATRICS

- 16 Kobrinskii B.A.
Personalized medicine: genome, electronic health and intelligent systems.
Part 2. Molecular genetics and methods of intellectual analysis

LITERATURE REVIEWS

- 23 Bukhalko M.A., Skripchenko N.V., Skripchenko E.Yu.,
Imyanitov E.N.
Significance of gene polymorphism of vitamin D receptor in human pathology
29 Ignatova M.S., Dlin V.V.
Nephrotic syndrome: past, present and future
45 Permyakova A.V., Lvova I.I., Pospelova N.S.
On the possibilities of laboratory verification of cytomegalovirus infection in children

ORIGINAL ARTICLES

PERINATOLOGY AND NEONATOLOGY

- 51 Ledyaykina L.V., Balykova L.A., Gerasimenko A.V.,
Vereshchagina V.S., Radynova S.B., Adanichkina O.I.,
Akimova E.B.
Dynamics of hemogram indexes among children born with extremely low body weight
57 Khasanova S.S., Batman A.L.
Effectiveness of early use of spontaneous respiration under continuous positive airway pressure in premature infants with very low body weight at birth
62 Kildiyarova R.R.
Evaluation of physical development of newborns and children of early age

CARDIOLOGY

- 69 Bregel L.V., Subbotin V.M., Belozеров Yu.M., Efremova O.S.,
Tolstikova T.V., Matyunova A.E., Mikhalevich I.M.
Experience in the observation of acute and fulminant myocarditis in children
77 Kasokhov T.B., Turieva S.V., Bigaeva A.M., Tuaeva L.S.
Clinical case of an isolated left ventricular apical hypoplasia in RSO—Alania

GUIDELINES FOR THE PRACTITIONER

- 81 Rykov M.Yu., Mentkevich G.L.
Hemoblastosis in children: difficulties in diagnosis

Асманов А.И., Ханакеева З.К., Пивнева Н.Д.
Внепищеводные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в практике детского оториноларинголога

87 *Asmanov A.I., Hanukaeva Z.K., Pivneva N.D.*
Extraoesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease in the practice of pediatric otorhinolaryngologist

Камалова А.А.
Обновленные европейские рекомендации по введению прикорма у детей – тема для размышлений

92 *Kamalova A.A.*
Updated European recommendations on the introduction of complementary food in children – subject for thought

ОБМЕН ОПЫТОМ**EXPERIENCE EXCHANGE**

Османов И.М., Миронова А.К.
Организация платных услуг в детской государственной многопрофильной скорпомощной больнице

99 *Osmanov I.M., Mironova A.K.*
Development of paid medical services in Children's Hospital by Z.A. Bashlayeva of Moscow's Healthcare Department

*Лещенко М.В., Дерина Е.А., Макарова З.С.,
Прилепина И.А., Печора О.Л., Зелинская Д.И.,
Уханова Г.Ю.*
Кабинет здорового ребенка в условиях реформирования здравоохранения

104 *Leschenko M.V., Derinova E.A., Makarova Z.S.,
Prilepina I.A., Pechora O.L., Zelinskaya D.I.,
Uhanova G.Yu.*
Cabinet of a healthy child in the context of health care reform

НЕКРОЛОГ**OBITUARY**

Памяти профессора А.Г. Антонова

110 In memoriam professor A.G. Antonov

Памяти профессора Ю.Б. Юрова

111 In memoriam professor Yu.B. Yurov

Авторский алфавитный указатель статей, опубликованных в 2017 г.

112 Alphabetical author index of papers published in 2017

С новым 2018 годом!

Ю.Л. Мизерницкий (к 60-летию со дня рождения)

Юрий Леонидович Мизерницкий родился 26 декабря 1957 г. Окончил педиатрический факультет 2 МОЛГМИ им. Н.И. Пирогова в 1982 г. Вся его дальнейшая профессиональная жизнь связана с отделом пульмонологии Московского НИИ педиатрии и детской хирургии (ныне НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева РНИМУ им. Н.И. Пирогова), где он прошел путь от старшего лаборанта до руководителя отдела хронических, воспалительных и аллергических болезней легких (с 2003 г.). Доктор медицинских наук, профессор Ю.Л. Мизерницкий – ученик заслуженного деятеля науки РФ, проф. С.Ю. Каганова и акад. Ю.Е. Вельтищева. Работы Юрия Леонидовича посвящены бронхиальной астме у детей, экопатологии, разработке новых методов диагностики и лечения острой и хронической бронхолегочной патологии у детей, редким формам легочных заболеваний, проблемам острой пневмонии у детей, организации специализированной помощи детям.

Ю.Л. Мизерницкий был научным редактором первых в стране клинических рекомендаций Российского респираторного общества по бронхиальной астме у детей, разработанных на основе международной программы GINA и получивших одобрение Минздрава РФ и медицинской общественности (1997). Эти рекомендации были впоследствии неоднократно переизданы (последнее, 5-е исправленное издание вышло в 2017 г.). Их повсеместное внедрение кардинально изменило подходы к диагностике бронхиальной астмы и ее лечению у детей в России. При непосредственном участии Юрия Леонидовича разработана ныне действующая Классификация клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей (2009).

Впервые в отечественной педиатрии Ю.Л. Мизерницким и его учениками проведены многоплановые уникальные исследования, касающиеся ряда важных аспектов патогенеза, диагностики и лечения бронхолегочной патологии у детей, реализовавшиеся изданием фундаментальных монографий и руководств. В частности, монография «Хронические заболевания легких у детей» (2011), по сути, является настольным руководством педиатров, а книга «Орфанные заболевания легких у детей» была удостоена II Российской премии среди монографий по клиническим дисциплинам (2016).

Широко известна активная деятельность Ю.Л. Мизерницкого в качестве руководителя Детского научно-практического пульмонологического центра Минздрава РФ (с 1999 г.), главного детского пульмонолога Минздрава РФ (с 2001 г.), члена Комитета по этике Минздрава РФ (с 2003 г.), члена оргкомитетов российских конгрессов по болезням органов дыхания (1990–2017) и «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» (2001–2017), члена редколлегии ряда авторитетных научных медицинских журналов, члена президиума Российского педиатрического респираторного общества и Международного общества детских пульмонологов. Юрий Леонидович в прошлом был научным редактором журнала «Вопросы охраны материнства и детства» в дальнейшем



переименованный в «Российский вестник перинатологии и педиатрии». И по ныне проф. Ю.Л. Мизерницкий является активным членом редколлегии журнала. Издаваемый с 2001 г. Всероссийский педиатрический пульмонологический ежегодник «Пульмонология детского возраста: проблемы и решения» стал площадкой популяризации современных знаний и внедрения передовых технологий в практическое здравоохранение.

Ю.Л. Мизерницким опубликовано более 1060 научных работ, в том числе за рубежом. Он соавтор/редактор 13 монографий, а также 60 глав в руководствах и монографиях, 15 информационно-методических писем и учебных пособий, соавтор 12 патентов на изобретения. Почетный доктор Ярославского государственного медицинского университета (2016). Ю.Л. Мизерницкий сформировал свою научную школу, под его руководством защищена 31 диссертация (24 кандидатских и 7 докторских), а среди учеников ректоры и проректоры, деканы и заведующие кафедрами медицинских вузов России и ближнего зарубежья.

Ю.Л. Мизерницкий – грамотный высококвалифицированный врач-клиницист, хороший организатор, пылкий исследователь. Его отличают высокая работоспособность, целеустремленность, профессиональная компетентность, ответственность, добросовестность и широкая эрудиция. Высокие профессиональные и личностные качества снискали Юрию Леонидовичу заслуженный авторитет не только среди сотрудников института, но и среди специалистов многих регионов страны, медицинской общественности.

Редколлегия журнала, как и многочисленные коллеги и ученики из различных регионов страны, сердечно поздравляет юбиляра, желает ему здоровья и дальнейших творческих успехов на благо отечественной педиатрии.

В.С. Сухоруков (к 60-летию со дня рождения)

Сухоруков Владимир Сергеевич, доктор медицинских наук, профессор, руководитель НИЛ общей патологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева РНИМУ им. Н.И. Пирогова, профессор Центра персонализированной медицины Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, родился в декабре 1957 г. В 1983 г. окончил педиатрический факультет 2-го Московского медицинского института и там же успешно прошел обучение в аспирантуре, изучая межклеточные взаимодействия соматических и половых клеток и регенераторный потенциал герминативного тканевого ростка, защитив кандидатскую диссертацию по специальности «гистология и эмбриология». Владимир Сергеевич – доктор медицинских наук по специальностям «педиатрия» и «патологическая анатомия», имеет звание профессора по специальности «клиническая лабораторная диагностика». Начиная с 1994 г. по настоящее время В.С. Сухоруков работает в НИКИ педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева РНИМУ им. Н.И. Пирогова (прежнее название – Московский НИИ педиатрии и детской хирургии). Среди многогранной научной работы – диагностика нервно-мышечных заболеваний, нарушения клеточного энергообмена, лабораторная диагностика ряда наследственных болезней у детей. Необходимо отметить такие научные достижения Владимира Сергеевича, как выявление стимулирующего эффекта низкоинтенсивного лазерного излучения на регенерацию герминативных клеток, описание патоморфологического комплекса изменений скелетной мышечной ткани при митохондриальных болезнях у детей, разработка методических подходов к лабораторной диагностике первичных и вторичных нарушений клеточного энергообмена, описание феномена «энергодифицитного диатеза», разработка гипотезы об адаптационном и компенсаторном потенциале пролиферирующих митохондрий у человека.

В.С. Сухоруков ведет большую преподавательскую и общественную работу. Многие годы он занимал



должность профессора кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова; был председателем комиссии по митохондриальной патологии при научном совете РАМН по проблемам гипоксии и главным специалистом Минздрава РФ по лабораторной диагностике в педиатрии. Творческая деятельность В.С. Сухорукова связана с российскими журналами, Владимир Сергеевич – ответственный секретарь журнала «Российский вестник перинатологии и педиатрии» и заместитель главного редактора журнала «Клинико-лабораторный консилиум».

В.С. Сухоруков – автор более 450 научных работ, более 50 из которых опубликованы за рубежом, является автором 9 патентов. Под его научным руководством выполнено и защищено 25 кандидатских и 4 докторских диссертаций. Профессор Сухоруков Владимир Сергеевич является целеустремленным руководителем, ведущим экспертом в области исследования проблем энергообмена.

*Сердечно поздравляем
Владимира Сергеевича с юбилеем!
Желаем здоровья и успехов в многогранной деятельности!*

Реабилитация детей с поражением центральной нервной системы

Т.Т. Батышева¹, А.И. Крапивкин¹, А.Д. Царегородцев², В.С. Сухоруков², С.В. Тихонов¹

¹ГБУЗ Научно-практический центр Департамента здравоохранения г. Москвы «НПЦ детской психоневрологии ДЗМ», Москва;

²ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

Rehabilitation of children with the pathology of central nervous system

T.T. Batysheva¹, A.I. Krapivkin¹, A.D. Tsaregorodtsev², V.S. Sukhorukov², S.V. Tikhonov¹

¹Research and Practical Center for Pediatric Psychoneurology, Moscow;

²Veltishev Clinical Research Institute of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Представлены данные о роли поражений центральной нервной системы в структуре детской инвалидности. Обсуждаются принципы и направления комплексной реабилитации. Изложены цели реабилитации, основы формирования и реализации программ комплексной реабилитации детей с поражением центральной нервной системы. Представлена информация о методах реабилитации детей с нарушениями центральной нервной системы, используемых в практической деятельности.

Ключевые слова: дети, реабилитация, нервная система, инвалидность.

Для цитирования: Батышева Т.Т., Крапивкин А.И., Царегородцев А.Д., Сухоруков В.С., Тихонов С.В. Реабилитация детей с поражением центральной нервной системы. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62:(6): 7–15. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-6-7-15

Article presents data about the role of central nervous system pathology in the structure of children's disability. Principles and directions of complex rehabilitation are discussed. Goals of rehabilitation, the basis for the formation and program implementation for the complex rehabilitation of children with central nervous system pathology, are presented. Information is presented on the rehabilitation methods of children with disorders of the central nervous system used in practical activities.

Key words: children, rehabilitation, nervous system, disability.

For citation: Batysheva T.T., Krapivkin A.I., Tsaregorodtsev A.D., Sukhorukov V.S., Tikhonov S.V. Rehabilitation of children with the pathology of central nervous system. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2017; 62:(6): 7–15 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-6-7-15

Распространенность инвалидизирующих заболеваний мозга у детей

Одной из негативных тенденций в динамике состояния здоровья населения Российской Федерации является высокая распространенность детских заболеваний и инвалидизация детей. На 1 января 2016 г., по данным Пенсионного фонда РФ, число детей-инвалидов в возрасте до 18 лет составило более 617 тыс., что на 6% больше, чем в 2013 г., и число это продолжает расти. Ухудшение состояния здоровья детей характеризуется ростом заболеваемости, изменением возрастной структуры и тенденцией к хронизации. Все это во многом

определяет динамику демографического развития и в перспективе возможные демографические потери в целом.

Количество детей-инвалидов в Российской Федерации, по данным Пенсионного фонда РФ, составляет 2,2% от общего числа детского населения и является более низким, чем в экономически развитых странах (не менее 3%). Численность детей, впервые признанных инвалидами в Российской Федерации, по данным формы федерального статистического наблюдения «Сведения о медико-социальной экспертизе в возрасте до 18 лет» № 7-Д (собес), в 2014 г. составила 72,8 тыс. (в 2012 г. – 71,3 тыс., в 2013 г. – 70,7 тыс.).

Конвенция ООН о правах инвалидов, принятая Генеральной Ассамблеей ООН 13 декабря 2006 г. и подписанная Российской Федерацией 24 сентября 2008 г., устанавливает международные обязательства государств в области реабилитации инвалидов и предусматривает осуществление мер по предоставлению инвалидам возможностей для достижения и сохранения максимальной независимости, реализации физических, умственных, социальных и профессиональных способностей и полного включения и вовлечения во все аспекты жизни общества путем организации, укрепления и расширения комплексных реабилитационных услуг и программ.

© Коллектив авторов, 2017

Адрес для корреспонденции: Батышева Татьяна Тимофеевна – д.м.н., проф., дир. Научно-практического центра детской психоневрологии Крапивкин Алексей Игорьевич – д.м.н., зам. дир. Научно-практического центра детской психоневрологии

Тихонов Сергей Владимирович – к.б.н., ст. научн. сотр. Научно-практического центра детской психоневрологии 119601 Москва, Мичуринский проспект, д.74

Царегородцев Александр Дмитриевич – д.м.н., проф., советник ректора РНИМУ им. Н.И. Пирогова. ORCID: 0000-0002-8599-5160 117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1

Сухоруков Владимир Сергеевич – д.м.н., проф., рук. лаборатории общей патологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева РНИМУ имени Н.И. Пирогова. ORCID: 0000-0002-0552-6939

125412 Москва, Талдомская ул., 2

Одной из наиболее частых причин формирования стойких ограничений жизнедеятельности является дисфункция нервной системы. В последнее десятилетие возрастает число больных с последствиями тяжелых поражений головного мозга, которые требуют специальных эффективных методов реабилитации и длительного времени адаптации к жизненной ситуации.

По данным формы федерального статистического наблюдения «Сведения о детях-инвалидах» № 19 за 2016 г., в структуре общей инвалидности детей-инвалидов первое ранговое место занимают психические расстройства и расстройства поведения (25,7%), второе – болезни нервной системы (23,8%), третье – врожденные аномалии (17,6%).

Терминология

Исторически сложилось так, что после Второй мировой войны во многих странах возникла необходимость в социально-трудовом восстановлении инвалидов. Помимо медицинских мероприятий, такое восстановление требовало проведения коррекции психологических, социальных и других аспектов, выходящих за рамки восстановительного лечения. На смену термину «восстановительное лечение» приходит термин «реабилитация». Реабилитационное направление определяет методологически новый подход к восстановительному лечению больных и инвалидов [1].

Реабилитация – процесс и система медицинских, психологических, педагогических, социально-экономических мероприятий, направленных на устранение или возможно более полную компенсацию ограничений жизнедеятельности, вызванных нарушением здоровья со стойким расстройством функций организма. Основной целью реабилитации является восстановление утраченных ранее имевшихся функций. В то же время для описания особенностей соответствующих мероприятий у детей раннего возраста появился термин «абилитация».

Абилитация – это система лечебно-педагогических мероприятий, имеющих целью предупреждение и лечение тех патологических состояний у детей раннего возраста, еще не адаптировавшихся к социальной среде, которые приводят к стойкой утрате возможности учиться, трудиться и быть полезным членом общества. Основной целью абилитации является формирование и развитие новых навыков ребенка.

Место реабилитационных мероприятий в обществе

В настоящее время методы реабилитации широко разрабатываются во всем мире. Лечение различных заболеваний, восстановление функции отдельных органов являются звеньями сложной системы воздействия на пациента – человека с индивидуальными

особенностями, занимающего определенное место в обществе, семье, трудовом коллективе [1].

Рост интереса к реабилитации как единому процессу, состоящему из медицинской и социальной деятельности, во второй половине XX века обусловлен многими факторами, ведущее значение среди которых имеют:

- интенсификация темпов научно-технической революции, сопровождающаяся дифференциацией трудовых процессов, возможностью выполнения части из них с ограниченным применением усилий человека;
- ценностный рост квалифицированных кадров из-за длительности и дороговизны их подготовки;
- изменение демографической ситуации в обществе (увеличение численности населения пожилого и старческого возраста);
- изменение в состоянии здоровья населения (рост хронических заболеваний с длительным ограничением определенных возможностей жизнепроявления и дееспособности);
- изменения условий жизни (урбанизация, частые поездки в транспорте, большая занятость в среде производства, малочисленные семьи и др.), предъявляющие высокие требования к здоровью при само- и взаимообслуживании [2, 3].

Многоцелевая программа реабилитации

В настоящее время существуют несколько видов реабилитации: медицинская, социальная и профессиональная. Выделены основные принципы, которые органично объединяются в многоцелевую программу реабилитации, являющуюся базой для индивидуальных программ восстановительного лечения пациентов [2, 3]:

- комплексное использование средств патогенетической терапии и реабилитации;
- сочетание патогенетической терапии воздействий на основные патогенетические процессы соответственно разным этапам болезни;
- сочетание в реабилитации воздействий на разные механизмы саногенеза соответственно разным этапам болезни;
- сочетание мероприятий медицинской, психологической, профессиональной и социальной реабилитации;
- дифференциация воздействия в зависимости от особенностей патоморфологического субстрата и клинических проявлений заболевания, а также реабилитационного режима и этапа восстановительного лечения;
- выбор конкретных лечебно-реабилитационных средств исходя из индивидуальных особенностей реабилитируемого, в соответствии с современными данными о механизмах влияния указанных средств вообще и при конкретном заболевании в частности.

Медицинская реабилитация складывается из ряда мероприятий, ставящих целью:

- ускорить выработку компенсаторных процессов и способов управления ими;
- управлять процессом адаптации при необратимых изменениях;
- ускорить процесс реабилитации путем психологических и физических воздействий (средства ЛФК, физиотерапия, мануальная и рефлексотерапия и др.);
- не допустить негативные последствия мероприятий у пациента во время пребывания его на лечении.

Социальная реабилитация предусматривает воздействие на больного со стороны общества и государственных институтов с тем, чтобы помочь ему стать полноценным и активным членом общества. Это:

- создание благоприятных условий быта;
- организация средств и возможностей для передвижения;
- обеспечение материальных условий жизни;
- обеспечение другими техническими средствами, позволяющими пользоваться культурными и общественными благами.

Профессиональная реабилитация ставит цель — вернуть инвалида к труду, к той профессии, в которой он может работать, или обеспечить возможность его переквалификации. Эта деятельность должна начинаться еще тогда, когда больной находится в лечебном учреждении, после установления пригодности к данной профессии с точки зрения как физической, так и психической. Этот вид реабилитации должен быть связан с медицинской реабилитацией.

Особенности реабилитации детей с поражением центральной нервной системы

Потребность в медицинской реабилитации детей-инвалидов является высокой и составляет не менее 95% от их общей численности. При этом только детский церебральный паралич составляет 24% в структуре неврологической заболеваемости. Детская инвалидность, обусловленная этой патологической формой, является одной из острейших медико-социальных проблем современного общества и имеет государственное значение. Многолетний опыт многих стран показывает, что своевременная коррекция нарушений у детей часто компенсирует дефект и дает возможность человеку стать полноценным членом общества. Неоказание медико-социальной помощи ребенку-инвалиду сужает круг его интересов, общения и нарушает адаптацию в обществе. Реабилитация детей инвалидов является длительным динамическим процессом, сопровождающим ребенка на разных возрастных этапах и учитывающим закономерности психического развития, в связи с чем предполагает использование большого арсенала средств и методов в зависимости от возраста ребенка и причины его заболевания.

Основная цель реабилитации — интеграция пациента в общество. По сравнению с реабилитацией взрослых, реабилитация детей-инвалидов имеет ряд особенностей. Комплексная реабилитация детей представляет собой целостную систему принципов, задач и приоритетных мер, направленных на поддержку, укрепление и защиту семьи как фундаментальной основы российского общества, сохранение традиционных семейных ценностей, повышение роли семьи в жизни общества, повышение авторитета родительства в семье и обществе, профилактику и преодоление семейного неблагополучия, улучшение условий и повышение качества жизни семей.

Основными принципами реабилитации у детей являются: раннее начало, комплексность, этапность, преемственность, последовательность, индивидуальный подход, активное участие пациента и родителей в реабилитационном процессе.

Основными показаниями для формирования и реализации программ комплексной реабилитации являются:

- детский церебральный паралич и другие параличические синдромы;
- последствия воспалительных заболеваний центральной нервной системы;
- последствия травм центральной и периферической нервной системы, в том числе родовых травм;
- другие органические повреждения центральной нервной системы, сопровождающиеся двигательными и координаторными нарушениями;
- системные атрофии, поражающие преимущественно центральную нервную систему;
- врожденные пороки развития центральной нервной системы;
- врожденные пороки развития опорно-двигательного аппарата, сопровождающиеся неврологическими расстройствами;
- последствия травм опорно-двигательного аппарата с повреждением периферических нервов.

Основными противопоказаниями для реализации реабилитационных мероприятий являются:

- любые заболевания в остром периоде;
- обострение хронических заболеваний, требующих специального лечения;
- наличие инфекционных заболеваний до окончания срока изоляции;
- все заразные и паразитарные заболевания кожи и слизистых оболочек (глаз, носа, половых органов);
- злокачественные новообразования;
- обострение психических нарушений и заболеваний (психопатии, шизофрения, умственная отсталость тяжелой степени и пр.);
- судорожный синдром с наличием частых эпилептических приступов;
- пациенты с крайне низким реабилитационным потенциалом.

Основные направления комплексной реабилитации

Основными направлениями комплексной реабилитации детей с поражением мозга являются [4]:

- **медицинская программа** реабилитации (кинезитерапия, ЛФК, массаж, электрофизиолечение, психотерапия, медикаментозная и другая терапия);
- **программа бытовой адаптации**, включающая овладение (обучение) навыкам, необходимым в повседневной жизни: принятие пищи, одевание, соблюдение гигиенических процедур, уборка жилья и т.д. Данная деятельность потребует специальной подготовки для обучения инвалидов с использованием сконструированных для них приспособлений (например, непроливающие чашки, специальный стол, приборы и др.);
- **рекреационная программа**, включающая домашние игры на воздухе с использованием соответствующего оборудования. Цель программы – дать возможность осуществления полноценных развлечений, улучшить социальные навыки, наполнить жизнь инвалида новыми ощущениями, новым опытом;
- **программа профессиональной подготовки**, состоящая из предпрофессиональной подготовки по выполнению основных трудовых навыков, профессиональной ориентации с учетом возможностей развития интеллектуальных и моторных функций;
- **программа коррекции речи и слуха**, оценки развития данных функций, логопедическая работа, развитие способностей к вербальному общению, тренировка слуха, применение слуховых аппаратов. Цель программы – терапия дефектов речи и слуха, развитие способностей к обучению;
- **психологическая программа** – оценка уровня интеллекта, личностного развития и общих способностей: консультирование по личностным, эмоциональным проблемам, психотерапия, диагностика нарушения способностей к обучению, участие в планировании проведения образовательных и профессиональных программ, консультирование родителей. Цель программы – определить способности и потребности, помочь в решении индивидуальных и психологических проблем;
- **программа социальной помощи** – изучение домашнего окружения инвалида, его семейных взаимоотношений, периодические беседы с родителями, организация доступных методов восстановительного лечения в домашних условиях для отдельных групп родителей, организация использования местных ресурсов. Цель программы – усилить вовлеченность в реабилитационный процесс семьи ребенка с нарушенными возможностями и помочь решить практические и личностные проблемы;
- **образовательная и тренировочная программа**, состоящая из развивающих ребенка мероприятий, программа подготовки к школе и специального

обучения. Цель программы – свести к минимуму нарушения обучения, развить социальные, интеллектуальные навыки и умения;

- **юридическая программа**, направленная на юридическое просвещение семей, имеющих детей инвалидов, объяснение прав и методов решения проблем.

Основные принципы формирования и реализации программ комплексной реабилитации

Непрерывная и комплексная реабилитация, или восстановительное лечение, является ведущим видом медицинской помощи пациентам с патологией центральной нервной системы. У детей первых 3 лет жизни принято говорить об абилитации как о комплексе мер, направленных на формирование базовой двигательной активности ребенка с нарушенной деятельностью центральной нервной системы.

Основной проблемой при создании реабилитационных программ в области детской психоневрологии является то, что с точки зрения доказательной медицины только отдельные медикаментозные терапевтические методики получили статистическое подтверждение своей эффективности и безопасности. В число таких методик входит применение антиспастических препаратов, в частности ботулинического анатоксина типа А, препаратов нейротрофического действия, антиконвульсантов. В то же время ряд принятых ранее медикаментозных методик сегодня абсолютно дискредитирован (например, спиртовые и фенольные блокады, вызывающие локальный некроз мышц), а некоторые медицинские технологии (например, кислородная баротерапия) применяются, не будучи целенаправленно исследованными. Фиксированные контрактуры, развивающиеся вследствие длительно существующей мышечной спастичности, обычно рассматриваются с точки зрения целесообразности хирургического вмешательства [3–5].

Реабилитационные и абилитационные мероприятия у детей с патологией центральной нервной системы должны быть комплексными, дополнять консервативное медикаментозное и хирургическое лечение, включать в себя как природные, так и искусственные методы физиолечения, лечебную физкультуру и массаж, кинезио- и механотерапию, психолого-педагогическое, логопедическое и дефектологическое сопровождение, трудо- и арт-терапию, ортезирование и подбор инвалидной техники и к тому же начинаться максимально рано.

Методы реабилитации детей с нарушениями центральной нервной системы

Важнейшей целью реабилитации пациентов с патологией центральной нервной системы является минимизация влияния двигательного дефекта на социальную активность больного и улучшение качества жизни как пациента, так и его семьи.

Наиболее часто используемые *хирургические процедуры* при детском церебральном параличе — тендотомии, целью которых является максимально возможное возвращение конечности в нормальное, опорное положение. При грубо выраженной симметричной спастичности, не поддающейся медикаментозным воздействиям и чреватой болями или суставными осложнениями, нейрохирург может применить спинальную ризотомию с целью прерывания передачи патологического импульса от спинного мозга к пораженным мышечным группам.

Физическая реабилитация — это использование с лечебной целью физических упражнений и природных факторов в комплексном процессе восстановления здоровья, физического состояния и трудоспособности больных. Она является неотъемлемой составляющей медицинской реабилитации и применяется на всех ее этапах. Назначение средств физической реабилитации, последовательность применения ее форм и методов определяются характером течения заболевания, общим состоянием больного, периодом и этапом реабилитации, двигательным режимом пациента [6–8].

Спастичность мышц, парезы, нарушения осанки, походки и речи значительно влияют на подвижность и социальные возможности пациентов с дисфункцией центральной нервной системы. Роль физических методов реабилитации, основанных на постоянном тренинге и поэтапном формировании навыков вертикализации, ходьбы, самообслуживания, игры, речи, часто недооценивают, хотя эти методики, без всякого сомнения, самые эффективные и безопасные для ребенка. Традиционной ошибкой подходов к физической реабилитации является курсовой подход с бездеятельными паузами, которые недопустимы в процессе выработки и закрепления двигательных навыков.

Кинезиотерапия — лечение движением, предполагающее адаптированные, постепенно возрастающие силовые воздействия, определенные строго индивидуально для каждого пациента с учетом его анамнеза, возрастных, физиологических и прочих особенностей и других заболеваний, сопутствующих основному. Постепенное обучение правильным (простым и сложным) движениям приводит к их нейро-рефлекторному закреплению и восстановлению трофики и обмена веществ в костно-мышечной системе человека. Кинезиотерапия может быть активной и пассивной. К активной кинезиотерапии (когда пациент двигается сам) относятся: лечебная физкультура, лечение положением, игротерапия, трудотерапия, арт-терапия, спорт. Пассивными методами кинезиотерапии считаются массаж и механотерапия (лечение физическими упражнениями с помощью специальных аппаратов) [6–8].

В настоящее время подавляющее большинство оборудования для механотерапии работает на прин-

ципе *биологической обратной связи*, совмещая пассивные и активные методики кинезиотерапии. Наиболее известными авторскими методиками кинезиотерапии являются рефлексная локомоция (Войта-терапия), нейродинамическая терапия (Бобат-терапия) и система интенсивной нейрофизиологической реабилитации Козьявкина. Метод Вацлава Войты базируется на теории так называемой рефлекторной локомоции, позволяющей восстановить у лиц, страдающих нарушениями моторных функций, естественные модели движений, благодаря активации двигательных рефлексов посредством ответа на стимулирование врожденных рефлексов и соблюдения определенных заданных исходных положений. Такой подход предполагает воздействие на уже имеющиеся на различных уровнях тела нервные связи, начиная от простейших функций центральной нервной системы и управления внутренними органами и скелетной мускулатурой и заканчивая наиболее высокими мозговыми структурами. Стимуляция, выполняемая в момент, когда пациент находится в определенном положении, провоцирует закономерную динамическую активность мышц, принадлежащих к конкретной группе, задействованной в процессе движения, а комплекс раздражителей дает возможность активировать рефлексивные модели именно в том первоначальном виде, в котором они должны проявляться при абсолютно нормальной моторике сами по себе. Лечение по методу Войты наиболее эффективно на первом году жизни. Методика не имеет противопоказаний у детей с эпилепсией.

Методика Карла и Берты Бобат (Бобат-терапия) базируется на нейродинамическом подходе к коррекции двигательных нарушений. Фундаментально методика основана на применении специальных приемов сенсорной стимуляции для изменения ощущений, возникающих при движениях и статическом удержании позы, что создает возможность их коррекции. Наибольшее значение здесь имеет воздействие на проприоцепцию. Приемы проприорецепторного воздействия могут использоваться для ингибирования патологических и облегчения физиологических поз и движений. Основными направлениями терапевтического воздействия в Бобат-терапии являются ингибция (подавление патологических движений и поз), фацилитация (облегчение выполнения естественных, физиологических движений и удержания физиологической позы), стимуляция (для усиления ощущения положения собственного тела в пространстве).

Методика В.И. Козьявкина (система интенсивной нейрофизиологической реабилитации) имеет в основе полимодальный подход с применением разносторонних методов влияния на пациента. В основе системы заложена оригинальная полисегментарная биомеханическая коррекция позвоночника, направленная на устранение функциональных блокад позвоночно-двигательных сегментов и возобновление

нормальной подвижности суставов позвоночника, что уменьшает проявления дисрегуляции нервной системы на различных уровнях чувствительных и двигательных систем. Коррекция позвоночника проводится после мануальной диагностики и соответствующей подготовки последовательно во всех его отделах: поясничном, грудном и шейном. В поясничном отделе манипуляция осуществляется одновременно на всех заблокированных сегментах, при этом применяется методика ротации назад. Коррекция заблокированных сегментов грудного отдела осуществляется при помощи специальных импульсных методик последовательно сверху вниз на фазе выдоха. Коррекция шейного отдела осуществляется с применением движения по сложной траектории, что обеспечивает одновременное влияние на заблокированные сегменты. При наличии блокад илеосакрального соединения применяются импульсные методики мобилизации. Параллельно используются специальные приемы релаксации мышц. Биомеханическая коррекция позвоночника и крупных суставов применяется в сочетании с рефлексотерапией, лечебной физкультурой, системой массажа, ритмической гимнастикой, механотерапией и апитерапией.

Одним из вариантов кинезиотерапии является *лечение положением* – это пассивное удержание частей тела пациента в позах, близких к физиологическим, с помощью специальных приспособлений, например укладок, подушек, шин, ортезов, гипсовых лонгетов, тейпов, ортопедической обуви. Принудительной фиксации какой-либо части тела обычно предшествует массаж с применением расслабляющих приемов. Для глобального изменения позы тела пациента с выраженными парезами применяют вертикализаторы, тренажер Гросса, тренажер «Паук». Данное оборудование позволяет ребенку с уменьшенной нагрузкой на опорно-двигательный аппарат сохранять вертикальное или подвешенное положение, одновременно тренируя опору, шаговые движения, координацию и т.п. при помощи инструктора. Принцип лечения положением в комбинации с активной кинезиотерапией лежит в основе метода динамической проприоцептивной коррекции, разработанного в 1991 г. группой российских физиологов и клиницистов под руководством К.А. Семеновой на базе новейших для того времени достижений в космической медицине [6–8].

Лечебные костюмы (такие как «Адели» и «Гравитон») представляют собой систему эластичных тяг (вмонтированных в комбинезон или выполненных автономно), расположенных между опорными элементами, в качестве которых выступают надплечники, широкий пояс в поясничной области, наколенники и обувь. Система тяг по своей конструкции соответствует расположению мышц-антагонистов (сгибателей и разгибателей), а также мышц, участвующих в ротационных и других движениях.

Кроме того, предусматриваются специальные тяги, способные обеспечить коррекцию положения стопы, разведение плечевого пояса и выполнение других функций, а также ряд специальных приспособлений, связанных с индивидуальной спецификой биомеханики движений больных. Все тяги снабжены устройствами, регулирующими их натяжение, что позволяет не только создавать осевую нагрузку на туловище и ноги в пределах от 15 до 40 кг, но и осуществлять изменение позы пациента, включая создание исходных углов в наиболее крупных суставах, а также сгибание и разгибание туловища. Более современные пневмокостюмы «Фаэтон» выполняют каркасную и антигравитационную функции за счет поддува сжатого воздуха, который инструктор индивидуально дозирует для каждого пациента.

Нагрузочный костюм действует как эластичный внешний каркас, не ограничивая амплитуду движений, а лишь утяжеляя с лечебной целью их выполнение. Суть метода динамической проприоцептивной коррекции с использованием лечебных костюмов заключается в восстановлении нарушенных функций двигательного центра головного мозга путем направленной коррекции позы и движений и формирования тем самым мощного нормализованного потока афферентной импульсации. Применение данных методик приводит к разрушению сложившихся патологических синергий и становлению новых рефлекторных связей, что оказывает соответствующее нормализующее действие на структуры центральной нервной системы, контролирующие движения и речь.

По методу проприоцептивной стимуляции действует имитатор подошвенной нагрузки «Корвит». Тренажер имеет две пневмокамеры, выполненные в форме обуви, которые подключены к блоку питания и генерации импульсных режимов. Прибор воздействует на стопы пациента в пяточной и/или плюсневой части, механически стимулируя опорные зоны и гармонизируя тонус мышц. Импульсная стимуляция моделирует принцип ходьбы и бега. Данное оборудование можно отнести к категории приборов для механотерапии.

В 1989 г. в Канаде для лечения парализованных пациентов был предложен метод тренировки ходьбы в подвесной парашютной системе. С помощью частичной вертикальной разгрузки пациентам создавали условия для безопасного поддержания вертикальной позы и облегченный режим ходьбы, используя особенности биомеханики ходьбы с 40%-й вертикальной разгрузкой.

Революционным оказалось объединение вертикальной разгрузки в подвесной системе и тренировок на тредмиле (бегущая дорожка) – так называемая *тредмил-терапия* с частичной вертикальной разгрузкой. Для проведения занятия пациента помещают в подвесную систему, расположенную над тредмилем; при этом вертикальная разгрузка обеспечивается

механической блочной или пневмосистемой. Справа и слева от пациента располагаются два методиста, пассивно стимулирующие ходьбу. В ходе тренировочных занятий пассивное шагание сменяется пассивно-активным, далее активным с посторонней помощью и, наконец, активным.

Сегодня под *механотерапией* понимается метод физической реабилитации, который заключается в последовательном выполнении дозированных упражнений с помощью приборов и механизмов, сконструированных особым образом для развития отдельных групп мышц и суставов. По целевому назначению выделяются следующие категории механотерапевтических приборов [5]:

- аппараты, диагностирующие, с биологической обратной связью, которые позволяют с большой точностью оценить эффективность восстановления двигательной функции и качество движений (динамометры, угломеры, гониометры и т.д.);
- аппараты, фиксирующие и поддерживающие, которые дают возможность выделить отдельные фазы движений (блочные установки для структуризации двигательных актов в отдельных суставах);
- тренажеры, дозирующие физические нагрузки при выполнении упражнений (беговая дорожка, велотренажер и т.д.);
- аппараты комбинированного типа, которые формируют целостные комплексы двигательных действий.

По характеру выполняемых движений различаются аппараты активного и пассивного действия. В первом случае пациент осуществляет движения, прилагая физические усилия. Степень нагрузки регулируется массой прикрепленного груза, расположением груза на штанге, углом, под которым подвешен маятник, частотой колебаний и длительностью занятия. Процедуры проводятся на multifункциональной тренировочной системе MOTomed, multifункциональной платформе КОБС, интерактивной системе виртуальной реальности Nirvana.

Во втором случае предполагается выполнение движений с помощью моторного устройства, которое облегчает физическую нагрузку на пациента (виброплатформа Power Plate, реабилитационный комплекс для локомоторной нагрузки системы Locomat). Однако механотерапевтический аппарат, сколь бы совершенным он ни был, не способен с абсолютной точностью воспроизводить двигательные функции человека во всем многообразии. Упражнения на механизмах носят строго нормализованный характер, выполняются по заранее заданной схеме, с определенной скоростью, амплитудой и нагрузкой.

Механотерапия всегда выполняет вспомогательную роль после лечебной гимнастики, которая изначально предполагает большую свободу выбора темпа, формы и направленности движений. При этом

в комплексе с механотерапией лечебная гимнастика показывает существенно более высокую результативность, нежели без нее.

Многолетний опыт применения демонстрирует эффективность различных физиотерапевтических методик. Метод *электролечения* глубокого воздействия дает седативный, гипотензивный, обезболивающий эффект, значительно более действенный, чем при применении низкочастотных импульсных токов. В основе метода воздействия *поляризованным светом* лежит взаимодействие света с биологическими структурами тканей, сопровождающееся фотобиологическими реакциями, характер и выраженность которых зависят от физических параметров действующего света, его проникающей способности, а также оптических и других свойств самих тканей; решающее значение имеет длина волны оптического излучения – от нее зависит и энергия квантов. Используется метод *воздействия высокочастотными электромагнитными полями (индуктотермия)*.

Методы *магнитотерапии*, такие как воздействие переменным магнитным полем (ПеМП), оказывают неспецифическое общеукрепляющее действие на организм за счет активизации гемодинамических процессов.

Баровоздействие – прессотерапия конечностей, пневмокомпрессия – представляет собой метод физического этапного локального компрессионного влияния на части тела для противоотечного и лимфодренажного воздействия.

Методы локальных *термических аппликаций* вязких субстанций, дающих, помимо длительного прогревающего, специфические лечебные эффекты, включают воздействие лечебной грязью, парафином (озокеритом). Кроме того, используются *ванны вихревые*, методы активной гидротерапии, дающие в зависимости от техники проведения эффект от общетонизирующего до глубокого массажного (например, подводный душ-массаж).

Спелеовоздействие – общеукрепляющая методика, основанная на вдыхании высокодисперсного аэрозоля минерала сильвинита в стабильных температурно-влажностных условиях; способствует снижению бронхиальной реактивности, нормализации мукоцилиарного транспорта и улучшению дренажной функции бронхов.

Грязевые и минеральные ванны – методы пассивной гидротерапии, при которых эффект складывается из влияния температурного, механического и химического раздражителей.

Нарушение согласованной работы мышц, спастический тонус в паретичных мышцах, нарушение нормального кровоснабжения пораженных мышц приводят к отставанию роста пораженных конечностей, формированию патологических позовых установок и дальнейшим деформациям скелета растущего ребенка. Искривление позвоночника, вывихи

бедер, контрактуры в суставах — типичные проблемы таких больных. *Ортопедические осложнения* у детей с патологией центральной нервной системы, в частности с ДЦП, формируются в процессе роста ребенка и прогрессируют по мере увеличения нагрузок на скелет. Часто скелетные и суставные деформации сопровождаются болями, из-за которых двигательная активность становится невозможной. Динамику состояния опорно-двигательного аппарата растущего пациента проверяют с помощью ежегодного рентгенологического контроля суставов, в первую очередь тазобедренных, как наиболее подверженных вывихам и дистрофическим процессам.

При подборе индивидуальной программы реабилитации следует помнить, что основной целью восстановительного лечения ребенка с патологией центральной нервной системы является его адекватная социальная адаптация, которая, помимо сохранения двигательной функции, предполагает формирование коммуникативных навыков, интеграцию в среду сверстников, получение образования и профессии. Среди восстановительных мероприятий обязательно должны присутствовать следующие приемы социальной и педагогической реабилитации [6–8]:

- трудотерапия, позволяющая развить навыки, необходимые для повседневной жизни (самостоятельное одевание, осуществление гигиенических процедур и т.п.);
- логотерапия, помогающая решить проблемы с глотанием и справиться с речевыми нарушениями;
- эрготерапия, помогающая решить проблемы с мелкой моторикой;
- подбор технических средств реабилитации (инвалидные кресла, ходунки, трости);
- арт-терапия и реабилитация через спорт, способствующие формированию мотивации к лечению и социальной интеграции.

Кондуктивная педагогика (метод Петью) разработана Андрашем Петью, базируется преимущественно на образовательной модели вмешательства и объединяет педагогические и реабилитационные цели. Во время занятий широко применяются ритм и песни в технике, называемой ритмическим намерением. Принцип состоит в том, что словесные ритмические инструкции подаются во время выполнения серии задач. С помощью ритма, песен и стихов задается фон двигательной активности, что содействует обучению и мотивации ребенка и помогает привлечь внимание к тому движению, которое осуществляется пациентом в определенный момент.

Принцип комбинации кинезиотерапии и позитивного эмоционального подкрепления также используется при вовлечении животных в процесс реабилитации детей с патологией центральной нервной системы (иппотерапия, канис-терапия, дельфинотерапия).

Заключение

В настоящее время отмечается позднее обращение родителей к специалистам по поводу заболеваний детей в связи с недостаточной информированностью о симптомах заболеваний, в частности, центральной нервной системы, особенно в возрасте от рождения до 1 года. Данная ситуация приводит к прогрессированию болезни и позднему началу проведения лечения и медицинской реабилитации.

Сложившаяся ситуация требует реализации комплексных мер, направленных на медицинскую профилактику заболеваний. К ним относятся следующие мероприятия:

1. Информирование населения в средствах массовой информации, в сети Интернет о ранних симптомах заболеваний и отклонениях в развитии у детей;
2. Раннее выявление у детей симптомов заболеваний и отклонений в развитии;
3. Медико-генетическое консультирование;
4. Семейное консультирование.

Для реализации этой деятельности необходимо:

- организовать отделения (кабинеты) медицинской профилактики заболеваний у детей;
- разработать и организовать школы для родителей в структуре первичного звена здравоохранения;
- разработать и создать научно-популярную литературу и цикл передач на ТВ о ранних симптомах наиболее распространенных заболеваний у детей;
- развернуть кабинеты медико-генетического консультирования в структуре первичного звена здравоохранения.

Система комплексной реабилитации детей с патологией центральной нервной системы формируется и реализуется как многосубъектная деятельность с участием федеральных органов государственной власти, органов государственной власти субъектов Российской Федерации, органов местного самоуправления, работодателей, некоммерческих организаций, в том числе общественных объединений, политических партий, профессиональных союзов, религиозных организаций, средств массовой информации, а также граждан. Сочетание комплексного подхода и современных методов позволяет в настоящее время добиться наилучших результатов в коррекции нарушений детей и подростков с различными неврологическими расстройствами.

Таким образом, реабилитация инвалидов, в том числе детей-инвалидов, вследствие патологии нервной системы является важным элементом системы обеспечения инвалидам условий, направленных на создание им равных возможностей для участия в жизни общества. Именно по этой причине в ближайшие годы медицинская реабилитация должна стать ведущим и, возможно, системообразующим направлением отечественного здравоохранения.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES):

1. Медицинская реабилитация. Руководство для врачей. Под ред. В.А. Епифанова. М: МЕДпресс-информ 2008; 352. [Medical rehabilitation. The guideline for doctors. V.A. Epifanov (ed.). Moscow: MEDpress-inform 2008; 352. (in Russ)]
2. Коган О.Г., Найдин В.Л. Медицинская реабилитация в неврологии и нейрохирургии. М: Медицина 1988; 301. [Kogan O.G., Najdin V.L. Medical rehabilitation in neurology and neurosurgery. Moscow: Meditsina, 1988; 301. (in Russ)]
3. Белова А.Н. Нейрореабилитация. Руководство для врачей. М: Антидор 2000; 321. [Belova A.N. Neurorehabilitation. The guideline for doctors. Moscow: Antidor (in Russ)]
4. Гусев Е.И., Гехт А.Б., Гартнов В.Б., Тихоной Е.В. Реабилитация в неврологии. Учебное пособие. М, 2000; 52. [Gusev E.I., Gekht A.B., Gartov V.B., Tikhonoy E.V. Rehabilitation in a neurology. Manual. Moscow 2000; 52. (in Russ)]
5. Восстановительная неврология: Инновационные технологии в нейрореабилитации. Под ред. Л.А. Черниковой. М: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство» 2016; 344. [The reduction neurology: Innovative technologies in neurorehabilitation. L.A.Chernikova (ed.). Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo 2016; 344. (in Russ)]
6. Батышева Т.Т., Орлова Г.И. Коррекционная работа по речевому развитию детей раннего возраста с последствиями перинатального поражения нервной системы и детским церебральным параличом. Методические рекомендации № 24. М 2016; 28. [Batysheva T.T., Orlova G.I. Correctional work on speech development of children of an early age with consequences of perinatal defeat of nervous system and cerebral palsy. Methodical recommendations № 24. Moscow 2016; 28. (in Russ)]
7. Батышева Т.Т., Быкова О.В., Ногова Е.В., Шиошвили В.А. Лечение и реабилитация детей со спастическими формами церебрального паралича. Методические рекомендации № 26. М 2016; 24. [Batysheva T.T., Bykova O.V., Nogova E.V., Shioshvili V.A. Treatment and rehabilitation of children with spastic forms of a cerebral palsy. Methodical recommendations № 26. Moscow 2016; 24. (in Russ)]
8. Батышева Т.Т., Климов Ю.А., Глазкова С.А. Детский церебральный паралич и эпилепсия. Современные подходы к лечению. Методические рекомендации № 27. М 2016; 24. [Batysheva T.T., Klimov Yu.A., Glazkova S.A. Cerebral palsy and epilepsy. The modern approaches to treatment. Methodical recommendations № 27. Moscow 2016; 24. (in Russ)]

Поступила 27.10.17

Received on 2017.10.27

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой или какой-либо иной поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the absence conflict of interests, financial or any other support which should be reported.

Персонализированная медицина: геном, электронное здравоохранение и интеллектуальные системы.

Часть 2. Молекулярная генетика и методы интеллектуального анализа

Б.А. Кобринский

Институт современных информационных технологий в медицине Федерального исследовательского центра «Информатика и управление» РАН, Москва, Россия

Personalized medicine: genome, electronic health and intelligent systems. Part 2. Molecular genetics and methods of intellectual analysis

B.A. Kobrinskii

Institute of Modern Information Technologies in Medicine, Federal Research Center "Computer Science and Control", Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

Переход к персонализированной медицине в практическом плане должен сочетать исследование проблемы молекулярно-генетической предрасположенности к заболеваниям с анализом переходных состояний в организме в направлении возможной патологии. Классификация и контроль состояния могут эффективно осуществляться с использованием методов искусственного интеллекта. Рассматриваются различные интеллектуальные подходы в разных условиях контроля за пациентами.

Ключевые слова: дети, персонализированная медицина, геномика, электронное здравоохранение, методы искусственного интеллекта, персон-центрированная парадигма.

Для цитирования: Кобринский Б.А. Персонализированная медицина: геном, электронное здравоохранение и интеллектуальные системы. Часть 2. Молекулярная генетика и методы интеллектуального анализа. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62:(6): 16–23. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-6-16-23

The transition to personalized medicine in practical terms should combine the problems of molecular-genetic predisposition to diseases with transient states in the organism in the direction of possible pathology. Classification and monitoring of the state can be effectively carried out using artificial intelligence methods. Various intellectual approaches are considered in different conditions for monitoring patients.

Key words: children, personalized medicine, genomics, e-health, artificial intelligence methods, person-centered paradigm.

For citation: Kobrinskii B.A. Personalized medicine: genome, electronic health and intelligent systems. Part 2. Molecular genetics and methods of intellectual analysis. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2017; 62:(6): 16–23 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-6-16-23

Биомедицина как наука о предрасположении к заболеваниям, базирующаяся на геномике, не может обеспечить решение задач практического здравоохранения без регулярного анализа переходных состояний организма в течение всей жизни пациента. Генетически обусловленные изменения, проходя по цепочке биохимических, иммунологических процессов, приводят постепенно к патологическим отклонениям, вначале малозаметным, но имеющим тенденцию к прогрессированию. Исходя из этого необходимо предусматривать методы, направленные на классификацию и профилактический контроль за динамикой по соответствующим направлениям исследований. Для этого могут использоваться различные математические методы, в частности логические и логико-вычислительные системы искусственного интеллекта.

© Б.А. Кобринский, 2017

Адрес для корреспонденции: Кобринский Борис Аркадьевич – д.м.н., проф., зав. лабораторией систем поддержки принятия клинических решений Института современных информационных технологий в медицине Федерального исследовательского центра «Информатика и управление» РАН., ORCID ID: 0000-0002-3459-8851
117312 Москва, пр-т 60-летия Октября, д.9.

Биомедицина и электронное здравоохранение

При современном развитии электронного здравоохранения, позволяющего накапливать и интегрировать данные, следует выстраивать новую концепцию профилактики заболеваний с позиций персонализированной медицины. Эта ориентация должна включать первичное применение omics-технологий и отслеживание динамики обнаруживаемых отклонений с применением направленных терапевтических воздействий на максимально ранних стадиях патологических изменений лабораторного и клинического характера. Схема наблюдения должна активизироваться индивидуально для каждого пациента, получающего соответствующую информацию и необходимые рекомендации, в том числе с использованием современных технологий электронного здравоохранения (eHealth). Взаимосвязь различных аспектов персонализированного подхода к здоровью (от биомедицинского до информационного) – в системе формирующегося в развитых, развивающихся странах и в России электронного здравоохранения (см. рисунок), обеспечивающего всеобъемлющее информационное пространство охраны здоровья населения

на основе ведения в медицинских организациях всех уровней электронных медицинских карт пациентов [1]. Ключевым аспектом единого подхода к формализованным записям в картах медицинских организаций являются словари-справочники, обеспечивающие структурированность медицинских документов в рамках Единой Государственной Информационной Системы в здравоохранении [2], именуемой электронным здравоохранением.

Персоно-центрированная парадигма в eHealth

eHealth в информационно-коммуникационном смысле – это система или среда, обеспечивающая всеобъемлющий электронный документооборот, обязательно включающий санкционированный доступ к персональным медицинским данным внутри государств и между странами. eHealth предполагает персоно-центрированный подход [3, 4] на основе

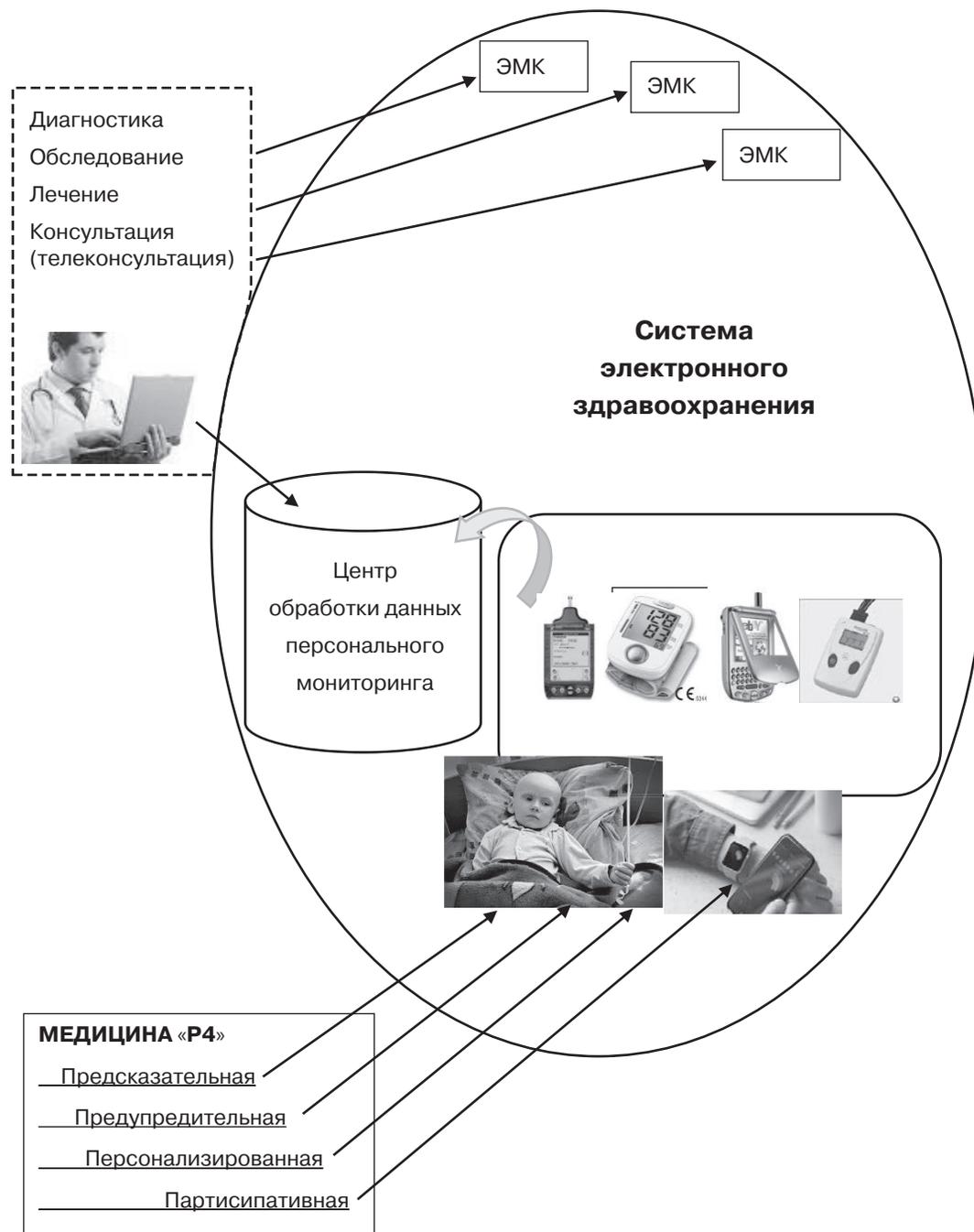


Рисунок. Персонализированный подход к здоровью в системе Единого информационного медицинского пространства.

ЭМК – электронная медицинская карта.

The personalized approach to health in the system of Uniform information medical space.

доступности в течение всей жизни пациентов к их персональным медицинским данным в распределенных базах. Это обеспечивает переход к персон-центрированному наблюдению и медицинской помощи, являющейся центральным звеном eHealth. Ключевым компонентом eHealth является электронная медицинская карта, объединяющая при интеграции все многообразие записей в разных картах и именуемая в англоязычной литературе Electronic Healthcare Record (EHR), или Healthcard. Она заполняется с рождения и пополняется в каждой медицинской организации, которая осуществляет наблюдение, обследование, лечение и реабилитацию пациента (включая оказание экстренной помощи) в течение всей его жизни.

Принятая в настоящее время концепция персонализированной медицины, основанная на комплексном анализе информации, включает три аспекта: 1) данные о геноме (совокупности генов) человека, 2) информацию о кодируемых генами белках, 3) состояние здоровья человека, сведения о котором аккумулируются в течение жизни в совокупности электронных медицинских карт. Для реализации такого комплексного подхода необходимо построение моделей, использование математических и вычислительных методов для извлечения максимальных сведений из молекулярной информации (включая геномы), а также из фенотипических данных пациентов.

Электронные медицинские карты как основа клинического подхода в eHealth

Электронное здравоохранение создаст основу для поддержания модулей родословных на единой основе [5]. В перспективе это позволит осуществлять объединение собираемой в разных местах генеалогической информации, что позволит повысить эффективность генетического консультирования, ранней диагностики и прогнозирования наследственных заболеваний. Переход к полномасштабной информации электронных медицинских карт позволит уточнять в динамике риски наследственного предрасположения и выявлять ранние формы заболеваний на основе генетических исследований, биохимических изменений и минимальных клинических проявлений [6].

Необходимо учитывать огромный объем медицинских данных, накапливаемых в течение всей жизни, в особенности у пациентов с рано сформировавшейся хронической патологией. При формировании электронных медицинских карт в варианте модульной структуры появится возможность реплицировать необходимые модули целиком с одних центров обработки данных на другие, что значительно ускорит обмен данными. Это позволит каждому врачу-специалисту запрашивать и получать именно необходимую ему информацию по своему направлению, сведенную воедино на основе данных из разных медицинских организаций. В то же время

значительное количество информации имеет возрастзависимый характер. Отдельные медицинские сведения, имеющие критическое значение в раннем детском возрасте, с определенного момента теряют свою актуальность. Поэтому представляется целесообразным создание спутниковых электронных медицинских карт по отдельным направлениям, часть из которых после определенного периода жизни может архивироваться, хотя это не исключает их доступности при необходимости [6].

Базовая и спутниковые электронные медицинские карты (в том числе содержащие записи отдельных ситуаций, например реанимации) — основа для выявления минимальных отклонений в состоянии здоровья пациентов и последующих возможных аналогичных проявлений. Теоретической базой для этого служит концепция континуума переходных состояний организма, предполагающая практически непрерывный процесс с отсутствием четких границ на этапах: норма реакции — функциональные отклонения — пограничные состояния — хронические заболевания [7]. Кроме того, для стран со смешанным этническим составом необходимо учитывать не только особенности медицинских данных, полученных разными методами, но и популяцию субконтинента, как это указывается, например, в отношении Индии [8]. В значительной степени это относится и к многонациональной Российской Федерации, население которой отличается по генотипическим особенностям различных показателей (молекулярно-генетических, физических, энзиматических и др.).

Электронные медицинские карты позволят медицинским работникам и пациентам разных регионов страны обмениваться медицинской информацией в целях контроля и самоконтроля состояния пациентов, в том числе в процессе домашнего лечения с применением сенсорных устройств (включая дистанционную тактильную диагностику с помощью механорецепторов) и телемедицинских консультаций [9, 10]. В перспективе электронные медицинские мобильные приборы и специализированные видеокамеры (дерматологические, офтальмологические и пр.) будут все шире использоваться для получения объективной информации дистанционными консультантами.

Методы искусственного интеллекта в персонализированной медицине

Интеллектуальные системы, называемые также консультативными, могут контролировать состояние пациентов в разных ситуациях. Эти методы все шире применяются в решении проблем персонализированной медицины [11]: машинное обучение (поддержка векторных машин), искусственные нейронные сети, в частности, байесовская наивная логика и нечеткая логика. Каждый из этих методов обладает своими преимуществами и недостатками.

В персонализированной медицине, опирающейся на данные классической геномики, включающей большие данные (big data), существенное место занимает углубленный анализ [12]. В машинном обучении так называемое глубокое обучение может опираться на доказанные (документированные) случаи достижения успеха и сложные отклонения от прогнозируемой картины. С другой стороны, глубокое обучение может рассматриваться как отрасль машинного обучения, основанного на наборе алгоритмов, которые пытаются моделировать высокий уровень абстракции в данных с несколькими обрабатываемыми слоями, состоящими из нескольких линейных и некомплексных линейных преобразований [13].

Среди различных методов *поддержка векторных машин* или *опорных векторов* путем обучения по прецедентам дает достаточно высокий результат классификации даже в случаях, когда входные данные нелинейно разделяются [14]. Примером может служить обнаружение и классифицирование характера падения пожилых людей. Среди пяти различных методов классификации метод поддержки векторных машин был одним из двух, точность которых достигла 99%. Другим аспектом применения этого метода было определение точности работы устройств мониторинга сердечной деятельности [15] и мониторинга остановки сердца [16]. Поддержку векторных машин применяли в целях достижения более точного результата для конкретного пациента, используя предварительные знания уровня популяции для первоначального создания модели, с последующим уточнением показателей для нового пациента с экспертами. Знание специфических особенностей пациента улучшает обнаружение предсердной фибрилляции и компенсирует низкую специфичность детектора. К сожалению, недостатком метода поддержки векторных машин, как и искусственных нейронных сетей, является отсутствие прозрачности результатов.

При разработке конкретных алгоритмов тревоги для пациентов в реальном времени использовались *искусственная нейронная сеть* и *дерево принятия решений* [17]. Сигналы тревоги строятся ретроспективно по набору данных, которые охватывают тысячи пациентов (big data) для выявления неблагоприятных клинических и медицинских условий. Но модель, построенная на основе одной популяции пациентов, имеет худшие показатели по данным других популяций. Из двух алгоритмов, используемых в исследовании, нейронная сеть дала более высокий показатель (свыше 90% точности) по сравнению с деревом решений (более 80%).

Рассмотрим рак, который характеризуется как гетерогенное заболевание, состоящее из множества различных подтипов. Ранняя диагностика и прогноз типа рака стали необходимостью, поскольку это может облегчить последующее клиническое лечение пациентов. Но из этого проистекает важность классификации больных раком в группы высокого

или низкого риска, в связи с чем разработчики обратились к одному из подходов в области искусственного интеллекта – к методам машинного обучения [18], позволяющим извлекать знания из сложных наборов клинических данных и моделировать прогрессирование, лечение и исходы раковых заболеваний [19]. В машинном обучении рассматриваются прогностические признаки, которые могут быть независимыми от определенного лечения или интегрированы с определенным лечением, что будет обуславливать направленность терапии онкологических больных [20]. При этом очевидна тенденция в отношении интеграции геномных и клинических данных. Применение методов машинного обучения может повысить точность прогнозируемости рака, рецидива и прогноза выживаемости. Приведенные результаты [21] показывают, что точность результатов прогнозирования рака улучшилась на 15–20% в последние годы с применением методов машинного обучения.

Существуют два основных типа методов машинного обучения, известных как (а) контролируемое обучение и (б) неконтролируемое обучение. В контролируемом обучении помеченный набор данных обучения используется для оценки или сопоставления входных данных с желаемым результатом. При неконтролируемых методах обучения не предоставляются маркированные примеры и отсутствует понятие результата обработки данных во время обучения. В контролируемом процессе обучения эта процедура может рассматриваться как проблема классификации. Две другие общие задачи машинного обучения – регрессия и кластеризация. В случае проблем с регрессией функция обучения отображает данные в переменную реального значения. Впоследствии для каждого нового образца можно оценить значение предсказательной переменной на основе этого процесса. Кластеризация – общая неконтролируемая задача, в которой каждый пытается найти категории или кластеры для описания элементов данных. На основе этого процесса каждый новый образец может быть причислен к одному из идентифицированных кластеров, относящихся к аналогичным разделяемым подклассам и к разным результатам лечения [22]. Метод деревьев принятия решений в машинном обучении следует древовидной схеме классификации, где узлы представляют входные переменные, а листья соответствуют результатам решения. Их легко интерпретировать и «быстро» изучать, строить предположение о классе. Решения, вытекающие из конкретной архитектуры, позволяют адекватно рассуждать о полученных результатах. Подход машинного обучения также демонстрирует перспективность таких задач, как аннотирование генов, предсказание функции при анализе последовательности генов и различные фенотипов болезни [23].

Наивный байесовский алгоритм основан на вероятностной модели и позволяет зафиксировать неопределенность путем установления вероятностей

различных исходов, что позволяет использовать его для классификации и прогнозирования. Он требует небольшого количества обучающих данных, устойчив к шуму во входных данных. Однако к его недостаткам относятся [24]: недостаточная точность, обусловленная независимостью признаков (факторов), предиктор недоступен из данных обучения в предположении, что запись с новой категорией предиктора имеет нулевую вероятность.

Искусственные нейронные сети, позволяющие решать проблемы распознавания состояний [25], способны обобщать данные только из примеров определенного диапазона, тогда как вне этого предела результаты могут не соответствовать действительности [24, 26]. Так, искусственная нейронная сеть типа Recurrent использовалась для прогнозирования клинического течения болезни Грейвса в отношении ремиссии или рецидива после отмены метимазола [27]. Были рассмотрены 27 переменных, полученных при постановке диагноза или во время лечения. Среди различных комбинаций определили оптимальный набор из семи переменных (частота сердечных сокращений, патология щитовидной железы, уровень TGAb и fT4 в сыворотке крови, психологические симптомы, требующие психотропных препаратов, и др.), доступных на момент постановки диагноза, комбинация которых была полезной для эффективного прогнозирования исхода заболевания после отмены терапии примерно в 80% случаев.

Нечеткая когнитивная карта может быть использована для анализа взаимосвязи между характером патологии и конкретной информацией о пациенте для обнаружения у него конкретной болезни. В работе [28] нечеткая логика применялась для обнаружения болезни сердца с использованием шести параметров (боль в груди, артериальное давление, уровень холестерина, уровень сахара в крови, максимальная частота сердечных сокращений, старый пик) и базы, состоящей из 22 правил. Система обнаружила наличие заболевания и необходимость мер предосторожности с результатом 92%.

Заключение

Персонализированная медицина — новое направление, способное значительно улучшить медицинское обслуживание детей и взрослых. При этом растущее признание сложности связи генотип–фенотип привело к рассмотрению всего спектра биологической изменчивости (системная биология) — от ге-

номики и ее взаимодействий до модификаций ДНК, посттранскрипции (транскриптомики), посттрансляции (протеомика), постметаболизма (метабономика). Предполагается, что к 2025 г. геномика, являющаяся хранилищем биообразцов, наряду с медицинскими изображениями и мониторингом на основе датчиков физиологических систем, а также медицинские карты будут представлять самые большие объемы данных среди других дисциплин [29]. Это потребует применения многомерного анализа, построения математических моделей и выявления ассоциаций, без чего будет невозможно направленное лечение, уникальное для конкретной персоны. С точки зрения обнаружения аномалий, прогнозирования и классификации многое может быть получено при обращении к методам интеллектуального анализа данных. В то же время записи электронных карт здоровья могут использоваться для валидации [30] или же обеспечивать выявление и характеристику особенностей новых подтипов болезней.

Возможность применения методов искусственного интеллекта для разделения больных на группы, характеризующиеся различающимися клиническими проявлениями, позволит подбирать оптимальную терапию, в первую очередь сопоставляя проявления релевантных, а затем и второстепенных признаков. Но для этого нужно осуществлять подбор групп не только аналогичных по проявлениям, но с обязательным учетом применявшихся вариантов лечения по их эффективности или неэффективности. Эти группы можно формировать по данным литературы с помощью метаанализа [31, 32]. Такой подход может повысить эффективность лечения на индивидуальном уровне, так как будут учитываться исходные внешние и развивающиеся в процессе болезни внутренние факторы. Результатом этого будет соответствие требованиям персонализированной таргетной терапии.

Выводы

Персонализированная медицина должна предполагать обязательную интеграцию или дополнение модулей omics в биобанках данными персонального мониторинга и клинической информацией из электронных медицинских карт.

Направленный подбор медикаментов, определяемый особенностями клинической картины болезни, и мониторинг течения могут быть эффективно реализованы с использованием методов искусственного интеллекта и метаанализа.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. *Кобринский Б.А.* Континуум переходных состояний организма и мониторинг динамики здоровья детей. 2-е изд. М—Берлин: Direct-Media, 2016; 220. [Kobrinский В.А. Continuum of transitional states of the body and monitoring the dynamics of children's health. Moscow — Berlin: Direct-Media, 2016; 220. (in Russ)]
2. *Зарубина Т.В.* Направления информатизации здравоохранения России на современном этапе. Информа-

- ционно-измерительные и управляющие системы 2013; 11 (10): 4–8. [Zarubina T.V. Directions of informatization of public health services in Russia at the present stage. Informatsionno-izmeritel'nye I upravlyeyushie sistemy 2013; 11(10): 4–8. (in Russ)]
3. *Ehealth L.-W.* A dilemma for Europe. *Brit J Healthcare Computing & Information Management* 2004; 21 (10): 20–23.
 4. *Wilson E.V. (Ed.)* Patient-Centered E-Health. Hershey, New York: Information Science Reference, 2009; 300. Режим доступа: <http://222.255.132.18:8085/Portals/0/Docs/112144754-1605660167.pdf>
 5. *Kobrinский B., Tester I., Demikova N., Sedov Yu., Marjan-chik B., Taperova L. et al.* A Multifunctional System of the National Genetic Register. *Medinfo'98: Proc. 9th International Congress on Medical Informatics. Pt. 1. Seoul, South Korea, August 18–22, 1998*; 121–125.
 6. *Kobrinский B.* E-Health and Telemedicine: Current State and Future Steps. *E-Health Telecommunication Systems and Networks* 2014; 3 (4): 58–64. Режим доступа: <http://www.scirp.org/journal/PaperInformation.aspx?paperID=52099>
 7. *Кобринский Б.А.* Единое информационное пространство: E-HEALTH и M-HEALTH. Врач и информационные технологии 2016; 4: 57–66. Режим доступа: www.idmz.ru/idmz_site.nsf/pages/vit2016_4.htm [Kobrinский B.A. Common information space: eHealth and mHealth. *Vrach I informatsionnye tekhnologii* 2016; 4:57–66. (in Russ)]. www.idmz.ru/idmz_site.nsf/pages/vit2016_4.htm
 8. *Shah S.N., Shaheen S.* Artificial Intelligence (AI), Genomics and Personalized Medicine. *Biotechnological Res* 2016; 2 (4): 173–175. Режим доступа: biotechnologicalresearch.com/index.php/BR/article/.../42/41
 9. *Silber D.* eHealth: The case for eHealth. *EIPA 2003/E/01*. Режим доступа: <http://www.eipa.nl>
 10. *Садовничий В.А., Соколов М.Э., Макаровец Н.А., Буданов В.М., Подольский В.Е.* Механорецепторная тактильная диагностика и тактильная трансляция в эндоскопической хирургии. М: Литерра 2013; 224. Режим доступа: sa.msu.ru/site/download/141. [Sadovnichij V.A., Sokolov M. E., Makarovets N.A., Budanov V.M., Podol'skij V.E. Mechanoreceptor tactile diagnosis and tactile translation in endoscopic surgery. Moscow: Literra, 2013; 224. (in Russ)]. [www.sa.msu.ru/site/download/141](http://sa.msu.ru/site/download/141)
 11. *Awwalu J., Garba A.G., Ghazvini A., Atuah R.* Artificial Intelligence in Personalized Medicine Application of AI Algorithms in Solving Personalized Medicine Problems. *Intern J Computer Theory and Engineering* 2015; 7 (6): 439–443. Режим доступа: <http://www.ijcte.org/index.php?m=content&c=index&a=show&catid=66&id=1197>
 12. *Alyass A., Turcotte M., Meyre D.* From big data analysis to personalized medicine for all: challenges and opportunities. *BMC medical genomics* 2015; 8 (1): 33–45. Режим доступа: <https://bmcmedgenomics.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12920-015-0108-y>
 13. *Deng L., Yu D.* Deep Learning Methods and Applications. *Foundations and Trends in Signal Processing* 2014; 7 (3–4): 197–387. Режим доступа: <http://dx.doi.org/10.1561/20000000039>
 14. *Auria L., Moro R.A.* Support vector machines (SVM) as a technique for solvency analysis. *Discussion Papers of DIW Berlin, German Institute for Economic Research*, 2008; 811. Режим доступа: <http://econpapers.repec.org/paper/diwdi-wpp/dp811.htm>
 15. *Kosorok M.R.* Personalized medicine and artificial intelligence. *North Carolina at Chapel Hill*, 2012; 1–50. Режим доступа: http://www.stat.purdue.edu/symp2012/slides/session_15/Kosorok.pdf
 16. *Yang J., Benyamin B., McEvoy B.P., Gordon S., Henders A.K., Nyholt D.R. et al.* Common SNPs explain a large proportion of the heritability for human height. *Nat Genet* 2010; 42 (7): 565–569. DOI: 10.1038/ng.608.
 17. *Kumar S., Kaur G.* Detection of Heart Diseases Using Fuzzy Logic. *IJETT* 2013; 4 (6): 2694–2699. Режим доступа: ijett-journal.org/volume-4/issue-6/IJETT-V4I6P190.pdf
 18. *Флах П.* Машинное обучение. Наука и искусство построения алгоритмов, которые извлекают знания из данных. М: ДМК Пресс 2015; 400. Режим доступа: dmkpress.com/catalog/computer/data/978-5-97060-273-7/ [Flakh P. Machine learning. The science and art of constructing algorithms that extract. Knowledge from data. Moscow: DMK Press, 2015; 400. (in Russ)]
 19. *Kourou K., Exarchos Th.P., Exarchos K.P., Karamouzis M.V., Fotiadis D.I.* Machine learning applications in cancer prognosis and prediction. *Computational and Structural Biotechnology J* 2015; 13 (1): 8–17. Режим доступа: www.elsevier.com/locate/csbj
 20. *Polley M.-Y.C., Freidlin B., Korn E.L., Conley B.D., Abrams J.S., McShane L.M.* Statistical and practical considerations for clinical evaluation of predictive biomarkers. *J of the National Cancer Institute* 2013; 105 (22): 1677–1683. Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24136891>
 21. *Cruz J.A., Wishart D.S.* Applications of machine learning in cancer prediction and prognosis. *Cancer Information* 2007; 11 (2): 5977. Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19458758>
 22. *Niknejad A., Petrovic D.* Introduction to computational intelligence techniques and areas of their applications in medicine. In: *Medical Applications of Artificial Intelligence*. A. Agah (ed.). CRC Press, 2013; 51–70. Режим доступа: <https://www.crcpress.com/Medical-Applications-of-Artificial-Intelligence/Agah/p/book/9781439884331>
 23. *Libbrecht M.W., Noble W.S.* Machine learning applications in genetics and genomics. *Nature Reviews Genetics* 2015; 16 (6): 321–332. Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25948244>
 24. *Galit S., Nitin R.P., Peter C.B.* Data Mining for Business Intelligence: Concepts, Techniques and Applications in Microsoft Excel® with XLMiner®. 3rd ed. Wiley, 2016; 552. Режим доступа: <http://eu.wiley.com/WileyCDA/WileyTitle/productCd-1118729277.html>
 25. *Bardan R.* Artificial Neural Networks. Applications in Urology. Victor Babes University of Medicine and Pharmacy: Department of Urology. Timisoara, Romania, 2004; 3: 289–296. Режим доступа: <http://www.tmj.ro/article.php?art=890984717124462>
 26. *Khan I.Y., Zope P.H., Suralkar S.R.* Importance of Artificial Neural Network in Medical Diagnosis disease like acute nephritis disease and heart disease. *IJESIT* 2013; 3 (2): 210–217. Режим доступа: https://scholar.google.com/citations?view_op=view_citation&hl=ru&user=3RNky8UAAAAJ&citation_for_view=3RNky8UAAAAJ:L8Ckcaad2t8MC
 27. *Orunesu E., Bagnasco M., Salmaso C., Altrinetti V., Del Monte P., Pesce G., Marugo M., Mela G.S.* Use of an artificial neural network to predict graves disease outcome within 2 years of drug withdrawal. *Eur J Clin Invest* 2004; 34 (3): 210–217. Режим доступа: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2362.2004.01318.x/abstract>
 28. *Jang K.J., Balakrishnan G., Syed Z., Verma N.* Scalable customization of atrial fibrillation detection in cardiac monitoring devices: increasing detection accuracy through personalized monitoring in large patient populations. *Conference proceedings: Annual International Conference of the Engineering in Medicine and Biology Society*, 2011; 2184–2187. Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22254772>.
 29. *Stephens Z.D., Lee S.Y., Faghri F., Campbell R.H., Zhai C., Efron M.J. et al.* Big data: astronomical or genetical? *PLoS Biol* 2015; 13 (7): e1002195. DOI: 10.1371/journal.pbio.1002195.
 30. *Li L., Ruau D.J., Patel C.J., Weber S.C., Chen R., Tatonetti N.P. et al.* Disease risk factors identified through shared genetic ar-

chitecture and electronic medical records. *Sci Transl Med* 2014; 6 (234): 234ra57. DOI: 10.1126/scitranslmed.3007191.

31. *Petitti D.B.* Meta-analysis, Decision Analysis and Cost-effectiveness Analysis: Methods for Quantitative Synthesis in Medicine, 2nd ed. New York: Oxford University Press, 2000; 320. [www.global.oup.com/academic/product/meta-](http://www.global.oup.com/academic/product/meta-analysis-decision-analysis-and-cost-effectiveness-analysis-9780195133646?cc=ru&lang=en&)

analysis-decision-analysis-and-cost-effectiveness-analysis-9780195133646?cc=ru&lang=en&

32. *Higgins J.P.T., Thompson S.G.* Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Statistics in Medicine* 2002; 21 (11): 1539–1558. Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12111919>

Поступила 25.06.17

Received of 2017.06.25

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой или какой-либо иной поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the absence conflict of interests, financial or any other support which should be reported.

Значение полиморфизма гена рецептора витамина D в патологии человека

М.А. Бухалко^{1,2}, Н.В. Скрипченко^{1,2}, Е.Ю. Скрипченко^{1,2,3}, Е.Н. Имянитов^{2,4}¹Детский научно-клинический центр инфекционных болезней у детей ФМБА России, Санкт-Петербург;²Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России, Санкт-Петербург;³Институт мозга человека РАН им. Н.П. Бехтеревой, Санкт-Петербург;⁴НИИ онкологии им.Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург, Россия

Significance of gene polymorphism of vitamin D receptor in human pathology

M.A. Bukhalko^{1,2}, N.V. Skripchenko^{1,2}, E.Yu. Skripchenko^{1,2,3}, E.N. Imyanitov^{2,4}¹Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases under the Federal Medical Biological Agency, Saint Petersburg;²Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Public Health of the Russian Federation, Saint Petersburg;³N.P. Bekhtereva Institute of Human Brain, Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg;⁴N.N. Petrov Institute of Oncology, St.-Petersburg, Russia

В обзоре литературы представлены сведения о роли полиморфизма гена рецептора витамина D в патологии человека, поскольку, по современным данным, витамин D представляет собой гормон, который, связываясь со своими специфическими рецепторами, оказывает многочисленные плеiotропные эффекты действия на организм человека. Эти эффекты во многом могут определять роль витамина D в возникновении и течении ряда широко распространенных заболеваний современно-го человека, включая инфекционную патологию, аутоиммунные заболевания, нервно-психические расстройства. Особое значение в настоящее время придается гену рецептора витамин D VDR, для которого характерен полиморфизм, что может определять особенности реализации биологических эффектов кальцитриола в организме человека. В статье представлены обзорные данные, подтверждающие вклад некоторых одиночных нуклеотидных полиморфизмов гена VDR в формирование плеiotропных действий витамина D и их клинических проявлений.

Ключевые слова: дети, витамин D, рецепторы витамина D, ген VDR, полиморфизм, заболевания, течение, осложнения.

Для цитирования: Бухалко М.А., Скрипченко Н.В., Скрипченко Е.Ю., Имянитов Е.Н. Значение полиморфизма гена рецептора витамина D в патологии человека. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62:(6): 23–28. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-6-23-28

The literature review presents information on the role of gene polymorphism of vitamin D receptor in human pathology. According to modern data, vitamin D is a hormone which has numerous pleiotropic effects on the human body by binding to its specific receptors (VDR). These effects can greatly determine the role of vitamin D in the occurrence and the course of a number of widespread diseases of a modern man, including infectious pathology, autoimmune diseases, neuropsychiatric disorders. Special importance is currently attached to the receptor gene of vitamin D, VDR, which is characterized by a genetic polymorphism that can determine the features of implementation of the biological effects of calcitriol in the human body. The article presents the review data supporting the contribution of certain single nucleotide polymorphisms of gene VDR in the formation of the pleiotropic effects of vitamin D and their clinical manifestations.

Key words: children, vitamin D, vitamin D receptors, gene VDR, polymorphism, diseases, course, complications.

For citation: Bukhalko M.A., Skripchenko N.V., Skripchenko E.Yu., Imyanitov E.N. Significance of gene polymorphism of vitamin D receptor in human pathology. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2017; 62:(6): 23–28 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-6-23-28

© Коллектив авторов, 2017

Адрес для корреспонденции: Бухалко Марина Александровна – аспирант отдела нейроинфекций и органической патологии нервной системы Детского научно-клинического центра инфекционных болезней у детей; старший лаборант кафедры инфекционных болезней Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета Скрипченко Наталья Викторовна – засл. деятель науки РФ, д.м.н. проф., зам. директора Детского научно-клинического центра инфекционных болезней у детей; зав. кафедрой инфекционных заболеваний у детей 197022 Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9, ORCID: 0000-0001-8927-3176

Скрипченко Елена Юрьевна – к.м.н., ст. н.с. отдела нейроинфекций и органической патологии нервной системы Детского научно-клинического центра инфекционных болезней у детей; доц. кафедры психоневрологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; зав. детским неврологическим отделением Института мозга человека им. Н.П.Бехтеревой

Имянитов Евгений Наумович – чл.-корр. РАН, д.м.н. проф., зав. кафедрой общей и молекулярной медицинской генетики Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; зав. отделом биологии опухолевого роста НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова 194100 Санкт-Петербург, Литовская ул., д.2

Долгое время с момента открытия в 1913 г. витамин D рассматривался только с точки зрения фосфорно-кальциевого обмена. Результаты многочисленных исследований последних лет показали, что витамин D в виде его гормонально-активной формы 1,25-дигидроксиголекальциферола или кальцитриола ($1,25(\text{OH})_2\text{D}$) имеет ряд не связанных с костной системой эффектов. Биологическое действие (эндокринное, аутокринное, паракринное) $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ реализуется путем связывания с рецепторами витамина D, которые локализованы в большинстве клеток и тканей организма, таких как кости, почки, кишечник, иммунная система (Т-клетки, макрофаги и моноциты), репродуктивная система (матка, яички, яичники, предстательная железа, плацента и молочные железы), эндокринная система (поджелудочная железа, гипофиз, щитовидная железа и надпочечники),

мышцы (скелетные, гладкие и сердечная), а также головной мозг, кожа, печень, клетки костного мозга [1]. Рецептор витамина D принадлежит к семейству трансактивных регуляторных факторов транскрипции и имеет сходство с рецепторами стероидных и тиреоидных гормонов, что подтверждает функционирование витамина D как гормона [1, 2]. Действуя через свой рецептор, гормонально-активная форма витамина D – $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ может вызывать множество эффектов, которые влияют на различные биологические процессы в организме. В тканях-мишенях рецепторы витамина D функционируют как в клеточных ядрах (генный уровень регуляции), так и в плазматических мембранах (негенный уровень регуляции). На генном уровне активные метаболиты витамина D связываются со специфическими рецепторами, образуя гормон-рецепторный комплекс D3-VDR, который имеет свой специфичный ДНК-связывающий домен (определенная последовательность ДНК), контролируя тем самым транскрипцию соответствующих генов [1, 2]. Этот процесс, в свою очередь, приводит к биосинтезу новых молекул мРНК и трансляции соответствующих белков, которые участвуют в физиологическом ответе [1, 2].

Известно, что рецепторы витамина D кодируются одноименным геном *VDR* (также известным как *NR1H3*), локализованном на хромосоме 12q12-q14. Для данного гена характерен полиморфизм, т.е. существование различных аллельных вариантов этого гена в популяции [2]. Наиболее значимые полиморфизмы гена *VDR*, участвующие в развитии заболеваний: Bsm I, Fok I, Taq I FokI, Apa I [2]. Во многих исследованиях была установлена связь полиморфизма гена *VDR* с такими заболеваниями, как сахарный диабет, остеопороз, уролитиаз, псориаз, почечная остеодистрофия, различные новообразования, заболевания пародонта, а также различные сердечно-сосудистые заболевания [1, 2].

Наиболее активно среди взрослого населения изучается связь полиморфизмов рецептора витамина D с рассеянным склерозом. Так, в исследовании М. Nagoie-Nejad и соавт. (2015) выявлены положительные ассоциации между рассеянным склерозом и генотипами CC ($p < 0,0001$) и TC ($p < 0,0001$) TagI полиморфизма гена *VDR* и негативные ассоциации с генотипом TT данного полиморфизма. Частота аллеля С TagI полиморфизма была существенно выше у больных рассеянным склерозом, чем в группе контроля ($p < 0,0001$). Кроме того, установлено, что частота генотипа CC полиморфизма ApaI, как и частота аллеля С, была также существенно выше у пациентов с рассеянным склерозом ($p = 0,036$; $p = 0,019$ соответственно) в сравнении с контролем. Напротив, определение частоты аллеля А и генотипа AA показало негативную ассоциацию с данным заболеванием [3].

Метаанализ, проведенный К. Tizaoui и соавт. (2015), включавший в общей сложности 3300 пациентов с рассеянным склерозом и 3194 человека контрольной группы в 13 исследованиях не выявил никаких существенных ассоциаций между полиморфизмом BsmI рецептора витамина D и указанным заболеванием. При оценке ассоциации между TagI полиморфизмом и рассеянным склерозом выявлен защитный эффект Т аллеля в развитии этой болезни. Относительно ApaI полиморфизма гена *VDR* показано, что генотипы AA и AC встречались несколько чаще у больных рассеянным склерозом ($p = 0,013$ и $p = 0,031$ соответственно), чем у здоровых лиц, это несколько противоречит данным предыдущего исследования. При исследовании ассоциации полиморфизма FokI определено, что генотип CC является значимым фактором риска рассеянного склероза [4].

По результатам другого метаанализа (2012), включавшего 2599 пациентов и 2816 лиц контрольной группы из 11 исследований, не выявлено связи между ApaI, BsmI, FokI, TaqI полиморфизмами гена *VDR* и рассеянным склерозом [5]. По данным исследования С.А. Бабенко и В.М. Алифиновой (2008), которыми проведен анализ ассоциаций полиморфных вариантов гена *VDR* (BsmI, FokI, TaqI) с рассеянным склерозом у взрослых, установлена связь гаплотипа Vft *VDR* с повышенным риском заболевания, а гаплотипа btT – с пониженным риском развития болезни ($p < 0,05$) [6]. Еще одно исследование у взрослых пациентов подтвердило роль BsmI, TaqI полиморфизмов в риске развития заболевания. Так, аллель С TaqI полиморфизма и аллель G BsmI полиморфизма гена *VDR* встречались достоверно чаще в группе больных. Напротив, ApaI полиморфизм гена *VDR* не был ассоциирован с риском развития рассеянного склероза, однако генотип AA сочетался с более низким индексом прогрессирования заболевания [7].

Другое исследование, в котором изучалось влияние FokI полиморфизма гена *VDR* на развитие и прогрессирование рассеянного склероза, выявило у больных статистически значимую более высокую частоту генотипа CC (15,6% против 10,1%; $p = 0,012$), однако не было обнаружено различия в частотах различных генотипов FokI полиморфизма в прогрессировании болезни [8]. Исследование TaqI полиморфизмов гена *VDR* у 120 взрослых пациентов показало статистически значимую положительную корреляцию между рассеянным склерозом и Tt (TC) генотипом ($p < 0,01$) [9].

В последние годы активно изучается связь полиморфизма гена *VDR* с возникновением и течением воспалительных заболеваний кишечника. Так, при исследовании с участием больных с неспецифическим язвенным колитом выявлено, что мутантный аллель С и генотипы TC и CC полиморфизма FokI встречались достоверно чаще у пациентов с более легким течением заболевания. А генотипы GA и AA поли-

морфизма BsmI играли защитную роль в развитии заболевания, в отличие от мутантного генотипа GG, который был ассоциирован с более тяжелым течением неспецифического язвенного колита ($p=0,006$) [10]. В исследовании S. Xia и соавт. у пациентов с болезнью Крона также были выявлены ассоциации генотипов CA и AA полиморфизма ApaI VDR с риском развития заболевания. Частота аллеля A и генотипы GA и AA полиморфизма BsmI значительно чаще встречались в контрольной группе по сравнению с пациентами с болезнью Крона, у которых превалировала частота аллеля G. Аналогичные результаты наблюдались в отношении мутантного аллеля C и мутантных генотипов TC и CC TaqI полиморфизма [11].

В метаанализе 9 исследований у детей с воспалительными заболеваниями кишечника был показан повышенный риск их развития, преимущественно болезни Крона, у европейских носителей tt (CC) генотипа TaqI полиморфизма гена VDR [12]. Еще одно исследование, проведенное китайскими учеными по изучению TaqI, BsmI ApaI полиморфизмов гена VDR у детей с болезнью Крона, не выявило ассоциаций между различными генотипами этих полиморфизмов и развитием заболевания [13].

Учащение случаев сердечно-сосудистых заболеваний как основной причины смертности среди взрослого населения, включая лиц молодого возраста, явилось причиной поиска возможных факторов риска данной патологии. При изучении ассоциации FokI полиморфизма гена VDR у больных с артериальной гипертензией установлено, что генотипы CC и TC FokI полиморфизма ассоциированы с более ранним началом заболевания по сравнению с носителями TT генотипа ($p=0,02$) [14]. В исследовании L. Wang и соавт. (2013) выявлена взаимосвязь между BsmI и FokI полиморфизмами данного гена с повышенным риском гипертонии. Так, частота аллеля G BsmI и аллеля T FokI значительно выше в группе больных [15].

Активно изучается роль полиморфизмов гена VDR и в формировании патологии скелета. Так, при изучении ассоциации BsmI полиморфизма с остеопорозом в различных участках скелета у женщин в постменопаузальном возрасте выявлена положительная ассоциация заболевания с генотипом GG ($p=0,009$) и аллелем G ($p=0,016$) полиморфизма [16]. Метаанализ L. Bao и соавт. показал, что генетический полиморфизм BsmI коррелирует с уровнем минеральной плотности кости у детей, в частности аллель b (G) и генотип bb (GG) чаще наблюдались у детей с более высокой минеральной плотностью кости [17]. При оценке минерализации скелета и костного метаболизма у 83 детей с воспалительными заболеваниями кишечника (болезнь Крона у 60 и неспецифический язвенный колит у 23) в зависимости от наличия TaqI полиморфизма выявлено, что TT генотип гена VDR ассоциирован с тенденцией к задержке скорости линейного роста, низким линейным ростом, нарушением костного метаболизма

в виде угнетения процессов остеосинтеза и активации костной резорбции [18].

Следует отметить, что распространенность среди детского населения аутоиммунной патологии, в частности ревматоидного артрита, способствовало изучению возможных ассоциаций между возникновением и течением данного заболевания и полиморфизмом гена VDR. В исследовании М.М. Костика и соавт. у 71 ребенка с активной стадией ювенильного идиопатического артрита выявлено, что у мальчиков – носителей генотипа GG BsmI полиморфного маркера гена VDR имели место достоверно более высокие показатели активности заболевания ($p=0,03$) по сравнению с носителями аллеля A (AA+AG генотипы) [19]. Метаанализ 7 исследований, в которых участвовали в общей сложности 923 пациента с ревматоидным артритом и 912 человек контрольной группы, показал значительную связь заболевания с аллелем F (C) полиморфизма FokI у европейцев и не обнаружил связи с BsmI и TaqI полиморфизмами [21]. Исследование E.F. Kagraу и соавт. (2012) ассоциации FokI полиморфизма VDR и предрасположенности к ревматоидному артриту выявило значительно большую распространенность аллеля F (C) и генотипа FF в группе пациентов в сравнении с контрольными группами. При этом у пациентов полиморфизм FokI был связан с женским полом ($p=0,003$). Значительных ассоциаций между полиморфизмом BsmI и ревматоидным артритом не обнаружено [22].

Группа ученых под руководством S. Azab провела исследование ассоциации BsmI полиморфизма гена VDR с риском развития нефропатии у больных системной красной волчанкой, которое показало, что генотип BB (AA) представляет собой фактор риска данного осложнения. Однако не было обнаружено существенной связи вариантов гена VDR с другими клиническими проявлениями, лабораторными профилями системной красной волчанки, индексом активности болезни или уровнем 25-гидроксивитамина D в сыворотке крови пациентов [31].

Инфекционная патология также служит предметом изучения влияния полиморфизма гена VDR. Так, исследование J. Zhang и соавт. по анализу предрасположенности к костно-суставному туберкулезу у пациентов с различными вариантами ApaI полиморфизма показало, что частота генотипа AA была значительно выше в исследуемой группе, чем в группе контроля [20]. Метаанализ возможной связи между BsmI полиморфизмом гена VDR и риском легочного туберкулеза продемонстрировал противоречивые результаты. В анализ вошли 19 исследований (3644 пациента с туберкулезом, 2635 человек группы контроля). В целом никаких ассоциаций между различными аллельными вариантами BsmI полиморфизма гена VDR и риском легочного туберкулеза выявлено не было. Однако аллель A встречался несколько чаще в основной группе, чем в контрольной группе [23]. Преобладание TT-генотипа и аллеля T

FokI полиморфизма наблюдалось у пациентов с туберкулезом костей позвоночника по сравнению с группой контроля. При этом TT-генотип был ассоциирован с более тяжелым течением заболевания по сравнению с CC- и TC-вариантами [24]. Исследование TagI полиморфизма гена *VDR* у взрослых, страдающих легочным туберкулезом, показало преобладание аллеля T в группе больных, соотношение генотипов TT, Tt и tt составило соответственно 29, 45 и 26% [25]. При исследовании влияния TagI и FokI полиморфизмов на скорость очищения мокроты у больных легочным туберкулезом при введении им добавок витамина D было выявлено, что при генотипе CC TagI полиморфизма скорость очищения мокроты выше ($p=0,02$), чем при других вариантах генотипа данного полиморфизма. Таких влияний при различных вариантах FokI полиморфизмов гена *VDR* выявлено не было ($p=0,85$) [26].

Роль витамина D в противоопухолевом иммунитете определяет возможную взаимосвязь полиморфизмов гена *VDR* с возникновением онкологических заболеваний. Изучение FokI полиморфизма у 232 больных раком молочной железы показало повышенную частоту генотипа CT и T аллеля FokI в группе исследования ($p=0,07$). Анализ выживаемости Каплана–Мейера констатировал снижение пятилетней безрецидивной выживаемости (DFS) у больных раком молочной железы, которые имели CC FokI полиморфизм ($p<0,05$) [27]. Исследование V. Vidigal и соавт. показало, что генотип Aa и ассоциации генотипов aa + Aa ApaI полиморфизма гена *VDR* повышали риск колоректального рака. BsmI полиморфизм не был ассоциирован с риском данного заболевания [28].

При оценке ассоциации между BsmI и TaqI полиморфизмами *VDR* у детей с острым лимфобластным лейкозом установлена существенная корреляция между генотипом Tt (TC) TaqI полиморфизма и генотипом Bb (AG) BsmI полиморфизма [29]. Имеются единичные исследования, посвященные ассоциации полиморфизмов гена *VDR* с развитием тромбоцитопенической пурпуры у детей. Так, в исследовании S. Yesil и соавт., которое включало 44 ребенка с иммунной тромбоцитопенической пурпурой и 100 здоровых детей, была изучена ассоциация пяти полиморфизмов *VDR* (Cdx-2, FokI, BsmI, ApaI и TaqI) с возникновением заболевания. Распределение трех групп генотипов Cdx-2 (GG, GA и AA) значительно

различалось между пациентами и лицами контрольной группой ($p=0,025$). Гомозиготный генотип GG Cdx-2 существенно чаще встречался у больных. Аллель A Cdx-2 полиморфизма ассоциировался с уменьшением риска иммунной тромбоцитопенической пурпуры. Статистически значимой разницы между группой больных и контрольной группой для полиморфизмов FokI, BsmI, ApaI и TaqI ($p>0,5$) не обнаружено [30].

Активно изучается роль различных вариантов генотипов полиморфизма гена *VDR* в развитии и течении бронхиальной астмы как у детей, так и у взрослых. Исследование M. Iordanidou и соавт. (2014) выявило, что частота генотипа aa ApaI полиморфизма *VDR* была существенно выше в группе детей с контролируемой бронхиальной астмой, чем в группе детей с более тяжелым трудноконтролируемым течением заболевания [32]. Исследование сербских ученых не подтвердило связи между BsmI, ApaI, and TaqI полиморфизмами *VDR* и возникновением бронхиальной астмы. В то же время для FokI полиморфизма эта связь была установлена. При этом выявлено, что аллель F и генотип FF дают протективный эффект в отношении развития заболевания [33]. Исследование H. Maalmi и соавт. полиморфизмов FokI, BsmI, TaqI и ApaI гена *VDR* у 155 детей с бронхиальной астмой показало существенную ассоциацию гаплотипов bAt и bat с данным заболеванием [34].

Таким образом, проведенный анализ продемонстрировал разнонаправленный характер и противоречивые результаты оценки взаимосвязи полиморфизма гена рецептора витамина D *VDR* и различной органной патологии, что может быть объяснено генетической разнородностью выборок, а также иными параметрами сравнения. Однако исследования ведущих мировых ученых подтверждают значимость определения полиморфных вариантов гена *VDR* для прогнозирования как соматической, так и инфекционной патологии. Изучение влияния молекулярно-генетических факторов на патологию человека является основой современной персонализированной медицины, поскольку дает возможность прогнозировать развитие ряда заболеваний, характер их течения и риск возможных осложнений. Дальнейшие исследования в этом направлении, в том числе и у детей, следует считать чрезвычайно перспективными.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

- Holick M.F., Binkley N.C., Bischoff-Ferrari H.A., Cathe-
rine M.G., David A.H., Robert P. H. et al. Evaluation, treat-
ment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine
Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab
2011; 96 (7): 1911–1930. DOI: 10.1210/jc.2011–0385
- Uitterlinden A.G., Fang Y., Van Meurs J.B., Pols H.A.,
Van Leeuwen J.P. Genetics and biology of vitamin D receptor
polymorphisms: Review. Gene 2004; 338: 143–156.
- Narooie-Nejad M., Moossavi M., Torkamanzehi A., Moghta-
deri A. Positive Association of Vitamin D Receptor Gene
Variations with Multiple Sclerosis in South East Iran-
ian Population. Biomed Res Int 2015; 2015: 427519.
DOI: 10.1155/2015/427519
- Tizaoui K., Kaabachi W., Hamzaoui A., Hamzaoui K. Associ-
ation between vitamin D receptor polymorphisms and mul-
tiple sclerosis: systematic review and meta-analysis of case–

- control studies. *Cellular & Molecular Immunol* 2015; 12: 243–252. DOI: 10.1038/cmi.2014.47
5. Huang J, Xie Z.-F. Polymorphisms in the vitamin D receptor gene and multiple sclerosis risk: A meta-analysis of case-control studies. *J Neurol Sci* 2012; 313: 79–85. DOI: 10.1016/j.jns.2011.09.024
 6. Бабенко С.А., Алифирова В.М., Орлова Ю.Ю., Пузырев В.П. Связь аллельных вариантов гена VDR с рассеянным склерозом. *Бюллетень сибирской медицины* 2008; 5: 40–46. [Babenko S.A., Alifirova V.M., Orlova Yu.Yu., Puzyryov V.P. The relationship of allelic variants of VDR gene с multiple sclerosis. *Byulleten' sibirskoj meditsiny* 2008; 5: 40–46. (in Russ)]
 7. Temaimi R.A., Enezi A., Serri A., Roughani R., Mulla F. The Association of Vitamin D Receptor Polymorphisms with Multiple Sclerosis in a Case-Control Study from Kuwait. *PLOS ONE* 2015; 10 (11): e0142265. DOI: 10.1371/journal.pone.0142265
 8. Bettencourt A., Boleixa D., Guimarães A.L., Leal B., Carvalho C., Brás S. et al. The vitamin D receptor gene FokI polymorphism and Multiple Sclerosis in a Northern Portuguese population. *J Neuroimmunol* 2017; 309: 34–37. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2017.05.005
 9. Bermúdez-Morales V.H., Fierros G., Lopez R.L., Martínez-Nava G., Flores-Aldana M., Flores-Rivera J. et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms are associated with multiple sclerosis in Mexican adults. *J Neuroimmunol* 2017; 306: 20–24. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2017.01.009
 10. Xia S., Xia X., Wang W., Yu L., Jin J., Lin X. et al. Associations of ulcerative colitis with vitamin D receptor gene polymorphisms and serum levels of 25-hydroxyl vitamin D. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2014; 94 (14): 1060-1066. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2014.14.006
 11. Xia S., Lin X., Guo M., Jiang L., Jin J., Lin X. et al. An analysis of vitamin D receptor gene polymorphisms and serum 25-hydroxyvitamin D levels in patients with Crohn's disease. *Nei Ke Za Zhi* 2015; 54 (7): 601–606. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2015.07.007
 12. Xue L.N., Xu K.Q., Zhang W., Wang Q., Wu J., Wang X.Y. Associations between vitamin D receptor polymorphisms and susceptibility to ulcerative colitis and crohn's disease: a meta-analysis inflamm bowel. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19 (1): 54–60. DOI: 10.1002/ibd.22966
 13. Luo Y.Y., Shu X.L., Zhao H., Yu J.D., Ma M., Chen J. Association between vitamin D receptor gene polymorphisms and pediatric Crohn's disease in China: a study based on gene sequencing. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* 2013; 15 (11): 1006–1008.
 14. Ших Е.В., Милотова Н.М. Роль полиморфизма гена VDR, кодирующего рецептор витамина D, в патогенезе артериальной гипертензии. *Биомедицина. Клин фармакол* 2009; 1; 55–67. [Shih E.V., Milotova N.M. The role of VDR gene polymorphism, encoding the vitamin D receptor, in the pathogenesis of hypertension. *Biomeditsina. Klin farmakol* 2009; 1; 55–67 (in Russ)]
 15. Wang L., Ma J., Manson J.E., Buring J.E., Gaziano J.M., Sesso H.D. A prospective study of plasma vitamin D metabolites, vitamin D receptor gene polymorphisms, and risk of hypertension in men. *Jur J Nutr* 2013; 52 (7): 1771–1779. DOI: 10.1007/s00394-012-0480-8
 16. Майлян Э.А. Влияние полиморфизма 283 A>G (BsmI) гена рецептора витамина D на развитие остеопороза у женщин в постменопаузе. *Медицинский вестник Юга России* 2016; 4: 32–38. [E.A. Maylyan. The influence of vitamin D receptor gene 283 A>G (BSMI) polymorphism on osteoporosis in postmenopausal women. *Medicinskij vestnik Juga Rossii* 2016; 4: 32–38 (in Russ)]
 17. Bao L., Chen M., Lei Y., Zhou Z., Shen H., Le F. Association between vitamin D receptor BsmI polymorphism and bone mineral density in pediatric patients: A meta-analysis and systematic review of observational studies. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96 (17): e6718. DOI: 10.1097/MD.00000000000006718
 18. Габруская Т.В., Костик М.М., Насыхова Ю.А., Ревнова М.О., Кузьмина Д.А. Влияние TaqI-генетического полиморфизма гена рецептора витамина D на состояние костного метаболизма у детей с воспалительными заболеваниями кишечника. *Педиатр* 2017; 8 (3): 111–119. [Gabrusskaia T.V., Kostik M.M., Nasyhova Yu.A., Revnova M.O., Kuzmina D.A. Role of TaqI-genetic polymorphism of vitamin D receptor gene in bone metabolism in children with inflammatory bowel disease. *Pediatr (St Petersburg)* 2017; 8 (3): 111–119. (in Russ)]
 19. Костик М.М., Щеплягина Л.А., Ларионова В.И. Роль генетического полиморфизма гена рецептора витамина D (VDR) в патогенезе ювенильного идиопатического артрита: теоретические и практические аспекты. *Совр ревматол* 2014; 3: 28–33. [Kostik M.M., Sheplyagina L.A., Larioanova V.I. Role of vitamin D receptor (VDR) gene polymorphism in the pathogenesis of juvenile idiopathic arthritis: Theoretical and practical aspects. *Sovr revmatol* 2014; 3: 28–33 (in Russ)]
 20. Zhang J.W., Zhang Q., Qu D.B., Lin Z., Ma X.M., Zhong X. et al. Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with susceptibility to bone and joint tuberculosis in Chinese Han population. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao* 2017; 37 (5): 704–706.
 21. Song G.G., Bae S.C., Lee Y.H. Vitamin D receptor FokI, BsmI, and TaqI polymorphisms and susceptibility to rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *Z Rheumatol* 2016; 75 (3): 322–329. DOI: 10.1007/s00393-015-1581-6
 22. Karray E.F., Ben Dhifallah I., Ben Abdelghani K., Ben Ghorbel I., Khanfir M., Houman H. et al. Associations of vitamin D receptor gene polymorphisms FokI and BsmI with susceptibility to rheumatoid arthritis and Behçet's disease in Tunisians. *Joint Bone Spine* 2012; 79 (2): 144–148. DOI: 10.1016/j.jbspin.2011.06.003
 23. Areeshi M.Y., Mandal R.K., Dar S.A., Alshahrani A.M., Ahmad A., Jawed A. et al. A reappraised meta-analysis of the genetic association between vitamin D receptor BsmI (rs1544410) polymorphism and pulmonary tuberculosis risk. *Biosci Rep* 2017; 37(3): pii: BSR20170247. DOI: 10.1042/BSR20170247
 24. Chen X.E., Chen P., Chen S.S., Lu J., Ma T., Shi G. et al. A population association study of vitamin D receptor gene polymorphisms and haplotypes with the risk of systemic lupus erythematosus in a Chinese population. *Immunol Res* 2017; 65 (3): 750–756. DOI: 10.1007/s12026-017-8914-2
 25. Tukvadze N., Sanikidze E., Kipiani M., Hebbar G., Easley K.A., Shenvi N. High-dose vitamin D3 in adults with pulmonary tuberculosis: a double-blind randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2015; 102 (5): 1059–1069. DOI: 10.3945/ajcn.115.113886
 26. Martineau A.R., Timms P.M., Bothamley G.H., Hanifa Y., Islam K., Claxton A.P. et al. High-dose vitamin D(3) during intensive-phase antimicrobial treatment of pulmonary tuberculosis: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2011; 377 (9761): 242–250. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61889-2
 27. Mishra D.K., Wu Y., Sarkissyan M., Sarkissyan S., Chen Z., Shang X. et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms and prognosis of breast cancer among African-American and Hispanic women. *PLoS One* 2013; 8 (3): e57967. DOI: 10.1371/journal.pone.0057967
 28. Vidigal V.M., Silva T.D., de Oliveira J., Pimenta C.A.M., Felipe A.V., Forones N.M. Genetic polymorphisms of vitamin D receptor (VDR), CYP27B1 and CYP24A1 genes and the risk of colorectal cancer. *Int J Biol Markers* 2017; 32 (2): e224–e230. DOI: 10.5301/jbm.5000248
 29. Tantawy M., Amer M., Raafat T., Hamdy N. Vitamin D receptor gene polymorphism in Egyptian pediatric acute lymphoblastic leukemia correlation with BMD. *Meta Gene* 2016; 9: 42–46. DOI: 10.1016/j.mgene.2016.03.008

30. Yesil S., Tanyildiz H.G., Tekgunduz S.A., Toprak S., Fettah A., Dikmen A.U., Sahin G. Vitamin D receptor polymorphisms in immune thrombocytopenic purpura. *Pediatr Int* 2017; 59 (6): 682–685. DOI: 10.1111/ped.13273
31. Azab S.F., Ali Y.F., Farghaly M.A., Hamed M.E., Allah M.A., Etam A.A. Vitamin D receptor gene BsmI polymorphisms in Egyptian children and adolescents with systemic lupus erythematosus: A case-control study. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95 (46): e5233. DOI: 10.1097/MD.0000000000005233
32. Iordanidou M., Paraskakis E., Giannakopoulou E., Tavridou A., Gentile G., Borro M., Simmaco M. et al. Vitamin D receptor ApaI a allele is associated with better childhood asthma control and improvement in ability for daily activities. *OMICS* 2014; 18 (11): 673–681. DOI: 10.1089/omi.2014.0023
33. Despotovic M., Jevtovic Stoimenov T., Stankovic I., Basic J., Pavlovic D. Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms in Serbian Patients With Bronchial Asthma: A Case-Control Study. *J Cell Biochem* 2017; 118 (11): 3986–3992. DOI: 10.1002/jcb.26054
34. Maalmi H., Sassi F.H., Berraies A., Ammar J., Hamzaoui K., Hamzaoui A. Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with susceptibility to asthma in Tunisian children: A case control study. *Hum Immunol* 2013; 74 (2): 234–240. DOI: 10.1016/j.humimm.2012.11.005
35. Wang G., Xie L., Hu J., Lu H., Liu X., Cao Y. et al. Osteopontin, Bone Morphogenetic Protein-4, and Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms in the Susceptibility and Clinical Severity of Spinal Tuberculosis. *Cell Physiol Biochem* 2017; 41 (5): 1881–1893. DOI: 10.1159/000471935

Поступила 12.07.17

Received on 2017.07.12

Источник финансирования:

Source of financing:

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ 15-15-00079.

This work was made by grant RNF 15-15-00079.

Конфликт интересов:

Conflict of interest:

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

The authors of this article confirmed the absence any other conflict of interests, which should be reported.

Нефротический синдром: прошлое, настоящее и будущее

М.С. Игнатова, В.В. Длин

ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева»
ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

Nephrotic syndrome: past, present and future

M.S. Ignatova, V.V. Dlin

Yu. E. Veltishev Clinical Research Institute of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Настоящий обзор литературы посвящен изменению наших представлений об этиологии, патогенезе и тактике лечения нефротического синдрома за последние десятилетия. Показано изменение исходов лечения первичного нефротического синдрома в связи с появлением новых технологий терапии. Представлены особенности течения, обследования и терапии врожденного и инфантильного нефротического синдрома и возможность дебюта нефротического синдрома, связанного с различными генными мутациями, и в более старшем возрасте. Подчеркнуты принципиальные различия диагностических и терапевтических подходов в зависимости от причины развития заболевания. Представлены современные синдромологические и патогенетические методы терапии первичного нефротического синдрома и показаны ближайшие перспективы внедрения новых технологий лечения, основанные на использовании моноклональных антител.

Ключевые слова: дети, нефротический синдром, врожденный и инфантильный нефротический синдром, селективные иммуносупрессанты, моноклональные антитела.

Для цитирования: Игнатова М.С., Длин В.В. Нефротический синдром: прошлое, настоящее и будущее. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62:(6): 29–44. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-6-29-44

This literature review is focused to change our ideas about the etiology, pathogenesis and treatment tactics of the nephrotic syndrome in recent decades. The change in the treatment outcomes of the primary nephrotic syndrome in connection with the emergence of new therapy technologies, is shown. Features of the course, examination and therapy of congenital and infantile nephrotic syndrome and the possibility of the debut of a nephrotic syndrome associated with various gene mutations and at an older age are presented. Principal differences in diagnostic and therapeutic approaches are accentuated depending on the cause of the development of the disease. Modern syndromological and pathogenetic methods of therapy of primary nephrotic syndrome are presented, and the immediate opportunities for the introduction of new treatment technologies based on the use of monoclonal antibodies, are shown.

Key words: children, nephrotic syndrome, congenital and infantile nephrotic syndrome, selective immunosuppressants, monoclonal antibodies.

For citation: Ignatova M.S., Dlin V.V. Nephrotic syndrome: past, present and future. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2017; 62:(6): 29–44 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-6-29-44

Нефротический синдром – клинический симптомокомплекс, характеризующийся протеинурией (потеря с мочой 3,5 г/1,73м² в сутки или 40 мг/м²/ч белка), отеками, гипоальбуминемией, гиперлипидемией [1].

Описание нефротического синдрома можно встретить уже в трактатах Гиппократов, который употреблял для этого болезненного состояния термин «водянка». В 1827 г. R. Bright впервые объяснил наличие у больного отеков, протеинурии и липидемии поражением почек, доказав это на аутопсийном материале. Почти через 100 лет F. Muller ввел термин «нефроз». По классификации F. Volhard и T. Fahr (1914), нефрозами назывались заболевания, при ко-

торых не было воспалительных изменений в почках. В 1942 г. A. Ellis включил липоидный нефроз в группу нефритов. Е.М. Тареев в монографии «Анемия брайтиков» (1928) впервые употребил термин «нефротический синдром», но, к сожалению, как это часто бывает с работами российских ученых, этот термин в мировой литературе связывают с именем W. Nonnenbruck (1949). В последнее время наиболее популярным оказался термин «идиопатический нефротический синдром».

Длительное время считалось, что в детской популяции частота идиопатического нефротического синдрома составляет 2:100 000 [2]. С этим согласуются данные W. Wong (2007) [3], который указывает на частоту первичного нефротического синдрома 1–3 на 100 000 детей до 16-летнего возраста. По данным А.Н. Цыгина (2010) [4], нефротический синдром наблюдается у 1 на 6000 детей.

Существует точка зрения, что идиопатический нефротический синдром с минимальными изменениями в гломерулах не имеет отношения к патологии, называемой гломерулонефритом [5]. В то же время М. Broyer и соавт. (1998) [6] считали, что мини-

© М.С. Игнатова, В.В. Длин, 2017

Адрес для корреспонденции: Игнатова Майя Сергеевна – д.м.н., проф., гл. научн. сотр. отдела наследственных и приобретенных болезней почек Научно-исследовательского клинического института педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева

Длин Владимир Викторович – д.м.н., проф., рук. отдела наследственных и приобретенных болезней почек Научно-исследовательского клинического института педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева,

ORCID: 0000-0002-3050-7748

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2.

мальные изменения в гломерулах и фокально сегментарный гломерулосклероз являются стадиями единого болезненного процесса, развертывающегося в гломерулах. При электронной микроскопии биоптата почки самым ранним проявлением патологии оказывается слияние педикул подоцитов. До настоящего времени считается, что нефротический синдром может быть проявлением гломерулонефрита. В последние десятилетия, кроме обычного светооптического морфологического исследования нефробиоптатов, проводят и гистохимические исследования.

S. Cameron (1988) [7] назвал нефротический синдром «протеинурически-гипоальбуминемическим отеком». Название образное, но не всегда нефротический синдром бывает с выраженными отеками [8]. Поэтому следует выделять полный нефротический синдром с отеками и неполный, или нефротический синдром без отеков. К последнему очень близко приемыкает понятие «нефропатия с изолированной протеинурией». Однако нередко изолированная протеинурия оказывается стадией полного или неполного нефротического синдрома.

Существуют различные классификации заболевания; наиболее важным для практического врача на первом этапе является выделение врожденного, инфантильного, первичного и вторичного нефротического синдрома. Врожденный нефротический синдром развивается до трехмесячного возраста и для него характерно обычно раннее развитие терминальной почечной недостаточности, чаще всего в возрасте 2–8 лет. Инфантильный нефротический синдром развивается у детей старше 3 мес жизни и до 12 мес. При этом также высока вероятность развития терминальной хронической почечной недостаточности в раннем возрасте. Представляем вариант классифицирования нефротического синдрома.

Врожденный и инфантильный нефротические синдромы:

- финского типа с первичным поражением базальных мембран клубочковых капилляров и микрокистозом канальцев (мутация гена *NPHS1* на 19-й хромосоме);
- семейный, нередко связанный с мутацией гена *NPHS2* на хромосоме 1q25-31;
- семейный аутосомно-доминантный стероидрезистентный нефротический синдром, связанный с мутацией гена *ACTN4*, кодирующего альфа-актинин-4;
- нефротический синдром при болезнях Дениса–Драша и Фрайзера, связанный с мутацией гена *WT1* и сочетающийся с псевдогермафродитизмом.

Первичный нефротический синдром при гломерулонефрите:

- с минимальными изменениями в гломерулах;
- при фокально-сегментарном гломерулосклерозе/гиалинозе;
- при мембранопротеративном гломерулонефрите;

- при мезангиопротеративном гломерулонефрите;
 - при фибропластическом гломерулонефрите;
 - при мембранозной нефропатии;
 - при гломерулонефрите различных морфологических типов, ассоциированным с *Herpesviridae* (вирус простого герпеса 1-го и 2-го типов, цитомегаловирус, вирус Эпштейна–Барр).
- Вторичный нефротический синдром:*
- при внутритрубных инфекциях (токсоплазмоз, цитомегаловирус, врожденный сифилис и др.);
 - при инфекционных заболеваниях (туберкулез, малярия, гепатит В и С, сифилис, синдром приобретенного иммунодефицита и др.);
 - при системных заболеваниях соединительной ткани, системных васкулитах;
 - при структурном дизэмбриогенезе почечной ткани, включая гипопластическую дисплазию почек;
 - при болезнях обмена (нарушении метаболизма триптофана, гликогенозе, диабете, амилоидозе и др.);
 - при тромбозе почечных вен;
 - при наследственных болезнях и синдромах (Альпорта, Клиппеля–Треноне, галактосиалидозе, периодической болезни и др.);
 - при хромосомных болезнях (синдром Орбели, болезнь Дауна и др.).

Крайне важно для определения тактики лечения и прогноза заболевания выделять стероидчувствительный и стероидрезистентный нефротический синдром, причем последний выявляется почти у 20% детей с нефротическим синдромом. Выделяют также стероидзависимый нефротический синдром, при котором снижение дозы преднизолона или его отмена сопровождается рецидивами заболевания. Кроме того, важно выделять больных, у которых исчезновение патологических проявлений происходит быстро после назначения преднизолона, и больных, у которых ремиссия наступает только после длительного (4 нед и более) использования глюкокортикостероидов. Наряду с этим выделяют часто рецидивирующий нефротический синдром, когда наблюдаются 2 рецидива и более в течение 6 мес или 4 рецидива и более в течение года, и редко рецидивирующий нефротический синдром.

Активное развитие генетических исследований в нефрологии привело к пониманию роли генетических мутаций и полиморфизмов, ведущих к возникновению нефротического синдрома у детей. Правильное выяснение причин развития заболевания может кардинально изменить терапию и ведение пациента нефрологом.

В последние 15 лет наблюдается взрыв исследований по изучению генетических причин стероидрезистентного нефротического синдрома. Доказано, что более 30 белков, регулирующих функцию клубочковой фильтрации гломерулярной базальной мембраны, связаны с этим заболеванием, в их числе белки подоцитов щелевой диафрагмы, актиновые цитоскелетные белки,

митохондриальные белки, белки адгезии, факторы транскрипции и др. Генетическая причина развития стероидрезистентного нефротического синдрома может быть выявлена почти у 70% детей с врожденным и у 50% – с инфантильным нефротическим синдромом и значительно реже у пациентов более старшего возраста. Определение генетической причины развития стероидрезистентного нефротического синдрома важно у детей, поскольку обосновывает необходимость обследования других членов семьи, позволяет прогнозировать риск развития рецидива заболевания после пересадки почки и, что крайне важно, прогнозирует ответ на иммуносупрессивную терапию [9].

Причины развития протеинурии как первопричины формирования нефротического синдрома длительное время оставались предметом исследований и разнообразных гипотез. Понимание возникновения протеинурии пришло с момента изучения генетических основ функционирования подоцитов и, главным образом, белков их щелевой мембраны [10]. В настоящее время нефротический синдром рассматривается как подоцитопатия. Появляется все больше данных, что белки щелевой мембраны подоцитов – нефрин, подоцин, CD2-AP, альфа-актинин-4 и другие – могут быть задействованы в развитии стероидчувстви-

тельного и стероидрезистентного нефротических синдромов [11]. В настоящее время известно более 30 белков, имеющих отношение к функционированию щелевой мембраны подоцитов (табл. 1).

Большинство случаев врожденного нефротического синдрома обусловлено мутациями генов *NPHS1* и *NPHS2*. Эти гены обеспечивают синтез белков – нефрин и подоцин, локализованных в подоцитах и непосредственно участвующих в формировании щелевой диафрагмы гломерулярной базальной мембраны. Щелевой диафрагмой называется фильтрационный барьер, который препятствует фильтрации белка из крови в мочу, другие элементы (соли, сахара, мочевины и др.) легко фильтруются.

Мутации в гене *NPHS1* или *NPHS2* приводят к изменению соответствующего белка, что нарушает функционирование щелевой диафрагмы. Без функциональной щелевой диафрагмы молекулы белка проходят через гломерулярную базальную мембрану и выводятся с мочой, что приводит к постепенному ухудшению функции почек и развитию терминальной стадии почечной недостаточности.

Генетическая природа врожденного нефротического синдрома финского типа, впервые описанного N. Hallman и соавт. (1956) [13], была доказана

Таблица 1. Гены, ответственные за развитие врожденного нефротического синдрома и связанных с ним синдромов [12]
Table 1. Gens responsible for development of a congenital nephrotic syndrome and related syndromes

Ген	Локусы	Белки	Фенотип
Аутосомно-доминантное наследование			
<i>WT1</i>	11p13	Wilms tumor 1	Идиопатический диффузный мезангиальный склероз, Дениса–Драша синдром, Фрайзера синдром, WAGR-синдром, идиопатический стероидрезистентный НС
<i>LMX1B</i>	17q11	Lim homeobox transcription factor 1-β	Nail–patella (ногти–надколенник) синдром
<i>INF2</i>	14q32.33	Inverted formin-2	ФСГС
<i>CD2AP</i>	6p12	CD2-associated protein	ФСГС (взрослые)
Аутосомно-рецессивное наследование			
<i>NPHS1</i>	19q13.1	Nephrin	Врожденный НС финского типа
<i>NPHS2</i>	1q25-31	Podocin	Идиопатический врожденный НС, стероидрезистентный НС
<i>LAMB2</i>	3p21	Laminin β2 chain	Синдром Пирсона
<i>PLCE1</i>	10q23	Phospholipase C epsilon 1	Стероидрезистентный НС, диффузный мезангиальный склероз
<i>PDSS2</i>	6q21	Decaprenyl disphosphate synthase, subunit 2	НС с синдромом Ли
<i>ITGA3</i>	17q21.33	Integrin α3	НС с интерстициальной болезнью легких
<i>ARHGDI1</i>	17q25.3	Rho GDP dissociation inhibitor 2	Идиопатический врожденный НС
<i>SCARB2</i>	4q21.1	Scavenger receptor class B, number 2	Синдром миоклонус-почечная недостаточность
Неизвестно			Галловея-Мовата синдром

Примечание. WAGR-синдром: опухоль Вильмса, аниридия, мочеполовые аномалии, отставание в психическом развитии; ФСГС – фокально-сегментарный гломерулосклероз; НС – нефротический синдром.

в 1998 г. М. Kestila и соавт. [14], которые на хромосоме 19 картировали ген *NPHS1*, состоящий из 29 экзонов и кодирующий трансмембранный протеин нефрин. У финнов обнаружены только две мутации: Fin-major (делеция в экзоне 2) и Fin-minor (мутация в экзоне 26). У лиц другой национальности, у которых развивался нефротический синдром финского типа, подобные мутации были чрезвычайно редкостью, но у них выявлено около 60 разнообразных других мутаций того же гена *NPHS1* [15]. Эти данные заставляют рассматривать финский тип нефротического синдрома как генетически детерминированное заболевание.

Нефрин – один из основных белковых компонентов щелевой мембраны. Это трансмембранный белок, принадлежащий большой группе иммуноглобулинов. Мутация гена *NPHS1*, кодирующего нефрин, ведет к отсутствию щелевой мембраны, что проявляется клинически тяжелым нефротическим синдромом финского типа начиная с антенатального периода развития ребенка. Это показано при электронной микроскопии фрагментов клубочка у пациентов финской национальности с врожденным нефротическим синдромом [16]. Особенностью гломерул при этом заболевании оказывается их атубулярный характер, что способствует гипертрофии оставшихся «нормальных клубочков» и развитию микрокистоза [17].

Вторым по функциональной значимости белком щелевой мембраны подоцитов является подоцин. В 1995 г. А. Fuchshuber и соавт. [15] картировали ген подоцина на хромосоме 1q25-q31 при аутосомно-рецессивном нефротическом синдроме. Особенностью заболевания оказалось раннее начало, выявление при биопсии в дебюте болезни минимальных изменений в гломерулах, а при поздней биопсии – фокально-сегментарного гломерулосклероза, отсутствие эффекта от иммуносупрессивной терапии, склонность к быстрому прогрессированию с развитием хронической почечной недостаточности. Проведенные в отделении нефрологии института [18] совместно с сотрудниками Медико-генетического научного центра обследования больных со стероидрезистентным нефротическим синдромом для определения дефектов гена, кодирующего подоцин, выявили мутации в 2% случаев. Сочетанное исследование изменения различных генов позволило предполагать, что для развития стероидрезистентного нефротического синдрома необходима мутация по крайней мере двух генов. Это вопрос для будущих исследований. Подоцин локализован на цитоплазматической поверхности щелевой мембраны [19]. Этот протеин взаимодействует с нефрином и другими белками щелевой мембраны, определяя ее проницаемость для белков плазмы крови [20].

При аутосомно-доминантном нефротическом синдроме в некоторых случаях обнаруживаются мутации гена *NPHS2*. Мутации этого гена выявляются

и у людей, у которых нефротический синдром развился во взрослом состоянии. Популяционное исследование А.С. Pereira и соавт. (2004) [21] показало, что обнаружение у индивидуумов полиморфизма R229Q в гене подоцина достоверно коррелирует с наличием микроальбуминурии. Обычно в семье заболевает один ребенок, у которого выявляется стероидрезистентный нефротический синдром и мутация *NPHS2*. При стероидчувствительном нефротическом синдроме мутаций гена подоцина, как правило, не обнаруживается [22].

Выявление мутации *NPHS2* у больных со спорадическими случаями стероидрезистентного нефротического синдрома является основанием для изменения терапевтической тактики и проведения медико-генетической консультации. Ни у одного больного с мутацией гена подоцина не развилось ремиссии после использования циклоспорина А или циклофосфида [23].

В последнее время выявляются пациенты со стероидрезистентным нефротическим синдромом и мутациями двух генов: *NPHS1* и *NPHS2* [24]. В этих случаях заболевание имеет очень раннее начало и фатальное течение, морфологически определяется фокально-сегментарный гломерулосклероз.

В 15–20% случаев врожденный нефротический синдром не связан с мутациями в генах *NPHS1* или *NPHS2*. В такой ситуации необходимо искать мутации в других генах или могут иметь место негенетические причины заболевания, например инфекции (врожденный сифилис, токсоплазмоз).

Редко, но встречаются случаи семейного аутосомно-доминантного стероидрезистентного нефротического синдрома, при котором выявляется мутация гена *ACTN4*, кодирующего белок цитоскелета подоцитов – альфа-актинин-4. Морфологическим выражением патологии оказывается фокально-сегментарный гломерулосклероз [11]. Указанные исследования считаются классическими, определяющими изучение нефротического синдрома не только в прошлом и настоящем, но и в будущем.

Своеобразную группу врожденного нефротического синдрома представляют синдромы Дениса–Драша и Фрайзера. Их объединяет наличие склерозирующих вариантов морфологического поражения почек, наличие дисгенезии гонад, раннее развитие стероидрезистентного нефротического синдрома и мутация гена *WT1*. Отличает эти два синдрома частое развитие опухоли Вильмса при синдроме Дениса–Драша, типичным для него оказывается диффузный мезангиальный склероз. При синдроме Фрайзера, как правило, опухоли Вильмса не наблюдается, а при морфобиоптическом исследовании почек выявляется фокально-сегментарный гломерулосклероз. Известно, что возникновение синдромов Дениса–Драша и Фрайзера детерминировано мутациями в различных участках гена *WT1*, расположен-

ного на хромосоме 11q13. Длительное время этот ген рассматривался только с позиции супрессора опухоли Вильмса. В настоящее время стала очевидной многогранность его функций в процессе формирования мочеполовой системы. Если обратиться к классифицированию аномалий развития почек с позиции генов, участвующих в этом процессе, то оказывается, что *WT1* очень активен уже на стадии образования мочеточникового ростка [25]. Наибольшее влияние его на развитие почки сказывается на стадии гломерулогенеза.

Под нашим наблюдением находились более 20 детей с синдромами Дениса–Драша и Фрайзера [26] (табл. 2). Пациенты поступали в клинику с направляющим диагнозом: гломерулонефрит, стероидрезистентный нефротический синдром. Всем в начальный период заболевания проводилась терапия глюкокортикостероидами, при которой не только не наблюдалось улучшения состояния, но и, как правило, отмечалось ухудшение. Нецелесообразность использования этих препаратов в лечении детей с нефротическим синдромом, обусловленным мутацией гена *WT1*, показана R. Ruf и соавт. (2004) [27]. Мутация в гене *WT1* была определена у 9% больных со стероидрезистентным нефротическим синдромом и не выявлена ни у одного пациента со стероидчувствительным нефротическим синдромом.

В процессе нашего обследования, наряду со стероидрезистентным нефротическим синдромом у детей, выявлялся псевдогермафродизм, а при цитогенетическом исследовании социально адаптированных девочек отмечался 46XY хромосомный набор.

При синдроме Фрайзера у 1 ребенка диагноз был подтвержден молекулярно-генетическим исследованием, которое выявило мутацию в 9-м интроне гена *WT1*. При синдроме Дениса–Драша также молекулярно-генетически был обследован 1 пациент и определена мутация в 9-м экзоне гена *WT1*. У всех наблю-

даемых больных, как это отмечается и в литературе [28], при использовании иммуносупрессивной терапии наблюдалось ухудшение состояния. Проведенная трансплантация почек двум больным на стадии терминальной хронической почечной недостаточности не сопровождалась рецидивом нефротического синдрома, что также характерно для генетически детерминированной патологии.

Стероидрезистентный нефротический синдром может развиваться и при мутациях других генов (табл. 3). Это случаи семейного аутосомно-доминантного нефротического синдрома, где при морфобиоптическом исследовании определяется мезангиальная пролиферация. К данной группе больных относятся пациенты с периодической болезнью на стадии появления амилоидоза почек и ряд других.

Так как нефротический синдром не редкость в клинической практике нефрологов, а причина у многих больных остается неизвестной, продолжают попытки выяснить влияние генетических факторов на развитие этой тяжелой патологии. Исходя из того, что щелевая мембрана подоцитов играет основную роль в возникновении протеинурии, а нефрин – наиважнейший компонент щелевой мембраны, сделана попытка проанализировать структуру гена нефрина *NPHS1* у детей с нефротическим синдромом различной тяжести [29]. Оказалось, что у 5 из 25 больных (морфологически минимальные изменения доказаны при проведении нефробиопсии) выявлены ранее в литературе не описанные гетерозиготные аллели – G879R, R800C, T294L, A916S. Трое из этих больных имели стероидчувствительный нефротический синдром, а двое стероидрезистентный. Высказано предположение о роли выявленных генетических особенностей как факторов, предрасполагающих к развитию нефротического синдрома.

Инфантильный нефротический синдром может быть связан и с другими вариантами мутаций.

Таблица 2. Характеристика больных с синдромами Дениса–Драша и Фрайзера

Table 2. Characteristic of patients with syndromes Denis–Drash and Frayzer

№ больного	Возраст, годы	Возраст манифестации НС, годы	Социальный пол	Гонады	Кариотип	Данные нефробиопсии	ДНК-анализ	Диагноз
1	15	2	Женский	Мужские	46,XY	ФСГС	+	Синдром Фрайзера
2	15	4	—	—	46,XY	—	-	То же
3	7	2	—	—	46,XY	ДМС	-	Синдром Дениса–Драша
4	9	5	—	—	46,XY	—	-	—
5**	13*	С рождения	Мужской	—	46,XY	—	-	—
6**	5	1,2	Женский	?	46,XX	ДМС	+	—

Примечание. * – Смерть от хронической почечной недостаточности;

** – наличие опухоли Вильмса. Больным № 1 и 6 проведена успешно трансплантация почки в стадии терминальной хронической почечной недостаточности. НС – нефротический синдром; ФСГС – фокально-сегментарный гломерулосклероз; ДМС – диффузный мезангиальный склероз

Таблица 3. Гены и их локализация при различных вариантах нефротического синдрома
Table 3. Genes and their chromosomal localization at various variants of a nephrotic syndrome

Заболевание	Наследование	Локализация	Ген	Структура гена	Продукт гена	Морфологический вариант
НС финского типа	AP	19q12-q13	<i>NPHS1</i>	26 kb, 29 экзонов	Нефрин	ДМС
СРНС с ФСГС аутосомно-рецессивный	AP	1q25-q32	<i>NPHS2</i>	2 kb, 8 экзонов	Подоцин	ФСГС
ДМС изолированный	? (AP)	11p13	<i>WT1</i>	50 kb, 10 экзонов	Белок, регулятор транскрипции	ДМС
Синдром Дениса–Драша	? (AP)	11p13	<i>WT1</i>	—	—	ДМС

Примечание. СРНС – стероидрезистентный нефротический синдром; СЧНС – стероидчувствительный нефротический синдром. Остальные см. Примечание к табл. 2.

Так, Q Сао и соавт. (2017) [30] наблюдался 10-месячный ребенок с протеинурией нефротического уровня, гипоальбуминурией. Экстраренальные проявления были представлены кардиоваскулярными нарушениями, отставанием в психомоторном развитии, односторонним птозом. При молекулярно-генетическом исследовании была выявлена новая гомозиготная мутация р. R360W в гене *COQ6*. Включение в терапию коэнзима Q₁₀ в дозе 30 мг/кг в сутки привело к исчезновению протеинурии, повышению уровня сывороточного альбумина до нормального, улучшились показатели психомоторного развития. Тем не менее в возрасте 2 лет у пациента появилась нейросенсорная тугоухость. Авторами были представлены 6 различных мутаций в гене *COQ6* у 13 человек из 7 семей. При каждой мутации был выявлен инфантильный стероидрезистентный нефротический синдром с нейросенсорной тугоухостью. Почечная биопсия показала фокально-сегментарный гломерулосклероз в 7 случаях и диффузный мезангиальный склероз – в 1 случае. Другими экстраренальными проявлениями были атаксия, судороги, дисморфизм лица, почечно-каменная болезнь и задержка роста. Четыре пациента получали коэнзим Q₁₀, который оказался эффективным.

Таким образом, если при обследовании ребенка появляется предположение о генетической детерминированности нефротического синдрома, это требует морфобиоптического, цитогенетического и молекулярно-генетического контроля до назначения иммуносупрессантов, включая глюкокортикостероиды, так как в ряде случаев они могут ухудшать течение заболевания и способствовать более быстрому прогрессированию. Последовательность молекулярно-генетического обследования в зависимости от морфологического варианта и сроков развития нефротического синдрома суммирована в табл. 4.

Таким образом, из «идиопатического нефротического синдрома» следует выделять заболевания, обусловленные мутациями генов, определяющих состояние белков щелевой мембраны. В ряде случаев именно особенности аллелей этих генов могут опре-

делять предрасположенность к развитию нефротического синдрома. Однако остается огромное число случаев нефротического синдрома, этиология которых неизвестна.

Клиническая характеристика

Клинические проявления первичного нефротического синдрома, тесно связанного с гломеруло-нефритом, очень редко развиваются у детей первого года жизни. Типично их появление в возрастном интервале 2–7 лет. Заболевание может начаться остро, часто после стрептококковой или вирусной инфекции, после вакцинации. Однако в случае вакцинации наличие отеков часто связывают с возможностью развития аллергических реакций, отека Квинке, и только обращение внимания на уменьшение объема мочи и наличие протеинурии позволяет поставить правильный диагноз. Отечный синдром выражен обычно на лице, нижних конечностях, в области половых органов. В некоторых случаях при наличии типичных лабораторных признаков нефротического синдрома отеки не развиваются, но на склонность к повышенной способности задерживать жидкость указывают результаты пробы Мак-Клюра–Олдрича (норма > 40 мин).

Нефротические отеки мягкие на ощупь, легко меняют расположение в связи с переменой положения ребенка, бледные, даже белые в некоторых случаях. Возможное осложнение отечного синдрома – развитие целлюлита, рожееподобных изменений, связанных с бактериальным инфицированием и активизацией кининовой системы. В последнее время они встречаются редко ввиду активной терапии нефротического синдрома. Печень обычно значительно увеличена, но ее пальпация становится возможной по мере схождения отеков. В случаях нефротической формы гломерулонефрита (классификация по Г.Н. Сперанскому и др., 1966) гипертензионный синдром обычно не наблюдается, осадок мочи также без патологии. При смешанной форме гломерулонефрита, кроме нефротического синдрома, выражены артериальная гипертензия и/или гематурия.

Гломерулонефрит, протекающий с нефротическим синдромом, имеет склонность к рецидивированию. Частота рецидивов может быть различной, как и выраженность отечного синдрома при этом. Чаще наиболее выраженные отеки – анасарка – отмечаются при дебюте заболевания. Обычно это не особенность течения заболевания, а результат своевременно примененных терапевтических средств. Возможно наличие неполного нефротического синдрома или изолированной протеинурии нефротического уровня. В этих случаях прежде всего необходимо исключать генетически обусловленные состояния.

Лабораторные признаки нефротического синдрома в большой мере коррелируют с выраженностью протеинурии. У ребенка целесообразно ориентироваться на потерю белка в пересчете на 1 кг массы

в сутки, при этом нефротической считается протеинурия ≥ 50 мг/кг в сутки или ≥ 40 мг/ч/м². В последнее время считается наиболее правильным исследование потери белка с мочой по отношению к креатинину мочи. Нормальный показатель – менее 0,2 мг белка на 1 мг креатинина мочи у детей старше 2 лет и менее 0,5 мг/мг у детей 6–24 мес жизни.

Белок, теряемый с мочой при нефротическом синдроме с минимальными изменениями, состоит в основном из альбумина и низкомолекулярных белковых фракций крови, поэтому протеинурия носит название «селективной». При тяжелом поражении клубочкового фильтра происходит потеря и высокомолекулярных белков, вплоть до α_2 -макроглобулина. В этих случаях определяется неселективная протеинурия. При массивной протеинурии появляется цилиндрурия. В начальном периоде массивной про-

Таблица 4. Молекулярно-генетическое обследование в зависимости от морфологического варианта и сроков развития стероидрезистентного нефротического синдрома (НС)

Table 4. Genetic examination depending on morphological option and terms of development of a steroidresistant nephrotic syndrome

Морфологический вариант	Сроки развития НС	Какие гены необходимо исследовать в первую очередь
Диффузный мезангиальный склероз с микрокистозом проксимальных извитых канальцев	Врожденный НС финского типа	<i>NPHS1</i>
Фокально-сегментарный (ФСГС)	В детстве (до 2–3 лет)	<i>NPHS2</i> <i>WT1</i> <i>PLCE1</i> <i>CD2AP</i> <i>NPHS1</i> <i>MYOE1</i> <i>COQ6</i> <i>TRPC6</i> <i>GLEPP1</i>
ФСГС	Позднее начало, в том числе и у взрослых	<i>TRPC6</i> <i>ACTN4</i> <i>CD2AP</i> <i>MYH9/APOL1</i> <i>NPHS2</i> <i>WT1</i> <i>INF2</i> <i>Arhgap24</i>
Коллапсирующий ФСГС несиндромальный		<i>CD2AP</i> <i>COQ2</i> <i>PDSS2</i> <i>Glepp1</i>
Диффузный мезангиальный склероз		<i>PLCE1</i> <i>WT1</i> <i>CD2AP</i>
ФСГС с нарушением строения гломерулярной базальной мембраны		<i>Lamb2</i> <i>LMBX1</i> <i>COL4A3/COL4A4</i>
Синдромальный (чаще ФСГС)		<i>WT1</i> <i>COQ2 and 6</i> <i>PDSS2</i> <i>SMARCAL1</i> <i>SCARB2</i> <i>PMM2</i> <i>Lamb2</i> <i>LMBX1</i>

теинурии цилиндры обычно гиалиновые. При прогрессировании процесса возможно появление восковидных цилиндров.

Для биохимического спектра крови характерна гипоальбуминемия. При этом, как правило, снижается содержание в крови IgG, IgA, в то же время повышается концентрация IgM, IgE. Отмечается повышение уровня фибриногена и липопротеинов. Среди липопротеинов повышенным оказывается уровень липопротеинов низкой и очень низкой плотности, а сниженным — уровень липопротеинов высокой плотности. Причина липидемии при нефротическом синдроме продолжает изучаться, очевидна лишь усиленная выработка липидов и ухудшение их выведения из организма. Введение в спектр лекарственных средств статинов в ряде случаев изменяет ситуацию в лучшую сторону.

При нефротическом синдроме отмечается нарушение взаимоотношения свертывающей, калликреин-кининовой и фибринолитической систем крови. Это сказывается на повышении в крови уровня не только фибриногена, но и других белков, входящих в систему коагуляции. Повышается содержание в крови калликреина, тромбина, плазмينا.

Содержание основных электролитов крови обычно в пределах нормы, некоторое снижение уровня натрия можно связать с его депонированием вместе с отеочной жидкостью в интерстициальной ткани. Содержание калия в плазме крови может повышаться в период формирования отеочного синдрома.

Ретенция в крови креатинина и мочевины происходит либо при тяжелом, бурно развивающемся нефротическом синдроме, связанном с быстро прогрессирующим нефритом, либо как «недостаточность почек острого периода», когда имеют место артериальная гипертензия и быстро нарастающий отеочный синдром.

Ориентировочное представление о морфологии почек при нефротическом синдроме можно получить на основании ультразвукового исследования. Обычно почки равномерно увеличены в размерах, их край ровный, если нет предшествующего дизэмбриогенеза. В зависимости от характера поражения почек может повышаться экзогенность паренхимы, наблюдается изменение почечного кровотока, что является отражением неблагоприятного течения заболевания. Урографическая картина характеризуется увеличением размеров почек и появлением нефрографического феномена, когда рентгенологически отмечается повышение плотности почечной ткани, приближающейся по своей характеристике к плотности печени.

Четкое представление о морфологической картине и характере поражения почек при нефротическом синдроме дает гистологическое исследование почечной ткани, получаемой при нефробиопсии. Для полной характеристики биопсийного материала необходимо светооптическое, электронно-микро-

скопическое и иммунофлуоресцентное исследования. В последнее время широко используется гистохимическое исследование.

Показания к нефробиопсии в определенной степени зависят от возраста ребенка с нефротическим синдромом. Если «идиопатический» нефротический синдром без артериальной гипертензии и выраженной гематурии развивается в возрасте 2–7 лет, то в настоящее время считается, что можно прибегнуть к традиционной терапии глюкокортикостероидами, не проводя нефробиопсии. Появление гормонорезистентности, артериальной гипертензии и/или гематурии, склонность к частому рецидивированию — показания для проведения почечной биопсии. Кроме того, показанием является наличие у ребенка генетического синдрома или повторных случаев нефротического синдрома в семье. Даже небольшая, но постоянная склонность к ретенции креатинина и других азотсодержащих веществ также служит показанием к нефробиопсии. Обязательным считается проведение морфобиоптического исследования больным, которым назначается циклоспорин А, програф или ритуксимаб.

Для нефротического синдрома характерны либо минимальные изменения, либо фокально-сегментарный гломерулосклероз, часто без иммунофлуоресцентного свечения. Реже выявляется мезангиопролиферативный гломерулонефрит. При генетически обусловленном нефротическом синдроме типичны фокально-сегментарный гломерулосклероз, диффузный мезангиальный склероз и другие изменения.

Глыбчатые отложения иммуноглобулинов G, A, M и C3 фракции комплемента выявляются на гломерулярной базальной мембране при иммунофлуоресцентном исследовании биоптата и расцениваются как проявление иммунокомплексного гломерулонефрита. Линейное отложение IgG вдоль стенок клубочковых капилляров свойственно так называемому «антительному» гломерулонефриту.

ЛЕЧЕНИЕ

Синдромологическая терапия нефротического синдрома

Всякая симптоматическая и синдромологическая терапия в той или иной степени влияет и на генез заболевания. При дебюте нефротического синдрома или при его рецидиве с выраженными отеками предпочтительнее пребывание больного в постели. Равномерное согревание тела ребенка будет способствовать снятию спазма сосудов, улучшению самочувствия, тенденции к уменьшению отеочного синдрома.

Ограничение соли в пище целесообразно при распространенных отеках и выраженной артериальной гипертензии. Так как в основных продуктах питания животного происхождения содержится большое количество хлорида натрия, то в острый период заболевания рекомендуется исключить из пищи

мясо и рыбу. Длительное ограничение белка нецелесообразно. Оптимальным считается использование 1–1,5 г/кг в сутки животного белка, что обычно не превышает 100 г в сутки. В стадии ремиссии диета приближается по своим ингредиентам к тому, что назначается при так называемом «печеночном» столе, т.е. исключаются экстрактивные вещества, алергизирующие продукты.

В последнее время для уменьшения уровня липидов крови используются статины. В детской практике широко применяется липоевая кислота.

Для нефротического синдрома свойственен мембранопатологический процесс, поэтому целесообразно при лечении использовать витамины А и Е в возрастных дозах, витамин В₆ до 60 мг в сутки. Витамин D назначается одновременно с препаратами кальция для предупреждения развития остеопороза как осложнения кортикостероидной терапии.

Для стимуляции гемопоэза в случаях цитостатической терапии используется фолиевая кислота. При появлении лейкопении к лечению подключают пентоксил или нуклеинат натрия.

Если нефротический синдром развивается непосредственно вслед за бактериальным воспалением, а чаще это бывает стрептококковая инфекция, то обязательно назначение антибактериальных препаратов. Оптимальным оказывается применение пенициллинов с клавулановой кислотой. При возникновении инфекции мочевой системы у ребенка с нефротическим синдромом выбор антибактериального препарата должен учитывать максимальную эффективность с минимальным нефротоксическим и алергизирующим эффектом. В тех случаях, когда у ребенка имеются очаги хронической инфекции – кариозные зубы, хронический тонзиллит, аденоидит, – они подлежат санации.

Кроме антибактериальной терапии, все большее значение приобретает противовирусная защита. Это связано с нередкостью вирусассоциированного нефротического синдрома. Прежде всего было обращено внимание на возможность ассоциации гломерулонефрита с вирусным гепатитом В и С [31, 32]. В последнее время все большее внимание обращается на значение герпесвирусной инфекции при гломерулонефрите, протекающем с нефротическим синдромом.

У ребенка с минимальными изменениями в гломерулах постельный режим и гипохлоридная диета обычно оказываются достаточными, чтобы нормализовать повышенное артериальное давление.

В 50–60-е годы прошлого столетия для уменьшения выраженности отечного синдрома использовалось выведение жидкости из брюшной полости путем пункции и применялись ртутные диуретики. Другой терапии на тот момент не было, хотя понимали, что ртуть сама может способствовать развитию отеков [33]. О характере исходов нефротического

синдрома впервые написал G. Arneil [34]. Результаты его исследований в эру без современных диуретиков и антибактериальных средств были нами дополнены позже, когда эти средства появились [1].

У детей со смешанной формой гломерулонефрита и высокой артериальной гипертензией могут быть осложнения в виде эклампсии, что требует активной гипотензивной терапии, причем потенцируют действие гипотензивных препаратов и диуретики, которые также используются в подобной ситуации. Из гипотензивных средств наиболее распространены в настоящее время блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, преимущественно пролонгированного действия (эналаприл, моноприл и др.) и блокаторы рецепторов ангиотензина II.

При выраженной анасарке лечение обычно начинается петлевыми диуретиками: лазиксом или фуросемидом. Доза препарата подбирается индивидуально, но не более 10 мг/кг в сутки. Одновременно проводятся внутривенные введения реополиглюкина и/или 20% альбумина. Эффект может наступить быстро и позволяет дожидаться действия верошпирона (через 4–5 дней), который также начинает использоваться с момента установления диагноза в дозе 5–10 мг/кг в сутки.

Нарушения системы коагуляции свойственны практически всем больным с нефротическим синдромом, поэтому обоснована антикоагулянтная терапия. Чаще используется препарат прямого действия – гепарин, который непосредственно влияет на XII, XI, X, IX, VII, II факторы свертывающей системы крови, уровень которых повышен при нефротическом синдроме. В последнее время гепарин нередко заменяют антикоагулянтами длительного действия – фраксипарином, фраксипарином или клексаном.

Фрагмин вводят подкожно 1–2 раза в суточной дозе 200 МЕ на 1 кг массы тела. Разовая доза не должна превышать 18000 МЕ. Мониторинг противосвертывающей активности препарата можно не проводить. Терапию фраксипарином не прекращают до достижения целевых значений показателя протромбинового времени. Препарат назначают подкожно 2 раза в сутки (каждые 12 ч) из расчета 86 анти-Ха МЕ на 1 кг массы тела (0,1 мл содержит 950 анти-Ха МЕ). Клексан вводят подкожно из расчета 1–1,5 мг на 1 кг массы тела 1 раз в сутки (1 мг равен 100 анти-Ха МЕ). Инъекции следует проводить поочередно в левую или правую переднелатеральную или заднелатеральную поверхность живота.

В тех случаях, когда антикоагулянтную терапию необходимо продолжить, используется антикоагулянт непрямого действия – фенилин. Применение этого препарата оказывает влияние на свертываемость крови и способствует развитию гипопротромбинемии, обусловленной нарушением образования в печени протромбина, снижает образование факторов

VII, IX и X. При этом фенилин обладает большим кумуляционным эффектом по сравнению с неодикумарином. В результате приема внутрь снижается концентрация факторов свертывания крови в течение 8–10 ч, достижение максимального эффекта отмечается через 24–30 ч.

В качестве антиагреганта используется курантил (дипиридамо́л). Препарат оказывает тормозящее влияние на агрегацию тромбоцитов, уменьшает спазм мелких кровеносных сосудов, что способствует улучшению микроциркуляции. Дозы – 5–7 мг/кг в сутки в течение месяца и более, а при монотерапии – длительно, годами.

Патогенетическая терапия

Гломерулонефрит – иммунная гломерулопатия, поэтому основным видом терапии оказывается применение препаратов, направленных на нормализацию состояния иммунной системы. Среди них имеются иммуносупрессанты общего и селективного действия, а также иммуномодуляторы, такие как левамизол. Это относится к терапии, применяемой в прошлом и настоящем, а также, можно предполагать, в той, которая будет применяться в будущем.

О **полной ремиссии** нефротического синдрома судим на основании исчезновения отечного синдрома, исчезновения или снижения содержания белка в моче до менее 10 мг/кг в сутки и повышения уровня альбумина крови более 35 г/л. О **частичной ремиссии** судим на основании исчезновения отечного синдрома, стабилизации состояния больного, снижения содержания белка в моче менее 50 мг/кг в сутки и повышения уровня альбуминов крови до 30 г/л. При безотечном (неполном) нефротическом синдроме (о котором сообщал М.П. Матвеев, 1975) об эф-

фективности терапии и характере ремиссии судим на основании снижения протеинурии и повышения уровня белка и альбумина в крови.

Иммуносупрессивная терапия

К иммуносупрессантам общего действия обычно относят глюкокортикостероиды, однако нужно иметь в виду широкий спектр действия этих гормонов, которые, кроме иммуносупрессивного эффекта, оказывают в определенной мере и иммуномодулирующее действие, а также являются противовоспалительными средствами. Иммуносупрессивное влияние проявляется прежде всего катаболизирующим действием на лимфоидную ткань, а также на активность макрофагов и полиморфноядерных нейтрофилов. Происходит стимуляция стероидных рецепторов и образование особого класса белков – липокортинов, которые обладают и диуретической активностью. Кроме того, диуретической активностью обладают и сами глюкокортикостероиды, противовоспалительное действие которых в определенной мере связано с нормализующим влиянием на капиллярную проницаемость. Глюкокортикоиды служат основными препаратами при лечении пациентов с нефротическим синдромом. Об этом, проанализировав характер течения нефротического синдрома на протяжении десятилетий, сообщил G. Arneil (1976) [34] (табл. 5).

Данные были подтверждены результатами многоцентрового исследования роли стероидов при лечении детей с нефротическим синдромом [37]. На основании полученных данных был выделен стероидчувствительный нефротический синдром, при котором использование преднизолонa в дозе 2 мг/кг в сутки в течение 6–8 нед приводит к полной ремиссии заболевания. Это проявляется исчезновением отеков, протеинурии,

Таблица 5. Характер течения нефротического синдрома у детей при различных видах терапии

Table 5. Current of a nephrotic syndrome in children at different types of therapy

Авторы публикаций	Годы наблюдения	Терапия	Исход заболевания, %		
			летальность	отсутствие ремиссии	ремиссия
G. Arneil (1976) [34] n=186	1929–1936	Симптоматическая	67	0	33
	1937–1945	+сульфаниламиды	42	18	40
	1946–1950	+ бензилпенициллин	35	11	54
	1951–1955	+ кортизол + антибиотики	22	29	49
	1955–1960	+преднизолон + антибиотики	9	22	69
М.С. Игнатова, Ю.Е. Вельтищев (1973) [35] n=65	1962–1968	Преднизолон по 2 мг/кг в сутки	0	14	86 (74/12)*
Данные МНИИП и ДХ МЗ РСФСР [36] n=176	1971–1981	Преднизолон по 2 мг/кг в сутки + лейкеран (хлорбутин) по 0,2 мг/кг в сутки	0	4	96 (92/4)*

Примечание. *В скобках в числителе – полные ремиссии (клинико-лабораторные признаки нефротического синдрома отсутствуют), в знаменателе – частичные ремиссии (исчезают отеки, стабилизируется состояние, но сохраняются протеинурия и обменные нарушения). МНИИП и ДХ – Московский НИИ педиатрии и детской хирургии.

нормализацией уровня общего белка и альбуминов, липидов крови. Очень редко при нефротическом синдроме с минимальными изменениями отмечается частичная ремиссия. Именно в этих случаях следует прибегнуть к внутривенному введению метилпреднизолона в дозе 20–30 мг на 1 кг массы тела ребенка – три введения для исключения или подтверждения стероидчувствительности.

Если после достижения ремиссии по мере уменьшения дозы преднизолона возникает обострение, то обычно это состояние называют стероидзависимостью. Она может проявиться при возникновении у больного интеркуррентного заболевания. К иммуносупрессантам общего действия относятся лейкеран (хлорбутин) и циклофосфан, которые являются антимитотическими средствами. Путем связывания с гуанином и цитозолом эти препараты способствуют разрыву спиралей ДНК, поэтому называются цитостатиками.

Другую группу иммуносупрессантов общего действия составляют антиметаболиты. Типичный их представитель, длительно использовавшийся в нефрологической практике, – азатиоприн (имуран). Действие препарата сказывается на синтезе ДНК, из-за чего происходит гибель клетки. Только в отдельных исследованиях указывается на эффективность этих лекарственных средств при нефротическом синдроме у детей.

Установление диагноза полного нефротического синдрома является, по современным представлениям, основанием для лечения глюкокортикоидами, за исключением случаев врожденного, инфантильного или синдромального нефротического синдрома. При дебюте нефротического синдрома назначается преднизолон в дозе 2 мг/кг в сутки либо с равномерным распределением препарата в течение суток, либо с преимущественным приемом в первую половину дня. Подобное лечение при нефротическом синдроме с минимальными изменениями обычно через 2–3 нед приводит к исчезновению отеков, уменьшению протеинурии, однако лечение должно быть продолжено в той же дозе до 6–8 нед. Правда, в это время можно уменьшать число приемов полной дозы препарата и использовать максимальную дозу глюкокортикоида в утренние часы, что улучшает функцию надпочечников. При таком применении при стероидчувствительном варианте удастся получить полную ремиссию заболевания, а при отсутствии эффекта говорить о стероидрезистентном нефротическом синдроме. Существует мнение [38], к которому присоединилось большинство нефрологов, что при отсутствии эффекта в течение 8 нед перорального применения преднизолона следует использовать трехкратное внутривенное введение метилпреднизолона в дозе 20–30 мг/кг (но не более 1 г) ежедневно или через день и только после этого судить о стероидрезистентности.

Первый опыт использования преднизолона (70–80-е годы прошлого века) при лечении нефро-

тического синдрома предусматривал длительную (до 1–2 лет) поддерживающую глюкокортикоидную терапию с постепенным уменьшением дозы преднизолона, применяемого прерывистым курсом (3 дня – лечение, 4 дня – перерыв) в утренние часы. Однако при хорошем терапевтическом действии столь длительное использование преднизолона было чревато побочными эффектами [39]. Одним из наиболее частых осложнений терапии оказывается формирование синдрома Кушинга с выраженным ожирением ребенка. Существенным фактором риска развития ожирения является склонность матери больного к полноте [40]. После попыток использовать короткий курс поддерживающей терапии преднизолоном большинство нефрологов пришли к заключению, что максимально эффективно при получении ремиссии вслед за полной дозой преднизолона переходить на альтернативный курс в дозе 1,5 мг/кг/48 ч в течение не менее 6 нед с последующим снижением и постепенной отменой дозы.

Существует несколько вариантов лечения рецидивов стероидчувствительного нефротического синдрома. Наиболее распространенный: повторно назначать преднизолон в терапевтической дозе и после трех отрицательных анализов мочи на наличие белка переходить на альтернативное его использование со снижением дозы до 1,5 мг/кг в сутки в течение 4 нед и последующей отменой.

Другой вариант, предложенный в 60-е годы прошлого столетия крупнейшим педиатром-нефрологом Р. Royer, – раннее использование лейкерана, уже при первых рецидивах нефротического синдрома. Эту методику продолжают применять и в настоящее время. В первые годы использования цитостатиков максимальную дозу лейкерана (хлорбутина) 0,2–0,15 мг/кг в сутки применяли в течение 6 нед, половинную дозу – в течение 6 мес [41]. Имея в виду гонадотропный эффект, в последние годы суммарную дозу лейкерана снизили до 10–11 мг на 1 кг массы ребенка.

Третий вариант предусматривает назначение иммуномодулятора – левамизола, что основано на склонности детей при иммуносупрессивном лечении развивать гипоиммунное состояние. Левамизол применяют в дозе 1,7–2,5 мг/кг/48 ч после достижения ремиссии нефротического синдрома на фоне преднизолона и при переходе на альтернативное его использование. Длительность такого лечения в среднем 11–12 мес, у детей с часто рецидивирующим нефротическим синдромом наблюдалось удлинение ремиссий и увеличивалась их продолжительность после отмены преднизолона [42]. Столь выраженного эффекта от терапии левамизолом при стероидзависимом нефротическом синдроме не получено.

По данным нашей нефрологической клиники, в последние годы отмечается учащение случаев госпитализации пациентов со стероидрезистентным неф-

ротическим синдромом. Доказано, что стероидрезистентность наряду с сохраняющейся персистирующей протеинурией и артериальной гипертензией является фактором риска развития хронической почечной недостаточности уже в детском возрасте [43]. Именно при стероидрезистентном синдроме возникают основные сложности в выборе эффективной иммуносупрессивной терапии, хотя при стероидзависимом и часто рецидивирующем нефротическом синдроме проблема выбора терапии также остается сложной задачей.

Выбор лечения стероидрезистентного нефротического синдрома в большой мере зависит от морфологического варианта гломерулонефрита, выраженности тубулоинтерстициальных изменений и признаков дизэмбриогенеза почечной ткани. Одним из важных средств лечения является курс метилпреднизолона в сочетании с иммуносупрессантами. Препарат в дозе 30 мг/кг (не более 1 г) вводится внутривенно капельно 3 раза в неделю в течение 2 нед, затем 1 раз в неделю (2 мес), затем 1 раз в 2 нед (2 мес), следующий этап – 1 раз в месяц (8 мес), далее 1 раз в 2 мес (8 мес). Преднизолон внутрь в альтернативном режиме при дозе 2 мг/кг применяется с 3-й недели лечения и используется в течение 2 мес, затем постепенно отменяется и заменяется цитостатиком.

Плазмаферез используется для выведения из крови больного антител, иммунных комплексов, цитокинов, фибриногена и других биологически активных веществ. Улучшается функция макрофагально-фагоцитарной системы, реологические свойства крови, повышается чувствительность к иммуносупрессивной терапии. Обычно применяется 3–4 сеанса плазмафереза с интервалами 1–2 дня с общим объемом удаленной плазмы – 1 ОЦП (объем циркулирующей плазмы) с заменой объема выведенной плазмы 10–20% альбумином и реополиглобулином.

В последние годы для лечения используются средства, которые можно отнести к высокотехнологичным, активно влияющим на иммунные механизмы развития гломерулонефрита, протекающего с нефротическим синдромом. В XX веке для лечения детей с этим заболеванием были впервые применены цитостатики: лейкеран и циклофосфан. Данные препараты алкилируют ДНК/РНК в быстроделящихся клетках, обладают цитостатическим, цитотоксическим свойствами, вызывают миелосупрессию. В наших наблюдениях лейкеран (хлорбутин) был достаточно эффективен и вызывал меньше побочных реакций, что делало его более привлекательным, чем перорально используемый эндоксан [41].

Применялась следующая методика использования пульс-терапии циклофосфаном: препарат вводился внутривенно капельно или медленно струйно в начальной дозе 10–12 мг/кг 1 раз в 2 нед в течение месяца, при хорошей переносимости в дальнейшем в дозе 15 мг/кг раз в 3–4 нед на протяжении 6–12 мес. При этом суммарная доза не должна превышать

250 мг/кг на 1 массы тела ребенка. Одновременно использовался преднизолон в дозе 1 мг/кг/48 ч [44]. Алкилирующие агенты относятся к иммуносупрессантам общего действия, поэтому при обнаружении у ребенка активной, чаще герпесвирусной инфекции до назначения циклофосфана применялись противовирусные средства и иммуномодуляторы

Прорыв в терапии нефротического синдрома оказал иммуносупрессант селективного действия – циклоспорин А, открытый в 1970 г. В 1972 г. J. Borel [45] показал, что этот препарат способен ингибировать культуру лимфоцитов при отсутствии общего цитостатического действия, что привело к появлению термина «селективный иммуносупрессант». Циклоспорин А подавляет передачу митогенного сигнала от рецепторов антигенов на поверхности клеточной мембраны в ядро клетки, связываясь с соответствующими цитоплазматическими рецепторными белками. Комплексы циклоспоринов и рецепторных белков связывают кальциневрин и ингибируют его фосфатазную активность, подавляя экспрессию генов, кодирующих цитокины (интерлейкины-2, -3, -4, интерферон- γ) и рецептор для интерлейкина-2 [45]. В последнее время изучается формирование побочного действия препарата, а именно механизм развития артериальной гипертензии [46].

Циклоспорин А начали использовать для лечения нефротического синдрома в конце 80-х годов XX века [47, 48]. Впервые в России он был применен у детей с этим заболеванием в 1996 г. С 1999 г. проводилось многоцентровое исследование эффективности циклоспоринона А – Сандиммун Неорала (Фирма Новартис, Швейцария) при нефротическом синдроме, связанном с гломерулонефритом, у детей из пяти российских и одного казахстанского специализированного нефрологического стационара [49]. Исследования осуществлялись по единому протоколу. Большинство больных имели признаки стероидотоксичности. Дети со стероидрезистентным нефротическим синдромом, как правило, до циклоспоринона А получали высокие дозы метилпреднизолона, лейкеран или циклофосфан, нередко им проводился плазмаферез. Эффект от лечения не был получен. Терапевтическая доза циклоспоринона А составляла 5–6 мг/кг в сутки при уровне циклоспоринона в крови 80–160 нг/мл. При стероидчувствительном нефротическом синдроме лечение циклоспориноном А осуществлялось после достижения ремиссии на фоне преднизолона и продолжалось не менее 3 мес. При сохранении ремиссии доза циклоспоринона А уменьшалась постепенно вдвое и лечение проводилось в среднем 12 мес.

При стероидрезистентном синдроме одновременно с Сандиммун Неоралом использовался преднизолон в дозе 1 мг/кг/48ч. Если в течение 6 мес не было достигнуто клинико-лабораторного эффекта, циклоспорин А отменялся, а если эффект был получен и не было осложнений от терапии,

лечение продолжалось в половинной дозе не менее 12 мес. Отдельные больные получали лечение циклоспорином А более 3 лет.

По данным мультицентрового исследования, полная ремиссия развилась в общей сложности у 56% детей, из них у 91% — со стероидчувствительностью. Частичная ремиссия наблюдалась у 5 (11%) детей, из них у 3 (7%) — со стероидрезистентным нефротическим синдромом. Как правило, у детей с выраженной стероидотоксичностью она постепенно исчезала при получении эффекта от циклоспорина А. Неэффективным лечение было у 67% детей со стероидрезистентным синдромом. В настоящее время циклоспорин А используется длительно — 2 года и более без снижения дозы до половинной. Первичная эффективность также оценивается в течение 6 мес применения.

У определенной группы больных со стероидрезистентным нефротическим синдромом не удалось получить эффекта от использования циклоспорина А. Это явилось основанием для продолжения поиска иммуносупрессантов, которые могут привести к ремиссии заболевания. Популярными стали препараты мофетила микофенолата (Селлсепт®, Roche) и микофеноловая кислота (Майфортик®, Новартис, Швейцария). Активным началом мофетила микофенолата является микофеноловая кислота, которая ингибирует инозин монофосфат дегидрогеназу и предупреждает *de novo* синтез гуанозина и деоксигуанозина в лимфоцитах. Этим путем достигается блокада пролиферации Т- и В-лимфоцитов и тем самым подавление продукции антител и генерации цитотоксических клеток [50]. Существуют экспериментальные данные, говорящие о ренопротективном влиянии мофетила микофенолата за счет подавления цитокин-индуцирующей продукции NO и снижения пролиферации гломерулярного и тубулярного матрикса [51]. В литературе имеются сведения о целесообразности перевода больных с лечения циклоспорином А в случае развития нефротоксичности на мофетила микофенолат, что сопровождается улучшением почечных функций [52, 53].

Несмотря на сложности ведения и лечения детей с гломерулонефритом, протекающим с нефротическим синдромом, в настоящее время существуют технологии, которые помогают получить ремиссию заболевания не только при стероидзависимом и часто рецидивирующем нефротическом синдроме, но и при стероидрезистентном. Принцип выбора среди таких препаратов, как сверхвысокие дозы внутривенно вводимого циклофосфана и селективные лекарственные средства — циклоспорин А и мофетила микофенолат, определяется в большой мере не только вариантом клинического течения, но и характером морфологических изменений в почках, выявляемых при нефробиопсии. Имеет значение также характер возможных осложнений, поэтому при склонности к вирусным инфекциям, а также

тенденции к лейкопении и анемии следует воздержаться от использования циклофосфана. В случаях обнаружения при нефробиопсии отчетливых нефросклеротических изменений как в клубочковом аппарате, так и в тубулоинтерстиции нецелесообразно начинать лечение циклоспорином А, который, как правило, усугубляет нефросклероз, способствует развитию острой и хронической нефротоксичности, что может приводить к развитию хронической почечной недостаточности.

Важным оказывается возможность наложения мофетила микофенолата на циклоспорин А, что, по-видимому, может потенцировать действие обоих препаратов, а также уменьшить нефротоксический эффект последнего. Кроме циклоспорина А, используются лекарственные средства, имеющие те же механизмы действия. Это прежде всего, такролимус (програф) — иммуносупрессивный препарат, относящийся к группе природных макролидов. Производится актиномицетом *Streptomyces tsukubaensis*. Открыт в 1987 г. в Японии группой Т. Goto, Т. Kino и Н. Hatanaka.

Такролимус по иммуносупрессивным эффектам сходен с циклоспорином А. Подобно ему, он является агонистом иммунофилина. Такролимус более активен, чем циклоспорин А, и более эффективен в меньших дозах. Реакции отторжения трансплантата на фоне иммуносупрессивной терапии, включающей такролимус, встречаются реже, чем на фоне терапии циклоспорином А, и протекают легче, лучше поддаются купированию [54].

В последние годы используются препараты, воздействующие на интимные процессы, происходящие в геномном аппарате, в частности ритуксимаб и его аналоги. Ритуксимаб является генно-инженерным (синтетическим) химерным моноклональным антителом мыши/человека, имеющим специфичность к CD20 антигену. Ритуксимаб эффективен при гормонзависимом нефротическом синдроме [55]. Но в ряде исследований показана его эффективность при стероидрезистентном синдроме. Так, Т. Nakagawa и соавт. (2016) [56] при применении ритуксимаба у 3 пациентов со стероидрезистентным нефротическим синдромом получили полную ремиссию у 2 больных после одного курса и у 1 — после двух курсов терапии.

Сходные данные были представлены К. Kamei и соавт. (2014) [57], которые показали эффективность терапии ритуксимабом в сочетании с пульс-терапией метилпреднизолоном и иммуносупрессантами у 8 из 10 пациентов со стероидрезистентным нефротическим синдромом с достижением полной длительной клинико-лабораторной ремиссии у семи и частичной ремиссии — у одного. У 2 пациентов эффекта от терапии не получено, и у них развилась терминальная стадия хронической почечной недостаточности.

Начаты исследования по использованию препарата ofatumumab у детей. Ofatumumab представляет собой гуманизированное анти-CD20 моноклональ-

ное антитело. Применение его у 5 пациентов со стероидрезистентным нефротическим синдромом (в том числе у одного с фокально-сегментарным гломерулосклерозом в трансплантированной почке) показало его эффективность у 4 пациентов с развитием у трех — полной ремиссии и у одного — частичной ремиссии. В одном случае не удалось закончить лечение из-за инфузионных реакций [58].

Сравнительное изучение действенности вышеуказанных препаратов настраивает на оптимистичный лад в плане возможностей современных технологий в лечении самых тяжелых для терапии больных с выраженным нефротическим синдромом.

Заключение

Нефротический синдром — в прошлом, настоящим и, по-видимому, в будущем является одним из основных в клинических наблюдениях нефрологов. В прошлом менялись классификации заболевания, большое внимание обращалось на нефротический синдром, развивающийся при нефротической и смешанной формах гломерулонефрита. В настоящее время определено, что необходимо выделять «врожденный» и «инfantильный» нефротический синдром, развивающиеся в первые недели жизни ребенка. Обращено внимание на генетические факторы в развитии заболевания. В настоящее время очевидно, что различные варианты нефротического синдрома так или иначе связаны с генетическими влияниями. Не исключается возможность

развития заболевания даже у взрослых людей, что требует генетической грамотности не только педиатров, но и терапевтов. Патогенетической сущностью оказывается подоцитопатия, наиболее выраженная при наследственном нефротическом синдроме.

Лечение нефротического синдрома любого происхождения требует установления характера морфологических изменений у больного, а также учета генетических данных. В прошлом и настоящем, да, наверное, и в будущем глюкокортикостероиды останутся необходимыми при лечении ребенка с нефротическим синдромом. Однако желательно применение и ренопротективных средств, особенно при склонности к прогрессированию болезненного процесса, что свойственно стероидрезистентному и стероидзависимому нефротическому синдрому при генетической зависимости. Не только в настоящем, но и в будущем будут использоваться циклоспорин и такролимус, так как они опосредованно взаимодействуют с цитозольным белком иммунофилином (FKBP12), специфически и конкурентно связываются с кальциневрином и подавляют его активность. Можно предполагать, что будут шире использоваться такие средства, как ритуксимаб и аналоги, а также другие препараты, влияющие на генетическую предрасположенность. По-видимому, будет повышаться доступность трансплантации почек детям с генетически детерминированным нефротическим синдромом.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. *Игнатова М.С., Шатохина О.В.* Диагностика и лечение нефротического синдрома у детей. Руководство для врачей, М: МИА 2009; 288. [Ignatova M.S., Shatokhina O.V. Diagnosis and treatment of nephrotic syndrome in children. A guide for physicians, M: MIA, 2009; 288. (in Russ)]
2. *Clark A.G., Barratt T.M.* Steroid-responsive nephrotic syndrome. In: *Pediatr Nephrology*. T.M. Barratt, E.D. Avner, W.E. Harmon (eds), 4th ed. Lippincott, Williams and Wilkins, Baltimore, 1999; 731–747.
3. *Wong W.* Idiopathic nephrotic syndrome in New Zealand children, demographic, clinical features, initial management and outcome after twelve-month follow-up: results of a three-year national surveillance study. *J Paediatr Child Health* 2007; 3: 337–341. DOI: 10.1111/j.1440-1754.2007.01077.x
4. *Цыгин А.Н.* Нефротический синдром. В кн.: *Детская нефрология*. Под ред. Э. Лойманна, А.Н. Цыгина, А.А. Саркисяна. М: Изд. «Литерра» 2010; 123–140. [Tsygin A.N. Nephrotic syndrome. In: *Children's Nephrology*. E. Lojmann, A.N. Zygin, A.A. Sarkisyan (eds). M: "Litterra" 2010; 123–140. (in Russ)]
5. *Серов В.В., Варшавский В.А.* Что называть гломерулонефритом: спорные вопросы классификации. *Архив патологии* 1987; 1: 67–82. [Serov V.V., Varshavsky V.A. What is called glomerulonephritis: a controversial classification issues. *Arkhiv patologii* 1987; 1: 67–82. (in Russ)]
6. *Broyer M., Meyrier A., Niaudet P, Habib R.* Minimal changes and focal segmental glomerular sclerosis. *Oxford textbook of clinical nephrology*, 2-nd ed. A. Davison, S. Cameron, J.-P. Grunfeld (eds). Oxford, New-York, Tokio: Oxford medical press, 1998; 493–523.
7. *Cameron S.* Historical perspective. In: *The Nephrotic syndrome*. S. Cameron, R. Glassock, M. Dekker (eds). New York, Basel, 1988; 3–56.
8. *Матвеев М.П.* Нефротический синдром у детей. М, 1975; 25. [Matveev M.P. Nephrotic syndrome in children. Moscow, 1975; 25. (in Russ)]
9. *Rheault M., Gbadegesin R.* The Genetics of Nephrotic Syndrome. *J Pediatr Genet* 2016; 5 (1): 15–24. DOI: 10.1055/s-0035-1557109
10. *Jalanko H.* Pathogenesis of proteinuria: lessons learned from nephrin and podocin. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 487–491.
11. *Kaplan J.M., Kim S.H., North K.N., Renne H., Correia L.A., Tong H.Q. et al.* Mutation in ACTN4, encoding alpha-actinin-4, cause familial focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Genetic* 2000; 24: 251–256.
12. *Wang J.-J., Mao J.-H.* The etiology of congenital nephrotic syndrome: current status and challenges. *World J Pediatr* 2016; 12 (2): 149–158. DOI: 10.1007/s12519-016-0009-y.
13. *Hallman N., Hjelt L., Abvenainen E.K.* Nephrotic syndrome in newborn and young infants. *Ann Pediatr Fenn* 1956; 2: 227–241.
14. *Kestila M., Lenkkeri U., Mannikko M.* Positionally cloned gene for a njval glomerular protein — nephrin- is mutated in congenital nephritic syndrome. *Mol Cell* 1998; 1: 575–582.
15. *Fuchshuber A., Niaudet P., Gribouval O., Jean G., Gubler M.C., Broyer M., Antignac C.* Congenital nephrotic syndrome

- of the Finnish type: linkage to the locus in a non-Finnish population. *Pediatr Nephrol* 1996; 10: 135138.
16. *Patrakka J., Kestila M., Wartovaara J., Ruotsalainen V., Tissari P., Lenkkeri U. et al.* Congenital nephrotic syndrome (NPHS1): Feature resulting from different mutation in Finnish patients. *Kidney Int* 2000; 58:972–980.
 17. *Vats A., Costello B., Maurer M.* Glomerular structural factors in progression of congenital nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 234–240.
 18. *Prikhodina L., Poltavets N., Galeeva N., Zaklyazminskaya E., Dlin V.* Podocin gene (NPHS2) mutations in children with sporadic steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2007; 22 (9): 1486.
 19. *Schwarz K., Simons M., Reiser J., Saleem M.A., Faul C., Kriz W. et al.* Podocin, a raft-associated component of glomerular slit diaphragm, interacts with CD2AP and nephrin. *J Clin Invest* 2001; 108: 1621–1629. DOI: 10.1172/JCI12849
 20. *Huber T.B., Simons M., Hartleben B., Sernetz L., Schmidts M., Gundlach E. et al.* Molecular basis of the functional podocin-nephrin complex: mutation in the NPHS2 gene disrupt nephrin targeting to the lipid raft microdomains. *Hum Mol Genet* 2003; 12:3397–3405. DOI: 10.1093/hmg/ddg360
 21. *Pereira A.C., Pereira AB., Mota G.F., Cunha R.S., Herkenhoff F.L., Pollak M.R. et al.* NPHS2 R229Q functional variant is associated with microalbuminuria in the general population. *Kidney Int* 2004; 65:1026–1030. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2004.00479.x
 22. *Caridi G., Bertelli R., Carrea A.* Prevalence, genetics, and clinical features of patients carrying podocin mutations in steroid-resistant nonfamilial focal segmental glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2742–2746.
 23. *Ruf R.G., Lichtenberger A., Karle S.M., Haas J.P., Anacleto F.E., Schultheiss M. et al.* Patients with mutation in NPHS2 (podocin) do not respond to standard steroid treatment of nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 722–732.
 24. *Kozjell A., Grech V., Hussain S., Lee G., Lenkkeri U., Tryggvason K., Scambler P.* Genotype/phenotype correlations of NPHS1 and NPHS2 mutations in nephrotic syndrome advocate a functional inter-relationship in glomerular filtration. *Hum Mol Genet* 2002; 11: 379–388.
 25. *Pohl M., Bhatnagar V., Mendoza S.A., Nigam S.K.* Toward an etiological classification of developmental disorders of the kidney and upper urinary tract. *Kidney Int* 2002; 61: 10–19.
 26. *Шатохина О.В., Игнатова М.С., Османов И.М.* Клинический полиморфизм и генетическая характеристика синдромов Дениса–Драша и Фрайзера. *Нефрология и диализ* 2004; 6: 337–343. [Shatokhina O.V., Ignatova M.S., Osmanov I.M. Clinical polymorphism and genetic characteristics of syndromes Denys-Drash and Fraiser. *Nefrologiya i dializ* 2004; 6: 337–343. (in Russ)]
 27. *Ruf R., Schultheiss M., Lichtenberger A., Karle S.M., Zalewski I., Mucha B. et al.* Prevalence of WT1 mutation in a large cohort of patients with steroid-resistant and steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Kidney Int* 2004; 66: 564–570.
 28. *Schumacher V., Scharer K., Wubl E., Altrogge H., Bonzel K.E., Guschmann M. et al.* Spectrum of early onset nephrotic syndrome associated with WT1 missense mutations. *Kidney Int* 1998; 53: 1594–1600.
 29. *Lahdenkari A-T., Kestila M., Holmberg Ch.* Nephrin gene (NPHS1) in patients with minimal change nephrotic syndrome (MCNS). *Kidney Int* 2004; 65: 1856–1863.
 30. *Cao Q., Li GM., Xu H.* Coenzyme Q (10) treatment for one child with COQ6 gene mutation induced nephrotic syndrome and literature review. *Zhonghua Er Ke Za Zhi* 2017; 55 (2): 135–138. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2017.02.016.
 31. *Длин В.В., Асратян А.А., Рейзис А.Р.* Частота маркеров HB-вирусной инфекции у больных с нефротическим синдромом. *Педиатрия* 1991; 7: 24–27. [Dlin V.V., Asratyan A.A., Reyzis A.R. Frequency of markers of HB virus infection in patients with nephrotic syndrome. *Pediatriya* 1991; 7: 24–27. (in Russ)]
 32. *Длин В.В., Чумакова О.В.* Принципы терапии гломерулонефрита, ассоциированного с гепатит В- и гепатит С-вирусной инфекцией у детей. *Педиатрическая фармакотерапия* 2003; 1 (2): 65–68. [Dlin V.V., Chumakova O.V. Principles of treatment of glomerulonephritis, associate with hepatitis B- and hepatitis C-viral infection in children. *Pediatricheskaya farmakoterapiya* 2003; 1 (2): 65–68. (in Russ)]
 33. *Игнатова М.С.* Моя жизнь и развитие нефрологии детского возраста в России. М, 2016; 64. [Ignatova M.S. My life and the development of pediatric Nephrology in Russia. Moscow, 2016; 64. (in Russ)]
 34. *Arneil G.* Management of the nephrotic syndrome in the child. In *Clinical Pediatric Nephrology*. E. Lieberman (ed.). Toronto, 1976; 146–180.
 35. *Игнатова М.С., Вельтищев Ю.Е.* Болезни почек у детей. М: Изд-во «Медицина» 1973; 308. [Ignatova M.S., Veltishev Yu.E. Kidney Disease in children. M: Publishing house “Meditsina” 1973; 308. (in Russ)]
 36. *Игнатова М.С., Вельтищев Ю.Е.* Детская нефрология. Руководство для врачей. Л: Медицина 1982; 528. [Ignatova M.S., Veltishev Yu.E. Pediatric Nephrology. Guide for physicians. L: Meditsina 1982; 528. (in Russ)]
 37. *ISKDC.* The primary nephrotic syndrome in children. Identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. *J Pediatr* 1981; 98: 561–564.
 38. *Bouissou F., Pjlcoux J., Lenour M.* Epidemiology of idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1993; 7: 25–28.
 39. *Наумова В.И., Ситникова В.П.* Гломерулонефрит. В кн.: *Болезни почек в детском возрасте*. Под ред. М.Я. Студеникина. М: Медицина 1976; 102–124. [Naumova V.I., Sitnikova V.P. Glomerulonephritis. In: *Kidney disease in children*. M.Ya. Studenikin (ed.). Moscow: Meditsina 1976; 102–124. (in Russ)]
 40. *Foster B., Shults J., Zemel B., Leonard M.* Risk factors for glucocorticoid – induced obesity in children with steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 973–980. DOI: 10.1007/s00467-006-0100-z
 41. *Игнатова М.С., Вельтищев Ю.Е.* Детская нефрология. Руководство для врачей. Л: Медицина 1989; 455. [Ignatova M.S., Veltishev Yu.E. Pediatric Nephrology. Guide for physicians. L: Meditsina 1989; 455. (in Russ)]
 42. *Папизж С.В., Фокеева Е.В., Ружижская Е.А.* Применение иммуномодулирующего препарата левамизола в лечении гормонозависимого и часторецидивирующего нефротического синдрома при первичном гломерулонефрите у детей. *Нефрология и диализ* 2004; 6 (1): 58–61. [Papizh S.V., Fokeeva E.V., Ruzhizskaya E.A. The use of immunomodulating drug levamisole in the treatment of hormone-dependent and frequently relapsing nephrotic syndrome in primary glomerulonephritis in children. *Nefrologiya i dializ* 2004; 6 (1): 58–61. (in Russ)]
 43. *Martinelli R., Okumura A.S., Pereira L.J., Rocha H.* Primary focal segmental glomerulosclerosis in children: prognostic factors. *Pediatr Nephrol* 2001; 16: 656–661.
 44. *Игнатова М.С., Москалева Е.С., Харина Е.А.* Алгоритм лечения нефротического синдрома при первичном гломерулонефрите у детей. Пособие для врачей. М, 2001; 24. [Ignatova M.S., Moskaleva E.S., Kharina E.A. An algorithm for the treatment of nephrotic syndrome in primary glomerulonephritis in children. A manual for physicians. Moscow, 2001; 24. (in Russ)]
 45. *Borel J.F.* Mechanism of action of cyclosporine A & rationale for use in nephrotic syndrome. *Clin Nephrol* 1991; 5: 23–30.
 46. *Epting Th., Hartmann K., Sandqvist A., Nitschke R., Gordjani N.* Cyclosporin A stimulates apical Na⁺/H⁺ exchange

- in LLC- PK1/PKE20 proximal tubular cells. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 939–946. DOI: 10.1007/s00467-006-0097-3
47. *Meyrier A.* Treatment of glomerular disease with cyclosporine A. *Nephrol Dial Transpl* 1989; 4: 123–131.
 48. *Niaudet P., Broyer M.* Cyclosporine in the therapy of idiopathic nephrotic syndrome in children. In: *International Year book of nephrology*. V.E. Andreucci (ed.). Dordrecht.: Kluwer Academic, 1989; 155–168.
 49. *Игнатова М.С., Харина Е.А., Курбанова Э.Г.* Эффективность Сандиммун-Неорала при нефротическом синдроме у детей России и Казахстана, по данным многоцентрового контролируемого исследования. *Педиатрия* 2001; 6: 90–94. [Ignatova M.S., Kharina E.A., Kurbanova E.G. The efficacy of Sandimmun-Neoral nephrotic syndrome in children of Russia and Kazakhstan, according to a multicenter controlled study. *Pediatriya* 2001; 6: 90–94. (in Russ)]
 50. *Eugui E.M., Amquist S.J., Miller C.D., Allison A.C.* Lymphocytoselective citostatic and immunosuppressive effects of mycophenolic acid in vitro: role of deoxyguanosine nucleotide depletion. *Scand J Immunol* 1991; 33: 161–173.
 51. *Senda M., DeLustro B., Eugui E., Natsumeda Y.* Mycophenolatic acid, an inhibitor of IMP dehydrogenase that is also an immunosuppressive agent, suppresses the cytokine-induced nitric acid production in mouse and rat vascular endothelial cells. *Transplantation* 1995; 60: 1143–1148.
 52. *Fu Y.F., Liu G.I.* Mycophenolate Mofetil Therapy for children with lupus nephritis refractory to both intravenous cyclophosphamide and cyclosporine. *Clin Nephrol* 2001; 55: 318–321.
 53. *Ulinski T., Ranchin B., Said M-H.* Switch from cyclosporine A (CyA) to mycophenolate mofetil improves kidney function in children with nephrotic syndrome and CyA- induced nephrotoxicity. *Nephrology Dialis Transplantation* 2003; 18 (Suppl 4): 261.
 54. *Матвеева М.В., Зробок О.И., Ващурина Т.В., Мазо А.М., Дмитриенко С.В., Леонова Л.В., Цыгин А.Н.* Оценка эффективности такролимуса у детей с нефротическим синдромом, рефрактерным к терапии циклоsporином А. *Педиатрия* 2014; 93 (2): 81–85. [Matveeva M.V., Zrobok O.I., Vashurina T.V., Mazo A.M., Dmitrienko S.V., Leonova L.V., Tsygin A.N. Evaluation of the effectiveness of tacrolimus in children with nephrotic syndrome refractory to therapy with cyclosporine A. *Pediatriya* 2014; 93 (2): 81–85. (in Russ)]
 55. *Ващурина Т.В., Зробок О.И., Комарова О.В.* Применение ритуксимаба при стероид-зависимом нефротическом синдроме у детей. *Нефрология и диализ* 2016; 18 (1): 50–61. [Vashurina T.V., Zrobok O.I., Komarova O.V. The use of rituximab for steroid-dependent nephrotic syndrome in children. *Nefrologiya i dializ* 2016; 18 (1): 50–61. (in Russ)]
 56. *Nakagawa T., Shiratori A., Kawaba Y., Kanda K., Tanaka R.* Efficacy of rituximab therapy against intractable steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Int* 2016; 58 (10): 1003–1008. DOI: 10.1111/ped.12948
 57. *Kamei K., Okada M., Sato M., Fujimaru T., Ogura M., Nakayama M. et al.* Rituximab treatment combined with methylprednisolone pulse therapy and immunosuppressants for childhood steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2014; 29 (7): 1181–1187. DOI: 10.1007/s00467-014-2765-z
 58. *Wang C.S., Liverman R.S., Garro R., George R.P., Glumova A., Karp A. et al.* Ofatumumab for the treatment of childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2017; 32 (5): 835–841. DOI: 10.1007/s00467-017-3621-8

Поступила 17.08.17

Received on 2017.08.17.

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой или какой-либо иной поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the absence conflict of interests, financial or any other support which should be reported.

О возможностях лабораторной верификации цитомегаловирусной инфекции у детей

А.В. Пермякова, И.И. Львова, Н.С. Поспелова

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава РФ, Пермь, Россия

On the possibilities of laboratory verification of cytomegalovirus infection in children

A.V. Permyakova, I.I. Lvova, N.S. Pospelova

E.A. Wagner Medical State University, Perm, Russia

В обзоре рассматриваются исследования, посвященные вопросам лабораторной диагностики приобретенной цитомегаловирусной инфекции у детей раннего возраста. Учитывая сложность диагностики заболевания по клиническим признакам, основными методами лабораторной диагностики являются твердофазный иммуноферментный анализ (ИФА) и полимеразная цепная реакция (ПЦР), позволяющая оценивать количество ДНК вируса (вирусную нагрузку), определять «отсекающие» (cut-off) значения.

Показано, что тяжелая форма цитомегаловирусной инфекции достоверно чаще развивается у лиц с высокой вирусной нагрузкой ДНК цитомегаловируса в крови. Представлены описания закономерностей вирусывыделения в слюне и моче серопозитивных детей: бимодальность зарегистрированных показателей вирусывыделения в первые два года жизни; прямая корреляционная связь с серопозитивностью и обратная связь с возрастом; длительность в течение нескольких месяцев; корреляция низкого индекса авидности с высокой вирусной нагрузкой в слюне и ранним возрастом; достоверно более высокие значения вирусной нагрузки у детей с врожденной формой инфекции. Представлены значения медиан вирусной нагрузки для различных биологических сред.

Ключевые слова: дети, цитомегаловирус, вирусывыделение, полимеразная цепная реакция, вирусная нагрузка.

Для цитирования: Пермякова А.В., Львова И.И., Поспелова Н.С. О возможностях лабораторной верификации цитомегаловирусной инфекции у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62:(6): 45–50. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-6-45-50

The review considers research on issues of laboratory diagnosis of acquired cytomegalovirus (CMV) infection in early aged children. Because of the complexity of diagnosis of disease according to clinical signs, the main methods of laboratory diagnosis of CMV are enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and polymerase chain reaction (PCR), which allows to estimate the amount of virus DNA (viral load), to determine “cut-off” values which makes monitoring of the infectious process accessible.

It is proved that severe form of cytomegalovirus infection is significantly more often developed in people with high viral load of CMV DNA in the blood. The descriptions of the regularities of virus excretion in the saliva and urine of seropositive children are presented: Age-related bimodality with indicators of virus excretion in the first two years of life; Direct correlation with seropositivity and, feedback, with age; Duration for several months; Correlation of low avidity index with high viral load in saliva and early age; Significantly higher viral load in children with congenital infection. Values of median viral load for various biological medium are presented.

Key words: children, cytomegalovirus, virus excretion, polymerase chain reaction, viral load.

For citation: Permyakova A.V., Lvova I.I., Pospelova N.S. On the possibilities of laboratory verification of cytomegalovirus infection in children. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2017; 62:(6): 45–50 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-6-45-50

Цитомегаловирусная инфекция вызывается условно-патогенным внутриклеточным β -герпесвирусом человека 5-го типа (HHV-5), является самой распространенной персистирующей инфекцией. Научный и практический интерес для современной педиатрии представляют нерешенные проблемы возрастной распространенности, клинических проявлений, особенностей диагностики и профилактики [1].

© Коллектив авторов, 2017

Адрес для корреспонденции: Пермякова Анна Владимировна – к.м.н., доцент кафедры детских инфекционных болезней Пермского государственного медицинского университета им. академика Е.А. Вагнера, ORCID: 0000-0001-5189-0347

Львова Ирина Иосифовна – д.м.н., проф., зав. кафедрой детских инфекционных болезней Пермского государственного медицинского университета им. академика Е.А. Вагнера, ORCID: 0000-0002-0599-7845

Поспелова Наталья Сергеевна – асс. кафедры детских инфекционных болезней Пермского государственного медицинского университета им. академика Е.А. Вагнера, ORCID: 0000-0003-0075-0226

614010 Пермь, ул. Соловьева, д. 9а

Основная цель настоящей статьи – обзор исследований, посвященных вопросам лабораторной диагностики цитомегаловирусной инфекции у детей. Отбор осуществлен поиском в Medline по ключевым словам «cytomegalovirus», «CMV», «virus shedding», «PCR», «epidemiology» и «prevalence». Из обзора исключены исследования врожденной инфекции, цитомегаловирусной инфекции у недоношенных детей и иммунокомпрометированных пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Цитомегаловирусная инфекция бывает врожденная (внутриутробная) и приобретенная, которая возникает в результате антенатального или постнатального инфицирования ребенка и манифестирует после 3 нед жизни [2]. В англоязычной литературе приобретенная форма болезни называется по-разному – non-congenital [3], postnatal cytomegalovirus infection [4], perinatal CMV infection [5]. В МКБ-10 она классифицируется как инфекционный мононуклеоз (B27.1), пневмонит (B25.0), гепатит (B25.1), панкре-

атит (B25.2), а также другие цитомегаловирусные болезни (B25.8) и цитомегаловирусная болезнь неуточненная (B25.9).

По степени репликативной активности цитомегаловируса выделяют персистирующую, латентную и реактивированную инфекцию. Персистирующая форма характеризуется сочетанием специфических антител класса IgG, обозначающих предшествующий контакт с инфекционным агентом, отсутствием в крови специфических антител класса IgM, с наличием ДНК вируса в биологических жидкостях организма — вирусывыделении [6]. Персистенция протекает в двух стадиях: продуктивной репликации (имеется вирусывыделение и IgG) и латенции [7]. При латентной инфекции цитомегаловирус присутствует только в форме генома в недифференцированных клетках-моноцитах, эндотелиальных клетках сосудов микроциркуляторного русла, альвеолярных макрофагах, стромальных клетках костного мозга, при этом выявляется ограниченная экспрессия вирусных генов, репродукции инфекционного вируса не происходит.

Состояние латенции может сменяться периодом реактивации (экспрессии генома цитомегаловируса), который осуществляется при дифференцировке CD14 моноцитов в клетки макрофагального ряда, так как главный белок ранней немедленной фазы репликации (MIEP) активизируется лишь в зрелых клеточных линиях. В недифференцированных клетках он блокирован, создавая тем самым необходимый гомеостаз для существования вируса в латентном состоянии [8]. Единственным лабораторным указанием на латентную форму инфекции является обнаружение IgG антицитомегаловируса при отрицательных результатах исследования на другие маркеры цитомегаловирусной инфекции.

В настоящее время считается доказанным, что в первые месяцы жизни основным источником инфекции для новорожденного является мать, выделяющая вирус с мочой, слюной и грудным молоком [9]. Цитомегаловирус в грудном молоке имеют около 20% серопозитивных матерей и 30–60% их детей оказываются инфицированными [4]. Реактивация цитомегаловируса в молочных железах наиболее часто наступает между 2-й и 12-й неделей жизни младенца, т.е. в период снижения у ребенка уровня трансплацентарных антител [10]. Одновременно с молоком матери ребенок получает антицитомегаловирус-антитела, и таким образом происходит пассивная специфическая иммунизация новорожденного, препятствующая активной репликации вируса и способствующая развитию приобретенной бессимптомной формы заболевания [11].

Дети дошкольного возраста чаще заражаются цитомегаловирусной инфекцией воздушно-капельным и контактно-бытовым путями при посещении детского сада, в семье от старших детей, посещающих

дошкольные учреждения. Доказано, что у организованных детей частота выявления вируса достоверно выше по сравнению с детьми, не посещающими организованные коллективы [12].

Распространенность цитомегаловирусной инфекции в большинстве исследований изучали по частоте обнаружения специфических антител IgG к вирусу как показателю инфицированности в популяции. Уровень серопозитивности населения к этой инфекции значительно варьирует даже в пределах одной страны в зависимости от этнических и социально-экономических факторов. Так, в Европе и США серопозитивны к цитомегаловирусной инфекции 40–60% взрослого населения, в развивающихся странах распространенность этой инфекции еще более высока — 80,0% детей и почти все взрослое население. Немецкие и американские ученые в серии работ, проведенных в последнее десятилетие при изучении распространенности серологических маркеров цитомегаловируса у детей, определили следующие возрастные тенденции: среди детей в возрасте 12 мес серопозитивность составила 12%, в возрасте 2 лет — 21%, в 5 лет — 31% [13, 14]. По данным отечественных авторов, в первые 5 лет жизни серологические маркеры цитомегаловирусной инфекции выявляются у 40–60% детей [15].

Многообразие симптоматики, обусловленное поражением различных органов, а также общность клинических проявлений цитомегаловирусной инфекции и других герпесвирусных инфекций не позволяют диагностировать заболевание только по клиническим признакам. Поэтому совершенно необходимой является лабораторная верификация и, что самое важное, верная клиническая интерпретация результатов. В настоящее время основными методами лабораторной диагностики цитомегаловирусной инфекции, отличающимися не только высокой чувствительностью и специфичностью, но также и быстротой получения результатов исследования и удобством использования, являются твердофазный иммуноферментный анализ (ИФА) и полимеразная цепная реакция (ПЦР).

Применение ИФА позволяет определять иммуноглобулины классов M и G к разным группам иммуногенных белков цитомегаловируса. Диагностических титров IgG не существует, поскольку их концентрация варьирует в зависимости от состояния иммунной системы обследуемых лиц. Результаты определения индекса avidности IgG к поздним антигенам вируса в комплексе с данными исследования всех серологических маркеров цитомегаловирусной инфекции позволяют дифференцировать первичную инфекцию от реинфекции (реактивации). Известно, что серологические методы не дают возможности прогнозировать исход заболевания. В первую очередь это связано с тем, что отсутствуют достоверные сведения о корреляции увеличения титра IgG и уровня активной

репликации вируса [16]. В работе S. Dollag и соавт. (2014) имеется указание на установленную корреляцию только между низким титром IgG и отсутствием детекции ДНК цитомегаловируса в биологических средах организма [17]. Кроме того, известна проблема невысокой специфичности тестирования IgM из-за возможных перекрестных реакций IgM к цитомегаловирусу с вирусом Эпштейна–Барр и ревматоидным фактором, наличия активной репликации других герпесвирусов, а также по причине низкого качества используемых тест-систем [18]. L. Zhidai и соавт. (2014) показали, что точность детекции результатов IgM может иметь и возрастные особенности, а именно при острой цитомегаловирусной пневмонии у детей первых месяцев жизни IgM-антитела определялись в 72% случаев, в то время как у более старших – только в 48% случаев [19].

Для более полной характеристики инфекционного процесса серологические методы обязательно должны быть дополнены обнаружением вирусной ДНК непосредственно в исследуемых образцах. Известно, что манифестное цитомегаловирусное заболевание всегда сопровождается выделением вируса в кровь [20]. M. Revello (2002) даны определения понятий, связанных с циркуляцией вируса в крови: *виремия* – присутствие вируса в культуре фибробластов эмбриона и диплоидных клеток человека, *антигенемия* – циркуляция структурного белка оболочки вируса (pp65) в лейкоцитах периферической крови, *ДНК-емия* – факт обнаружения ДНК цитомегаловируса в цельной крови (лейкоциты, плазма) количественным методом ПЦР. По данным того же автора, *виремия* позволяет диагностировать первичную инфекцию в 25% случаев, *антигенемия* – в 50%, и *ДНК-емия* (лейкоциты) – до 100% в течение первого месяца от начала инфекционного процесса [21]. В исследованиях отечественных ученых ДНК цитомегаловируса, свидетельствующая об активной стадии инфекции, верифицирована в крови у 10–17% детей, поступивших в инфекционный стационар в лихорадочный период острого заболевания [22]. После перенесенной первичной цитомегаловирусной инфекции ДНК цитомегаловируса в крови обнаруживают в среднем у 80% детей, с тенденцией к полному исчезновению в течение 12 мес после заболевания [23].

Наиболее подходящим методом для подтверждения активной цитомегаловирусной инфекции, обладающим высокой прогностической ценностью является ПЦР в реальном времени [24]. Этот метод позволяет не только с высокой точностью идентифицировать ДНК вируса, но и оценивать его количество (вирусную нагрузку), а также определять «отсекающие» (cut-off) значения [15].

Имеется значительная проблема стандартизации ПЦР-исследований вследствие известной разницы методов экстракции нуклеиновых кислот, амплификации и детекции результатов анализа, поэтому

сопоставление результатов, полученных в разных лабораториях, может быть некорректным [24]. Проведенное в США, Канаде и Европе многоцентровое исследование показало выраженную изменчивость значений вирусной нагрузки для отдельных образцов в различных лабораториях: показатели колебались от 2,0 \log_{10} копий/мл до 4,3 \log_{10} копий/мл [25]. В 2010 г. Национальный институт биологических стандартов и средств управления (Великобритания) предложил первый международный стандарт ВОЗ, предназначенный для валидации количественного определения ДНК цитомегаловируса на основе ПЦР в МЕ/мл в клинико-диагностических и производственных лабораториях [26].

Таким образом, на сегодняшний день лаборатории могут представлять результаты ПЦР-исследований, определяющих вирусную нагрузку в биологическом образце двумя различными способами: в виде числа копий ДНК цитомегаловируса в миллилитре (N копий/мл, где N – число копий вируса) или в виде международных единиц (N МЕ/мл). Для удобства оценки значений вирусной нагрузки интегральная шкала количественной оценки ПЦР (N копий/мл) может заменяться на логарифмическую (N lg копий/мл), что принципиально позволяет ранжировать вирусную нагрузку по степеням [27].

В клинической практике приоритетное значение имеет определение вирусной нагрузки в крови больного (лейкоциты, плазма). Возможная зависимость между цитомегаловирус-ассоциированным заболеванием и вирусной нагрузкой описана еще в 1975 г. в работах S. Stagno и соавт., использовавших культуру клеток [28]. Эти данные были впоследствии подтверждены S. Walter и соавт. в 2007 г. с использованием ПЦР высушенных образцов крови [29]. В последующих работах различных авторов было убедительно показано, что клинически выраженная цитомегаловирусная инфекция достоверно чаще развивается у лиц с высокой вирусной нагрузкой нежели у пациентов со средним, низким или минимальным уровнем ДНК цитомегаловируса в крови.

Исследований, посвященных определению вирусной нагрузки в крови у детей с приобретенными формами цитомегаловирусной инфекции, немного. Известно, что манифестная инфекция всегда сопровождается высокой концентрацией вируса в крови (более 2 lg ДНК цитомегаловируса в 10^5 лейкоцитах) [30]. В работе Р.Р. Климовой и соавт. (2013) приводятся результаты определения ДНК цитомегаловируса в крови часто болеющих детей (средний возраст $1,7 \pm 1,1$ года), поступивших в острый период лихорадочного заболевания в инфекционную больницу. Среднее значение вирусной нагрузки составило 3,9 \log_{10} копий/мл. Авторы данного исследования отмечают возможную корреляцию величин вирусной нагрузки с тяжестью заболевания и предлагают проведение контроля в динамике [22]. В работе Э.А. Майлян

и соавт. (2014) указывается на обнаружение в лейкоцитах крови ДНК цитомегаловируса у 13,8% клинически здоровых детей в возрасте до 3 лет [31].

Помимо крови, цитомегаловирус может быть обнаружен и в других биологических жидкостях организма — слюне, моче, грудном молоке и т. п., что вызывает особый интерес исследователей в последние годы. Например, широко изучается возможность использования различных биологических сред для ПЦР-скрининга новорожденных с целью диагностики врожденных форм цитомегаловирусной инфекции [32, 33]. Обнаружение в образцах слюны и мочи у детей первых дней жизни ДНК цитомегаловируса, даже без учета его количества, может свидетельствовать о цитомегаловирусном заболевании. Однако у детей старше 1 мес жизни одного качественного обнаружения ДНК вируса в слюне и моче для определения цитомегаловирусного статуса совершенно недостаточно, так как известно, что частота вирусывыделения в слюне и моче у клинически здоровых лиц составляет от 10 до 50% в зависимости от возраста. Этот вопрос продолжает оставаться недостаточно изученным, хотя можно выделить некоторые общие тенденции вирусывыделения в слюне и моче, причем как у больных, так и у детей без клинических проявлений цитомегаловирусной инфекции. А именно, имеются указания на прямую корреляционную связь вирусывыделения с серопозитивностью и обратную связь — с возрастом [32]. Корреляция с возрастом особенно выражена для слюны: например, дети в возрасте 12 мес имеют средний уровень вирусной нагрузки в слюне примерно в 300 раз выше, чем дети в возрасте 36 мес [6].

В обзоре М. Cannon и соавт. (2011) объединены результаты исследований, посвященных изучению детекции цитомегаловируса в различных биологических образцах и опубликованных с 1965 по 2009 г. [6]. Из обзора исключены случаи инфекции у иммунокомпрометированных пациентов, осуществлена попытка систематизации результатов исследований по таким категориям, как возраст, длительность наблюдения, социальный статус обследуемых, методы лабораторной диагностики. Вирус обнаруживали при помощи культуры клеток или ПЦР в слюне и моче у цитомегаловируссеропозитивных детей различного возраста. Установлена динамика показателей вирусывыделения для слюны и мочи: количество положительных образцов на первом месяце жизни минимально (4–6%), увеличивается к 6 мес до 44–56%, затем снижается до 22% к 12-месячному возрасту, далее опять определяется увеличение до 40–60% в возрасте 2 лет с тенденцией к плавному последующему снижению с течением времени (5–10% в возрасте 5 лет и старше). Первый пик вирусывыделения связан, скорее всего, с первичным инфицированием, тогда как второй — демонстрирует состояние реинфекции [34]. Продолжительность детекции вируса в слюне

и моче может исчисляться десятками месяцев, а также, возможно, может быть прерывистой. Причем количество цитомегаловируса в слюне или моче является самым высоким в течение первых 3 мес выведения.

Результаты исследований, посвященных сопоставлению частот обнаружения ДНК вируса в слюне и моче, малочисленны и противоречивы. Бесспорен лишь факт максимального выделения вируса в обеих средах на первом году жизни. В исследовании Э. Майлян и соавт. (2013) методом ПЦР оценивалось вирусывыделение у здоровых детей (более 600) разного возраста: в первый месяц жизни в слюне вирус выделялся у 17% детей, в моче — у 15%, в возрасте 1 год — по 20% в каждой из сред, снижаясь к 3 годам до 16 и 13% соответственно [31]. По данным А.В. Бабаченко и соавт. (2012), у часто болеющих цитомегаловирусопозитивных детей первого года жизни ДНК вируса выявляется в моче с высокой частотой (83%), у детей старше года соответствующий показатель составляет 19% [15].

При изучении количественных значений вирусной нагрузки в слюне и моче также определены некоторые закономерности. Установлено, что низкий индекс авидности коррелирует с повышением вирусной нагрузки в слюне и ранним возрастом, что согласуется с предположением о большей вероятности первичной цитомегаловирусной инфекции у детей младшего возраста [34]. В исследовании J. Nijman и соавт. (2012) у детей с врожденными формами цитомегаловирусной инфекции значения вирусной нагрузки в моче были достоверно выше, чем у детей с приобретенными формами (7,9 lg против 5,0 lg копий/мл) [35].

В ряде исследований установлены медианы значений вирусной нагрузки у детей в возрасте 3–4 лет для различных биологических сред. Так, по данным S. Dollard и соавт. (2014), у детей без цитомегаловирусного заболевания значения вирусной нагрузки в слюне 3,6 lg копий/мл, в моче — 3,5 lg копий/мл [17]; по результатам М. Cannon и соавт. (2014), 4,9 lg и 4,5 lg копий/мл соответственно [6]. По данным Р.Р. Климовой и соавт. (2014), у часто болеющих детей в острый период лихорадочного заболевания в 42% случаев в слюне определяется ДНК цитомегаловируса со средним значением вирусной нагрузки 6,3 lg копий/мл [22].

Особый интерес вызывает вычисление отсекающего («cut-off») значения вирусной нагрузки, т.е. того значения, после которого вероятность заболевания становится практически значимой. В доступной литературе «cut-off» при цитомегаловирусной инфекции широко обсуждается в основном в трансплантологии. В работе R. Peres и соавт. (2010) продемонстрирован алгоритм подбора значений «cut-off» вирусной нагрузки в лейкоцитах крови для прогнозирования цитомегаловирусного заболевания. Показано, что с ростом значений вирусной нагрузки происходит

повышение специфичности и значительное снижение чувствительности теста [36], В исследовании С. Martin-Gandul и соавт. (2013) установлена «cut-off» ДНК цитомегаловируса в цельной крови для начала превентивной терапии, соответствующая 3,4 Ig копий/мл [37]. Однако следует заметить, что имеются многочисленные публикации, в которых приводятся другие значения «cut-off». Очевидно, что «cut-off» значения вирусной нагрузки могут быть разными для различных биологических сред, иметь возрастные особенности, а также зависеть от набора праймеров в конкретной лаборатории.

Таким образом, учитывая все вышеизложенное, становится понятным, что для применения результатов ПЦР-диагностики цитомегаловирусной инфекции у детей особенно важна клиническая интерпретация значений вирусной нагрузки.

В заключение следует подчеркнуть особую клиническую важность данных лабораторной диагностики, которая, по сути, может быть доклинической, открывая перспективы для прогноза заболевания, вызванного персистирующей инфекцией, многие аспекты которой по-прежнему недостаточно изучены [1].

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Царегородцев А.Д., Ружицкая Е.А., Кистенева Л.Б. Персистирующие инфекции в педиатрии: современный взгляд на проблему. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62 (1): 5–9. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-1-5-9 [Tsaregorodtsev A.D., Ruzhickaja E.A., Kisteneva L.B. Persistent infections in pediatrics: a modern view of the problem. Ros vestn perinatol i pediatr 2017; 62 (1): 5–9. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-1-5-9 (in Russ)]
2. Cannon M.J., Griffiths P.D., Aston V., Rawlinson W.D. Universal newborn screening for congenital CMV infection: what is the evidence of potential benefit? Rev Med Virol 2014; 24: 291–307. DOI: 10.1002/rmv.1790
3. Nijman J., van Loon A.M., de Vries L.S., Koopman-Esseboom C., Groenendaal F., Uiterwaal C.S. et al. Urine viral load and correlation with disease severity in infants with congenital or postnatal cytomegalovirus infection. J Clin Virol 2012; 54 (2): 121–124. DOI: 10.1016/j.jcv.2012.02.017
4. Hamprecht K., Goelz R. Postnatal Cytomegalovirus Infection Through Human Milk in Preterm Infants: Transmission, Clinical Presentation, and Prevention. Clin Perinatol 2016; 44 (1): 121–130. DOI:10.1016/j.clp.2016.11.012
5. Ross S.A., Novak Z., Pati S., Boppana S.B. Overview of the diagnosis of cytomegalovirus infection. Infect Disord Drug Targets 2011; 11 (5): 466–474. DOI: 10.2174/187152611797636703
6. Cannon M.J., Hyde T.B., Schmid D.S. Review of cytomegalovirus shedding in bodily fluids and relevance to congenital cytomegalovirus infection. Review sin Medical Virology 2011; 21 (4): 240–255. DOI: 10.1002/rmv695
7. Руководство по вирусологии: Вирусы и вирусные инфекции человека и животных. Под ред. Львова Д.К. М, 2013; 1200. [A guide to virology: viruses and viral infections of humans and animals. D.K. L'vov (ed.). Moscow, 2013; 1200. (in Russ)]
8. Poole E., Wills M., Sinclair J. Human cytomegalovirus latency: targeting differences in the latently infected cell with a view to clearing latent infection. New J Sci 2014; 2014: 10. DOI: 10.1038/cmi.2014.75.
9. Haller O., Weber F. Pathogenic viruses: smart manipulators of the interferon system. Curr Top Microbiol Immunol 2007; 316: 315–334. DOI: 10.1007/978-3-540-71329-6.15
10. Soderberg-Naucler C. Indirect Effects of Cytomegalovirus. Eur Haematol 2008; 2 (1): 64–66. DOI:10.17925/EON.2008.02.1.64
11. Кочкина С.С., Ситникова Е.П. Цитомегаловирусная инфекция у детей. Детские инфекции 2016; 15 (1): 39–44. DOI:10.22627/2072-8107-2016-15-1-39-44. [Kochkina S.S., Sitnikova E.P. Cytomegalovirus Infection in Children. Detskie infekcii 2016; 15 (1): 39–44. DOI:10.22627/2072-8107-2016-15-1-39-44 (in Russ)]
12. Marshall B.C., Adler S.P. The frequency of pregnancy and exposure to cytomegalovirus infections among women with a young child in day care. Am J Obstet Gynecol 2009; 200: 163.e1–5e. DOI: 10.1016/j.ajog.2008.08.037
13. Мангушева Я.Р., Хаертынова И.М., Мальцева Л.И. Цитомегаловирусная инфекция у детей. Практическая медицина 2014; 7 (83): 11–16. [Mangusheva Ja.R., Haertynova I.M., Mal'ceva L.I. Cytomegalovirus infection in children. Prakticheskaja medicina 2014; 7 (83): 11–16. (in Russ)]
14. Lanzieri T.M., Kruszon-Moran D., Amin M.M., Bialek S.R., Cannon M.J., Carroll M.D. et al. Seroprevalence of cytomegalovirus among children 1 to 5 years of age in the United States from the National Health and Nutrition Examination Survey of 2011 to 2012. Clin Vaccine Immunol 2015; 22: 245–247. DOI: 10.1128/CVI.00697-14
15. Бабаченко А.В., Мельник О.В., Левина А.С. Цитомегаловирусная инфекция у часто болеющих детей. Лечение и профилактика 2012; 3 (4): 19–24. [Babachenko A.V., Mel'nik O.V., Levina A.S. Cytomegalovirus infection in frequently ill children. Lechenie i profilaktika 2012; 3 (4): 19–24. (in Russ)]
16. Алексеева М.Л., Екимов А.Н., Екимова В.Е., Иванец Т.Ю., Колодыко В.Г. Подходы к диагностике цитомегаловирусной инфекции в акушерстве и неонатологии. Пробл репродукции 2010; 5: 52–56. [Alekseeva M.L., Ekimov A.N., Ekimova V.E., Ivanec T.Yu., Kolod'ko A. Approaches V.G. to the diagnosis of cytomegalovirus infection in obstetrics and neonatology. Probl reprodukcii 2010; 5: 52–56. (in Russ)]
17. Dollard S. C., Keyserling H., Radford K., Amin M. M., Stowell J., Winter J. et al. Cytomegalovirus viral and antibody correlates in young children. BMC Research Notes 2014; 7: 776. DOI: 10.1186/1756-0500-7-776
18. Leruez-Ville M., Ville Y. Fetal cytomegalovirus infection. Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology 2017; 38: 97–107. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2016.10.005
19. Zhidai L., Zhang P., Tang S., He X., Zhang R., Wang X. et al. Urine real-time polymerase chain reaction detection for children virus pneumonia with acute human cytomegalovirus infection. BMC Infect Dis 2014; 14: 245–254. DOI: 10.1186/1471-2334-14-245
20. Cannon M.J., Stowell J.D., Clark R., Dollard P.R., Johnson D., Mask K. et al. Repeated measures study of weekly and daily cytomegalovirus shedding patterns in saliva and urine of healthy cytomegalovirus-seropositive children. BMC Infect Dis 2014; 14: 569. DOI: 10.1186/s12879-014-0569-1
21. Revello M.G. Diagnosis and Management of Human Cytomegalovirus Infection in the Mother, Fetus, and Newborn Infant. Clin Microbiol Rev 2002; 15 (4): 680–715
22. Климова, Р.Р., Кистенева Л.Б., Малиновская В.В., Околышева Н.В., Чичев Е.В., Тюленев Ю.А. и др. Частота обнаружения маркеров герпесвирусных инфекций у часто

- болеющих детей с острой респираторной инфекцией. Педиатрия. Журнал имени Сперанского Г.Н. 2014; 93 (1): 44–49. [Klimova R.R., Kisteneva L.B., Malinovskaja V.V., Okolysheva N.V., Chichev E.V., Tjulenev Yu.A. The frequency of detection of markers of herpesvirus infections in children with acute respiratory infection. *Pediatrija* 2014; 93 (1): 44–49. (in Russ)]
23. Cannon M.J., Hyde T.B., Schmid D.S. Review of cytomegalovirus shedding in bodily fluids and relevance to congenital cytomegalovirus infection. *Review sin Medical Virology* 2011; 21 (4): 240–255. DOI: 10.1002/rmv695
 24. Сильвейстрова О.Ю., Домонова Э.А., Шипулина О.Ю. Валидация набора реагентов для количественного определения ДНК цитомегаловируса человека в биологическом материале методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. *Клин лаб диагностика* 2014; 4: 46–49. [Sil'vejstrova O.Yu., Domonova Je.A., Shipulina O.Yu. Validation of a reagent kit for the quantitative determination of human cytomegalovirus DNA in a biological material by polymerase chain reaction in real time. *Klin lab diagnostika* 2014; 4: 46–49. (in Russ)]
 25. Kraft C.S., Armstrong W.S., Caliendo A.M. Interpreting quantitative cytomegalovirus DNA testing: understanding the laboratory perspective. *Clin Infect Dis* 2012; 54 (12): 1793–1797. DOI: 10.1093/cid/cis212
 26. Fryer J.F., Heath A.B., Anderson R., Minor P.D. and the Collaborative Study Group. Collaborative study to evaluate the proposed 1st WHO International Standard for human cytomegalovirus (HCMV) for nucleic acid amplification (NAT)-based assays. WHO ECBS Report 2010; WHO /BS /10.2138: 40. <http://www.who.int/iris/handle/10665/70521>
 27. Леготина Н.С., Львова И.И., Дерюшева А.В. Способ оценки эффективности терапии хронической цитомегаловирусной инфекции у детей. Российская Федерация, патент № 2566074. 20.10.2015. [Legotina N.S., L'vova I.I., Derjusheva A.V. Method of estimating efficiency of therapy of chronic cytomegaloviral infection in children. Russian Federation, patent № 2566074. 20.10.2015. (in Russ)]
 28. Stagno S., Reynolds D.W., Tsiantos A., Fuccillo D.A., Long W., Alford C.A. Comparative serial virologic and serologic studies of symptomatic and subclinical congenitally and natively acquired cytomegalovirus infections. *J Infect Dis* 1975; 132: 568–577
 29. Walter S., Atkinson C., Sharland M., Rice P., Raglan E., Emery V.C. et al. Congenital cytomegalovirus: association between dried blood spot viral load and hearing loss. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008; 93: 280–285. DOI: 1.1136 /adc.2007.119230
 30. Шахгильдян В.И. Клиническое значение, подходы к диагностике и лечению активной цитомегаловирусной инфекции у беременных и новорожденных. *Медицинский совет* 2016; 12: 68–78. [Shahgil'djan V.I. Clinical significance, approaches to diagnosis and treatment of active cytomegalovirus infection in pregnant and newborns. *Medicinskij sovet* 2016; 12: 68–78. (in Russ)]
 31. Майлян Э.А., Майлян Д.Э. Частота регистрации маркеров цитомегаловирусной инфекции по данным иммуноферментного анализа у жителей Донецкого региона. *Медико-социальные проблемы семьи* 2013; 2: 123–127. [Majljan Je.A., Majljan D.Je. The frequency of registration of markers of cytomegalovirus infection according to the data of enzyme immunoassay among residents of the Donetsk region. *Mediko-social'nye problemy sem'i* 2013; 2: 123–127. (in Russ)]
 32. Waters A., Jennings K., Fitzpatrick E., Coughlan S., Mollloy E.J., De Gascun C.F. et al. Incidence of congenital cytomegalovirus infection in Ireland: implications for screening and diagnosis. *J Clin Virol* 2014; 59: 156–160. DOI: 10.1016 /j.jcv.2013.12.007
 33. Luck S.E., Emery V.C., Atkinson C., Sharland M., Griffiths P.D. Compartmentalized dynamics of cytomegalovirus replication in treated congenital infection. *J Clin Virol* 2016; 82: 152–158. DOI: 10.1016/j.jcv.2016.07.018
 34. Grosjeana J., Trapezd L., Hantza S., Mengellee C., Vireyf B., Undreiner F. et al. Human cytomegalovirus quantification in toddlers saliva from daycare centers and emergency unit: a feasibility study. *J Clin Virol* 2014; 61 (3): 371–377. DOI: 10.1016 /j.jcv.2014.07.020
 35. Nijman J., van Loon A.M., de Vries L.S., Koopman-Esseboom C., Groenendaal F., Uiterwaal C.S. Urine viral load and correlation with disease severity in infants with congenital or postnatal cytomegalovirus infection. *J Clin Virol* 2012; 54 (2): 121–124. DOI: 10.1016 /j.jcv.2012.02.017
 36. Peres R.M., Costa C.R., Andrade P.D., Bonon S.H., Albuquerque D.M., de Oliveira C. et al. Surveillance of active human cytomegalovirus infection in hematopoietic stem cell transplantation (HLA sibling identical donor): search for optimal cutoff value by real-time PCR. *BMC Infect Dis* 2010; 10: 147. DOI: 10.1186 / 1471-2334-10-147
 37. Martin-Gandul C., Perez-Romero P., Sanchez M., Bernal G., Suárez G., Sobrino M. et al. Determination, validation and standardization of a CMV DNA cut-off value in plasma for preemptive treatment of CMV infection in solid organ transplant recipients at lower risk for CMV infection. *J Clin Virol* 2013; 56 (1): 13–18. DOI: 10.1016 /j.jcv.2012.09.017

Поступила 05.09.17

Received on 2017.09.05

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой или какой-либо иной поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the absence conflict of interests, financial or any other support which should be reported.

Динамика показателей гемограммы у детей, рожденных с экстремально низкой массой тела

Л.В. Ледяйкина^{1,2}, Л.А. Балькова¹, А.В. Герасименко², В.С. Верещагина¹, С.Б. Радынова¹,
О.И. Аданичкина¹, Е.Б. Акимова²

¹ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева»;

²ГБУЗ РМ «Мордовский республиканский клинический перинатальный центр», Саранск, Россия

Dynamics of hemogram indexes among children born with extremely low body weight

L.V. Ledyaykina^{1,2}, L.A. Balykova¹, A.V. Gerasimenko², V.S. Vereshchagina¹, S.B. Radynova¹,
O.I. Adanichkina¹, E.B. Akimova²

¹N.P. Ogarev Mordovian State University;

²Mordovian Republican Clinical Perinatal Center, Saransk, Russia

Цель работы: изучить показатели крови в динамике у детей с экстремально низкой массой тела в Республике Мордовия. Проанализированы 90 карт амбулаторного наблюдения (форма 112/у) в течение одного года жизни каждого ребенка: 30 детей, рожденных с экстремально низкой массой тела, 30 – с очень низкой массой тела, 30 – доношенных здоровых новорожденных. Исследовался анамнез детей, проведен анализ показателей крови и влияние на них различных факторов. Анализировались гематологические параметры в каждой группе, проведен корреляционный анализ показателей эритроидного ростка и антропометрических данных детей.

Установлено, что уровень гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов и нейтрофилов при рождении у глубоко недоношенных детей был ниже показателей контрольной группы; стабилизация уровня гемоглобина происходила лишь к полугодию жизни, что сопровождалось одновременным повышением уровня эритроцитов и выраженным тромбоцитозом, сниженный уровень нейтрофилов сохранялся в течение всего первого года жизни. Выявлена средняя степень корреляционной связи между показателями массы тела и уровнем гемоглобина и сильная корреляционная зависимость между приростом массы тела и показателями эритроцитов в группе детей с экстремально низкой массой тела.

Ключевые слова: дети, новорожденные, экстремально низкая масса тела, очень низкая масса тела, гемоглобин, эритроциты, лейкоциты, нейтрофилы, тромбоциты.

Для цитирования: Ледяйкина Л.В., Балькова Л.А., Герасименко А.В., Верещагина В.С., Радынова С.Б., Аданичкина О.И., Акимова Е.Б. Динамика показателей гемограммы у детей, рожденных с экстремально низкой массой тела. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62:(6): 51–56. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-6-51-56

The work purpose is to study blood indicators in dynamics among children with extremely low body weight in the Republic of Moravia. 90 cards of outpatient observation (form 112/u) within one year of every child's life were analyzed: 30 children born with extremely low body weight, 30 – with very low body weight, 30 – the full-term, healthy newborns. We studied anamnesis of the children, the analysis of blood indicators and influence of various factors. Hematologic parameters in each group were analyzed, correlation analysis of erythroid lineage indicators and anthropometric data of children were carried out.

The levels of hemoglobin, erythrocytes, leucocytes and neutrophils at birth in small premature infants were lower than indicators of control group; stabilization of hemoglobin level took place only to six months of life, accompanied by simultaneous rising of erythrocytes level and the marked thrombocytosis, the reduced level of neutrophils persisted during the whole first year of life. Also average degree of correlation between indicators of body weight and hemoglobin level, and strong correlation dependence between a gain of body weight and indicators of erythrocytes in group of children with extremely low body/birth weight were detected.

Key words: children, newborns, extremely low birth weight, very low body weight, hemoglobin, erythrocytes, leucocytes, neutrophils, thrombocytes.

For citation: Ledyaykina L.V., Balykova L.A., Gerasimenko A.V., Vereshchagina V.S., Radynova S.B., Adanichkina O.I., Akimova E.B. Dynamics of hemogram indexes among children born with extremely low body weight. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2017; 62:(6): 51–56 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-6-51-56

© Коллектив авторов, 2017

Адрес для корреспонденции: Ледяйкина Людмила Викторовна – д.м.н., проф. кафедры педиатрии медицинского института Мордовского государственного университета имени Н.П. Огарева, зам. директора по педиатрической помощи Мордовского республиканского клинического перинатального центра, ORCID: 0000-0001-6015-5686

Балькова Лариса Александровна – д.м.н., проф., член-корр. РАН, директор медицинского института Мордовского государственного университета имени Н.П. Огарева, ORCID: 0000-0002-2290-0013

Верещагина Вероника Сергеевна – к.м.н., доцент кафедры педиатрии медицинского института Мордовского государственного университета имени Н.П. Огарева, ORCID: 0000-0003-2927-3224

Радынова Светлана Борисовна – к.м.н., доцент кафедры акушерства и ги-

некологии медицинского института Мордовского государственного университета имени Н.П. Огарева, ORCID:0000-0001-8487-0908

Аданичкина Ольга Ивановна – врач-ординатор кафедры педиатрии медицинского института Мордовского государственного университета имени Н.П. Огарева, ORCID: 0000-0002-1616-5809

430032 Саранск, ул. Ульянова, д. 26А

Герасименко Алексей Валентинович – д.м.н., проф., директор Мордовского республиканского клинического перинатального центра, ORCID: 0000-0003-3713-7310

Акимова Екатерина Борисовна – врач-педиатр Мордовского республиканского клинического перинатального центра, ORCID: 0000-0002-3976-9525
430013 Саранск, ул. Победы, д.18

В связи с достаточно высокой и не имеющей тенденции к снижению частотой преждевременных родов, а также введением на территории Российской Федерации с 2012 г. новых критериев живорожденности, принятых ВОЗ, существенной является доля детей, рожденных с экстремально низкой и очень низкой массой тела. Частота преждевременных родов в различных странах достигает 5–12%, в России она составляет около 7,7%. Поэтому сегодня проблема сохранения жизни и здоровья маловесных детей приобретает особую значимость. Строительство перинатальных центров, развитие перинатальных технологий привело к многочисленным исследованиям, касающимся изучения катамнеза глубоконедоношенных детей [1–3]. Большая часть этих исследований посвящена изучению последствий перенесенных перинатальных поражений ЦНС и возникающих в связи с этим неврологических и поведенческих расстройств, а также состояния бронхолегочной системы и органов чувств у детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела [3, 4]. Однако в доступной литературе весьма немногочисленны данные о состоянии периферической крови у таких детей [5–7], показатели которой напрямую отражают функциональные резервы кроветворения. Динамика показателей гемограммы, знание законов их изменения в различные периоды жизни глубоконедоношенных детей могут быть актуальны в прогнозировании риска развития анемии в неонатальном периоде, в комплексной оценке эффективности проводимой интенсивной терапии, выхаживания и реабилитации в условиях поликлиники.

Цель исследования: изучить динамику показателей периферической крови на первом году жизни у детей, рожденных с экстремально низкой массой тела.

Характеристика детей и методы исследования

Исследование проведено на основе ретроспективного анализа карт амбулаторного наблюдения (форма 112/у) детей, рожденных глубоконедоношенными. Исследуемую (1-ю) группу составили 30 детей, рожденных с экстремально низкой массой тела – менее 1000 г, 2-ю группу, сравнения составили 30 детей, рожденных с очень низкой массой тела – от 1000 до 1500 г. В контрольную группу были включены 30 практически здоровых доношенных новорожденных, рожденных от физиологической беременности и родов с нормальной массой тела. Сбор информации осуществлялся на базе кабинета катамнеза в Мордовском республиканском перинатальном центре Республики Мордовия и ГБУЗ РМ «Детская поликлиника №3» г. Саранска.

Анализировали данные анамнеза, результаты антропометрии и показатели общего анализа крови детей 1, 3, 6, 9 и 12 мес жизни. Для статистической обработки полученных результатов использовалась программа Statistica 10,0.

Результаты и обсуждение

На первом этапе были изучены данные анамнеза детей. Большая часть детей 1-й и 2-й групп (53,3%) родилась путем кесарева сечения. В контрольной группе доношенных достоверно выше был процент рожденных естественным путем (80%, $p < 0,05$). Полученные сведения согласуются с данными литературы, свидетельствующими о преобладании операции кесарева сечения для родоразрешения детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела [7]. Среди частых причин досрочного родоразрешения были неправильное (тазовое) предлежание плода: в 1-й группе – у 35,7%, во 2-й группе – у 64,3%, в контрольной группе – у 50%. Возраст большей части женщин, родивших детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела, находился в пределах 20–30 лет (60 и 80% соответственно), что также согласуется с данными других авторов [7]. Однако и в группе доношенных новорожденных отмечена значительная доля матерей этого возрастного периода (43,4%).

При анализе акушерского анамнеза женщин, родивших детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела, обращал на себя внимание высокий уровень акушерской патологии. По нашим данным, настоящая беременность у матерей 1-й (60%) и 2-й групп (54%) достоверно чаще, чем в контрольной группе (19%), осложнялась угрозой прерывания. Также достоверно чаще, чем в контроле, в обеих группах регистрировалась хроническая маточно-плацентарная недостаточность (70 и 74% соответственно против 35%). Среди экстрагенитальной патологии у матерей, родивших детей с экстремально низкой массой тела, чаще встречалась анемия (40% против 10% в контроле), во 2-й группе – чаще встречался хронический пиелонефрит (30% против 0% в контроле).

Все дети, родившиеся с экстремально низкой массой тела, были по тяжести состояния переведены в отделение реанимации. Все эти новорожденные имели гипоксическое поражение ЦНС – церебральную ишемию I–III степени, в группе детей с очень низкой массой тела данный показатель составил 86,7%, в контрольной группе – 5,6%. Достоверно чаще в 1-й и 2-й группах диагностировалась анемия (83,7 и 73,3% против 26,7%), респираторный дистресс-синдром и/или бронхолегочная дисплазия (73,3 и 53,3%, 73,3 и 53,3% соответственно против 0%).

Следующий этап работы касался непосредственного анализа показателей периферической крови у детей исследуемых групп. Так, у недоношенных новорожденных 1-й и 2-й групп уровень гемоглобина при рождении был несколько ниже ($166,8 \pm 3,28$ и $175,2 \pm 2,5$ г/л соответственно), чем у доношенных новорожденных ($185 \pm 3,97$ г/л) (рис. 1). К месячному возрасту происходило резкое снижение показателя

гемоглобина во всех группах, наиболее значительно во 2-й группе – $98 \pm 1,3$ г/л. Существенное снижение уровня гемоглобина в первую неделю жизни ребенка объясняется состоянием гипероксии в первые часы жизни, что ведет к повышению продукции эритропоэтина. Последний усиливает выработку предшественников эритроцитов [8], что требует большего «расхода» гемоглобина и в условиях сниженного резерва приводит к резкому уменьшению его уровня.

У доношенных новорожденных показатели гемоглобина в течение первого года жизни сохранялись в пределах нормы (115–129 г/л, в среднем ($M_{гб}$) $123 \pm 10,9$ г/л), ни разу не достигая нижней границы нормы 110 г/л (см. рис. 1). При этом у детей 1-й и 2-й групп отмечались значительные колебания уровня гемоглобина на протяжении 12 мес жизни; снижение концентрации гемоглобина вплоть до анемии легкой степени в группах детей, родившихся недоношенными, продолжалось дольше, чем в группе доношенных. Следует обратить внимание на более существенное снижение уровня гемоглобина у детей с очень низкой массой тела (1 мес жизни – $98 \pm 8,5$ г/л, 3 мес жизни – $96,6 \pm 7,2$ г/л), в то время как в группе детей с экстремально низкой массой тела, несмотря на отсутствие достоверных различий, показатели были выше (1 мес жизни – $110,8 \pm 7,97$ г/л, 3 мес жизни – $102,8 \pm 8,2$ г/л). Вероятно, более высокий уровень гемоглобина связан с большим числом гемотрансфузий у детей с экстремально низкой массой тела (гемотрансфузии проводились у всех детей от 3 до 7 раз на первом году жизни). Среднегодовой уровень гемоглобина в 1-й группе составил $113 \pm 8,7$ г/л, во 2-й группе – $115 \pm 10,1$ г/л.

Количество эритроцитов в периферической крови при рождении было больше у доношенных новорожденных – $5,0 \pm 0,1 \cdot 10^{12}$ /л, чем у детей двух первых групп – $4,3 \pm 0,3$ и $4,8 \pm 0,2 \cdot 10^{12}$ /л соответственно (рис. 2). Затем к первому месяцу жизни отмечалось резкое снижение количества эритроцитов во всех группах, более выраженное у детей с экстремально низкой массой тела – до $3,19 \pm 0,3 \cdot 10^{12}$ /л, что, вероятно, связано с низкими адаптивными возможностями организма глубоконедоношенных детей. В последующем количество эритроцитов повышалось, достигая практически равных значений в трех группах. Однако начиная с 4-го мес жизни, показатели эритроцитов в 1-й и 2-й группах заметно повышались в сравнении со стабильными показателями в группе доношенных, что продолжалось вплоть до конца первого года жизни (см. рис. 2). Такая динамика, вероятно, обусловлена активацией эритроидного кроветворения в ходе адаптации к внеутробной жизни в условиях перинатальной гипоксии глубоконедоношенных новорожденных [7]. Динамика гематокрита в сравниваемых группах была практически идентична.

В связи с возможным развитием реактивных тромбоцитозов у детей с анемией было важно определить соотношение показателей красной крови и тромбоцитов [9]. При рождении у детей 1-й группы количество тромбоцитов было ниже, чем в контроле ($176,8 \pm 7,5 \cdot 10^9$ /л и $185 \pm 8,6 \cdot 10^9$ /л соответственно; $p < 0,05$). К первому месяцу жизни количество тромбоцитов во всех группах повышалось, наиболее значимо в группе доношенных новорожденных ($284,2 \pm 10,7 \cdot 10^9$ /л). При этом надо отметить, что в этой группе детей количество тромбоцитов начиная с первого месяца жизни сохранялось

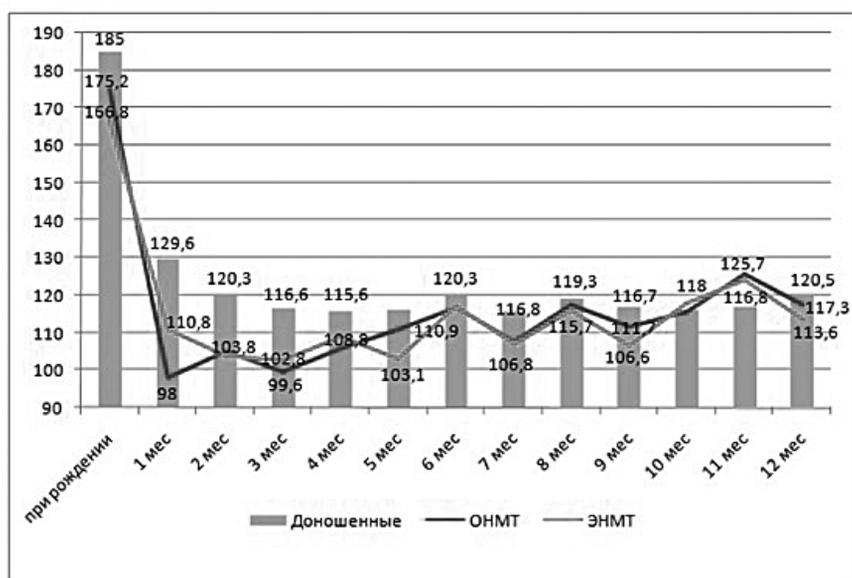


Рис. 1. Динамика уровня гемоглобина (г/л) в течение первого года жизни у детей трех групп. Составлено авторами.

Здесь и на рис. 2–4: ОНМТ – очень низкая масса тела, ЭНМТ – экстремально низкая масса тела.

Fig. 1. Dynamics of a hemoglobin within the first year of life (g/l). Compiled by the authors.

примерно на одном уровне в пределах нормальных значений ($267,6 \cdot 10^9/\text{л}$ – $305 \cdot 10^9/\text{л}$) вне зависимости от содержания гемоглобина.

У детей 2-й группы количества тромбоцитов особенно значительно повышался к четвертому месяцу жизни – до $412,1 \pm 8,4 \cdot 10^9/\text{л}$, что четко совпало с существенным снижением содержания гемоглобина до $99,6 \pm 5,4$ г/л. В 1-й группе отмечалось не столь значительное повышение количества тромбоцитов к четвертому и последующим месяцам жизни ($332,4$ – $354,4 \cdot 10^9/\text{л}$). Столь значительное повышение уровня тромбоцитов, вероятно, связано с развитием поздней анемии недоношенных, обусловленной развивающимся к этому периоду дефицитом железа в организме [10].

Анализируя показатели лейкоцитарного роста, мы установили, что количество лейкоцитов при рождении было ниже у детей с экстремально низкой массой тела ($15,8 \pm 1,7 \cdot 10^9/\text{л}$) и детей с очень низкой массой тела ($16,1 \pm 1,5 \cdot 10^9/\text{л}$; $p < 0,05$) в сравнении с контрольной группой ($19,45 \pm 2,8 \cdot 10^9/\text{л}$; рис. 3). В лейкоцитарной

формуле при рождении у детей 1-й и 2-й групп отмечалось сниженное количество нейтрофилов ($38,7 \pm 5,8$ и $33,2 \pm 8,9\%$ соответственно, против $61,5 \pm 7,6\%$ в контроле; $p < 0,001$). Сниженный уровень нейтрофилов в обеих группах недоношенных сохранялся в течение всего первого года жизни, что, вероятно, связано с угнетением миелопоэза вследствие низких адаптивных возможностей организма глубоконедоношенных детей [10]. Уровень лимфоцитов был диаметрально противоположен содержанию нейтрофилов.

На последнем этапе мы попытались проанализировать зависимость уровня гемоглобина, эритроцитов от массы тела. По данным литературы известно, что кислород, доставляемый гемоглобином к единице массы тела организма, определяет скорость метаболизма в тканях и влияет на накопление массы тела [11]. Взаимосвязь показателей массы тела и гемоглобина можно обнаружить в ходе индивидуального развития и особенно явно на первом году жизни [12]. Самый значительный прирост уровня

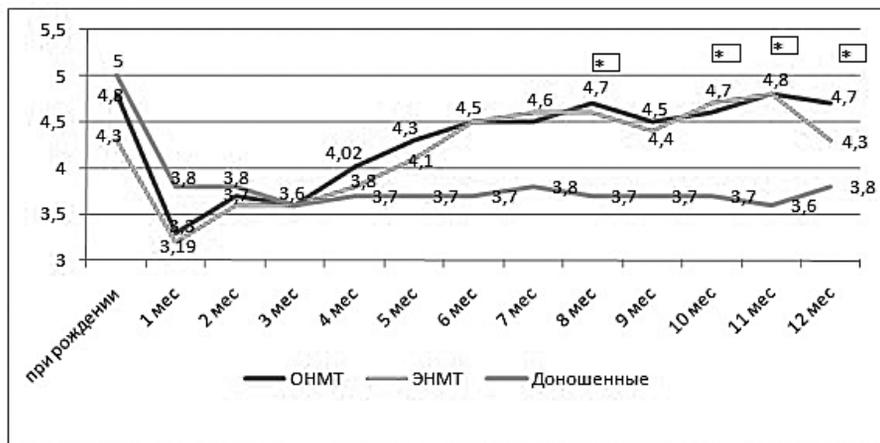


Рис. 2. Динамика показателей эритроцитов у детей трех групп в первый год жизни ($1012/\text{л}$). Составлено авторами.

Fig. 2. Dynamics of erythrocytes indexes among children with ELBW (extremely low body/birth weight) and VLBW (very low body/birth weight) in the first year of life ($1012/\text{l}$). Compiled by the authors.

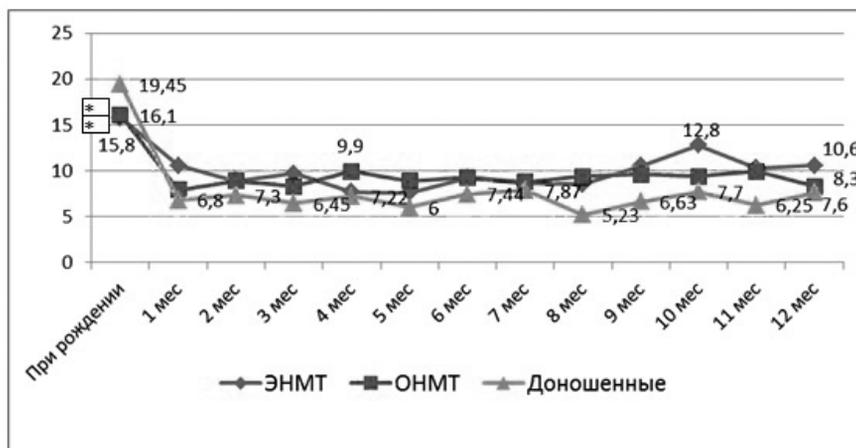


Рис. 3. Показатели лейкоцитов у детей трех групп ($109/\text{л}$). Составлено авторами.

Fig. 3. Indexes of leukocytes among children with ENMT and ONMT ($109/\text{l}$). Compiled by the authors.

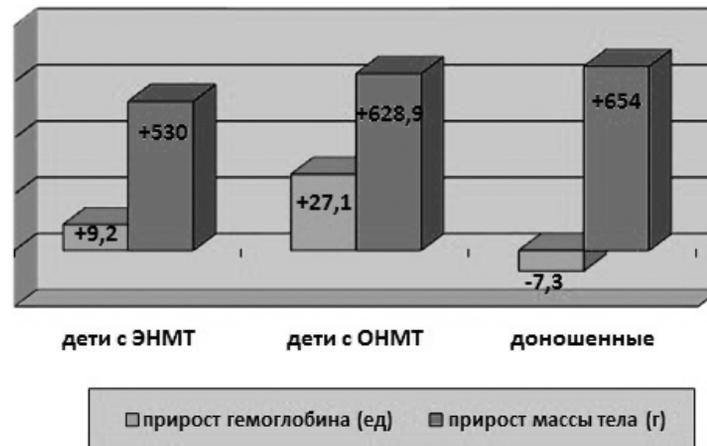


Рис. 4. Приросты уровня гемоглобина и массы тела у детей трех групп за первый год жизни. Составлено авторами.
Fig. 4. Increases of a hemoglobin level and body weight among children with extremely low and very low birth weight for the first year of life. Compiled by the authors.

гемоглобина в течение первого года жизни наблюдался во 2-й группе (+27,1±3,6 ед.), что согласовалось с более существенным средним приростом массы тела +628,9±15,7 г (рис. 4), в то время как в 1-й группе детей прирост уровня гемоглобина был менее значительным (+9,2±1,8 ед.), как и прирост массы тела (+530±16,8 г). В контрольной группе отмечалась незначительная убыль уровня гемоглобина (-7,3±1,3 ед.), прирост массы тела при этом был выше, чем у недоношенных, и составил +654±23,8 г. В то время как в группах глубоконедоношенных детей имелась прямая зависимость прироста массы тела и уровня гемоглобина: как только развивалась анемия, происходила остановка кривой массы тела.

При проведении дальнейшего корреляционного анализа нами была установлена средняя степень корреляционной связи между показателями массы и уровнем гемоглобина в группе детей с экстремально низкой массой тела при рождении ($r=0,608$), еще более выраженная, сильная связь была определена в группе детей с очень низкой массой тела ($r=0,86$), в контрольной группе такая зависимость была слабой ($r=0,24$). В то же время сильная корреляционная зависимость нами была выявлена между приростом массы тела и показателями эритроцитов в группе детей с экстремально низкой массой тела ($r=0,72$), чуть менее выраженный показатель (средняя корреляция ($r=0,50$)) установлен в группе детей с очень низкой массой тела и полное отсутствие корреляции ($r=-0,20$) в группе доношенных новорожденных.

Такая высокая зависимость этих показателей эритроидного роста в группах глубоконедоношенных детей подтверждает необходимость поддержания содержания эритроцитов и гемоглобина на достаточном уровне для обеспечения оптимального роста и развития детей. В наших условиях это достигалось путем частых гемотрансфузий. В то время как по данным литературы [13–17] для про-

филактики и лечения анемии недоношенных, особенно ранней формы, в первую очередь рекомендуется назначение препаратов эритропоэтина.

Выводы

На показатели гемограммы глубоконедоношенных новорожденных оказала несомненное влияние перинатальная патология (хроническая маточно-плацентарная недостаточность, угроза прерывания беременности, анемия, пиелонефрит и т.д.).

Показатели гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов и нейтрофилов при рождении в группах глубоконедоношенных детей были ниже показателей контрольной группы. Стабилизация уровня гемоглобина в группе детей, родившихся с экстремально низкой массой тела, происходила к полугодию жизни, что сопровождалось повышением количества эритроцитов и реактивным тромбоцитозом. Сниженный уровень нейтрофилов сохранялся в течение всего первого года жизни.

Выявлена средняя степень корреляционной зависимости между показателями массы и уровнем гемоглобина в группе детей с экстремально низкой массой тела при рождении ($r=0,608$). В этой группе определялась сильная корреляционная зависимость между приростом массы тела и показателями эритроцитов ($r=0,72$).

Практические рекомендации

Для профилактики поздней анемии недоношенных у детей, родившихся с экстремально низкой массой тела, необходимо раннее и более продолжительное назначение препаратов железа группы гидроксид-полимальтозного комплекса (с месячного возраста, курсом до 12 мес).

В связи с низким уровнем лейкоцитов и нейтрофилов на протяжении первого года жизни детям, родившимся с экстремально низкой массой тела, требуется проведение своевременной вакцинопрофилактики.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Мерзлова Н.Б., Курносоев Ю.В., Винокурова Л.Н., Батурин В.И. Катамнез детей, рожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела. Фундаментальные исследования 2013; 3–1: 121–125. [Merzlova N. B., Kurnosov Yu. V., Vinokurova L. N., Baturin V. I. Katamnez of the children born with very low and extremely low body weight. Fundamental'nye issledovaniya 2013; 3–1: 121–125. (in Russ)]
2. Малышкина А.И., Филькина О.М., Песикин О.М., Назаров С.Б., Долотова Н.В. Региональная модель катамнеза наблюдения на 1-м году жизни детей с очень низкой массой тела и экстремально низкой массой тела. Здравоохранение Российской Федерации 2014; 58 (6): 53–56. [Malyshkina A.I., Filkina O.M., Pesikin O.M., Nazarov S.B., Dolotova N.V. The regional model of catamnesis monitoring of the children of the first year of life with very low and extremely low body mass at birth. Zdravookhranenie Rossijskoj Federatsii 2014; 58 (6): 53–56. (in Russ)]
3. Виноградова И.В., Краснов М.В. Состояние здоровья детей с экстремально низкой массой тела при рождении в отдаленные периоды жизни. Вестник современной клинической медицины 2013; 6 (1): 20–25. [Vinogradova I.V., Krasnov M.V. The state health of children with extremely low weight at birth in remote periods of life. Vestnik sovremennoj klinicheskoy meditsiny 2013; 6 (1): 20–25. (in Russ)]
4. Кольчугина Е.Н., Фролова И.В., Иванова И.А. Катамнез психосоматического развития детей, родившихся недоношенными. Тольяттинский медицинский консилуим 2011; 1 (2): 52–54. [Kolchugina E.N., Frolova I.V., Ivanov I.A. The catamnesis of psychosomatic development of children born prematurely. Tol'yattinskij meditsinskij konsilium 2011; 1 (2): 52–54. (in Russ)]
5. Ковтун О.П., Шершнева В.Н. Динамические исследования показателей периферической крови у глубоко недоношенных детей в неонатальном периоде. Материалы конференции (Новосибирск). Бюлл. сибирского отделения РАМН 2008; 15–17. [Kovtun O.P., Shershnev V.N. Dynamic studies of peripheral blood from extremely premature infants in the neonatal period. Materials of the conference (Novosibirsk). Byulleten' sibirskogo otdeleniya RAMN 2008; 15–17. (in Russ)]
6. Козинец Г.И., Сарычева Т.Г., Луговская С.А., Дягилева О.А., Погорелов М.Н., Проценко Д.Д. Гематологический атлас. М: Практическая медицина, 2008; 192. [Kozinets G.I., Sarycheva T.G., Lugovskaya S.A., Dyagileva O.A., Pogorelov M.N., Protsenko D.D. Hematology Atlas. Moscow: Prakticheskaya meditsina, 2008; 192. (in Russ)]
7. Стоцкая Г.Е., Литвинова А.М., Пестряева Л.А. Особенности гемопоэза в раннем неонатальном периоде у детей с экстремально низкой массой тела при рождении. Педиатрия 2010; 89 (1): 37–40. [Stotsky G.E., Litvinova A.M., Pestrjaeva L.A. Peculiarities of hematopoiesis in the early neonatal period in infants with extremely low body mass at birth. Pediatriya 2010; 89 (1): 37–40. (in Russ)]
8. Повещенко А.Ф., Абрамов В.В., Козлов В.А. Биология эритропоэтина и его функции в лимфоидной и нервной ткани. Успехи современной биологии 2002; 122 (5): 480–488. [Poveshchenko A.F., Abramov V.V., Kozlov V.A. The Biology of erythropoietin and its function in lymphoid and nervous tissue. Uspekhi sovremennoj biologii 2002; 122 (5): 480–488. (in Russ)]
9. Филиппова О.И., Иванова Г.Г., Бессмельцев С.С. Частота встречаемости и основные причины тромбоцитоза у пациентов в общесоматическом стационаре. Трансфузиология 2013; 14: 891–899. [Filippova O.I., Ivanova G.G., Bessmeltsev S.S. The Frequency of occurrence and main causes of thrombocytosis patients in the United somatical hospital. Transfuziologiya 2013; 14: 891–899. (in Russ)]
10. Исмаилова М.А., Маткурбанова Д.Д. Особенности гемопоэза у недоношенных новорожденных, перенесших гипоксию и бактериальную инфекцию. Успехи современного естествознания 2013; 9: 39–46. [Ismailov M.A., Matkurbanova D.D. Features of hematopoiesis in premature newborns undergoing hypoxia and bacterial infection. Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya 2013; 9: 39–46. (in Russ)]
11. Алексеев Н.А. Анемии. Санкт-Петербург: Гиппократ 2004; 512. [Alekseev N.A. Anemia. Saint-Petersburg: Hippocrates 2004; 512. (in Russ)]
12. Чернова Г.В., Кондратьев Ю.А., Романова А.Н., Сидоров В.В., Ширяева Л.В. Закономерности динамики массы тела и концентрации гемоглобина в периферической крови у здоровых детей первого года жизни. Педиатрия 2011; 90 (3): 62–67. [Chernova G.V., Kondratev Yu.A., Romanova A.N., Sidorov V.V., Shiryayeva L.V. Regularities of the dynamics of body mass and hemoglobin concentration in peripheral blood in healthy children of first year of life. Pediatriya 2011; 90 (3): 62–67. (in Russ)]
13. Гавриков Л.К., Осадчая В.Н., Хлынова Н.А. Использование современных технологий перинатального обеспечения для профилактики и лечения ранней анемии недоношенных детей. Современные проблемы науки и образования 2012; 2: 96–102. [Gavrikov L.K., Osadchaya V.N., Khlynova N.A. the Use of modern perinatal technologies provide for the prevention and treatment of early anemia in premature infants. Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya 2012; 2: 96–102. (in Russ)]
14. Пилипенко Ю.Н., Дмитриев А.В., Демихов В.Г., Моршчакова Е.Ф. Использование рекомбинантного человеческого эритропоэтина в профилактике тяжелой анемии у недоношенных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении. Вопросы современной педиатрии 2009; 8 (2): 38–43. [Pilipenko U.N., Dmitriev A.V., Demikhov V.G., Morshchakova E.F. Use of recombinant human erythropoietin in the prevention of severe anemia in premature infants with very low and extremely low body weight at birth. Current Pediatrics 2009; 8 (2): 38–43. (in Russ)]
15. Тортаева Г.С., Джулсаитов А.Р., Афанасьева М.С., Садыкова Ж.М. Ранняя анемия недоношенных новорожденных детей. Журнал развития здравоохранения 2014; 1 (2): 138–145. [Tortaeva G.S., Dzhulsaitov A.R., Afanasieva M.S., Sadykova G.M. Early anemia of premature infants. Zhurnal razvitiya zdavookhraneniya 2014; 1 (2): 138–145. (in Russ)]
16. Badiee Z., Pourmirzaiee M., Kelishadi R., Naseri F. Recombinant human erythropoietin and blood transfusion in low-birth weight preterm infants under restrictive transfusion guidelines. Saudi Med J 2006; 27 (6): 817–820.
17. Warwood T., Ohls R., Warwood T. Lambert Urinary excretion of darbepoetin after intravenous vs subcutaneous administration to preterm neonates. J Perinatol 2006; 26 (10): 636–639. DOI: 10.1038/sj.jp.7211596

Поступила 14.06.17

Received on 2017.06.14

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой или какой-либо иной поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the absence conflict of interests, financial or any other support which should be reported.

Эффективность раннего применения спонтанного дыхания под постоянным положительным давлением у недоношенных с очень низкой массой тела при рождении

С.С. Хасанова, А.Л. Батманов

Республиканский перинатальный центр Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, Ташкент, Республика Узбекистан

Effectiveness of early use of spontaneous respiration under continuous positive airway pressure in premature infants with very low body weight at birth

S.S. Khasanova, A.L. Batmanov

Republican Perinatal Center of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, Uzbekistan

Представлены результаты сравнительного анализа различных методик респираторной терапии для лечения синдрома дыхательных расстройств у недоношенных с очень низкой массой тела при рождении. Исследования проводились в Республиканском перинатальном центре Министерства здравоохранения Республики Узбекистан. В исследование были включены новорожденные с массой тела 1001–1500 г (срок гестации 29–31 нед) и респираторными дистресс-синдромом при рождении. Детям 1-й группы лечение проводилось путем раннего, с этапа родильного зала применения методики СРАР; недоношенные 2-й группы были рождены до начала применения данной методики. При сравнительном изучении когорт новорожденных, лечившихся в отделении в течение двух периодов, отличающихся различными подходами к респираторной терапии, получены результаты, свидетельствующие о том, что большинство недоношенных с очень низкой массой тела и респираторным дистрессом могут успешно лечиться назальным СРАР, особенно при раннем его использовании без применения механической вентиляции.

Ключевые слова: недоношенные, очень низкая масса тела, респираторный дистресс-синдром, респираторная терапия, СРАР.

Для цитирования: Хасанова С.С., Батманов А.Л. Эффективность раннего применения спонтанного дыхания под постоянным положительным давлением у недоношенных с очень низкой массой тела при рождении. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62:(6): 57–61. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-6-57-61

The article presents the results of a comparative analysis of various methods of respiratory therapy for the treatment of respiratory distress syndrome in premature infants with very low body weight at birth. The studies were conducted in the Republican perinatal center of the Ministry of health of the Republic of Uzbekistan. The study included newborns with very low body weight (1000-1500 g) and with a gestation age of 29-31 weeks, with respiratory distress syndrome at birth. Two groups of newborns were compared. Children of the 1st group have been treated by early, stage delivery room use of CPAP technique; premature infants of the 2nd group were born prior to the application of this technique. In a comparative study of the cohorts of newborns treated in the department for two time periods, characterized by different approaches to respiratory therapy, results have been obtained indicating that the majority of premature infants with very low body weight and respiratory distress can be successfully treated with nasal CPAP, without the use of mechanical ventilation, especially in its early use.

Key words: premature infants, very low body weight, respiratory distress syndrome, respiratory therapy, CPAP.

For citation: Khasanova S.S., Batmanov A.L. Effectiveness of early use of spontaneous respiration under continuous positive airway pressure in premature infants with very low body weight at birth. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2017; 62:(6): 57–61 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-6-57-61

Новорожденные с очень низкой массой тела при рождении являются основной группой пациентов отделений интенсивной терапии перинатальных центров в Республике Узбекистан. Стабилизация функции дыхательной системы является наиболее распространенной проблемой при выживании этих детей. Внедрение в практику искусственной вентиляции легких (ИВЛ) значительно повысило их шансы на выживание. Но, как известно, спасая жизнь, аппараты ИВЛ могут причинять

и вред, вызывая повреждения легких, особенно незрелых. Экспериментальные работы свидетельствуют о том, что механическая вентиляция способствует развитию бронхолегочной дисплазии [1], причем не наблюдается тенденции к снижению частоты этого заболевания с началом применения сурфактанта [2] и внедрением в практику высококачественной вентиляции легких [3].

Недавние исследования показали, что начало назального самостоятельного дыхания под постоянным положительным давлением (СДППД, или СРАР) вскоре после рождения ассоциируется с меньшим повреждающим действием на легкие по сравнению с применением механической вентиляции [4]. Ряд авторов сообщил о результатах успешного внедрения в своих отделениях раннего назального СРАР с применением различных устройств и источников давления.

© С.С. Хасанова, А.Л. Батманов, 2017

Адрес для корреспонденции: Хасанова Саида Сабировна – к.м.н., врач-неонатолог, зам. директора Республиканского перинатального центра
Батманов Артем Леонидович – врач отделения анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии Республиканского перинатального центра
700140 Республика Узбекистан, Ташкент, Юнусабадский район, ул. Богишамол, д. 223

В большинстве работ речь идет о снижении частоты механической вентиляции и длительности кислородной зависимости [2, 5–8].

К настоящему времени существуют два основных метода подачи СРАР новорожденному. В большинстве неонатальных отделений в Европе используются устройства с переменным потоком, хотя преимущества этого метода по сравнению с пузырьковым СРАР не доказаны в рандомизированных клинических исследованиях.

С 2005 г. в Республиканском перинатальном центре Минздрава Республики Узбекистан начато применение назального СРАР как основного метода респираторной терапии у новорожденных с очень низкой массой тела, начиная с первых минут после рождения по стандартной методике [9]. Используется метод с переменным потоком. Для создания СРАР в родильном зале применяется СРАР System ADNE-DA с клапаном Бенвенисте. Необходимость оценки влияния нового метода респираторной терапии на течение и исходы респираторных заболеваний явилась основанием для проведенного нами исследования.

Цель и исследование: оценка эффективности ранней респираторной поддержки методом СРАР у новорожденных с очень низкой массой тела при рождении.

Характеристика детей и методы исследования

Исследование проводилось в отделении анестезиологии и интенсивной терапии новорожденных Республиканского перинатального центра МЗРУз (г. Ташкент, Узбекистан). Пациенты включались в исследование по следующим критериям: недоношенность (гестационный возраст 29–31 нед), очень низкая масса тела при рождении (1000–1500 г) и наличие респираторного дистресса после рождения (оценка по шкале Downes [11] более 6 баллов). Новорожденные

с врожденными аномалиями и сопутствующей хирургической патологией в группу исследования не вошли. В исследуемую группу (1-я группа) были включены 48 пациентов, родившихся в период с апреля 2014 г. по ноябрь 2015 г., когда применение назального СРАР после рождения стало обычной практикой. В группу сравнения (2-я группа) вошли 50 недоношенных новорожденных, родившихся в аналогичный сезонный период в 2012–2013 гг. до использования вышеупомянутой методики респираторной терапии.

До внедрения назального СРАР основным методом лечения прогрессирующего респираторного дистресса была механическая вентиляция легких и селективное применение сурфактанта. После внедрения нового метода респираторной терапии все недоношенные с респираторным дистрессом получали СРАР сразу после рождения. Подача положительного давления в конце выдоха осуществлялась в родильном зале с помощью маски, поддерживая постоянное положительное давление конца выдоха на уровне 5 см вод. ст., а при необходимости с помощью того же аппарата производилась ИВЛ с фиксированным давлением на вдохе (20–25 см вод. ст.). При наличии симптомов развивающегося респираторного дистресса в последующие 10–15 мин жизни ребенок помещался под генератор СРАР.

Применялся Infant Flow Driver™ (Viasys Healthcare Inc., CA, США). Увлажнение кислородно-воздушной смеси осуществляли с помощью увлажнителей Fisher & Paykel MR730 и MR 850. Начальными параметрами являлись: давление 5–6 см вод. ст., которое снижалось затем до 4 ед., если $SaO_2 > 88\%$ и $FiO_2 < 30\%$. Респираторная терапия с помощью данного метода прекращалась при $SaO_2 > 88\%$ и $FiO_2 < 21\%$. На фоне улучшения клинической картины дальнейшая подача кислорода осуществлялась под колпаком

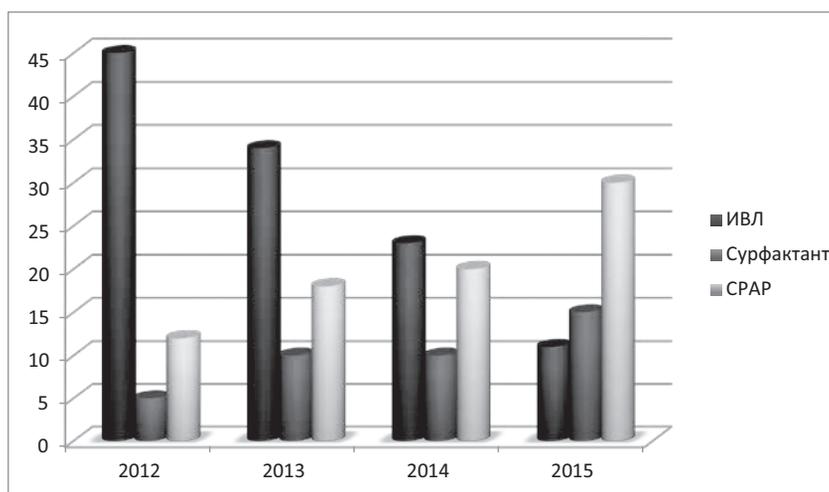


Рисунок. Динамика использования различных методов лечения респираторного дистресс-синдрома у недоношенных в Республиканском перинатальном центре. Составлено авторами.

Figure. The dynamics of the use of various methods of treatment of RDS in prematurity. Compiled by the authors.

или в кувете. Если отмечалось тахипноэ более 60 в минуту с периодическим дыханием или апноэ и брадикардия – СРАР возобновляли. Вопрос об интубации и переводе на ИВЛ рассматривался при $\text{SaO}_2 < 88\%$, когда FiO_2 превышала 60% и когда после 24 ч начала СРАР показатель FiO_2 оставался 60%.

Для проведения традиционной ИВЛ применялся аппарат «Fabian Acutronic». Рекомендуемыми параметрами ИВЛ были: как можно низкое максимальное давление на вдохе, способное поддерживать адекватную экскурсию грудной клетки, время вдоха 0,4–0,5 с, РЕЕР-5 см вод. ст., FiO_2 – необходимая для поддержания сатурации в пределах 85–90%. Новорожденного отлучали от ИВЛ и экстубировали с переводом на аппарат СРАР при показателях $\text{SaO}_2 > 88\%$ и $\text{FiO}_2 < 40\%$ при условии стабильного состояния во время механической вентиляции хотя бы в течение 12 ч при частоте 15–20 в минуту. Во всем остальном новорожденные получали стандартное лечение и уход, принятые в отделении.

Результаты и обсуждение

Исследуемые группы достоверно не различались по анамнестическим данным, гестационному возрасту и массе тела при рождении, оценке по шкале Апгар и Downes, частоте применения антенатальных кортикостероидов за исключением метода родоразрешения. В группе сравнения детей, рожденных путем кесарева сечения, было в 2 раза больше (табл.1). По структуре заболеваемости между сравниваемыми группами также не было значимых различий (табл. 2).

На рисунке представлена динамика использования различных методов лечения при респираторном дистресс-синдроме у недоношенных за период 2012–2015 гг. в отделении реанимации новорожденных. Так, потребность в ИВЛ в исследуемой группе снизилась

в 2,7 раза в 2015 г. по сравнению с 2012 г. Уменьшилась и длительность нахождения на ИВЛ – с 407 до 264 койко-дней, т.е. в 1,5 раза.

За период 2012–2013 гг. сурфактант получили 15 новорожденных, а за период 2014–2015 гг. – 25 детей. Показатель смертности среди детей снизился с 36 до 10% при ежегодном увеличении общего количества новорожденных в центре и практически неизменном удельном весе недоношенных детей. Следует отметить, что снижению смертности также способствовали такие технологии, широко практикуемые в последние годы, как раннее начало минимального энтерального питания, отказ от заменителей грудного молока, снижение частоты катетеризации центральных сосудов, отказ от рутинного применения седативных препаратов, консервативное лечение открытого артериального протока и др. В группе новорожденных, получавших традиционную респираторную терапию, отмечалось большее число таких осложнений, как пневмоторакс, легочное кровотечение, персистирующая легочная гипертензия и внутрижелудочковые кровоизлияния (табл.3). Большому количеству пациентов требовалось назначение курса кортикостероидов, а также курсов антибиотикотерапии. Количество пациентов, у которых сохранялась кислородная зависимость к 28-му дню жизни, в изучаемых группах не различалось. У детей 2-й группы чаще диагностировали наличие функционирующего артериального протока. Весьма эффективным оказалось применение СРАР с целью ранней экстубации и профилактики постэкстубационных осложнений. Так, в 88% случаев, экстубация на СРАР была успешной, в отличие от группы сравнения, где частота неудач при экстубации доходила до 15%. Четырем новорожденным,

Таблица 1. Общая характеристика обследованных новорожденных
Table 1. General characteristics of the examined newborns

Показатель	1-я группа (СРАР), n=48	2-я группа сравнения, n=50
Гестационный возраст, нед средний (минимум – максимум)	30,10 (29–31)	30,10 (29–31)
Масса при рождении, г средняя (минимум – максимум)	1279,5 (740–1500)	1281,6 (650–1500)
Оценка по шкале Апгар, баллы: на 1-й минуте жизни	4,8	4,2
на 5-й минуте жизни	7,3	6,3
Оценка по шкале Даунса после рождения, баллы	7,3	7,7
Кесарево сечение, абс. (%)	13(63)	19(37,5)
В том числе плановое/экстренное	10/3	10/9
Роды через естественные родовые пути, абс. (%)	7(37)	31(62,5) *
Антенатальные стероиды, абс. (%)	20 (100)	44 (87,5)

Примечание. * $p < 0,05$, в остальных случаях $p > 0,05$.

Таблица 2. Структура заболеваемости новорожденных в исследуемых группах, абс. (%), $p > 0.05$

Table 2. Neonatal morbidity in the study groups

Показатель	1-я группа (CPAP), n=48	2-я группа сравнения, n=50
Респираторный дистресс-синдром	48(100)	50(100)
Транзиторное тахипное новорожденных	4(8)	5 (10)
Внутриутробная пневмония	12(25)	14(28)
Тяжелая асфиксия	12(25)	14(28)
Гипогликемия	6(13)	9(13,75)

Таблица 3. Некоторые показатели и исходы в исследуемых группах

Table 3. Some indicators and outcomes in the study groups

Показатель	1-я группа (CPAP), n=48	2-я группа сравнения, n=50
Пневмоторакс, абс. (%)	2 (4)	3 (6)
Легочное кровотечение, абс. (%)	2 (4)	5 (10)
Внутрижелудочковые кровоизлияния, абс. (%)	4 (8,3)	8 (15)
Открытый артериальный проток, абс. (%)	5 (10)	10 (20)
Кислородная зависимость к 28 дню жизни, абс. (%)	2(4)	5 (10)
Лечение кортикостероидами, абс. (%)	4 (8)	6(12)
Персистирующая легочная гипертензия, абс. (%)	0	5 (10)
Средняя продолжительность оксигенотерапии, дни	8,9	12,5
Продолжительность госпитализации, дни	24,4	20,7
Летальный исход, абс. (%)	5 (10)	18 (36)

получившим CPAP в качестве первичного метода респираторной поддержки, потребовалась интубация и механическая вентиляция легких. Неудачные попытки проведения CPAP чаще всего ассоциировались с тяжелой степенью РДС, асфиксией при рождении, внутрижелудочковыми кровоизлияниями.

Если в прошлые годы рекомендовалось начинать стартовую респираторную терапию с неинвазивной ИВЛ (маской), а метод CPAP использовать уже после стабилизации сердечной деятельности и дыхания [12], то в настоящее время у недоношенных более предпочтительной считается стартовая терапия методом CPAP с предшествующим продленным раздуванием легких. Создание и поддержание непрерывного положительного давления в дыхательных путях является необходимым элементом ранней стабилизации состояния недоношенного ребенка как при спонтанном дыхании, так и при проведении ИВЛ. Постоянное положительное давление в дыхательных путях способствует созданию и поддержанию функциональной остаточной емкости легких, препятствует ателектазированию, снижает работу дыхания. В настоящее время накопилось достаточно убедительных доказательств эффективности этого метода.

Межцентровое рандомизированное исследование COIN (Nasal CPAP or intubation) было предпринято для сравнения эффективности одного из вмешательств после рождения – CPAP или интубации с последующей вентиляцией в отношении снижения

смертности и частоты БЛД у недоношенных [13]. Это исследование показало, что дети в группе CPAP имеют лучшие результаты в отношении смертности и кислородозависимости к 28-му дню жизни, хотя частота пневмоторакса в группе CPAP была несколько выше. В исследовании SUPPORT сравнивали эффективность раннего CPAP с ранним применением сурфактанта у экстремально недоношенных детей в качестве первичной респираторной поддержки после рождения [14]. Установлено, что использование CPAP у таких детей является эффективной альтернативой интубации и введению сурфактанта.

Наши исследования также подтвердили эффективность этого метода для ранней стабилизации недоношенных с очень низкой массой тела, для снижения смертности и кислородозависимости к 28-му дню жизни. Таким образом, путем сравнительного изучения когорт новорожденных, лечившихся в отделении в течение двух периодов времени, отличающихся различными подходами в респираторной терапии, получены результаты, свидетельствующие о том, что большинство НОНМТ с респираторным дистрессом могут успешно лечиться назальным CPAP, без применения механической вентиляции, особенно при раннем его использовании. Опыт работы свидетельствует, что уменьшение агрессивности респираторной терапии не ассоциируется с повышением смертности новорожденных. Тот факт, что за последние два года уменьшение количества введений

сурфактанта не повлияло на показатели смертности и число осложнений, указывает на то, что незрелость легочной ткани является неглавной причиной ухудшения состояния новорожденного и перевода его на ИВЛ. Проведенное исследование имеет свои ограничения ввиду небольшого количества пациентов и неслучайного выбора того или иного метода респираторной поддержки. Оно отражает сегодняшнюю практику отделения и не претендует на масштабные обобщения и выдвижение гипотез.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. *Jobe A.H., Ikegami M.* Mechanisms initiating lung injury in the preterm. *Early Human Development* 1998; 53: 81–94.
2. *Jacobson T., Gronvall J., Petersen S., Andersen G.E.* «Mini-touch» treatment of very low birthweight infants. *Acta Paediatr.* 1993;82:934–938.
3. *Gneenough A.* Optimal strategies for newborn ventilation – a synthesis of evidence. *Early Human Development* (2005) 81,957–964.
4. *Thomson M.A., Yoder B.A., Winter V.T., Martin H., Catland D., Siler-Khodr T.M., Coalson J.J.* Treatment of immature baboons for 28 days with early nasal continuous positive airway pressure. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 1054–62.
5. *Van Marter L.J., Allred E.N., Pagano M., Sanocka U., Parad R., Moore M., Susser M., Paneth N., Leviton A.* Do clinical markers of barotrauma and oxygen toxicity explain interhospital-variation in rates of chronic lung disease? *Pediatrics.* 2000; 105: 1194–1201.
6. *Avery M., Tooley W., Keller J., Hurd S.S., Bryan M.H., Cotton R.B. et al.* Is chronic lung disease in low birth weight infants preventable? A survey of eight centers. *Pediatrics.* 1987; 79: 26–30.
7. *de Klerk A.M., de Klerk R.K.* Nasal continuous positive airway pressure and outcomes in preterm infants *J Pediatr Child Health.* 2001; 37: 161–167.
8. *Байбарина Е.Н., Антонов А.Г., Ионов О.В.* Раннее применение назального СДППД с переменным потоком у недоношенных со сроком гестации 28–32 недели. Интенсивная терапия. 2006; 2: 12–13. [Bajbarina E.N., Antonov A.G., Ionov O.V. Early application of nasal CPAP with
9. *Okoev G.G., Mazmanjan P.A.* Постоянное положительное давление в дыхательных путях при лечении респираторных расстройств у новорожденных. Ереван: АРТ 2006, 32. [Okoev G.G., Mazmanjan P.A. Constant positive airway pressure in the treatment of respiratory disorders in newborns. Yerevan: ART 2006, 32. (in Russ)]
10. *Finer N.N., Carlo W.A., Duara S., Fanaroff A.A., Donovan E.F., Wright L.L., Kandefer S., Poole W.K.* Delivery room continuous positive airway pressure/positive end-expiratory pressure in extremely low birth weight infants: a feasibility trial. *Pediatrics* 2004; 114: 651–657.
11. *Downes J.J., Vidyasagar D., Morrow G.M., Boggs T.R.* Respiratory distress syndrome of newborn infants. New clinical scoring system with acid base and blood gas correlation. *Clin Pediatr* 1970; 9: 325–330.
12. *Richmond S.* ILCOR and neonatal resuscitation 2005. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007; 92: F163–165.
13. *Morley C.J., Davis P.G., Doyle L.W., Brion L.P., Hascoet J.-M., Carlin J.B., COIN Trial Investigators.* Nasal CPAP or intubation at birth for very preterm infants. *N Engl J Med* 2008; 358: 700–708. DOI:10.1056/NEJMoa072788
14. *SUPPORT study group of the Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network, Finer N.N., Carlo W.A., Walsh M.C., Rich W., Gantz M.G., Laptook A.R. et al.* Early CPAP versus surfactant in extremely preterm infants. *N Engl J Med* 2010; 362(21): 1970–1979. DOI: 10.1056/NEJMoa0911783

Поступила 21.09.17

Received on 2017.09.21

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой или какой-либо иной поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the absence conflict of interests, financial or any other support which should be reported.

Оценка физического развития новорожденных и детей раннего возраста

Р.Р. Кильдиярова

Ижевская государственная медицинская академия, Ижевск, Российская Федерация

Evaluation of physical development of newborns and children of early age

R.R. Kildiyarova

Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia

Цель настоящего обзора – представить рекомендуемое экспертами Всемирной организации здравоохранения наглядное исследование физического развития новорожденных и детей раннего возраста с помощью перцентильных диаграмм, а также оценку антропометрических показателей недоношенных детей. Графические кривые соответствия массы тела, длины тела возрасту, массы тела росту мальчиков и девочек раннего возраста могут быть использованы для работы врачами-педиатрами; графические кривые массы, длины тела, окружности головы и массоростового коэффициента недоношенных новорожденных – неонатологами.

Ключевые слова: дети раннего возраста, недоношенные новорожденные дети, физическое развитие, перцентильные диаграммы.

Для цитирования: Кильдиярова Р.Р. Оценка физического развития новорожденных и детей раннего возраста. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62:(6): 62–68. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-6-62-68

The aim of this review is to present a visual study of the physical development of newborns and children of early age using percentile diagrams, recommended by the experts from the World Health Organization, and the evaluation of anthropometric indices in preterm infants. Graphical curves of body weight, height for age, body mass in accordance with the growth of boys and girls of a young age may be used for the work of pediatricians; graphical curves of weight, length, head circumference and weight-height ratio in preterm infants – neonatologists.

Key words: children of early age, premature newborns, physical development, percentile diagrams.

For citation: Kildiyarova R.R. Evaluation of physical development of newborns and children of early age. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2017; 62:(6): 62–68 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-6-62-68

Оценка физического развития младенцев – основной этап в анализе состояния их здоровья [1–3]. В нашей стране отсутствует единый подход врачей-педиатров к данному исследованию, хотя во всем мире используются перцентильные диаграммы (или графические процентильные кривые), а также оценка по шкале Z-score с расчетом числа стандартных отклонений. Предлагаемые Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) обновленные версии анализа физического развития «WHO Anthro» и «WHO AnthroPLUS» имеют русскоязычную опцию, состоят из антропометрического калькулятора, позволяют провести индивидуальную оценку параметров ребенка и состояния его питания [4–6]. Метод на сегодняшний день актуален и современен, требует всяческой пропаганды и широкого внедрения. Но при сравнении указанных стандартов и региональных нормативов [7–9] доказано, что метод ВОЗ – своеобразный эталон (разработан на основании соматометрии в США и Англии), так могут развиваться дети в оптимальных условиях, без учета социально-эконо-

мических и других особенностей, поэтому указанный стандарт не всегда приемлем. Кроме того, для отдаленных территорий, где отсутствует Интернет, наличие кривых антропометрических показателей на бумажном носителе всегда надежнее.

В России по-прежнему врачи-педиатры и студенты медицинских вузов определяют по центильным таблицам «коридоры», в которые отводят антропометрические показатели конкретного ребенка. Исследование физического развития по центилям несложное, в нем исключены расчеты, но сами таблицы громоздкие, для выбора цифр необходимо затратить много времени. При отсутствии региональных перцентильных диаграмм и возможности применить компьютерные программы ВОЗ можно рекомендовать использовать в практической деятельности предлагаемые кривые массы тела, роста, массы тела в соответствии с ростом, рассчитанные у российских детей. Также представляют интерес исследования антропометрических показателей недоношенных в форме удобных наглядных методов оценки.

Цель работы: предложить наглядную оценку физического развития детей раннего возраста с помощью перцентильных диаграмм, рекомендуемую экспертами ВОЗ; ознакомить врачей с графическими кривыми массы тела, роста, окружности головы и массоростового коэффициента недоношенных новорожденных.

© Р.Р. Кильдиярова, 2017

Адрес для корреспонденции: Кильдиярова Рита Рафгатовна – д.м.н., профессор кафедры пропедевтики детских болезней с курсом поликлинической педиатрии Ижевской государственной медицинской академии, ORCID 0000-0001-5601-0994

426000 Ижевск, ул. Коммунаров, д.281

Материал и методы

Источниками для авторских перцентильных диаграмм были показатели массы и роста соответственно возрасту девочек и мальчиков из центильных таблиц А.М. Мазурина, И.М. Воронцова (2006) [10] и В.А. Доскина и соавт. (1997) [11]. С помощью региональных таблиц можно было бы точнее определить, насколько параметры младенца соответствуют норме, учитывая, что своеобразные условия, образ жизни и факторы окружающей среды оказывают неоднородное влияние на физическое развитие [12–14]. Но так как таковые имеются не во всех регионах, принципом отбора показателей для представленных перцентильных кривых являлось извлечение данных соматометрии детей, по которым были составлены центильные таблицы выдающимися отечественными учеными.

Ввиду малого числа региональных центильных таблиц и перцентильных диаграмм [7, 9, 15] для анализа динамики развития недоношенного ребенка в основном применяют таблицы Г.М. Дементьевой и Е.А. Коротковой (1981) [16], а также кривые Фентона (2003), включающие 3, 10, 50, 90 и 97-й перцентили массы тела, роста, окружности головы [17]. Недостатками использования в практической деятельности врача таблиц являются начало исследования физического развития с 28-й недели гестации, отсутствие разделения детей по половому признаку; отсутствие 75-го перцентилля и оценки массоростового коэффициента (в диаграммах Фентона). Более

удобными для работы, наглядными и предлагаемыми в настоящем обзоре являются перцентильные диаграммы немецких детей, родившихся в 1995–2000 гг. с гестационным возрастом 20–43 нед [18].

Результаты и обсуждение

Рост или уровень развития является основным показателем физического развития, служит индикатором социально-экономического состояния общества и критерием благополучия страны [1, 3, 19–22]. Рост и массу тела в соответствии с возрастом и полом ребенка можно определить по перцентильным шкалам (рис. 1). Результаты измерения ниже 3-го перцентилля указывают на «очень низкий» показатель физического развития (встречается примерно у 3% детей); от 3 до 10-го перцентилля – на «низкий» (примерно у 7%), от 10 до 25-го перцентилля – на «ниже среднего» (у 15%). Значения от 25 до 75-го перцентилля принимаются за «средние» или «условно нормальные величины» (у 50%). Область от 75 до 90-го перцентилля указывает на «выше среднего» (у 15%), от 90 до 97-го перцентилля – на «высокий» (у 7%) и от 97-го перцентилля и выше – на «очень высокий» рост (у 3%) [10, 22].

Ожирение относится к одному из наиболее распространенных эндокринных заболеваний у детей и подростков, частота которого может достигать 20–25% [23–25]. Одним из вариантов врачебного подхода к родителям по нормализации массы тела их детей служит объяснение и демонстрация им диаграммы массы к возрасту в виде «светофора»: в центре показатели,

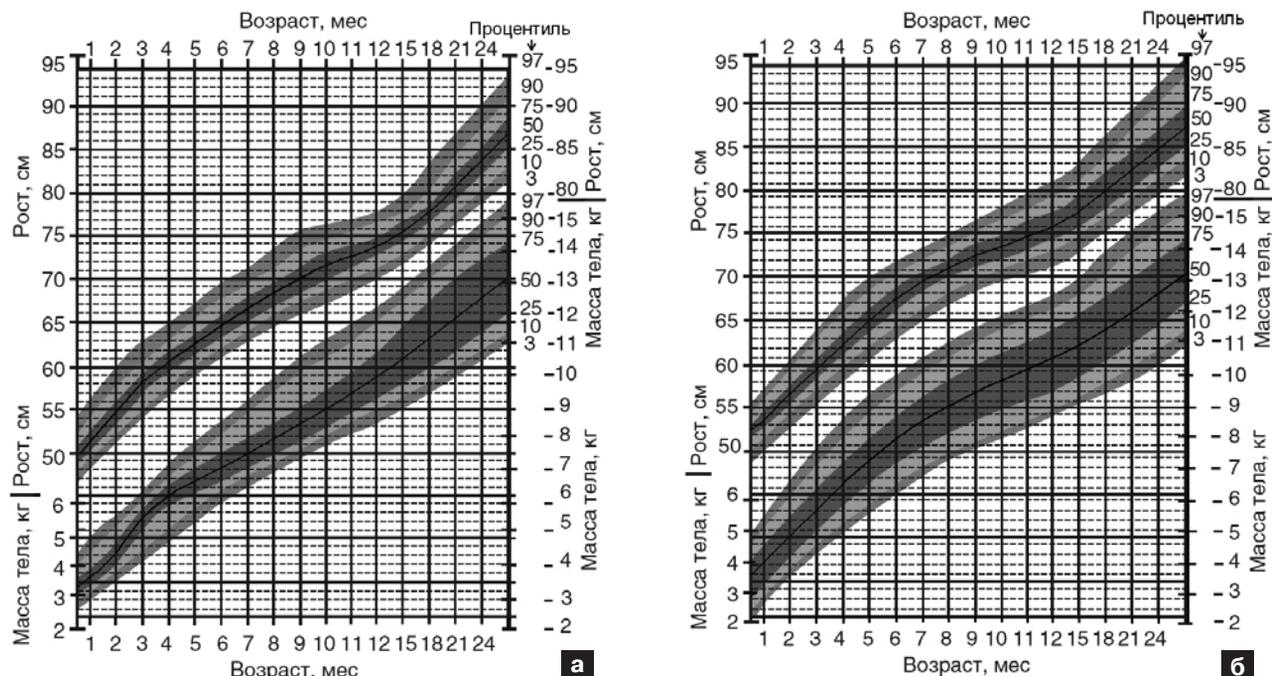


Рис. 1. Диаграммы роста и массы тела к возрасту девочек (а) и мальчиков (б) раннего возраста (согласно центильным таблицам А.В. Мазурина, И.М. Воронцова, 2009) [10, 26].

Fig. 1. Growth and body mass diagrams for the age of girls (a) and boys (b) of early age (according to the centrifugal tables of A.V. Mazurin, I.M. Vorontsov, 2009).

представленные в зеленом цвете, соответствуют средним величинам (25–75-й перцентиль), желтым цветом (75–90-й перцентиль) показаны умеренные, красным (90–97-й перцентиль) – выраженные отклонения массы тела.

Основной диаграммой является диаграмма массы тела в соответствии с ростом. Согласно классификации нарушений пищевого статуса ВОЗ [4], с помощью диаграммы массы к росту определяют наличие дефицита или избытка массы тела у ребенка 0–5 лет. По предложенным графикам можно констатировать дефицит/избыток массы тела легкой степени (10–25-й перцентиль / 75–90-й перцентиль), средней степени (3–10-й перцентиль / 90–97-й перцентиль) и тяжелой степени (менее 3-го перцентиля / более 97-го перцентиля) [10, 22] (рис. 2). Определение гармоничности физического развития проводится на основании результатов перцентильных оценок соответствия массы тела его росту. Развитие гармоничное – при отнесении параметров ребенка от 10 до 90-го перцентиля; дисгармоничное – от 3 до 10-го и от 90 до 97-го перцентиля (см. таблицу) [10, 22].

В детских лечебно-профилактических учреждениях проводятся излишние медицинские обследования, к примеру, ежемесячные измерения окружности грудной клетки и окружности головы до достижения ребенка 12 мес. По мнению ВОЗ, вполне достаточно таких измерений дважды – при рождении и в 8-недельном возрасте [28].

Примеры заключений физического развития детей раннего возраста согласно перцентильным диаграммам следующие:

1. Новорожденная девочка: длина тела 54 см, масса тела 4200 г. Заключение: рост высокий (90–97-й перцентиль), масса тела высокая, соответствует росту (90–97-й перцентиль), физическое развитие гармоничное (50-й перцентиль).
2. Мальчик 1 мес жизни: длина тела 56 см, масса тела 4000 г. Заключение: рост выше среднего (75–90-й перцентиль), масса тела средняя (50-й перцентиль), физическое развитие гармоничное (10–25-й перцентиль).
3. Девочка 3 мес жизни: длина тела 57 см, масса тела 3300 г. Заключение: рост средний (25–75-й перцентиль), масса тела очень низкая (ниже 3-го перцентиля), дефицит тяжелой степени, физическое развитие дисгармоничное (ниже 3-го перцентиля).
4. Мальчик 8 мес жизни: длина тела 71 см, масса тела 9000 г. Заключение: рост средний (25–75-й перцентиль), избыток массы тела легкой степени (75–90-й перцентиль), физическое развитие гармоничное (75–90-й перцентиль).
5. Девочка 18 мес жизни: длина тела 80 см, масса тела 11000 г. Заключение: рост выше среднего (75–90-й перцентиль), масса тела средняя (50-й перцентиль), физическое развитие гармоничное (25–75-й перцентиль).

Анализ физического развития с помощью перцентильных диаграмм имеет свои ограничения. Во вто-

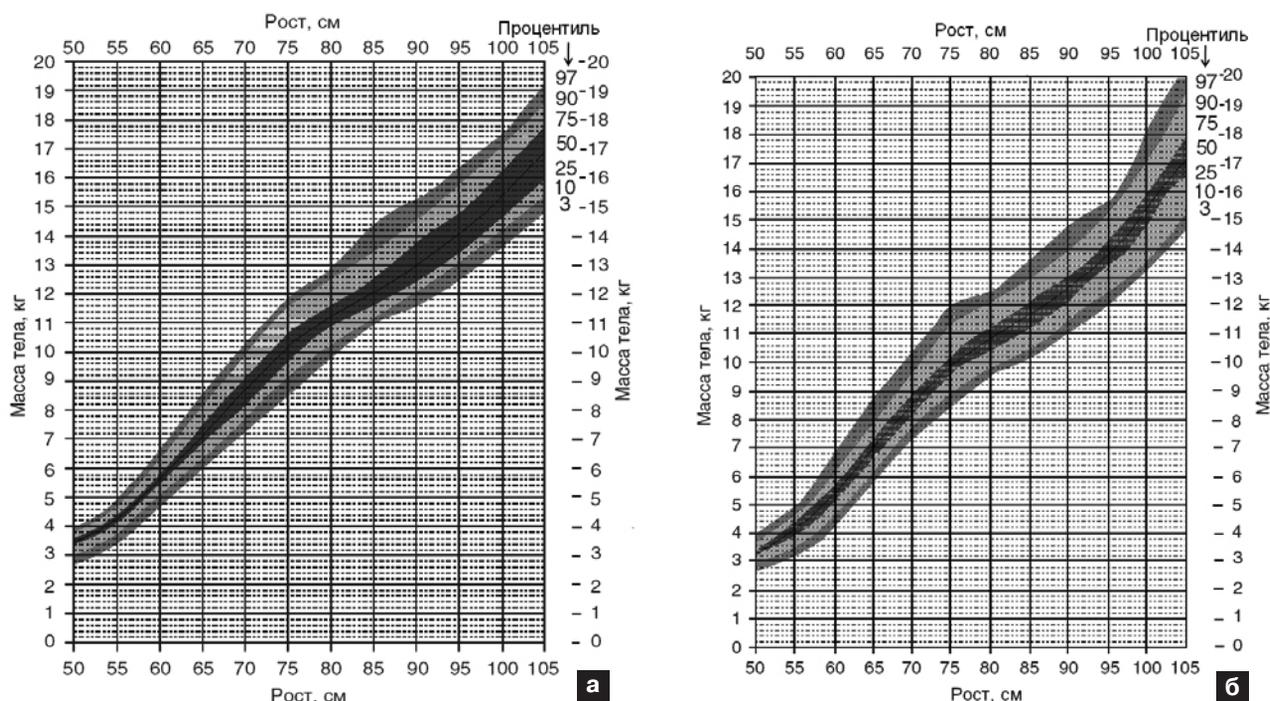


Рис. 2. Диаграммы массы тела к росту девочек (а) и мальчиков (б) раннего возраста (согласно центильным таблицам В.А. Доскина и соавт., 1997) [11, 27].

Fig. 2. The body mass diagrams for the growth of girls (a) and boys (b) of early age (according to the centile tables of V.A. Doskin et al., 1997) [11, 27].

Таблица. Оценка гармоничности физического развития детей по данным диаграмм соответствия массы тела росту
Table. Evaluation of the harmony of the physical development of children according to the diagrams of body weight to growth

Интервал	Трактовка показателя	Встречаемость у детей, %
Ниже 3-го перцентилья	Резко дисгармоничное развитие	3
3–10-й перцентиль	Дисгармоничное развитие	7
10–90-й перцентиль	Гармоничное развитие	80
90–97-й перцентиль	Дисгармоничное развитие	7
Выше 97-го перцентилья	Резко дисгармоничное развитие	3

ром примере имеется гармоничное развитие мальчика 1 мес жизни (10–25-й перцентиль), при нормальной массе тела (50-й перцентиль) и росте выше среднего (75–90-й перцентиль). Или в четвертом – имеется средний рост с избытком массы тела, но гармоничное развитие. Метод не позволяет оценить параметры детей, имеющих показатели ниже 3-го перцентилья, а значит, не в состоянии показать динамику их физического развития.

Шкала Z-значений предусматривает расчет числа стандартных отклонений – standard deviation score (SDS) или сигм. Исследуемые масса тела и рост к возрасту, масса к росту, индекс массы тела к возрасту и т.д. могут отличаться от медианы показателей на 1, 2 или 3 значения со знаками + или – [29]. Преимуществом данного метода перед процентильными кривыми является то, что он позволяет не только с точностью определять значения всех ан-

тропометрических показателей, находящихся ниже 3-го перцентилья, но и отслеживать динамику физического развития таких детей (что невозможно осуществить с использованием кривых, оценивающих только показатели, превышающие 3-й перцентиль). Метод также широко используют детские эндокринологи для оценки избыточной массы тела и ожирения [23–25]. Особое значение анализ Z-score имеет для оценки задержки внутриутробного развития у недоношенных детей, родившихся с низкой и экстремально низкой массой тела.

Оценка массы, длины тела, окружности головы, массоростового коэффициента в соответствии со сроком гестации недоношенных детей имеет свои особенности [30–33]. Развитие соответствует гестационному сроку при отнесении параметров ребенка от 10-го до 90-го перцентилья (рис. 3, 4). Задержка внутриутробного развития констатируется при стабильно

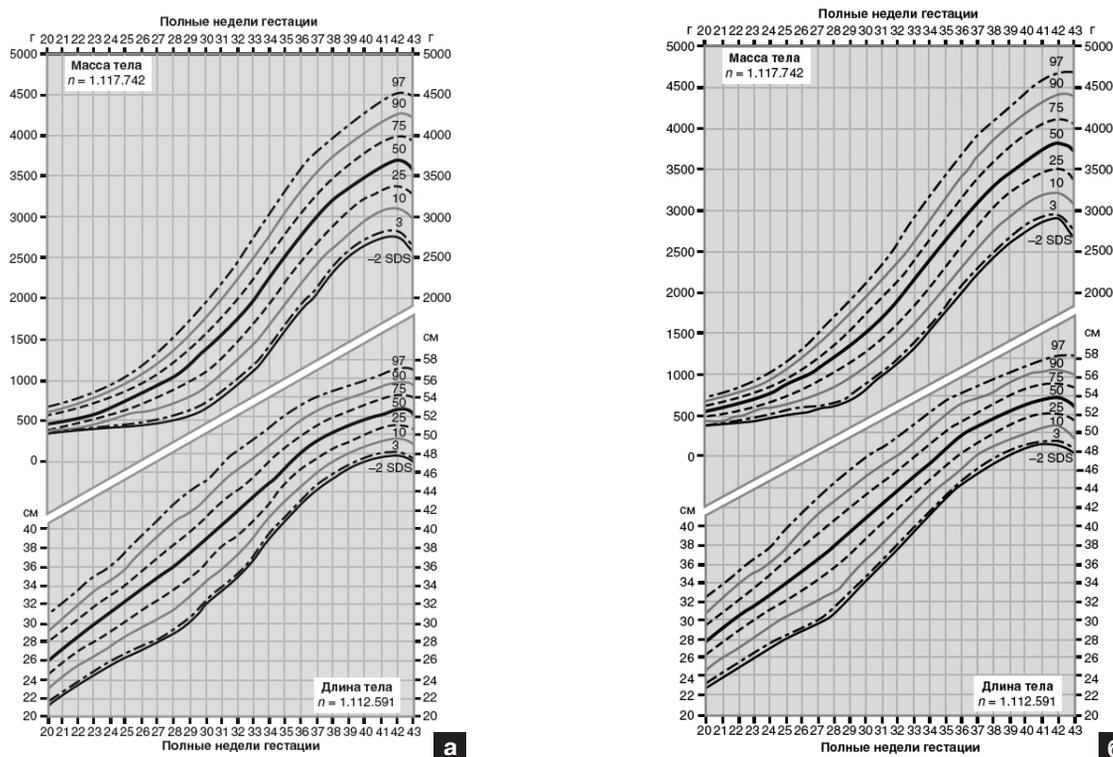


Рис. 3. Диаграмма длины тела, массы тела при рождении к сроку гестации недоношенных: а – девочек, б – мальчиков (согласно М. Voigt и соавт. [34]).

Fig. 3. Growth diagram, birth weight by gestation of prematurity: a – girls, b – boys (according to M. Voigt et al. [34]).

низких показателях при двух и более измерениях массы, длины тела, окружности головы, массоростового коэффициента ниже 3-го перцентиля [31, 33].

Измерение окружности головы в случае преждевременно рожденных детей имеет большую значимость, чем у доношенных новорожденных: доказана тесная корреляция исходов их физического и психомоторного развития. При приросте окружности головы более 0,9 см в неделю к 22 месяцам скорригированного возраста (разница между фактическим возрастом в неделях и недостающими до доношенного срока неделями гестации) наблюдается более благоприятный исход развития [30, 35, 36]; при задержке физического развития высока вероятность неврологической патологии [35–37].

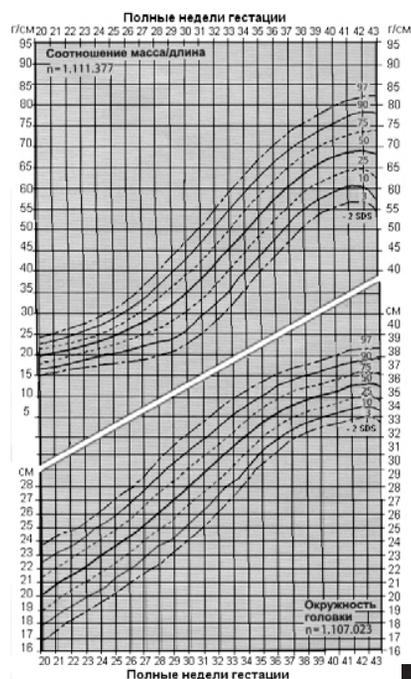
Массоростовой коэффициент у доношенных детей при рождении легко подсчитать: масса тела / длина тела; в норме он составляет 60–65 ед. Этот коэффициент можно использовать для оценки задержки внутриутробного развития: I степень – 59–55 ед.; II степень – 54–50 ед.; III степень – менее 50 ед. [10, 22, 29]. Для оценки зависимости данного показателя от гестационного возраста необходимы графики соотношения масса/длина тела к сроку гестации (см. рис. 4).

У недоношенного ребенка задержку внутриутробного развития устанавливают при малой массе и (или) длине тела менее – 2 SDS при рождении по отношению к его гестационному возрасту [18, 38, 39]. Такие дети могут иметь низкую массу при нормальной длине тела (small); низкую длину тела при нормальной массе (short); низкую массу и длину тела

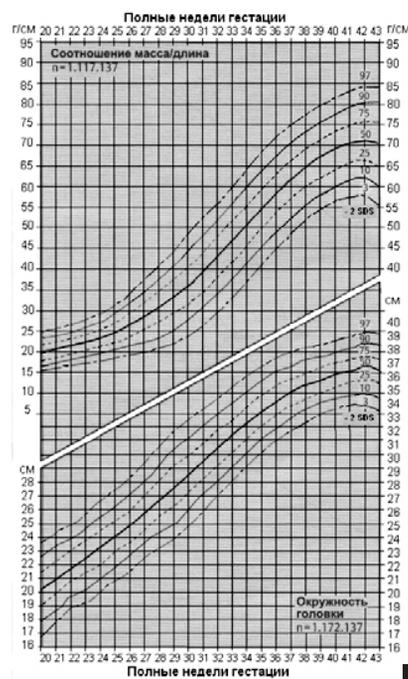
по отношению к его гестационному возрасту (small and short).

Приведем несколько примеров заключений по физическому развитию недоношенных детей:

1. Девочка родилась в 28 нед беременности: масса тела 1000 г, длина тела 36 см, окружность головы 24,5 см, массоростовой коэффициент 27 (показатели соответствуют примерно 50-му перцентилю). Заключение: физическое развитие среднее, соответствует гестационному возрасту.
2. Мальчик родился в срок беременности 32,5 нед: масса тела 1680 г, длина тела 42 см, окружность головы 30 см, массоростовой коэффициент 40 (показатели соответствуют 10–25-му перцентилем). Заключение: физическое развитие среднее среднее, соответствует гестационному возрасту.
3. Девочка родилась в срок беременности 35 нед: масса 1500 г (ниже 3-го перцентиля, 2 SDS), длина тела 45 см (3–10-й перцентиль), окружность головы 33 см (10–25-й перцентиль), массоростовой коэффициент 33 (ниже 3-го перцентиля). Заключение: физическое развитие не соответствует гестационному возрасту, задержка внутриутробного развития, низкая масса тела при нормальном росте (small).
4. Мальчик родился в срок беременности 37 нед: масса тела 2200 г, длина тела 47 см, окружность головы 32 см, массоростовой коэффициент 40 (ниже 3-го перцентиля, 2 SDS). Заключение: показатели физического развития не соответствуют гестационному возрасту, задержка внутриутробного развития, низкая масса и длина тела (small and short).



а



б

Рис. 4. Диаграмма соотношения масса тела/длина тела и окружности головки к сроку гестации недоношенных: а – девочек, б – мальчиков (согласно М. Voigt и соавт. [34]).

Fig. 3. The diagram of the ratio of mass / length of body and for the head circumference to the gestation period of preterm: а – girls, б – boys (according to M. Voigt et al. [34]).

Заключение

Современные перцентильные диаграммы для исследования физического развития недоношенных и доношенных новорожденных, детей любого возраста легко и удобно визуализируют полученные антропометрические параметры и рекомендуются экспертами ВОЗ. При отсутствии региональных процентильных кривых, возможности применять компьютерные программы ВОЗ по оценке физического развития можно рекомендовать врачу-педиатру и неонатологу использовать представленные наглядные графики, которые были выполнены автором на основании центиль-

ных таблиц выдающихся ученых А.М. Мазурина, И.М. Воронцова (2006), В.А. Доскина и соавт. (1997), составленных по показателям соматометрии российских детей раннего возраста.

Ввиду отсутствия региональных диаграмм в широком практическом применении следует использовать зарубежный опыт оценки физического развития недоношенных новорожденных с гестационным возрастом 20–43 нед. Данный метод в сочетании со шкалой Z-score дает объективную информацию о задержке внутриутробного развития, состоянии здоровья детей при проведении лечебно-профилактической и реабилитационной работы в неонатологических центрах, детских стационарах и поликлиниках.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Физическое развитие детей и подростков Российской Федерации. Сб. мат-лов (выпуск VI). Под ред. А.А. Баранова, В.Р. Кучмы. М: Изд-во ПедиатрЪ 2013; 192. [Physical development of children and adolescents of the Russian Federation. A.A. Baranov, V.R. Kuchma (eds). Moscow: Pediatr 2013; 192. (in Russ)]
2. Юрьев В.В., Симаходский А.С., Воронович Н.Н., Хомич М.М. Рост и развитие ребенка. Для студентов мед.вузов и врачей-педиатров. СПб: Питер 2007; 260. [Yuriev V.V., Simahodskiy A.S., Voronovich N.N., Khomich M.M. Growth and development of the child. For medical students and pediatricians. SPb: Piter 2007; 260. (in Russ)]
3. Баранов А.А., Кучма В.Р., Скоблина Н.А. Физическое развитие детей и подростков на рубеже десятилетий. М: НИЦЗД РАМН 2008; 216. [Baranov A.A., Kuchma V.R., Skoblina N.A. Physical development of children and adolescents at the turn of the decades. Moscow 2008; 216. (in Russ)]
4. De Onis M., Onyango A., Borghi E., Garza C., Yang H. WHO Multicentre Growth Reference Study Group. Comparison of the World Health Organization (WHO) Child Growth Standards and the National Center for Health Statistics/WHO international growth reference: implications for child health programmers. Public Health Nutr 2006; 9 (7): 942–947. DOI: 10.1017/phn20062005
5. WHO Child Growth Standards. Growth reference 0–60 months. 2006. <http://www.who.int/childgrowth/standards/ru>
6. WHO Child Growth Standards. Growth reference 5–19 years. 2007. http://www.who.int/growthref/who2007_bmi_for_age/en/index.html
7. Жданова О.А. Сравнительная характеристика показателей физического развития детей Воронежской области в 1997–1999 и 2011–2014 гг. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62 (1): 87–93. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-1-87-93 [Zhdanova O.A. Comparative characteristic of physical development of children in Voronezh region in 1997–1999 and 2011–2014. Ros vestn perinatol i pediatri 2017; 62 (1): 87–93. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-1-87-93 (in Russ)]
8. Руденко Н.Н., Мельникова И.Ю. Актуальность оценки физического развития детей. Практическая медицина 2009; 7: 31–34. [Rudenko N.N., Melnikova I.Yu. The relevance of estimation of physical development of children. Prakticheskaya meditsina 2009; 7: 31–34. (in Russ)]
9. Hermanussen M., Assmann C.A., Tutkuvieni J. Statistical agreement and cost–benefit: Comparison of methods for constructing growth reference charts. Ann Hum Biol 2009; 37 (1): 57–69. DOI: 10.3109/03014460903173379
10. Мазурин А.М., Воронцов И.М. Пропедевтика детских болезней. СПб: ИКФ «Фолиант» 2006; 928. [Mazurin A.M., Vorontsov I.M. Propedeutics of children's diseases. St. Petersburg: Foliant 2006; 928. (in Russ)]
11. Доскин В.А., Келлер Х., Мураенко Н.М., Тонкова-Ямпольская Р.В. Морфофункциональные константы детского организма. Справочник. М: «Медицина»1997; 288. [Doskin V.A., Keller H., Muraenko N.M., Tonkova-Yampolskaya R.V. Morphological and functional constants child's body. Reference. Moscow: Medicina 1997; 288. (in Russ)]
12. Дорожнова К.П. Роль социальных и биологических факторов в развитии ребенка. М: Медицина 1983; 159. [Dorozhnova K.P. The role of social and biological factors in child development. Moscow: Medicina 1983; 159. (in Russ)]
13. Баранов А.А., Кучма В.Р., Сухарева Л.М. Оценка здоровья детей и подростков при профилактических осмотрах. М: Династия 2004; 168. [Baranov A.A., Kuchma V.R., Sukhareva L.M. Health assessment of children and adolescents with preventive inspections. Moscow: Dynastiya 2004; 168. (in Russ)]
14. Кучма В.Р., Скоблина Н.А. Информативность оценки физического развития детей и подростков при популяционных исследованиях. Вопросы современной педиатрии 2008; 7 (1): 26–28. [Kuchma V.R., Skoblina N. The informative value of evaluation of physical development of children and under sprouts with population-based studies. Voprosy sovremennoy pediatrii 2008; 7 (1): 26–28. (in Russ)]
15. Вострикова Г.В., Ипполитова Л.И., Тимофеев Е.А., Забурунов И.С., Алексеенко Т.А., Черных С.В. Показатели физического развития недоношенных детей Воронежского региона. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62 (1): 94–98. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-1-94-98 [Vostrikova G.V., Ippolitova L.I., Timofeyenko E.A., Zaborunov I.S., Alekseenko T.A., Chernykh S.V. Indicators of physical development of premature children of the Voronezh region. Ros vestn perinatol i pediatri 2017; 62 (1): 94–98. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-1-94-98 (in Russ)]
16. Деметьева Г.М., Короткова Е.А. Дифференцированная оценка детей с низкой массой при рождении. Вopr ohr mat i detstva 1981; 2: 15–20. [Dementieva G.M., Korotkova E.A. Differential assessment of children with low weight at birth. Vopr ohr mater i detstva 1981; 2: 15–20. (in Russ)]
17. Fenton T.R., Fenton T.R., Kim J.H. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. BMC Pediatrics 2013; 13: 59. DOI: 10/1186/1471-2431-13-59
18. Рооз Р., Генцель-Боровичени О., Прокитте Г. Неонатология. Практические рекомендации. М: Медицинская литература 2011; 592. [Roos R., Genzel-Borovichene O.,

- Prokittle G. Neonatology. Practical recommendations. Moscow: Meditsinskaya literatura 2011; 592. (in Russ)]
19. *Шеплягина Л.А., Римарчук Г.В., Васечкина Л.И.* Физическое развитие детей в условиях экологического неблагополучия. Пособие для врачей. М, 2005; 28. [Shcheplyagina L.A., Rimarchuk G.V., Vasechkina L.I. Physical development of children in conditions of ecological trouble. Handbook for physicians. Moscow 2005; 28. (in Russ)]
 20. *Широкова В.И., Царегородцев А.Д., Кобринский Б.А., Воропаева Я.В.* Мониторинг диспансеризации детского населения: состояние и задачи по повышению его эффективности. Рос вестн перинатол и педиатр 2009; 54 (4): 4–10. [Shirokova V.I., Tsaregorodtsev A.D., Kobrinskiy B.A., Voropaeva Yu.V. Monitoring of prophylactic medical examination of children: status and challenges to improve its effectiveness. Ros vestn perinatol i pediatri 2009; 54 (4): 4–10. (in Russ)]
 21. *Баранов А.А., Кучма В.Р.* Методы исследования физического развития детей и подростков в популяционном мониторинге. М 1999; 226. [Baranov A.A., Kuchma V.R. Methods of research of physical development of children and adolescents in population monitoring. Moscow 1999; 226. (in Russ)]
 22. Пропедевтика детских болезней. Учебник. Под ред. Р.Р. Кильдияровой, В.И. Макаровой. ГЭОТАР-Медиа 2017; 520. [Propedeutics of children's diseases. Textbook. R.R. Kildiyarova, V.I. Makarova (eds). GEOTAR-Media 2017; 520. (in Russ)]
 23. Эпидемиология ожирения. <http://medbe.ru/materials/reabilitatsiya-i-profilaktika-ssz/epidemiologiya-ozhireniya>. [Epidemiology of obesity. (in Russ)]
 24. *Дедов И.И., Петеркова В.А.* Справочник детского эндокринолога. М: Литтерра 2012; 528. [Dedov I.I., Peterkova V.A. Handbook of child endocrinologist. Moscow: Litterra 2012; 528. (in Russ)]
 25. Рекомендации по диагностике, лечению и профилактике ожирения у детей и подростков. М: Практика 2015; 136. [Guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of obesity in children and adolescents. Moscow: Practice 2015; 136. (in Russ)]
 26. *Кильдиярова Р.Р.* Педиатру на каждый день. М: ГЭОТАР-Медиа 2017; 224. [Kildiyarova R.R. The pediatrician every day. Moscow: GEOTAR-Media 2017; 224. (in Russ)]
 27. *Кильдиярова Р.Р.* Педиатру на каждый день. М: ГЭОТАР-Медиа 2012; 192. [Kildiyarova R.R. The pediatrician every day. Moscow: GEOTAR-Media 2012; 192. (in Russ)]
 28. WHO Child Growth Standards (Head circumference-for-age, arm circumference-for-age, triceps skinfold-for-age and subscapular skinfold-for-age) Methods and development, 2007. http://www.who.int/childgrowth/standards/second_set/technical_report_2.pdf
 29. *Ямщикова Н.Л.* Модуль «Физическое развитие детей и подростков». М: ГЭОТАР-Медиа 2016. [Yamshchikova N.L. The module «Physical development of children and adolescents.» М: GEOTAR-Media 2016. (in Russ)]
 30. Детские болезни. Учебник. Под ред. Н.Н. Володиной, Ю.Г. Мухиной. М: Династия 2011; Т.1. Неонатология: 512. [Childhood diseases. Textbook. N. Volodin, Yu.G. Mukhina (eds). Moscow: Dynastya 2011; 1. Neonatology: 512. (in Russ)]
 31. *Алямовская Г.А., Кешишян Е.С., Сахарова Е.С.* Особенности физического развития недоношенных детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2015; 4: 11–18. [Alyamovskaya G.A., Keshishian E.S., Sakharova E.S. Features of physical development of preterm infants. Ros vestn perinatol i pediatri 2015; 4: 11–18. (in Russ)]
 32. *Иванова И.Е.* Физическое развитие недоношенных детей (лекция). Здравоохранение Чувашии 2014; 1 [Ivanova I.E. Physical development of premature infants (lecture). Zdravookhranenie Chuvashii 2014; 1 (in Russ)]
 33. *Casey P.H., Whiteside-Mansell L., Barret K.* Impact of prenatal and/or postnatal growth problems in low birth weight preterm infants. Pediatrics 2006; 118 (3): 1078–1086. DOI: 10.1542/peds.2006-0362
 34. *Voigt M., Fusch C., Olbertz D., Hartmann K., Rochow N., Renken C., Schneider K.T.M.* Analysis of the neonatal collective in the Federal Republic of Germany 12th report. Presentation of detailed percentiles for the body measurement of newborns. Geburtshilfe und Frauenheilkunde 2006; 66: 956–970. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2011.02443
 35. *Ehrenkants R.A., Dusick A.M., Vohr B.R., Wright L.L., Wrage L.A., Poole W.K.* Growth in newborns intensive care unit influences neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants. Pediatrics 2006; 117: 1253–1261. DOI: 10.1055/s-2008-1078836
 36. *Senterre T., Rigo J.* Reduction in postnatal cumulative nutritional deficit and improvement of growth in extremely preterm infants. Acta Paediatr 2011; 64–70. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2011.02443
 37. *Franz A.R., Pohlandt F., Bode H., Mihatsch W.A., Sander S., Kron M., Steinmacher J.* Intrauterine, early neonatal and postdischarge growth and neurodevelopmental outcome at 5,4 years in extremely preterm infants after intensive neonatal nutrition's support. Pediatrics 2009; 123: 101–109. DOI: 10.1542/peds.2008-1352
 38. *Embleton N., Wood C.L.* Growth, bone health, and later outcomes in infants born preterm. Pediatr (Rio J) 2014; 90 (6): 529–532. DOI: 10.1016/j.jpeds.2014.08.002
 39. *Летуфов Г.М., Прометной Д.В., Давыдова Н.А., Рамазанова Н.В.* Задержка внутриутробного развития плода (факторы риска, ближайшие и отдаленные последствия). Обзор литературы. Практика педиатра 2016; 2: 18–23. [Litiful G.M., Prometeu D.V., Davydova N.A. Ramazanova N.V. In. Intrauterine growth retardation of the fetus (risk factors, short-and long-term effects). A review of the literature. Praktika pediatria 2016; 2: 18–23. (in Russ)]

Поступила 15.08.17

Received on 2017.08.15

Конфликт интересов:

Автор данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой или какой-либо иной поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The author of this article confirmed the absence conflict of interests, financial or any other support which should be reported.

Опыт наблюдения острого и фульминантного миокардита у детей

Л.В. Брегель^{1,3}, В.М. Субботин¹, Ю.М. Белозеров², О.С. Ефремова³, Т.В. Толстикова¹,
А.Е. Матюнова³, И.М. Михалевиц¹

¹ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования», филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава РФ, Иркутск;

²ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва;

³ГБУЗ Иркутская областная детская клиническая больница, Иркутск, Россия

Experience in the observation of acute and fulminant myocarditis in children

L.V. Bregel^{1,3}, V.M. Subbotin¹, Yu.M. Belozеров², O.S. Efremova³, T.V. Tolstikova¹,
A.E. Matyunova³, I.M. Mikhalevich¹

¹ Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education;

² Yu.E. Veltischev Clinical Research Institute of Pediatrics. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow;

³ Irkutsk State Regional Children's Clinical Hospital, Russia

Проанализированы результаты наблюдения 17 пациентов в возрасте 2 мес – 16 лет с острым и фульминантным миокардитом. Для диагностики использовались клинические данные, лабораторные и инструментальные исследования. Острый миокардит был диагностирован у 14 детей, фульминантный – у 3. Терапия включала в первую очередь мероприятия по лечению сердечной недостаточности – диуретики (фуросемид, верошпирон, триампур), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента – (каптоприл), бета-блокаторы, препараты инотропной поддержки. Внутривенный человеческий иммуноглобулин вводился в дозе 1–2 г/кг на курс у 5 (29,4%) из 17 пациентов. При верификации возбудителя у отдельных больных проводилась направленная противовирусная терапия (ацикловир, ганцикловир, цимевен) в стандартном режиме. Иммуносупрессивная терапия (преднизолон, далагил) назначалась у 2 больных. Нестероидные противовоспалительные препараты (ибупрофен, диклофенак) получали 13 детей с острым миокардитом длительностью более 2 нед в период до 2016 г. У гемодинамически нестабильных пациентов нестероидные противовоспалительные препараты не назначались, независимо от временного периода наблюдения.

У 16 (94,4%) из 17 пациентов на фоне лечения произошел отчетливый регресс признаков миокардита – явления острой сердечной недостаточности и кардиогенного шока были купированы, симптомы хронической застойной сердечной недостаточности постепенно регрессировали. Умер 1 (5,6%) ребенок с фульминантным миокардитом. Спустя 6 мес – 3 года в катанезе наблюдались 14 детей. Диаметр левого желудочка нормализовался у 10 (71,4%) из 14 детей, у 2 (14,3%) – сформировалась постмиокардитическая дилатационная кардиомиопатия.

Ключевые слова: дети, миокардит острый и фульминантный, лечение, исход, прогноз.

Для цитирования: Брегель Л.В., Субботин В.М., Белозеров Ю.М., Ефремова О.С., Толстикова Т.В., Матюнова А.Е., Михалевиц И.М. Опыт наблюдения острого и фульминантного миокардита у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62:(6): 69–76. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-6-69-76

The results of observation of 17 patients aged 2 months to 16 years with acute and fulminant myocarditis (FM) were analyzed. Patients were observed in the period 2013-2016. Diagnostics used clinical data, laboratory and instrumental studies. Of 17 patients, acute myocarditis was diagnosed in 14 children, fulminant in 3. Therapy included, first of all, measures for the treatment of heart failure – diuretics (furosemide, verospiron, triampur), angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors (captopril), beta-blockers, digoxin inotropic agents. Intravenous human immunoglobulin was administered at a dose of 1-2 g/kg/course in 5 of 17 (29.4%) patients. When the pathogen was verified, specific antiviral therapy (acyclovir, ganciclovir, cymevene) was administered in a standard mode. Immunosuppressive therapy (prednisolone, delagil) was prescribed for two of them. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (ibuprofen, diclofenac) was obtained in children with acute myocarditis duration of over 2 weeks (13 children) prior to 2016. Nonsteroidal antiinflammatory drugs were not administered to hemodynamically unstable patients, regardless of the time period of observation. Overall, 16 out of 17 (94.4%) patients recovered with apparent regression of signs of myocarditis on the background of treatment – the symptoms of acute heart failure and cardiogenic shock were treated, and then manifestations of chronic congestive heart failure gradually decreased. 1 (5,6%) child with fulminant myocarditis died. After 6 months to 3 years, 14 children were observed. Follow-up within 6 months to 3 years showed that the diameter of the left ventricle normalized in 10 out of 14 (71.4%). Two out of 14 children (14.3%) formed postmyocardial dilated cardiomyopathy.

Key words: children, myocarditis acute and fulminant, treatment, outcome, prognosis.

For citation: Bregel L.V., Subbotin V.M., Belozеров Yu.M., Efremova O.S., Tolstikova T.V., Matyunova A.E., Mikhalevich I.M. Experience in the observation of acute and fulminant myocarditis in children. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2017; 62:(6): 69–76 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-6-69-76

Острый миокардит является серьезным и потенциально фатальным заболеванием, однако заболеваемость и распространенность до настоящего времени не уточнены [1]. Хотя до 40% больных с острым миокардитом выздоравливают спонтанно, у остальных наступает переход в хроническое течение вследствие аномального иммунного ответа с сохранением дилатации левого желудочка и сердечной недостаточности либо имеет место фатальный исход [2–4]. Среди этиологических факторов миокардита преобладают инфекционные агенты, обычно вирусы.

Диагностика основана в первую очередь на клинических симптомах, которые включают интолерантность к нагрузке, одышку, боли в грудной клетке либо в животе, аритмии, иногда внезапную сердечную смерть. При аускультации характерно ослабление I тона, появление III и IV тонов ритма галопа [5]. К лабораторным индикаторам острого миокардита относится повышение уровня специфичной для миокарда креатинкиназы, обладающее, впрочем, не очень высокой чувствительностью – 53% [6], а также уровня тропонина T и тропонина I [7]. На электрокардиограмме (ЭКГ) регистрируются нарушения реполяризации в виде уплощения либо инверсии T-зубца, депрессии или элевации сегмента ST, депрессия сегмента PR, патологические зубцы Q (инфарктоподобная ЭКГ) [5]. Одним из ведущих методов диагностики является эхокардиография, которая может выявить гипокинезию стенок, перикардиальный выпот, утолщение стенок левого желудочка, увеличение левого желудочка, снижение сократимости миокарда. Кроме того, у отдельных пациентов встречается регургитация на митральном либо трикуспидальном клапане ввиду повреждения сосочковых мышц или значительной дилатации полости желудочков.

© Коллектив авторов, 2017

Адрес для корреспонденции: Брегель Людмила Владимировна – д.м.н., проф., зав. кафедрой педиатрии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования, зав. детским кардиологическим центром Иркутской областной детской клинической больницы, ORCID 0000-0002-7668-1282

Субботин Владимир Михайлович – к.м.н., асс. кафедры педиатрии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования, ORCID 0000-0001-9133-648X

Толстикова Татьяна Вячеславовна – к.м.н., доц., асс. кафедры неотложной педиатрии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования

Михалевич Исая Моисеевич – к.м.н., доцент, зав. кафедрой информатики Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования

664079 Иркутск, Юбилейный микрорайон, д. 100, к. 4

Белозеров Юрий Михайлович – д.м.н., проф., гл.н.сотр. отдела детской кардиологии и аритмологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева
125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Ефремова Олеся Станиславовна – врач отделения кардиологии Иркутской областной детской клинической больницы

Матюнова Алла Егоровна – к.м.н., врач отделения кардиологии Иркутской областной детской клинической больницы

664022 Иркутск, б-р Гагарина, д. 4

При магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца обнаруживаются локусы воспаления, отека или фиброза, проводится оценка морфометрии, определяется наличие выпота. Однако результаты как T1-, так и T2-изображения при миокардите пока еще требуют дальнейшей оценки чувствительности и специфичности, поскольку в противоположность более ранним сообщениям появились данные об отсутствии тесной корреляции между результатами МРТ и эндомикардиальной биопсии [8]. Эндомикардиальная биопсия на сегодня считается единственным достоверным маркером для дифференциальной диагностики миокардита и невоспалительной кардиомиопатии, а также для этиологической верификации при миокардите, причем доля ложноотрицательных результатов снизилась в последние годы ввиду расширения процедуры (образцы из правого и левого желудочков) [1, 2, 8]. Однако применение эндомикардиальной биопсии у детей, особенно в возрасте до одного года при остром миокардите проблематично ввиду того, что частота осложнений достигает 31,2% [9] и в России это исследование осуществляют единичные центры.

Для лечения острого миокардита до сих пор не предложено специфической терапии. В первую очередь применяются методы лечения сердечной недостаточности (медикаментозные препараты, искусственные устройства механической поддержки насосной функции сердца), этиотропные агенты (при верификации возбудителя), иммуносупрессоры (если исключена инфекционная этиология), в некоторых ситуациях – внутривенный человеческий иммуноглобулин [1, 5, 10]. Первичные данные о лечении острого миокардита внутривенным иммуноглобулином показывали, что применение высокодозного внутривенного иммуноглобулина ассоциируется с улучшением сократимости миокарда левого желудочка и тенденцией к повышению выживаемости в течение первого года заболевания [10]. В более поздних исследованиях, включая рандомизированные испытания, проведено сравнение лечения данным препаратом и стероидами. При этом установлено, что внутривенный иммуноглобулин не является эффективным в долговременном прогнозе [11]. Несмотря на обнадеживающие результаты иммуносупрессивной либо противовирусной терапии в специфических клинических ситуациях, согласно последним данным, требуется продолжение больших рандомизированных исследований для оценки этих видов лечения по строгим клиническим показаниям [12].

Нестероидные противовоспалительные препараты до 2016 г. в нашей стране рекомендовались при остром миокардите с 3–4-й недели от начала заболевания [13], поскольку их раннее применение на 1–2-й неделе болезни, по экспериментальным данным, может оказать отрицательное действие [14]. Согласно клиническим рекомендациям Союза педиатров РФ от 2016 г. по ди-

агностике и лечению миокардита у детей, в настоящее время нестероидные противовоспалительные препараты не входят в протокол лечения [15].

Характеристика детей и методы исследования

Проанализированы результаты наблюдения 17 пациентов (8 мальчиков, 9 девочек) с острым и фульминантным миокардитом. Из них 16 пациентов находились на лечении в кардиологическом отделении детской областной клинической больницы (г. Иркутск); один ребенок обратился амбулаторно в детскую городскую больницу и затем лечился в инфекционной детской больнице; его документы впоследствии подверглись экспертной оценке на уровне Иркутской области и федеральной клиники НИКИ педиатрии им. Ю.Е. Вельгитцева. Пациенты наблюдались в период 2013–2016 гг. Возраст больных варьировал от 2 мес до 16 лет (средний возраст $3,39 \pm 1,03$ года), в том числе пациентов до 1 года было 4 (23,5%), от 1 года до 5 лет – 9 (50%) и старше 5 лет – 4 (22,2%).

Для диагностики использовались клинические данные, лабораторные и инструментальные исследования. Лабораторные методы включали общий гематологический анализ, биохимический анализ крови с определением в том числе содержания креатинкиназы, лактатдегидрогеназы, С-реактивного белка. Все пациенты обследованы на наличие иммуноглобулинов классов G и M (IgG и IgM) к цитомегаловирусу, вирусу Эпштейна–Барр, вирусу простого герпеса 6-го типа. При обнаружении IgM либо низкоавидных IgG, методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) дополнительно определялся титр этого возбудителя в крови, а для цитомегаловируса – также в слюне и моче.

Инструментальные исследования включали стандартную ЭКГ в 12 отведениях и холтеровское мониторирование ЭКГ, рентгенограмму грудной клетки, двухмерную эхокардиографию с определением стандартных эхометрических показателей и их оценкой по центильным значениям. Сократимость миокарда левого желудочка оценивалась по фракции изгнания (ФВ) методом Тейхольца либо Симпсона и фракции укорочения миокарда левого желудочка (ФУ).

Терапия пациентов включала в первую очередь мероприятия по лечению сердечной недостаточности – постельный либо полупостельный режим, диуретики (фуросемид, верошпирон, триампур), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) – каптоен, бета-блокаторы (анаприлин, атенолол), препараты инотропной поддержки (при острой сердечной недостаточности – инфузия допамина, добутамина, адреналина, при хронической сердечной недостаточности – дигоксин). Внутривенный человеческий иммуноглобулин вводился в дозе 1–2 г/кг на курс у 5 (29,4%) из 17 пациентов. При верификации возбудителя у отдельных больных проводилась направленная противовирусная терапия (ацикловир, ганцикловир, цимевен) в стандартном режиме. Иммуносупрессивная терапия (преднизолон, делагил) назначалась двум пациентам. Нестероидные противовоспалительные препараты (ибупрофен, диклофенак) получали дети с острым миокардитом длительностью более 2 нед (13 детей) в период до 2016 г. У гемодинамически нестабильных пациентов нестероидные противовоспалительные препараты не назначались, независимо от временно-го периода наблюдения.

Результаты

В общей группе из 17 больных острый миокардит был диагностирован у 14 детей, фульминантный – у 3. При поступлении пациентов в стационар доминировали следующие жалобы: одышка – у 13 (76,5%) из 17, интолерантность к нагрузке, выраженная слабость – у 12 (70,6%), частое сердцебиение либо брадикардия – у 9 (52,9%), акроцианоз – у 4 (27,8%), вновь возникшая резкая потливость – у 5 (29,4%). Реже встречались такие симптомы, как лихорадка, абдоминальная боль, тошнота и рвота, диарея, боль в грудной клетке (табл. 1). Лихорадка была кратковременной (в течение 1–3 дней) и отмечена только у пациентов с фульминантным миокардитом.

Симптомы застойной сердечной недостаточности были одними из самых типичных при поступлении в клинику – у 16 (94,1%), из них у половины (47%)

Таблица 1. Общие симптомы при поступлении (n=17)

Table 1. Common symptoms at admission (n=17)

Симптом	Количество детей, абс. (%)
Лихорадка (1–3 дня)	4 (23,5)
Тошнота/рвота	2 (11,8)
Абдоминальная боль	2 (11,8)
Диарея	1 (5,9)
Кашель	3 (17,6)
Предшествующие гастроинтестинальные симптомы	3 (17,6)
Предшествующие респираторные симптомы	11 (64,7)
Боли в грудной клетке	1 (5,9)

поступивших была застойная сердечная недостаточность 3–4-го функционального класса по NYHA. Еще 3 (17,6%) ребенка поступили с явлениями острой сердечной недостаточности либо кардиогенного шока. При физикальном осмотре и инструментальных исследованиях кардиомегалия выявлена у 12 (70,6%) пациентов, аускультация обнаружила приглушение I либо обоих сердечных тонов у 16 (94,1%), ритм галоп у 6 (35,3%), ритм эмбриокардии у 5 (29,4%).

На ЭКГ неспецифические *ST-T*-изменения в виде сглаженного либо отрицательного зубца *T* в I, II и левых грудных отведениях обнаружены у 12 (70,6%) из 17 больных; признаки гипертрофии левого желудочка – у 10 (58,8%), из них у 4 (23,5%) в сопровождении признаков гипертрофии правого желудочка и/или левого предсердия. Снижение вольтажа зубцов основного комплекса *QRS* обнаружено у 4 (23,5%).

Нарушения сердечного ритма встречались часто – у 15 (88,2%) и в первую очередь синусовая тахикардия – у 6 (33,3%) и синусовая брадикардия – у 3 (17,6%) детей. Кроме того, документированы также другие разнообразные аритмии – экстрасистолия из атриовентрикулярного узла – у 1 (5,9%), желудочковая экстрасистолия – у 1 (5,9%), постоянно-возвратная атриовентрикулярная тахикардия – у 1 (5,9%), частая одиночная и групповая наджелудочковая экстрасистолия с пароксизмами трепетания предсердий – у 1 (5,9%). Гемодинамически значимые (жизнеугрожающие) аритмии были документированы у 3 (17,6%) пациентов, включая: 1) пароксизмы трепетания предсердий в сочетании с атриовентрикулярной блокадой 2-й степени, с последующим исчезновением трепетания предсердий и формированием атриовентрикулярной блокады 3-й степени, потребовавшей позже имплантации постоянного электрокардиостимулятора; 2) перемежающуюся атриовентрикулярную блокаду 2–3-й степени, которая купировалась, но затем присоединилась политопная экстрасистолия; 3) постоянно-возвратную наджелудочковую тахикардию в сочетании с частой одиночной и групповой наджелудочковой экстрасистолией и приступами трепетания предсердий. При эхокар-

диографии основными изменениями были дилатация левого желудочка, снижение фракции изгнания левого желудочка, у части пациентов – перикардиальный выпот, регургитация на митральном клапане 2–3-й степени, утолщение стенок левого желудочка, утолщение листков перикарда, регургитация на аортальном клапане 1-й степени, дилатация левого предсердия (табл. 2).

В стандартных гематологических анализах у половины (у 8 из 17) пациентов встречались сдвиги, свидетельствующие о воспалении, у остальных 9 (52,9%) анализы были нормальными. Лейкоцитоз отмечался у 5 (29,4%) из 17 детей. Среднее количество лейкоцитов было нормальным – $9,6 \pm 1,25 \cdot 10^9/\text{л}$ (крайние значения у пациентов составляли от $3,78$ до $19,7 \cdot 10^9/\text{л}$). Сдвиг лейкоцитарной формулы влево наблюдался редко – только у 2 (11,7%) детей (оба ребенка с фульминантным миокардитом). Среднее количество тромбоцитов не отличалось от нормы – $330,17 \pm 19,32 \cdot 10^9/\text{л}$ ($200\text{--}471 \cdot 10^9/\text{л}$), как и показатель СОЭ – $6,76 \pm 2,3$ мм/ч, ($2\text{--}40$ мм/ч), причем увеличение СОЭ отмечено только у 1 пациента с острым миокардитом (предположительно на фоне парвовирусной инфекции). Уровень С-реактивного белка не был увеличен ни у одного больного – $0,71 \pm 0,17$ мг/мл ($0,017\text{--}2,99$ мг/мл). Средний уровень лактатдегидрогеназы превышал норму почти в 2 раза – $418,25 \pm 109,18$ Е/л ($207\text{--}2021$ Е/л), уровень креатинфосфаткиназы был повышен незначительно – $85,24 \pm 14,2$ Е/л ($25\text{--}245$ Е/л).

У всех больных проводилось этиологическая верификация миокардита на основании определения антител к вирусам и генома вирусов герпетического семейства в крови. Свидетельства наличия патогена по наличию специфических IgM и/или низкоавидных IgG и результатам ПЦР обнаружены у 7 (41,2%) пациентов, в том числе антитела к цитомегаловирусу у 5, к вирусу Эпштейна–Барр – у 1, к вирусу простого герпеса 6-го типа – у 1.

Медикаментозная терапия была направлена в первую очередь на лечение сердечной недостаточности: диуретики получали 16 (94,4%) из 17 пациентов, вну-

Таблица 2. Эхокардиографические показатели ($n=17$)

Table 2. Echocardiographic parameters ($n=17$)

Показатель	Количество детей, абс. (%)
Дилатация левого желудочка > 97-го центиля	12 (70,6)
Снижение фракции выброса левого желудочка < 54%	11 (64,7)
Регургитация на митральном клапане 2–3-й степени	5 (29,4)
Перикардиальный выпот	5 (29,4)
Утолщение стенок левого желудочка	2 (11,8)
Утолщение листков перикарда	4 (22,2)
Регургитация на аортальном клапане 1-й степени	2 (11,1)
Дилатация левого предсердия	6 (33,3)

тривенную инфузию препаратов острой инотропной поддержки миокарда (допамин, добутамин, адреналин, норадреналин) – 4 (22,2%), внутривенную инфузию нитратов – 1 (5,9%), искусственную вентиляцию легких – 3 (17,6%), ингибиторы АПФ – 5 (27,8%), бета-блокаторы – 4 (22,2%), дигоксин – 3 (17,65%).

Внутривенный иммуноглобулин получали 5 (29,4%) из 17 пациентов в курсовой дозе 1–1,5 г/кг. Среди них эффект (клиническое улучшение) отмечался у 2, отсутствие эффекта (нет улучшения/ухудшение) – у 1, неясный эффект – у 2.

Стероиды (преднизолон 1 мг/кг в сут) были назначены только одному ребенку, без заметного эффекта. Еще одна пациентка получала делагил, которой был назначен через 6 месяцев от начала заболевания, с отчетливым эффектом – после включения препарата в терапию произошло значительное улучшение по клиническим показателям, ЭКГ и ЭхоКГ.

Направленная этиотропная терапия применена у 4 (23,5%) пациентов – при обнаружении лабораторных маркеров активной цитомегаловирусной инфекции и вируса простого герпеса 6-го типа (цимевен, ганцикловир, ацикловир), с эффектом по клинико-инструментальным данным. В 2 случаях цитомегаловирусной инфекции потенциальные риски назначения ганцикловира были признаны превышающими риск осложнений миокардита.

Нестероидные противовоспалительные препараты (диклофенак/ибупрофен энтерально) получали 13 (76,5%) пациентов. Ни у одного из них не отмечено ухудшения на фоне этого лечения.

Хирургическое лечение аритмий проводилось у 2 детей: у одного – имплантация электрокардиостимулятора, еще у одного – электроимпульсная терапия. Антиаритмические препараты (кордарон, бета-блокаторы, изоптин) получали 3 ребенка.

Особенности фульминантного миокардита

С фульминантным миокардитом наблюдались 3 пациента (1 мальчик и 2 девочки) в возрасте от 7 мес (1 ребенок) до 11 лет. В дебюте заболевания симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта (рвота, боли в животе) встречались у 2 из 3 пациентов, еще у одного ребенка наблюдались недавние проявления острой респираторной инфекции. Лихорадка продолжительностью от 1 до 3 дней была отмечена у всех 3 пациентов. Симптомы тяжелой застойной сердечной недостаточности наблюдались на догоспитальном этапе у 2 больных. До поступления в стационар у них длительность симптоматики составила 2–3 дня, с нарастанием сердечной недостаточности и переходом ее в кардиогенный шок; интенсивная терапия была начата на этапе: скорая помощь – районная/городская больница по месту жительства. После этого дети были срочно доставлены в отделение реанимации областной детской клинической больницы. При поступлении у них наблюдалась выраженная

кардиомегалия, тахикардия, глухость сердечных тонов; при эхокардиографии определялось резкое нарушение сократительной способности миокарда (гипокинезия стенок левого желудочка, снижение ФВ левого желудочка до 29 и 33%, ФУ миокарда левого желудочка до 13 и 15,3%), митральная регургитация 2–3-й степени у одного ребенка. Тяжелое нарушение сердечного ритма зафиксировано у обеих пациенток (постоянно-возвратная гемодинамически значимая наджелудочковая тахикардия, в одном случае – в сочетании с эпизодами трепетания предсердий и политопной экстрасистолией). В анализе крови обращал внимание лейкоцитоз от 16 до 19,7·10⁹ л, при нормальном уровне СОЭ и С-реактивного белка у всех троих. Уровень лактатдегидрогеназы был повышен у 2 из 3 пациентов до 528 и 2012 Е/л.

В отделении реанимации дети получали искусственную вентиляцию легких, оксигенотерапию, внутривенную инфузию препаратов острой инотропной поддержки (допамин, добутрекс, адреналин, норадреналин), инфузию лазикса, в одном случае – нитроглицерина, электроимпульсную терапию, антиаритмические препараты. Ни один ребенок с фульминантным миокардитом не получал нестероидные противовоспалительные средства. Кардиогенный шок, с явлениями которого поступили 2 ребенка из 3, был купирован. При дальнейшем лечении (диуретики, капотен, бета-блокаторы, дигоксин, кордарон) кардиомегалия постепенно исчезла, восстановилось нормальное значение ФВ левого желудочка, гемодинамически нестабильная наджелудочковая тахикардия в одном случае была высокорезистентна к проводившейся антиаритмической терапии (АТФ, бета-блокаторы, кордарон, электроимпульсная терапия) и затем потребовала длительного медикаментозного режима.

Еще один ребенок (мальчик 9 лет) из трех обратился первично в детскую городскую больницу с жалобами на кашель, анорексию, тошноту, рвоту и боли в животе. В связи с абдоминальным синдромом был осмотрен хирургом, данных, свидетельствующих об остром хирургическом заболевании, не выявлено, направлен в детскую инфекционную больницу с диагнозом острой кишечной инфекции. Получал стандартную дезинтоксикационную терапию и антибиотиков, явлений эксикоза не наблюдалось и активная регидратация не проводилась. На ЭКГ был умеренно снижен вольтаж основных зубцов и зубца Т. Одышки, отеков и гепатомегалии не наблюдали. Через 2 дня с момента госпитализации произошла внезапная остановка сердца, после реанимационных мероприятий находился в отделении интенсивной терапии с явлениями кардиогенного шока, получал внутривенную инфузию добутамина, адреналина, лазикса, искусственную вентиляцию легких, затем вновь произошла внезапная остановка сердца, после которой восстановить сердечную деятельность не удалось.

При аутопсии обнаружена умеренная кардиомегалия, очень дряблый пестрый миокард, гистологически диффузная моноцитарная инфильтрация, множественные очаги некоронарогенных некрозов, отек стромы миокарда.

Таким образом, среди детей с фульминантным миокардитом умер один мальчик, а две девочки выжили, причем у одной из них (возраст 14 лет) через 3 года произошло полное восстановление эхометрических и функциональных показателей деятельности сердца на фоне приема препаратов для лечения сердечной недостаточности (фуросемид, верошпирон, атенолол, капотен) и приема делагила. У второй девочки (возраст на момент заболевания 7 мес) спустя 2,5 года сохраняется дилатация левого желудочка >97-го центиля и регургитация на митральном клапане 2-й степени при нормальных показателях сократимости миокарда (ФВ левого желудочка 63%, ФУ миокарда левого желудочка 33%), но отмечается сложное нарушение ритма (атриовентрикулярная диссоциация, эпизоды трепетания предсердий, редкая политопная полиморфная наджелудочковая экстрасистолия); ребенок продолжает прием триампура, капотена и кордарона.

Исходы и резидуальные проблемы

Среди 17 детей с острым/фульминантным миокардитом выжили 16 (94,1%). Результаты наблюдения по данным катамнеза продолжительностью от 6 мес до 3 лет представлены в табл. 3.

Резкая дилатация левого желудочка (>97-го центиля) при поступлении отмечалась у 12 пациентов; в динамике размеры левого желудочка нормализовались через 6 мес – 3 года у 10 из них, а у двух дилатация сохранилась. При поступлении у детей среднее значение ФВ левого желудочка составляло $55,79 \pm 16,38\%$ (16–72%), в динамике на последнем визите в сроке от 6 мес до 3 лет этот показатель значительно возрос до $65,72 \pm 5,8\%$ (58,2–79%, критерий Манна–Уитни, U-критерий – 0,039). Одновременно отмечена статистически значимая положительная динамика по показателю ФУ левого желудочка, которая при поступлении составляла в среднем $29,49 \pm 9,2\%$, в динамике – $35,19 \pm 3,77\%$ (критерий Манна–Уитни, U-критерий – 0,0438). Полное восстановление показателей сократимости произошло у большинства детей, резидуальная сердечная недостаточность 2-го

Таблица 3. Исходы наблюдения (n=14)

Table 3. The outcomes of observations (n=14)

Данные катамнеза	Количество детей, абс (%)
Резидуальная регургитация на митральном клапане \geq 2-й степени	2 (11,76)
Резидуальная сердечная недостаточность 2-го ФК через \geq 1 год от начала наблюдения	3 (21,4)
Восстановление функции сердца через \geq 1 год от начала наблюдения	11 (78,6)
Аритмии (АВБ 3-й степени, предсердные тахикардии, CCCУ)	3 (21,4)

Примечание. ФК – функциональный класс, АВБ – атриовентрикулярная блокада, CCCУ – синдром слабости синусового узла.

функционального класса сохранялась у небольшой части пациентов на фоне постмиокардитической дилатационной кардиомиопатии (см. табл. 3).

Жизнеугрожающие тахикардии были купированы на фоне лечения миокардита и назначения антиаритмических препаратов, однако в катамнезе доля больных с серьезными аритмиями возросла (см. табл. 3) в связи с тем, что общее число больных стало меньше – один умер, два не явились на осмотры в динамике. Серьезные резидуальные аритмии сохранились у 3 детей: у одного пациента – полная атриовентрикулярная блокада, имплантирован электрокардиостимулятор; одна пациентка получает кордарон по поводу постоянно-возвратной наджелудочковой тахикардии с эпизодами трепетания предсердий; у одного пациента сформировался синдром слабости синусового узла, пока не требующий хирургического лечения.

Обсуждение

Миокардит является одной из наиболее частых и потенциально фатальных причин сердечной недостаточности у детей, не имеющих предшествующих структурных аномалий сердца. Выполнение эндомиокардиальной биопсии при остром/фульминантном миокардите сопровождается осложнениями с частотой до 15,5%, а у младенцев – до 31,2% даже в крупных европейских кардиологических центрах [9], и эта процедура недоступна для большинства региональных детских госпиталей. По этим причинам диагностика миокардита проводилась нами неинвазивными методами. В структуре клинических симптомов у наблюдавшихся детей с острым/фульминантным миокардитом ведущими были проявления сердечной недостаточности, в том числе острой и кардиогенного шока – у 17,6%. Такие неспецифические признаки, как лихорадка, тошнота и рвота, абдоминальные боли, наблюдались редко, но в основном при фульминантном течении миокардита, что заставляет отнести их к прогностически грозным факторам.

При эхокардиографии обнаружены типичные изменения – дилатация левого желудочка (у 70,6%) и снижение сократимости миокарда левого желудочка (у 64,7%). Кроме того, у 1/3 пациентов зафиксирована дилатация левого предсердия, регургитация на митральном клапане 2–3-й степени, перикардальный выпот, реже наблюдалось утолщение стенок левого желудочка, утолщение листков перикарда.

Сложные, гемодинамические нестабильные аритмии встречались у 17,6% больных, в том числе в 2 случаях наблюдалось сочетание тахикардий с атрио-вентрикулярной блокадой 2–3-й степени: у одного ребенка в начале заболевания зафиксирована полная атрио-вентрикулярная блокада, которая через 4 дня на фоне лечения исчезла, но присоединилась поли-топная экстрасистолия; у второго — она присоединилась спустя 2 нед после исчезновения эпизодов трепетания предсердий и потребовала имплантации электрокардиостимулятора.

Внезапная сердечная смерть произошла у одного пациента с фульминантным миокардитом.

Хотя среди гематологических показателей нет специфических маркеров миокардита, у пациентов в половине случаев был повышен уровень лактатдегидрогеназы, причем наиболее резко (почти в 10 раз по отношению к референтным значениям) у девочки с фульминантным миокардитом. Лейкоцитоз и сдвиг лейкоцитарной формулы влево были зафиксированы только при фульминантном течении заболевания, при этом данных о бактериальной инфекции не выявлено, что позволяет считать причиной этих изменений реакцию иммунной системы на распространенные участки некрозов в миокарде вследствие бурно текущего воспаления.

Основой лечения миокардита была терапия сердечной недостаточности, при острой сердечной недостаточности и кардиогенном шоке применялись инотропные препараты быстрого действия, искусственная вентиляция легких, фуросемид внутривенно, нитраты; при хронической сердечной недостаточности — диуретики, ингибиторы АПФ, бета-блокаторы, дигоксин. Внутривенный иммуноглобулин получали 29,4% детей, иммуносупрессоры (преднизолон далагил) — 11,8%, этиотропные противовирусные препараты — 17,6% (цимевен, ацикловир).

Перечисленные методы соответствовали современным принципам лечения миокардита у детей в странах Европы [1, 5, 14], в Японии [10] и США, а также российским клиническими рекомендациями по диагностике и лечению миокардита у детей под ред. академика А.А. Баранова, размещенным на сайте Союза педиатров России в 2016 г. [15]

Кроме того, до 2016 г. применялись нестероидные противовоспалительные препараты у 76,5% пациентов с 3–4-й недели заболевания, в соответствии с рекомендациями российского руководства по детской кардиологии от 2014 г. [16]. При фульминантном миокардите они не назначались. Ни у одного из детей, получавших нестероидные противовоспалительные препараты, ухудшения в состоянии не отмечено. В большинстве случаев на фоне лечения произошел отчетливый регресс признаков миокардита и при наблюдении в катамнезе значительно возросли средние показатели сократимости левого

желудочка. Постмиокардитическая дилатационная кардиомиопатия сформировалась у 14,3% наблюдавшихся в катамнезе детей, что согласуется с результатами наблюдений R. English и соавт. — у 10% [12]. Резидуальная сердечная недостаточность 2-го функционального класса сохранялась через 6 мес — 3 года от дебюта болезни у 21,4%, что мало отличается от данных T. Saji и соавт. — у 15,1% [10]. Спустя 6 мес — 3 года серьезные аритмии сохранились у 1/5 части пациентов, они продолжили получать антиаритмические препараты и один ребенок — постоянную электрокардиостимуляцию. По данным T. Saji и соавт. [10], доля детей с серьезными аритмиями после перенесенного острого/фульминантного миокардита составила 20,8%.

Летальность составила 5,9% (1 пациент с фульминантным миокардитом, с клиническими проявлениями в виде многократной рвоты и абдоминального синдрома и внезапной сердечной смертью на 3-и сутки заболевания). Такой тип клинической симптоматики характерен именно для фатального течения миокардита [17].

Результаты лечения наших пациентов полностью сопоставимы с данными наблюдений и исходов миокардита у детей в мире — по результатам анализа данных 35 академических детских госпиталей в Европе D. Klugman и соавт. [13] сообщают о выживаемости 92% больных. По данным аналогичного национального исследования миокардита у детей в Японии [10], выжили 79,9%, в нашем исследовании — 94,4%.

Заключение

Выживаемость при остром/фульминантном миокардите составила 94,4%; летальный исход произошел у одного ребенка с фульминантным миокардитом и внезапной сердечной смертью.

Через год и более от начала заболевания у 78,6% выживших пациентов наблюдалось восстановление функциональной способности миокарда, ухудшения не отличалось, вторичная дилатационная кардиомиопатия сформировалась у 14,3%, серьезные аритмии сохранялись у 1/5 пациентов.

Острый/фульминантный миокардит у детей чаще встречался в возрастной группе от 1 года до 5 лет, отношение мальчики/девочки составило 0,9. Такие симптомы, как тошнота, рвота, абдоминальные боли, кратковременная лихорадка, лейкоцитоз характерны для фульминантного течения миокардита, который имеет наиболее серьезный прогноз.

Фульминантный миокардит ассоциируется либо с резким снижением сократимости миокарда левого желудочка, синдромом малого сердечного выброса, злокачественными аритмиями и кардиогенным шоком, либо протекает под маской гастроинтестинальных расстройств без явных симптомов застойной сердечной недостаточности и приводит к внезапной сердечной смерти.

Прием нестероидных противовоспалительных препаратов у детей с острым миокардитом после 2-й недели заболевания сопровождался высоким уровнем выживаемости пациентов и значимой положительной

динамикой клинических и эхокардиографических показателей при отсутствии негативных эффектов, что указывает на необходимость проведения рандомизированных исследований в этом направлении.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. *Schultheiss H.P., Kuhl U., Cooper L.T.* The management of myocarditis. *European Heart J* 2011; 32: 2616–2625. DOI: 10.1093/eurheartj/ehrl165. Epub 2011 Jun 23.
2. *Dec G.W.Jr., Palacios I.F., Fallon J.T., Aretz H.T., Mills J., Lee D.C. et al.* Active myocarditis in the spectrum of acute dilated cardiomyopathies: Clinical features, histologic correlates, and clinical outcome. *N Engl J Med* 1985; 312: 885–890.
3. *Miyagawa M., Yokoyama R., Nishiyama Y., Oqimoto A., Hiqaki J., Mochizuki T.* Positron emission tomography-computed tomography for imaging of inflammatory cardiovascular diseases. *Circ J* 2014; 78: 1302–1310.
4. *Kawai S., Shimada T.* Inflammation in takotsubo cardiomyopathy? Inquiry from “Guidelines for diagnosis and treatment of myocarditis. (JCS 2009)”. *J Cardiol* 2014; 63: 247–249. DOI: 10.1016/j.jjcc.2013.11.002.
5. *Hufnagel G., Pankuweit S., Richter A., Schönian U., Maisch B.* The European Study of Epidemiology and Treatment of Cardiac Inflammatory Diseases (ESETCID): first epidemiological results. *Herz* 2000; 25 (3): 279–285.
6. *Lauer B., Niederau C., Kühl U., Schannwell M., Pauschinger M., Strauer BE, Schultheiss H.P.* Cardiac troponin T in patients with clinically suspected myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30 (5): 1354–1359.
7. *Smith S.C., Ladenson J.H., Mason J.W., Jaffe A.S.* Elevations of cardiac troponin I associated with myocarditis. Experimental and clinical correlates. *Circulation* 1997; 95: 163–168.
8. *Yilmaz A., Kindermann I., Kindermann M., Mahfoud F., Ukena C., Athanasiadis A., Schieber M. et al.* Comparative evaluation of left and right ventricular endomyocardial differences in complication rate and diagnostic performance. *Circulation* 2010; 122: 900–909. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.924167.
9. *Brighenti M., Donti A., Giulia Gagliardi M., Maschietto N., Marini D., Lombardi M., Vairo U. et al.* Endomyocardial biopsy safety and clinical yield in pediatric myocarditis: An Italian perspective. *Catheter Cardiovasc Interv* 2016; 87 (4): 762–767. DOI: 10.1002/ccd.26319.
10. *Saji T., Matsuura H., Hasegawa K., Nishikawa T., Yamamoto E., Ohki H. et al.* Comparison of the Clinical Presentation, Treatment, and Outcome of Fulminant and Acute Myocarditis in Children. *Circulation J* 2012; 76: 1222–1228.
11. *Drucker N.A., Colan S.D., Lewis A.B., Beiser A.S., Wesel D.L., Takahashi M. et al.* Gamma-globulin treatment of acute myocarditis in the pediatric population. *Circulation* 1994; 89: 252–257.
12. *English R.F., Janosky J.E., Etedgui J.A., Webber S.A.* Outcomes for children with acute myocarditis. *Cardiol Young* 2004; 14: 488–493.
13. *Klugman D., Berger J.T., Sable C.A., He J., Khandelwal S.G., Slonim A.D.* Pediatric patients hospitalized with myocarditis: a multi-institutional analysis. *Pediatr Cardiol* 2009; 31: 222–228. DOI: 10.1007/s00246-009-9589-9.
14. *Rezkalla S., Khatib G., Khatib R.* Coxsackievirus B3 murine myocarditis: deleterious effects of nonsteroidal anti-inflammatory agents. *J Lab Clin Med* 1986; 107 (4): 393–395.
15. *Баранов А.А.* Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с миокардитом. Утверждены Союзом педиатров России. М 2016; 44. [Baranov AA. Myocarditis in children. Clinical recommendations. Approved by the Union of Pediatricians of Russia. Moscow 2016; 44. (in Russ)]
16. Кардиология детского возраста. Под ред. А.Д. Царегородцева, Ю.М. Белозерова, Л.В. Брегель. М: ГЭОТАР-Медиа 2014; 784. [Cardiology of childhood. A.D. Tsaregorodtsev, Yu.M. Belozerov, L.V. Bregel (eds). Moscow: GEOTAR-Media 2014; 784. (in Russ)]
17. *Kyto V., Saukko P., Lignitz E., Schwesinger G., Henn V., Saraste A., Volpio-Pulkki L.M.* Diagnosis and presentation of fatal myocarditis. *Hum Pathol* 2005; 36 (9): 1003–1007.

Поступила 29.08.17

Received on 2017.08.29

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой или какой-либо иной поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the absence conflict of interests, financial or any other support which should be reported.

Клинический случай изолированной гипоплазии верхушки левого желудочка в РСО–Алании

Т.Б. Касохов^{1,2}, С.В. Туриева¹, А.М. Бигаева³, Л.С. Туаева³

¹ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия», Владикавказ;

²Институт биомедицинских исследований Владикавказского научного центра РАН, Владикавказ;

³ГБУЗ Республиканская детская клиническая больница Минздрава РСО–Алания, Владикавказ, Россия

Clinical case of an isolated left ventricular apical hypoplasia in RSO–Alania

T.B. Kasokhov^{1,2}, S.V. Turieva¹, A. M. Bigaeva³, L.S. Tuaveva³

¹North Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz;

²Institute of Biomedical Research, Vladikavkaz Research Center, Russian Academy of Sciences, Vladikavkaz;

³Republican Children's Clinical Hospital, Ministry of Health of the Republic of North Ossetia–Alania, Vladikavkaz, Russia

Гипоплазия левого желудочка характеризуется недоразвитием и функциональной слабостью левого желудочка. Порок встречается с частотой от 0,5 до 7,5% от числа всех врожденных пороков сердца. У новорожденных детей эта аномалия служит самой частой причиной смерти. Изолированная гипоплазия верхушки левого желудочка является крайне редким врожденным пороком сердца, который имеет характерные магнитно-резонансные и эхокардиографические признаки. Сложность диагностики заключается в бессимптомном клиническом течении, поэтому своевременная диагностика и терапия могут отсрочить возможные осложнения и улучшить качество жизни этих пациентов.

Ключевые слова: дети, врожденные пороки сердца, гипоплазия, левый желудочек, эхокардиография, магнитно-резонансная томография.

Для цитирования: Касохов Т.Б., Туриева С.В., Бигаева А.М., Туаева Л.С. Клинический случай изолированной гипоплазии верхушки левого желудочка в РСО–Алании. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62:(6): 77–80. DOI: 10.21508/1027–4065–2017–62–6–77–80

Hypoplasia of the left ventricle is characterized by underdevelopment and functional weakness of the left ventricle. Defect occurs with a frequency of from 0.5 to 7.5% of all congenital heart defects. In newborns, this anomaly is the most frequent death cause. Isolated left ventricular apical hypoplasia is extremely rare, recently recognized congenital heart defect, which has characteristic magnetic resonance and echocardiographic symptoms. Complexity of the diagnostics is an asymptomatic clinical current, so timely diagnostics and therapy can help to delay possible complications and improve the quality of the life of these patients.

Key words: children, congenital heart defect, hypoplasia, left ventricle, echocardiography, magnetic resonance imaging.

For citation: Kasokhov T.B., Turieva S.V., Bigaeva A.M., Tuaveva L.S. Clinical Case of an Isolated Left Ventricular apical Hypoplasia in RSO–Alania. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2017; 62:(6): 77–80 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2017–62–6–77–80

Гипоплазия левого желудочка (синдром Раухфуса–Киселя) относится к редким врожденным порокам сердца и характеризуется недоразвитием и функциональной слабостью левого желудочка. Порок встречается с частотой от 0,5 до 7,5% от числа всех врожденных пороков сердца [1]. У новорожденных детей эта аномалия является самой частой причиной смерти. Анатомические дефекты заключаются в недоразвитии левого желудочка и левого

предсердия в сочетании со стенозом или атрезией устья митрального или аортального отверстия и гипоплазией восходящей аорты. К сопутствующим нарушениям относятся эндокардиальный фиброэластоз и дефекты межпредсердной и межжелудочковой перегородки [2].

При этом пороке полость левого желудочка уменьшена в размерах, левый желудочек практически не функционирует, и кровоток в сосудах малого и большого кругов кровообращения обеспечивается за счет работы правого желудочка [3]. Кровь, притекающая к левому предсердию через дефект межпредсердной перегородки или расширенное овальное отверстие, поступает из левых отделов сердца в правые, в которых смешивается с венозной кровью сосудов большого круга кровообращения. При целой межжелудочковой перегородке кровь из правого желудочка целиком поступает в легочные артерии, а системная циркуляция обеспечивается за счет открытого артериального протока. При сочетании с дефектом межжелудочковой перегородки кровь из правого желудочка поступает как в легочную артерию, так и в маленький левый желудочек

© Коллектив авторов, 2017

Адрес для корреспонденции: Касохов Тимофей Борисович – д.м.н., проф., зав. кафедрой детских болезней №3 Северо-Осетинской государственной медицинской академии, зав. отделом лаборатории детской патологии Института биомедицинских исследований Владикавказского научного центра РАН

Туриева Светлана Владиславовна – к.м.н., асс. кафедры детских болезней №3 Северо-Осетинской государственной медицинской академии, ФГБОУ ВО Северо-Осетинская государственная медицинская академия, Владикавказ

362000 РСО–Алания, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, д. 40

Бигаева Алла Майлутовна – зав. отделением функциональной диагностики Республиканской детской клинической больницы

Туаева Лаура Сардионовна – врач-кардиолог кардиологического отделения Республиканской детской клинической больницы

362003 РСО–Алания, г. Владикавказ, ул. Барбашова 33

РОССИЙСКИЙ ВЕСТНИК ПЕРИНАТОЛОГИИ И ПЕДИАТРИИ, 2017; 62:(6)

ROSSIYSKIY VESTNIK PERINATOLOGII I PEDIATRII, 2017; 62:(6)

и далее в аорту. Нарушения гемодинамики связаны с неадекватным кровообращением в системе большого круга кровообращения, гипертензией в системе легочных вен.

Виды и формы синдрома недоразвития левого желудочка сердца

Сегодня существует классификация синдрома недоразвития левого желудочка по двум морфологическим видам данной патологии (см. рисунок).

Первый вид включает недоразвитие левого сердечного желудочка в сочетании с атрезией устья аорты, при этом также наблюдается атрезия митрального клапана. В результате размер левого желудочка сильно изменен, и он представляет собой щелевидное отверстие, объем желудочка менее 1 мл. Данный вариант синдрома наиболее тяжелый.

Второй вид представляет собой менее тяжелое состояние, выражающееся в гипоплазии левого желудочка, которая развивается на фоне стеноза сердечной аорты, при этом объем желудочка гораздо больший – 1,5–4,5 мл. Второй вариант синдрома считается наиболее распространенным.

Причины возникновения

До настоящего времени истинные причины возникновения рассматриваемого порока сердца до конца не выявлены. Предполагается возможность аутосомно-рецессивного, аутосомно-доминантного и полигенного типов наследования. Наиболее вероятной является теория мультифакториальной этиологии порока [4, 5].

Симптомы

Порок имеет катастрофически тяжелое течение с первых дней жизни. Недостаточность кровообращения чаще проявляется со 2-х суток после рождения, протекает по тотальному типу и в течение нескольких дней приводит к гибели ребенка. Проявления данной патологии во многом сходны с симптомами респираторного дистресс-синдрома либо кардиогенного шока:

- слабость дыхания;
- выраженное побледнение кожных покровов;
- сердечная недостаточность;
- в легких наблюдаются хрипы;
- у новорожденных сероватый оттенок кожи;
- конечности больного становятся холодными;
- цианоз кожи при рождении незначителен, однако со времени на коже появляются узелки;
- гипертермия может наблюдаться в нижней части туловища.

После рождения постепенно увеличивается в размерах печень ребенка, хрипы в легких прослушиваются все четче, возникают периферические отеки. При внезапном закрытии артериального протока наступает быстрая гибель ребенка [6].

Диагностика

Пороки сердечной системы могут быть обнаружены уже во внутриутробном периоде [7]. Это позволяет подготовиться к проведению необходимых лечебных мероприятий и облегчает течение болезни после рождения. Чтобы диагностировать синдром гипоплазии левых и правых отделов сердца проводится ряд исследований, результаты которых подтверждаются с помощью двухмерной эхокардиографии [8, 9]. Катетеризация сердца назначается для уточнения особенностей анатомического строения отделов сердца перед выполнением хирургического вмешательства. Рентгенография грудной клетки позволяет обнаружить изменения легочного рисунка и степень кардиомегалии. При наличии гипоплазии правого желудочка необходимо проведение дифференцированного исследования, которое позволит выявить поражение сердца и более точно установить диагноз.

Хирургическое и медикаментозное лечение синдрома гипоплазии левых отделов сердца

Назначаемая новорожденным терапия направлена на предупреждение закрытия артериального протока и попытку его открытия. Для этих целей применяется инфузия простагландина E. Вводятся инотропные препараты и различные виды диуретиков.

Прогноз при этом пороке очень плохой. Продолжительность жизни составляет от нескольких дней до 3 мес. Около 80% новорожденных умирают

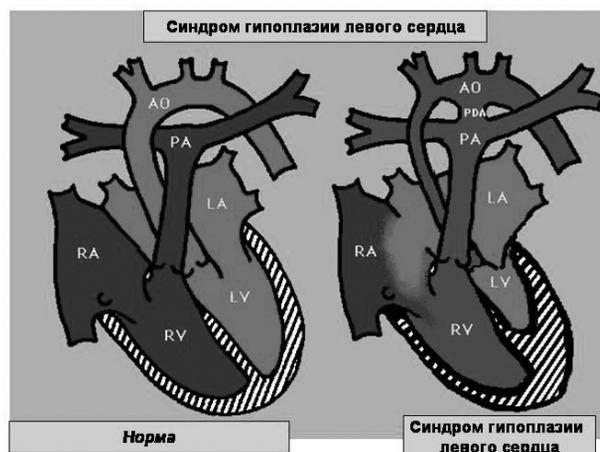


Рисунок. Схематическое сравнительное соотношение магистральных сосудов в норме и при гипоплазии левых отделов сердца. (Данные с сайта Cardio-Life.ru 2013-2017, использование информации разрешено)

RA (Right Atrium) – правое предсердие, RV (Right Ventricle) – правый желудочек, LA (Left Atrium) – левое предсердие, LV (Left Ventricle) – левый желудочек, PA (Pulmonary Artery) – легочной ствол, AO (Aorta) – аорта, PDA (Patent Ductus Arteriosus) – открытый артериальный проток.

Figure. Schematic comparative ratio of trunk vessels in normal and hypoplastic left heart.

на первой неделе жизни. Причиной смерти являются прогрессирующая сердечная недостаточность, присоединение пневмонии.

Наиболее результативный метод лечения – хирургическое вмешательство. Хирургическая коррекция возможна в виде паллиативных операций, летальность после которых крайне высокая (60–75%). Схема осуществления операции следующая:

- первый этап включает в себя проведение операции Норвуда, которая выполняется в течение первых 2 нед жизни. Она необходима для уменьшения степени нагруженности на артерию сердца и улучшение обеспечения кровью аорты;
- на втором этапе через 3 мес после рождения ребенка осуществляется операция гемии-Фонтена;
- третий этап включает коррекцию сердечного порока – операция Фонтена – примерно через год с момента рождения ребенка.

Выживаемость больных служит показателем успешности лечения. Поскольку трансплантация сердца является наиболее результативным методом лечения, а поиск доноров очень сложен, многие пациенты погибают, не дождавшись своей очереди. Первый месяц жизни характеризуется гибелью 90% новорожденных с данной патологией, однако после проведения первого этапа коррекции выживаемость увеличивается до 75%.

Представляем уникальный клинический случай.

Пациентка Д. поступила на обследование в кардиологическое отделение РДКБ Минздрава РСО–Алания. В возрасте 15 лет при прохождении плановой диспансеризации впервые были выявлены изменения на ЭКГ. Для уточнения диагноза поступила в наше отделение. После обследования (ЭКГ, эхоКГ, рентгенографии органов средостения) был поставлен диагноз: дефект межжелудочковой перегородки; гипоплазия левого желудочка? Митральная недостаточность 1-й степени. Трикуспидальная регургитация 1-й степени. Недостаточность кровообращения I стадии.

Для уточнения диагноза ребенок был направлен в Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева. Во время проведения магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца на серии томограмм выявлено, что верхушка сердца представлена правым желудочком, левый желудочек закруглен, уменьшен в размере по длинной оси, межжелудочковая перегородка в базальных отделах деформирует полость правого желудочка, отмечается аномальное крепление передней сосочковой мышцы (к межжелудочковой перегородке на уровне нижней трети). Также обращала внимание инвагинация эпикардального жира в области верхушки левого желудочка. Верхушка правого желудочка смещена влево, закруглена, расширена с повышением трабекулярности. Камеры сердца: правое предсердие 33x38мм, левое предсердие 33x50 мм. Левый желудочек расши-

рен. Фракция выброса левого желудочка 49%, правого желудочка – 47 %. Результаты МРТ соответствовали описанной в литературе «**изолированной гипоплазии верхушки левого желудочка**», являющейся недавно признанным крайне редким врожденным пороком сердца [1]. Таким образом, был поставлен диагноз: изолированная гипоплазия верхушки левого желудочка. Недостаточность кровообращения IIА стадии.

Данные объективного обследования. Ребенок от первой беременности, протекавшей без особенностей, роды в срок. Масса тела при рождении 3200 г. На момент обследования возраст больной 15 лет 11 мес, рост 166 см, масса 53 кг. Физическое развитие выше среднего (75-й перцентиль), удовлетворительного питания, осанка нарушена. Определяется асимметрия надплечий и лопаток. Ось позвоночника искривлена влево. Треугольники талии асимметричны. Кожные покровы бледно-розовой окраски, чистые. Развитие подкожной клетчатки удовлетворительное. Отеков нет. Периферические лимфоузлы не пальпируются. Аускультативно над легкими везикулярное дыхание, хрипов нет. Частота дыхания 19 в минуту. Тоны сердца средней громкости, систолический шум над всей сердечной областью. Частота сердечных сокращений (ЧСС) 70 в минуту, ритм не нарушен. Артериальное давление на левой руке 100/65 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный, печень выступает из-под края реберной дуги на 1,0 см. Селезенка не пальпируется. Нервно-психическое развитие соответствует возрасту. Стул, диурез без особенностей.

Клинические анализы крови и мочи, биохимический анализ крови без отклонений от нормы. На ЭКГ – синусовый ритм, 70 ударов в минуту, вертикальное положение электрической оси сердца; признаки гипертрофии левого желудочка; S-тип кардиограммы; регистрируется дельта-волна на восходящем колене зубца R при PQ 120 мс (норма), что свидетельствует о прохождении импульсов по пучку Махайма.

При эхокардиографическом исследовании – левый желудочек «шаровидной» формы, значительно увеличен. Левое предсердие умеренно увеличено. Данных о расщеплении митрального клапана нет. Передняя створка крепится к межжелудочковой перегородке в средней трети. Створки тонкие. Степень регургитации 1,5. Аортальный клапан: трехстворчатый, створки тонкие, градиент давления 7 мм рт. ст. Правое предсердие без особенностей. Трикуспидальный клапан: створки тонкие, степень регургитации 1. Легочный клапан не изменен, давление в легочной артерии 17 мм рт. ст. Признаки утолщения эндокарда межжелудочковой перегородки в нижней трети. Межжелудочковая перегородка выбухает вправо. Межпредсердная перегородка интактна. Снижение глобальной сократимости. Фракция выброса 54%.

Холтеровское мониторирование проводилось в стационарных условиях. За время мониторирования регистрировался синусовый ритм (100%) со средней

ЧСС 72 в минуту, максимальной ЧСС 150 в минуту (во время физической активности), минимальной ЧСС 45 в минуту (в ночное время). Регистрировались эпизоды синусовой аритмии. Нарушений ритма и проводимости не выявлено. Существенных отклонений сегмента *ST* не отмечено.

На рентгенограмме грудной клетки инфильтративных и очаговых теней не обнаружено. Отмечается усиление прикорневого рисунка. Корни легких расширены, уплотнены, тяжисты. Границы сердца смещены влево (из-за грудного сколиоза). Верхушка сердца приподнята. Синусы свободны.

Данной пациентке показано динамическое наблюдение, включая ЭКГ, эхоКГ, холтеровское мониторирование с оценкой гемодинамических параметров,

консультация кардиохирурга для определения необходимости оперативной коррекции порока.

Заключение

Таким образом, для своевременного выявления трудно диагностируемых пороков сердца с минимальной клинической симптоматикой необходимо обследование всех детей первого года жизни. Эхокардиографическое исследование и МРТ сердца являются решающими методами диагностики.

Бессимптомное клиническое течение описанной в статье крайне редкой врожденной патологии сердца требует постоянного наблюдения пациента для предотвращения развития сердечной недостаточности.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Подзолков В.П., Плахова В.В., Александрова С.А., Тюкина Н.С., Шляпко М.А. Изолированная гипоплазия верхушки левого желудочка – редкая врожденная патология сердца. *Детские болезни сердца и сосудов*. 2016; 2: 117–120. [Podzolkov P.V., Plakhova V.V., Aleksandrova S.A., Tuchina N.S., Slappo M.A. Isolated hypoplasia of the apex of the left ventricle is a rare congenital abnormality of the heart. *Childhood diseases of the heart and blood vessels*. 2016; 2: 117 – 120. (in Russ)]
2. Чазов Е.А. Руководство по кардиологии. М: Медицина 1982; 624. [Chazov E.A. *Manual of Cardiology*. Moscow: Medicina 1982; 624. (in Russ)]
3. Митина И.Н., Бондарев Ю.И. Неинвазивная ультразвуковая диагностика врожденных пороков сердца. М: Издательский дом Видар 2004; 294. [Mitina I.N., Bondarev Yu.I. *Noninvasive ultrasound diagnosis of congenital heart disease*. Moscow: Vidar Publishing House 2004; 294. (in Russ)]
4. Детская кардиология. Под ред. Дж. Хоффмана. М: Практика 2006; 543. [Pediatric Cardiology. J. Hoffman (ed.) Moscow: Practica 2006; 543. (in Russ)]
5. Кардиология и ревматология детского возраста. Под ред. Г.А. Самсыгиной, М.Ю. Щербаковой. М: ИД МЕДПРАКТИКА-М 2004; 744. [Cardiology and Rheumatology in childhood. G.A. Samsygina, M.Yu. Shcherbakova (eds). Moscow: MEDPRAKTIKA-M 2004; 744. (in Russ)]
6. Braunwald E. Heart disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine. Philadelphia: WB Saunders, 1988; 383–425.
7. Фейгенбаум Х. Эхокардиография. Пер. с англ. Под ред. В.В. Митькова. М: Видар 1999; 512. [Feigenbaum H. *Echocardiography*. Trans. from English. V.V. Mitkov (ed.). Moscow: Vidar 1999; 512. (in Russ)]
8. Шиллер Н., Осипов М.А. Клиническая эхокардиография. М: Медицина 1993; 344. [Shiller N., Osipov M.A. *Clinical Echocardiography*. Moscow: Medicina 1993; 344. (in Russ)]
9. Feigenbaum H. Cardiac ultrasound. London Churchill Livingstone, Longman Group UK Limited, 1993; 3–7.

Поступила 06.06.17

Received on 2017.06.06

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой или какой-либо иной поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the absence conflict of interests, financial or any other support which should be reported.

Гемобластозы у детей: трудности диагностики

М.Ю. Рыков^{1,2}, Г.Л. Менткевич¹

¹Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, Москва;

²Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава РФ, Москва, Россия

Hemoblastosis in children: difficulties in diagnosis

M.Yu. Rykov^{1,2}, G.L. Mentkevich¹

¹N.N. Blokhin Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Гемобластозы — наиболее распространенные злокачественные новообразования у детей. Ограниченное число первичных пациентов, выявляемых ежегодно, и атипичность течения заболеваний данной группы существенно затрудняют диагностику на ранних стадиях врачами первичного звена — участковыми педиатрами. Как следствие, в структуре детской смертности от злокачественных новообразований первое место занимают лейкозы. Статья содержит описание серии клинических наблюдений пациентов с гемобластозами (лейкозами и лимфомами), которые иллюстрируют сложности диагностики указанных заболеваний.

Ключевые слова: детская онкология, злокачественные новообразования, гемобластозы, клинический случай.

Для цитирования: Рыков М.Ю., Менткевич Г.Л. Гемобластозы у детей: трудности диагностики. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62:(6): 81–86. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-6-81-86

Hemoblastosis are the most common malignant neoplasm in children, occupying the first place in the structure of morbidity. The limited number of primary patients detected annually, and the atypical course of the diseases of this group make it very difficult to diagnose at the early stages by primary care physicians — district pediatricians. As a consequence, leukemia occupies the first place in the structure of infant mortality from malignant neoplasms. The article describes a series of clinical observations of patients with hemoblastoses (leukemias and lymphomas), which illustrate the complexity of diagnosing diseases of this group.

Key words: pediatric oncology, malignant tumors, hemoblastoses, clinical case.

For citation: Rykov M.Yu., Mentkevich G.L. Hemoblastosis in children: difficulties in diagnosis. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2017; 62:(6): 81–86 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-6-81-86

Первое место в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями у детей занимают гемобластозы: лейкозы и злокачественные лимфомы [1, 2]. В структуре смертности от злокачественных новообразований на первом месте лейкозы [2]. Острые лейкозы — злокачественные опухоли, развивающиеся из бластных клеток, разделяются на острый лимфобластный (80%) и острый нелимфобластный (20%) лейкозы. Встречаются преимущественно у пациентов в возрасте до 7 лет [1].

Злокачественные лимфомы характеризуются первичным опухолевым поражением лимфатической системы, разделяются на лимфому Ходжкина и неходжкинские лимфомы — полиморфную группу опухолей, наиболее частыми из которых являются В- и Т-клеточные лимфомы. Лимфома Ходжкина чаще возникает в подростковом возрасте, неходжкинская лимфома — в возрасте 5 — 7 лет [1].

© М.Ю. Рыков, Г.Л. Менткевич, 2017

Адрес для корреспонденции: Рыков Максим Юрьевич — к.м.н., ст. научн. сотр. отделения опухолей головы и шеи НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, доц. кафедры онкологии лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, ORCID 0000-0002-8398-7001, SPIN-код: 7652-0122

Менткевич Георгий Людомирович — д.м.н., проф., зав. отделением трансплантации костного мозга, зам. директора НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, ORCID 0000-0003-0879-0791, SPIN-код: 8776-3243

115478 Москва, Каширское ш., д. 24

Ограниченное число первичных пациентов и атипичность течения заболеваний данной группы приводят к отсутствию «онкологической настороженности» у практических врачей — участковых педиатров, что объясняет сложности диагностики заболеваний на ранних стадиях.

Описание серии случаев.

Клинический случай 1. Пациентка М., 14 лет. В ноябре наблюдалось повышение температуры тела до 37,5°C, участковым педиатром установлен диагноз ОРВИ. Получала симптоматическое лечение. В декабре отметила увеличение правой ушной раковины и гиперемию кожи. ЛОР-врачом установлен диагноз: аллергический отек левой ушной раковины. Получала амбулаторное лечение (дексаметазон внутримышечно) — без эффекта. В январе следующего года находилась на стационарном лечении в ДГКБ им. Н.Ф. Филатова, проведено лечение: местно левомеколь+хлоргексидин, троксевазин, лиотон 1000, фонофорез с гидрокортизоном, без эффекта. Рекомендована консультация детского онколога.

В НИИ детской онкологии и гематологии (НИИ ДОГ) НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина проведено обследование. Ультразвуковое исследование (УЗИ) мягких тканей левой ушной раковины: мягкие ткани увеличены в объеме на участке 40x8x13 мм, плотность — паренхиматозная. Ультразвуковая

картина может быть обусловлена опухолью мягких тканей. Цитологическое исследование пунктата: обнаружены бластные клетки типа лимфобластов. Цитологическая картина крайне подозрительна в отношении лимфопролиферативного заболевания.

Компьютерная томография (КТ) органов грудной полости: без особенностей. Миелограмма: без особенностей.

В феврале госпитализирована в НИИ ДОГ, выполнена биопсия левой ушной раковины. Цитологическое исследование операционного материала: клеточный материал представлен преимущественно лимфобластами. Цитологическая картина крайне подозрительна в отношении неходжкинской лимфомы.

Иммунофенотипирование: иммуноморфологическая картина соответствует гиперплазии лимфатического узлы. Обращает внимание наличие достаточно большого количества экстрафолликулярных В-клеток, обуславливающих «деплецию» Т-лимфоцитов. Убедительных данных о лимфопролиферативном заболевании не получено.

Гистологическое заключение: в биоптате — кожа с диффузным инфильтратом из мелких лимфоидных клеток с формированием лимфоидных фолликулов с центрами размножения. Инфильтрат занимает всю толщу дермы с распространением на гиподерму. В межфолликулярной зоне в инфильтрате преобладают мелкие лимфоидные клетки, встречаются небольшие группы плазматических клеток, гистиоциты, единичные тучные клетки, отмечается пролиферация сосудов типа посткапиллярных венул. Заключение: гистологическая картина не противоречит псевдолимфоме кожи с преобладанием В-клеток.

Гистологические препараты пересмотрены в НИИЦ Минздрава России: фрагмент кожи с лимфоидными фолликулами со светлыми центрами размножения, интерфолликулярно — ангиоматоз, скопления зрелых плазматических клеток, примесь мелких лимфоидных клеток. Данных о наличии лимфом не обнаружено. Изменения характеризуют МАЛТ-ткань (возникшую в результате длительной антигенной стимуляции — воспаления/инфекции?).

Радиоизотопная диагностика костной системы с ^{99}Tc : радионуклидных признаков опухолевого поражения скелета не выявлено. Отмечается незначительное диффузное накопление радиофармпрепарата в левой височно-скуловой области реактивного послеоперационного характера.

Клинический случай 2. Пациент М., 11 лет. Манифестация заболевания в ноябре, когда появилась нарастающая слабость, повышенная утомляемость, персистирующий сухой кашель, фебрильная лихорадка, увеличение размеров живота, периодическая тошнота, снижение аппетита. Проводилась антибактериальная терапия без эффекта. Явления кахексии нарастали, сохранялась фебрильная лихорадка, появился продуктивный кашель, размеры живота

продолжали увеличиваться. В январе следующего года по месту жительства выполнены УЗИ и КТ органов грудной и брюшной полости. Выявлены признаки опухолевого поражения обоих легких, печени, селезенки, кишечника, лимфатических узлов брюшной полости, забрюшинного пространства.

В январе по жизненным показаниям госпитализирован в НИИ ДОГ для дополнительного обследования и определения дальнейшей тактики. При поступлении общее состояние крайне тяжелое: опухолевая интоксикация, кахексия, дыхательная недостаточность, частичная механическая кишечная непроходимость. Пациент в сознании. Фебрильная лихорадка до $38,7^\circ\text{C}$ один—два раза в сутки. Кожные покровы и видимые слизистые бледные. Отмечается усиление венозного рисунка на грудной и брюшной стенке. Выраженная миастения, миоатрофия. Аускультативно в обоих легких множественные влажные хрипы. Тахипноэ до 36 в минуту, SpO_2 92%. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Тахикардия до 135 в минуту, артериальное давление 105/60 мм. рт. ст.

При осмотре живот увеличен в объеме, пальпаторно безболезненный, симптом поколачивания отрицательный. Объемное образование заполняет практически всю брюшную полость. Отмечается тупой перкуторный звук. Окружность живота 62 см. Гепатоспленомегалия. Асцит. Отек мошонки и стоп. Стул нерегулярный. Мочеиспускание самостоятельное.

Общий анализ крови: лейкоцитоз $12,4 \cdot 10^9/\text{л}$, без палочкоядерного сдвига, тромбоцитоз $686 \cdot 10^9/\text{л}$. Биохимический анализ крови: гипопропротеинемия 57,7 г/л, гипоальбуминемия 28,8 г/л, аспаратаминовая трансаминаза 2,5 нормы, лактатдегидрогеназа 3,5 нормы, гиперкальциемия. Коагулограмма: гипофибриногенемия.

Миелограмма: пунктат клеточный, полиморфный. Бластные клетки 1%, лимфоциты 9%. Лейкоэритронобластическое соотношение не нарушено. Мегакарициты в достаточном количестве.

УЗИ органов брюшной полости: гепатомегалия. Паренхима печени неоднородна с единичными узлами в правой и левой доле, размером 3,6 — 5,9 см в правой доле, 4,6 см — в левой доле. Контуры узлов неровные, бугристые, плотность ниже паренхиматозной. В брюшной полости и малом тазу определяются узловые образования размером от 2,5 до 9,5 см.

КТ органов грудной полости: в обоих легких выявляются множественные мелкие (до 0,4 — 0,5 см) очаги, сливающиеся между собой (тотальное поражение легочной ткани). Ателектазы в области язычковых сегментов левого легкого и S_4 правого легкого, субателектаз в области S_{11} слева. Перибронхиальная реакция. Газ, жидкость в плевральных полостях не определяются.

КТ органов брюшной полости: гепатомегалия, контуры печени бугристые. В обеих долях выявляются узловые образования от 1,5 до 6,8 см, расположенные отдельно и сливающиеся между собой. Спленомегалия, селезенка диффузно неоднородна, очаговые

изменения не выявлены. Поджелудочная железа отчетливо не дифференцируется. Визуализация кишечника стерта за счет множественных сливающихся узлов (дифференцируются нечетко), заполняющих всю брюшную полость — стенки кишечника на этом фоне не дифференцируются. В паренхиме почек множественные мелкие очаги от 0,4 до 1 см в диаметре. Заключение: вероятнее всего лимфома с тотальным поражением легких, плевры, печени, почек, внутрибрюшных лимфоузлов, кишечной трубки, поджелудочной железы, асцит.

Выполнена верхнесрединная лапаротомия: при ревизии брюшной полости выявлено поражение сальника, желудка, толстой кишки, гепатодуоденальной связки. Острым путем выполнена множественная биопсия сальника.

Срочное гистологическое исследование: фрагмент опухолевой ткани, имеющий строение крупноклеточной лимфомы. Гистологическое исследование: морфологическую картину необходимо дифференцировать между лимфомой Беркитта и диффузной В-крупноклеточной лимфомой. Иммунофенотипирование: иммунофенотип опухолевых клеток соответствует В-клеточной крупноклеточной лимфоме.

Верифицирован диагноз: диффузная В-крупноклеточная лимфома с тотальным поражением легких, плевры, печени, почек, поджелудочной железы, кишечной трубки, внутрибрюшных лимфоузлов, асцит, ПIV стадия, R4 группа риска.

Клинический случай 3. Пациент Н., 8 лет. В декабре отмечалось повышение температуры до фебрильных цифр. Проводилась антибактериальная и противовоспалительная терапия без эффекта. В январе следующего года обнаружена припухлость коленных и голеностопных суставов, госпитализирован с диагнозом «системная красная волчанка» в детскую клиническую больницу г. Москвы, где начато лечение метилпреднизолоном.

При обследовании в крови обнаружены бластные клетки, госпитализирован в НИИ ДОГ. Отмечаются боли в суставах, припухлость левого коленного сустава + 3 см, гиперемия, лимфоузлы мелкие, печень и селезенка не увеличены.

Миелограмма: пунктат клеточный, мноморфный. Бластные клетки составляют 67,2%, в основном макроформы, с низким ядерно/цитоплазматическим соотношением, ядрами округлой формы эксцентрично расположенными, умеренной краевой базофилией цитоплазмы, вакуализацией в единичных клетках. Картина костного мозга больше соответствует остроумнобластному лейкозу без созревания M5a.

Иммунофенотипирование: В-клеточные антигены: CD19 — 1,3%, CD20 — 0,4%, CD22 — 0,2%. Т-клеточные антигены: CD7 — 3,8%, CD5 — 1,2%, CD3 — 0,3%. Миелоидные антигены CD13 — 7,0%, CD33 — 11,1%, MPO — 17,4%, CD117 — 32,6%. Монокитарные антигены: CD64 — 88,7%. Маркеры клеток предшественников CD34 — 0,4%. Прочие HLA-DR — 97,4%,

CD38 — 46,2%, CD10 — 0,5%. Маркеры мегакариоцитарной линии CD61 — 4,2%. Маркеры эритроцитарной линии гликофрин А — 4,4%. Заключение: бластные клетки имеют миелоидную направленность дифференцировки, отмечается коэкспрессия монокитарных антигенов CD64, не противоречит монобластному (M5) варианту острого миелоидного лейкоза.

Установлен диагноз: острый миелоидный лейкоз, монобластный вариант M5a, высокий риск.

Клинический случай 4. Пациент П., 17 лет. В ноябре появились боли в суставах, повышение температуры, увеличение надключичного лимфатического узла, боли в животе. В апреле следующего года госпитализирован в областную детскую клиническую больницу. При обследовании: общий и биохимический анализ крови — без особенностей, УЗИ брюшной полости: гепатоспленомегалия. Получал антибактериальные и противовирусные препараты с положительной динамикой.

В мае произошло ухудшение состояния: фебрильная лихорадка, боли в суставах, сыпь на теле. Установлен диагноз: ревматоидный артрит, аллергосептический вариант, субсепсис. Получал лечение преднизолоном 60 мг/сут, отмечена положительная динамика. В июле после снижения дозы преднизолона наблюдалось ухудшение: фебрильная лихорадка, боли в суставах, сыпь на теле. При обследовании в августе: в общем анализе крови выявлен лейкоцитоз до $18 \cdot 10^9/\text{л}$.

Рентгенография тазобедренных суставов: объемное образование крыла правой подвздошной кости. Рентгенография позвоночника: перелом L_{II}-позвонка, объемное образование L_{II}-позвонка. КТ позвоночника, костей таза: саркома Юинга подвздошной кости, метастаз в L_{II}-позвонке.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) пояснично-крестцового отдела позвоночника: образования в области тел Th_{XII}, L_{II}, L_{IV}, вероятнее всего гемангиомы. Сцинтиграфия скелета: изменения L_{II}-позвонка могут быть обусловлены компрессионными переломами, неспецифическим спондилитом. Изменения в тазобедренных суставах могут быть обусловлены проявлением системного заболевания. МРТ грудного отдела позвоночника: изменения могут быть обусловлены миеломной болезнью, лимфогранулематозом, гемангиомами тел позвоночника.

Консультация фтизиатра: данных о туберкулезном поражении нет. Консультация детского онколога: данных о злокачественном опухолевом процессе костей таза нет. Получал лечение преднизолоном 30 мг/сут.

В ноябре появились жалобы на боли в костях, в тазобедренных суставах. МРТ тазобедренных суставов: МР-картина может соответствовать лимфогранулематозу. МРТ грудного, пояснично-крестцового отделов позвоночника: МР-признаки лимфогранулематоза с поражением тел Th_{XII}, L_{II}, L_{IV}, S_I, S_{II}-позвонков, системный остеопороз. УЗИ брюшной полости: гепатоспленомегалия, очаговые изменения селезенки.

В феврале следующего года произведена отмена преднизолона, отмечено повышение температуры до фебрильных цифр, лейкоцитоз до $40 \cdot 10^9/\text{л}$. В марте выполнена пункционная биопсия гребня подвздошной кости, внутрибрюшного лимфоузла — без патологических изменений. Направлен на консультацию в ФГБУ «Национальный научно-практический центр здоровья детей» (ННПЦЗД) Минздрава России.

Заключение по результатам КТ органов грудной и брюшной полости, малого таза: картина может свидетельствовать о распространенном лимфопролиферативном процессе. В мае направлен на консультацию в НИИ Детской онкологии и гематологии им. Н.Н. Блохина.

УЗИ периферических лимфатических узлов, средостения, брюшной полости, забрюшинного пространства: картина лимфопролиферативного заболевания, рекомендована биопсия забрюшинного лимфатического узла. Выполнена открытая биопсия лимфатического узла брюшной полости и поднадкостничная биопсия крыла подвздошной кости: гистологическое строение соответствует лимфоме Ходжкина, данных, свидетельствующих об опухолевом росте в крыле подвздошной кости, не найдено.

Клинический случай 5. Пациентка Х., 15 лет. В декабре появились жалобы на боли в коленных, плечевых суставах, костях, фебрильная лихорадка. Проводилась антибактериальная терапия без эффекта, госпитализирована в областную детскую клиническую больницу. По данным общего анализа крови выявлена панцитопения. Костномозговая пункция не выполнена. Уровень антител к ДНК и антинуклеарному фактору — в пределах нормы, С-реактивный белок — резко положительный, лактатдегидрогеназа в крови в 3 раза превышает норму. Установлен диагноз: системный васкулит». Получала лечение нестероидными противовоспалительными средствами и преднизолоном в дозе 1–2 мг/кг без эффекта. В конце февраля девочка направлена на обследование в ревматологическое отделение ФГБУ «ННПЦЗД» Минздрава России.

В общем анализе крови лейкоциты $2000 \cdot 10^9/\text{мкл}$, гемоглобин 80 г/л, тромбоциты $100\,000 \cdot 10^9/\text{мкл}$. Иммуноферментный анализ (ИФА) крови: антитела класса IgG к цитомегаловирусу, вирусу Эпштейна–Барр отрицательные, к герпесвирусу 1-го и 2-го типов — положительные, антитела класса IgM — отрицательные. ИФА крови на гельминты, хламидии, микоплазму, вирус гепатита С и гепатита А — отрицательный, HBsAg и вирус гепатита В — положительный. Реакция Кумбса (прямая и непрямая проба) — отрицательная.

КТ головного мозга, легких, МРТ головного мозга — без патологии. КТ брюшной полости, УЗИ органов брюшной полости — спленомегалия. В марте направлен на консультацию в НИИ ДОГ.

Миелограмма: пунктат гипоклеточный, бластные, опухолевые клетки — 22,2%. Учитывая низкую клеточ-

ность пунктата, невысокий процент патологических клеток уточнить гистогенез этих клеток не представляется возможным. Иммунологическое исследование: иммунологически бластные клетки гемопоэтической природы не дифференцируются, что может быть обусловлено предшествующей терапией преднизолоном или негемопоэтической природой опухоли.

Радиоизотопное исследование скелета: на обзорных скинтиграммах множественные очаги повышенного накопления радиофармпрепарата в костях черепа, позвоночнике (все отделы), костях таза, грудине, ключицах, лопатках, отдельных ребрах, плечевых, локтевых, бедренных и большеберцовых костях. Результаты скинтиграфии свидетельствуют о наличии очагового специфического поражения скелета.

В ревматологическом отделении ФГБУ «ННПЦЗД» Минздрава России пациентка продолжала получать преднизолон (55 мг/кг), после консультации в НИИ ДОГ доза постепенно снижена до 10 мг/кг. В марте пациентка переведена в отделение химиотерапии гемобластозов НИИ ДОГ, проведена трепанбиопсия.

Гистологическое заключение: кусочек пластинчатой кости, без сохранных межбалочных полостей, материал неинформативен. Миелограмма: костный мозг беден, бластные клетки составляют 38%, уточнить гистогенез клеток затруднительно. Иммуногистохимическое исследование костного мозга: в популяции мононуклеарных клеток костного мозга приблизительно 54% Т-клеток и 22% В-клеток. Маркеры клеток-предшественников Т- и В-миелоидной линии отсутствуют.

Выполнена повторная трепанбиопсия. Гистологическое исследование костной ткани: субстрат крупноклеточной лимфомы. Иммуногистохимическое исследование костной ткани: картина соответствует диффузной В-крупноклеточной лимфоме. КТ брюшной полости: множественное поражение скелета, необходима морфологическая верификация.

Радиоизотопное исследование всего тела с ^{67}Ga цитратом: повышенное патологическое накопление радиофармпрепарата в области костей черепа, позвоночника (все отделы), костей таза, отдельных ребер (справа и слева), грудины лопаток, плечевых и бедренных костей. Результаты скинтиграфии свидетельствуют о наличии активной специфической ткани в указанных отделах. Радиоизотопное исследование с $^{123}\text{-метайодбензилгуанидином}$: на скинтиграммах всего тела патологического накопления радиофармпрепарата не выявлено, результат скинтиграфии свидетельствует об отсутствии активной специфической ткани нейрогенной природы.

Диагноз: диффузная В-крупноклеточная лимфома с генерализованным поражением костей, костного мозга, IVB стадия.

Обсуждение

Описанные клинические наблюдения иллюстрируют сложность диагностики злокачественных

Таблица. Контрольный лист симптомов и синдромов, заполняемый участковыми педиатрами при проведении профилактических осмотров и первичном обращении пациентов

Table. Check-list of symptoms and syndromes, filled in by the pediatricians during preventive examinations and primary treatment of patients

№	Симптомы и синдромы	Да/Нет
1	Субфебрильная лихорадка более 3 дней без установленных причин	
2	Снижение массы тела	
3	Вялость, быстрая утомляемость	
4	Врожденные пороки развития, синдромы	
5	Онкологические заболевания у ближайших родственников	
6	Макрогематурия	
7	Болевой синдром	
8	Лейкокория	
9	Увеличенные лимфатические узлы	
10	Симптомы повышенного внутричерепного давления (головная боль, рвота, нарушения зрения)	
11	Повышенный уровень альфа-фетопротеина в сыворотке крови	
12	Повышенный уровень хорионического гонадотропина в сыворотке крови	
13	Повышенный уровень лактатдегидрогеназы в сыворотке крови	
14	Повышенный уровень щелочной фосфатазы в сыворотке крови	
15	Повышенный уровень аспартатаминотрансферазы в сыворотке крови	
16	Повышенный уровень аланинаминотрансферазы в сыворотке крови	
17	Анемический синдром	
18	Лейкоцитоз	
19	Пальпируемое опухолевое образование	
20	Образование, подозрительное на опухолевое, по данным инструментальных методов обследования (ультразвуковых, рентгенологических)	

новообразований у детей и «атипичность» течения заболеваний данной группы. Столь длительные сроки, затраченные на установление диагнозов, свидетельствуют об отсутствии «онкологической настороженности» педиатров.

Безусловно, не стоит направлять каждого пациента на консультацию к врачу — детскому онкологу. При этом затруднительно повысить подготовку педиатров в плане детской онкологии, что объясняется относительной редкостью этих заболеваний.

С целью определения групп риска при первичном обращении пациентов, особенно со сложной клинической картиной, обосновано рекомендовать заполнение анкеты (см. таблицу). При двух и более ответах «Да» в пп. №1–5 или одного и более ответа «Да» в пп. №6–20 рекомендовано направить пациента на консультацию к врачу — детскому онкологу. При наличии одного ответа «Да» в пп. №1–5 рекомендовано динамическое наблюдение.

Согласно оперативным отчетам органов исполнительной власти в сфере здравоохранения субъектов Российской Федерации, в 2016 г. активно выявлено лишь 7% пациентов [2]. Столь низкую эффективность диспансеризаций объясняет изложенное выше. Помимо этого, «полноценное проведение превентив-

но-профилактических мероприятий с широким охватом всего населения возможно только при активном одновременном участии государственных структур, медицинских работников, средств массовой информации и самого населения» [3].

Смертность детей от злокачественных новообразований, несмотря на достижения медицины, находится на достаточно высоком уровне (3,5 на 100 000 детей в возрасте 0–17 лет), как и процент пациентов, выявленных на распространенных (III–IV) стадиях [2].

Свой вклад в смертность от злокачественных новообразований вносит нарушение клинических рекомендаций, а также критериев качества оказания медицинской помощи, что имеет место в ряде случаев [4, 5]. Учитывая, что в Российской Федерации в настоящее время насчитывается лишь 258 врачей — детских онкологов, лечением пациентов в ряде субъектов занимаются детские гематологи, что категорически недопустимо, поскольку данная категория специалистов не обладает достаточной квалификацией [1]. При этом необходимо отметить, что гематологи специализируются на лечении пациентов с доброкачественными заболеваниями (анемии и пр.), что подтверждается и действующим в настоящее время приказом Министерства здравоохранения

Российской Федерации №560н от 31 октября 2012 г. (в редакции приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации от 04.07.2017 г. №380н) «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю “детская онкология”» [6].

Возможно, дальнейшие пути снижения смертности связаны с персонализацией медицины. По мнению С.В. Сучкова и соавт., «в существующей модели практического здравоохранения отсутствует ключевое звено – мониторинг индивидуального здоровья, в основе которого лежат активно разрабатываемые в развитых странах принципы персонализированной медицины» [7]. Такая модель позволит выявлять заболевания на доклини-

ческих стадиях, что приведет к снижению уровня смертности. Существующая в настоящее время «ремонтная» медицина не приводит к дальнейшему снижению смертности [3].

Заключение

Учитывая изложенное, справедливо утверждать, что клиническая картина злокачественных новообразований у детей характеризуется тезисом «атипичное – типично». Данный факт требует от врачей-педиатров проявлять повышенную бдительность при обследовании пациентов и своевременно направлять на консультацию к врачу – детскому онкологу.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Рыков М.Ю., Поляков В.Г. Клинические проявления и диагностика злокачественных новообразований у детей: что необходимо знать педиатру? Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62 (5): 69–79 DOI:10.21508/1027-4065-2017-62-5-69-79 [Rykov M.Yu., Polyakov V.G. Clinical manifestations and diagnosis of malignant neoplasms in children: what do pediatricians need to know? Ros vestn perinatol i pediatri 2017; 62 (5): 69–79 DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-5-69-79 (in Russ)]
2. Эпидемиология злокачественных новообразований у детей: основные показатели в 2011 – 2016 гг. Под ред. М.Ю. Рыкова, В.Г. Полякова. М: Издательство Первого МГМУ им. И.М. Сеченова 2017; 210. [Epidemiology of malignant tumors in children: the main indicators in 2011–2016. M.Yu. Rykov, V.G. Polyakov (eds). Moscow: Izdatel'stvo Perвого MG MU im. I.M. Sechenova 2017; 210. (in Russ)]
3. Рыков М.Ю., Байбарина Е.Н., Чумакова О.В., Поляков В.Г. Эпидемиология злокачественных новообразований у детей в Российской Федерации: анализ основных показателей и пути преодоления дефектов статистических данных. Онкопедиатрия 2017; 4 (3): 159–176. DOI: 10.15690/onco.v4i3.1747 [Rykov M.Yu., Baybarina E.N., Chumakova O.V., Polyakov V.G. Epidemiology of cancer in children in the Russian Federation: analysis of key indicators and ways to overcome the defects of statistical data. Onkopediatriya 2017; 4 (3): 159–176. DOI: 10.15690/onco.v4i3.1747 (in Russ)]
4. Сучков С.В., Абэ Х., Антонова Е.Н., Барах П., Величковский Б.Т., Галагудза М.М., Дворжик Д.А. и др. Персонализированная медицина как обновляемая модель национальной системы здравоохранения. Часть 2. На пути к государственному и частному партнерству. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62 (4): 12–18. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-4-12-18 [Suchkov S.V., Abe H., Antonova E.N., Barach P., Velichkovskiy B.T., Galagudza M.M., Dworaczyk D.A. et al. Personalized medicine as an updated model of national health-care system. Part 2. Towards public and private partnerships. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii 2017; 62 (4): 12–18. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-4-12-18 (in Russ)]
5. Детская онкология: клинические рекомендации по лечению пациентов с солидными опухолями. Под ред. М.Ю. Рыкова, В.Г. Полякова. М: ГЭОТАР-Медиа 2017; 368. [Pediatric oncology: clinical recommendations for the treatment of patients with solid tumors. M.Yu. Rykov, V.G. Polyakov (eds). Moscow: GEOTAR-Media 2017; 368. (in Russ)]
6. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации №560н от 31 октября 2012 г. (в редакции приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации от 02.09.2013 г. №608н) «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю “детская онкология”». <http://base.garant.ru/70346920> [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation №560n of October 31, 2012 (as amended by Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of September 2, 2013, №608n) “On approval of the procedure for rendering medical assistance in the field of” pediatric oncology”. <http://base.garant.ru/70346920> (in Russ)]
7. Сучков С.В., Абэ Х., Антонова Е.Н., Барах П., Величковский Б.Т., Галагудза М.М., Дворжик Д.А. и др. Персонализированная медицина как обновляемая модель национальной системы здравоохранения. Часть 1. Стратегические аспекты инфраструктуры. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62 (3): 7–14. DOI:10.21508/1027-4065-2017-62-3-7-14 [Suchkov S.V., Abe H., Antonova E.N., Barach P., Velichkovskiy B.T., Galagudza M.M., Dworaczyk D.A. et al. Personalized medicine as an updated model of national health-care system. Part 1. Strategic aspects of infrastructure. Ros vestn perinatol i pediatri 2017; 62 (3): 7–14. DOI:10.21508/1027-4065-2017-62-3-7-14 (in Russ)]

Поступила 07.08.17

Received on 2017.08.07

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой или какой-либо иной поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the absence conflict of interests, financial or any other support which should be reported.

Внепищеводные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в практике детского оториноларинголога

А.И. Асманов, З.К. Ханакаева, Н.Д. Пивнева

ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

Extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease in the practice of pediatric otorhinolaryngologist

A.I. Asmanov, Z.K. Hanakaeva, N.D. Pivneva

Yu.E. Veltishev Clinical Research Institute of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь — хроническое рецидивирующее заболевание, характеризующееся пищеводными и внепищеводными проявлениями и разнообразными морфологическими изменениями слизистой оболочки пищевода, вызванными ретроградным забросом в него желудочного или желудочно-кишечного содержимого. Внепищеводные (атипичные) симптомы в основном представлены жалобами, свидетельствующими о вовлечении в процесс бронхолегочной, сердечно-сосудистой систем и ЛОР-органов. В статье подробно рассмотрены патогенез внепищеводных проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, даны рекомендации по диагностике и лечению на основании собственного опыта авторов и данных международных публикаций.

Ключевые слова: дети, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, пищевод, фарингит, ЛОР-органы.

Для цитирования: Асманов А.И., Ханакаева З.К., Пивнева Н.Д. Внепищеводные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в практике детского оториноларинголога. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62:(6): 87–91. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-6-87-91

Gastroesophageal reflux disease (GERD) is a chronic recurrent disorder with esophageal and extraesophageal symptoms and a variety of morphological changes of the mucous membrane of the esophagus caused by retrograde reflux of the gastric or gastro-intestinal contents. Extraesophageal (atypical) symptoms are mainly complaints which indicate involvement in the process of bronchopulmonary, cardiovascular diseases and ENT-organs. This article discusses the pathogenesis of extraesophageal manifestations of GERD, and recommendations on diagnosis and treatment based on the author's own experience and data of international publications.

Key words: children, gastroesophageal reflux disease, esophagus, pharyngitis, ENT organs.

For citation: Asmanov A.I., Hanakaeva Z.K., Pivneva N.D. Extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease in the practice of pediatric otorhinolaryngologist. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2017; 62:(6): 87–91 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-6-87-91

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь — хроническое рецидивирующее заболевание пищевода на фоне ретроградного заброса желудочного или желудочно-кишечного содержимого, характеризующееся повреждением слизистой оболочки пищевода с соответствующими морфологическими изменениями и сопровождающееся как пищеводными, так и внепищеводными клиническими проявлениями. Это заболевание считается болезнью XXI века ввиду широкой распространенности: почти половина населения испытывает ее проявления с разной интенсивностью. Так, типичные симптомы болезни (изжога, отрыжка) у каждого десятого

взрослого возникают ежедневно, у каждого пятого — еженедельно и у половины (до 40–63%) ежемесячно, а частота экстраэзофагеального рефлюкса оценивается в 26% [1]. У детей истинная распространенность гастроэзофагеальной рефлюксной болезни неизвестна, что связано с трудностями ранней диагностики (интенсивность и частота симптомов не говорят о наличии или тяжести эзофагита). Вместе с тем встречаемость рефлюкс-эзофагита при заболеваниях пищеварительной системы у детей составляет 8,7–17% [2].

Выделены факторы, предрасполагающие к развитию гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей.

Социально-биологические:

- преимущественно старший школьный возраст;
 - мужской пол;
 - отягощенная наследственность по заболеваниям желудочно-кишечного тракта.
- По состоянию здоровья:
- органическая патология гастродуоденальной зоны;
 - вегетативная дисрегуляция;
 - паразитарная инвазия;

© Коллектив авторов, 2017

Адрес для корреспонденции: Асманов Алан Исмаилович — к.м.н., рук. отдела острой и хронической патологии уха, горла и носа Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева Ханакаева Зарема Камильевна — к.м.н., врач-оториноларинголог отдела острой и хронической патологии уха, горла и носа Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева Пивнева Наталья Дмитриевна — к.м.н., ст. н. сотр. отдела острой и хронической патологии уха, горла и носа Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева 125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

- очаги хронической инфекции;
- ожирение;
- недифференцированная дисплазия соединительной ткани;
- скользящая грыжа пищеводного отверстия диафрагмы.

Определены факторы, провоцирующие развитие гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей:

- диетические/вредные привычки: нарушение режима и качества питания (в том числе кофе, газированные напитки, жевательная резинка, кислые блюда, жирная пища и др.), алкоголь, курение;
- физические: повышенное интраабдоминальное давление (при запорах, неадекватной физической нагрузке и др.);
- инфекционные, патологические, лекарственные:
- респираторная патология (бронхиальная астма, рецидивирующий бронхит, муковисцидоз и т.д.);
- вирусная инфекция (в том числе герпес), грибковые поражения пищевода.

Специфические для гастроэзофагеальной рефлюксной болезни «рефлюксные симптомы» включают изжогу, кислую отрыжку после еды, особенно при переедании, тошноту, болезненность, жжение за грудиной при глотании. Симптомы усиливаются в положении лежа, особенно на правом боку, при наклоне, приеме некоторых видов пищи (жирная, а также томаты, соки цитрусовых), повышенной физической активности. С точки зрения качества жизни пациентов важно отметить, что указанные симптомы часто приводят к нарушению сна: по данным анкетирования среди родителей детей от 1 года до 17 лет, страдающих гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, более чем у 2/3 нарушается формула сна и пищевые привычки, а почти у каждого второго снижаются социальная активность и школьные успехи [2, 3].

В последние десятилетия возросло внимание к внепищеводным нозологиям, ассоциированным с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью: исследуется связь рефлюкс-симптомов с внепищеводными симптомами, а также роль отдельных агентов – пепсина, соляной кислоты, желчных кислот и даже *H. pylori*. Опубликованная в 2006 г. международная классификация проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (принята группой из 44 специалистов из 18 стран на Международном конгрессе гастроэнтерологов в г. Монреале в 2005 г.) разделяет внепищеводные синдромы на *рефлюкс-ассоциированные*, в том числе синдромы *рефлюкс-кашля, ларингита, астмы и патологической истертости зубов*, и предположительно ассоциированные, к которым относят фарингит, синусит, рецидивирующий средний отит и идиопатический легочный фиброз [4].

Указанные нарушения согласуются с отечественной рабочей классификацией внепищеводных проявлений

гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей [2], в которой выделяют:

- бронхолегочные;
- оториноларингологические;
- кардиологические;
- стоматологические проявления.

Самостоятельное значение внепищеводных нарушений в западной литературе иллюстрирует термин *экстраэзофагеальная рефлюксная болезнь*. Он основан разнообразием внепищеводных проявлений, которые могут возникать на фоне рефлюкса даже без (!) типичных рефлюкс-симптомов болезни у многих пациентов, как например, при ассоциированном с данной болезнью хроническом кашле, для которого более свойственно отсутствие типичных жалоб на изжогу, регургитацию и др. в 75% случаев [5]. Это обстоятельство существенно осложняет диагностику и снижает эффективность терапии внепищеводной патологии, учитывая недостаток информативных диагностических исследований как для самой гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (из-за низкой прогностической значимости эндоскопии пищевода, рН-метрии и других инструментальных методов), так и для некоторых ее осложнений.

К числу *оториноларингологических проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни* относят: хронический ринит, фарингит, постоянное покашливание, ощущение кома в горле или «застревание» пищи при глотке (*globus sensation*), развивающиеся из-за повышения давления в верхних отделах пищевода; ларингит, чувство першения и охриплость голоса, полипы голосовых складок, средний отит и периодические оталгии. Считается, что до 1/3 случаев хронической ЛОР-патологии возникает вследствие гастроэзофагеального рефлюкса: именно такие пациенты длительно и неэффективно лечатся у отоларинголога при отсутствии гастроэнтерологического обследования [1, 6].

Проблеме *ассоциированных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью хронических фарингитов* у подростков посвящено множество работ, которые указывают на крайне высокую распространенность хронического фарингита (преимущественно гипертрофической формы) – у 82% детей, вне зависимости от результатов эндоскопии пищевода при негативной и позитивной формах гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и уровня базальной желудочной секреции. Сегодня практически каждому пациенту с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью рекомендуют обследование верхних отделов желудочно-кишечного тракта, что особенно актуально у подростков с хроническими фарингитами.

Характерно, что высокая частота жалоб со стороны ЛОР-органов (першение в горле – 77%, ощущение комка в горле – 70%, боли при глотании – 31%) на фоне хронического фарингита сопоставима с «рефлюксными симптомами» гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (изжога – 74%, отрыжка – 65%,

боли в животе – 53%) [5]. По данным литературы, в клиническом дебюте болезни жалобы со стороны ротоглотки отмечаются у каждого четвертого пациента и у каждого третьего – в сочетании с жалобами со стороны желудочно-кишечному тракту (24 и 32% соответственно), что подтверждает обоснованность понятия экстраэзофагеальной рефлюксной болезни [4].

Высокая распространенность хронической патологии верхних дыхательных путей у детей с рассматриваемым заболеванием и, таким образом, патогенетическая значимость верхнего пищеводного рефлюкса для оториноларингологической патологии подтверждена в работе Ю.С. Апеченко и соавт. [7]. Так, отношение частоты ЛОР-заболеваний при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и хроническом гастродуодените составило 1,8 (86,5% и 46,9% соответственно), при более высоком среднем показателе ЛОР-болезней на одного ребенка ($1,23 \pm 0,08$ и $0,56 \pm 0,04$ при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и хроническом гастродуодените соответственно, $p < 0,05$). Эти данные легли в основу клинико-диагностического алгоритма по выявлению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей групп риска, к которым относятся дети с типичными симптомами (пищеводными и внепищеводными) и хроническим гастродуоденитом. Сформулирована необходимость консультации ЛОР-врача в числе врачей различного профиля на втором этапе (оказание специализированной помощи).

Немаловажную роль гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь играет и в развитии *среднего отита* у детей. Так, во многих случаях фракции содержимого желудка обнаруживаются в выпоте при экссудативном среднем отите, что было продемонстрировано в крупном исследовании М. О'Reilly и соавт. с участием 509 детей с экссудативным средним отитом и тимпаностомией и 64 детей после кохлеарной имплантации без среднего отита в анамнезе [8]. В более позднем исследовании эти же авторы продемонстрировали корреляцию содержания пепсина А с уровнем интерлейкина-8 в сыворотке при среднем отите: их повышенное содержание выявлено у детей с более тяжелым течением заболевания, требовавшим повторного проведения тимпаностомии, однако эти данные требуют дальнейшего уточнения. Наряду с пепсином, в среднем ухе при экссудативном среднем отите определяли желчные кислоты: их уровень до 20 раз превышал концентрацию в сыворотке в каждом третьем образце у 42% детей.

В литературе обсуждается роль колонизации аденоидной ткани *H. pylori* у детей с экссудативным средним отитом, что может свидетельствовать о необходимости своевременного лечения хеликобактерной инфекции при отсутствии эффекта от лечения отита [10]. На кафедре детской оториноларингологии РМАПО [11] по результатам ЛОР-обследования 342 детей 3–14 лет, состоящих на учете гастроэнтеролога с хронической кислотозависимой патологией пище-

вода и желудка (гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и/или хронический гастрит), у 40% (137 детей) был выявлен экссудативный средний отит. При этом почти у каждого ребенка с тимпаностомией или мiringотомией в экссудате среднего уха определялся пепсин – у 13 (93%) из 14. Эти данные подтверждают роль гастроэзофагеального рефлюкса в развитии среднего отита у детей с хронической патологией верхних отделов желудочно-кишечного тракта как следствие воздействия пепсина и соляной кислоты на слизистую среднего уха, что обосновывает дальнейшее изучение антирефлюксной терапии у детей с рецидивирующим экссудативным отитом [12].

В современной оториноларингологии большую актуальность представляет и *ларингофарингеальный рефлюкс* (син. *экстраэзофагеальный рефлюкс, рефлюкс-ларингит и гортанный рефлюкс*) – ретроградное попадание в гортаноглотку содержимого желудка – кислоты, пепсина, а также желчных кислот [13]. Это состояние характеризует множество симптомов: осиплость, дисфония (болезненность или затруднение при разговоре), боль/жжение в горле в покое и при глотании, чрезмерно частое покашливание, хронический кашель, чувство инородного тела в горле («ком в горле»), апноэ, ларингоспазм, отделяемое по задней стенке глотки, неоплазия гортани. Отоларингологи обычно подозревают рефлюкс-ларингит при наличии кашля, першения или ощущения кома в горле в сочетании с отеком гортани и эритемой, хотя эти признаки не являются специфичными и характерны также для аллергопатологии и синдрома постназального затекания (postnasal drip). Однако стойкость симптомов требует учета возможности гастроэзофагеального рефлюкса как причины отека и эритемы гортани у значительной части этих пациентов [14]. Так, известно, что в структуре причин хронического кашля кашель, ассоциированный с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, занимает третье место (21%), уступая синдрому постназального затекания (41%) и лишь немного – астме (24%) и, таким образом, являясь причиной каждого пятого эпизода кашля длительностью более 8 нед.

Вместе с тем диагностика рефлюкс-ларингита представляет трудности в клинической практике из-за частой манифестации ларингеальных симптомов без классической рефлюкс-симптоматики, а также в связи со сложностью инструментальной диагностики обоих состояний. Ограниченная информативность инструментальной диагностики рефлюкс-ларингита с помощью традиционных для гастроэзофагеальной рефлюксной болезни методов – суточной зондовой рН-метрии и эндоскопии – ограничивает их применение в педиатрической практике, в особенности в раннем возрасте. Так, в ряде исследований показана субъективность оценки и неспецифичность ларингоскопической картины при рефлюкс-ларингите: даже у здоровых людей могут присутствовать признаки раздражения ткани голосовой щели. Изменения диа-

гностируются вне зависимости от вида ларингоскопа (для твердого и гибкого фиброскопа — 93 и 83% соответственно), что указывает на общепопуляционный характер рефлюкс-ларингита, который у части пациентов, при тяжелом течении, требует выявления и адекватного лечения [15]. Вопрос об эффективности сочетанной диагностики импедансометрии с рН-мониторингом для исключения гастроэзофагеального рефлюкса как причины ларингита, хронического кашля и астмы в доказательной медицине и мировой клинической практике остается открытым [16].

В ряде западных клиник для диагностики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей с грудного возраста в последнее десятилетие широко применяется суточный комбинированный импеданс-рН-мониторинг [17]. Благодаря этому исследованию возможно выявить связь рефлюкса с симптомами болезни и диагностировать любой тип рефлюкса (кислый, слабокислый, слабощелочной, жидкостный или газовый), его значение особо велико у пациентов с внепищеводными формами гастроэзофагеального рефлюкса, поскольку жалобы может вызывать любой тип рефлюкса [18]. Так, с помощью данного метода была показана потенциальная роль слабокислых газовых рефлюксов, выводящих избыток заглатываемого при еде воздуха (отрыжка), в развитии фарингита и ларингита при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни [19]. Эти наблюдения согласо-

уются с отечественными данными о преимущественно эндоскопически-негативных формах болезни у пациентов с хроническим фарингитом, ассоциированным гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и классическим рефлюкс-синдромом [20].

В клинической практике отоларингологу следует помнить, что хроническая патология ЛОР-органов зачастую обусловлена гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и требует междисциплинарного подхода. При сборе анамнеза следует обращать особое внимание на такие жалобы, как покашливание, поперхивание, осиплость, чувство «кома в горле», что может носить вторичный характер в результате патологии желудочно-кишечного тракта. Инструментальный осмотр ЛОР-органов позволяет своевременно определить локальные изменения и заподозрить их корреляцию с гастроэзофагеальным рефлюксом. В арсенале отоларингологов сегодня существует множество современных инструментов, включая эндоскопическое оборудование, использование которого позволяет оценить состояние носоглотки и гортани, что особенно актуально у детей. Чрезвычайно важна преемственность между специалистами: для исключения факторов риска со стороны желудочно-кишечного тракта необходима консультация гастроэнтеролога, а при подтверждении гастроэзофагеального рефлюкса — совместное наблюдение и ведение таких пациентов.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Коваленко А.А., Бельмер С.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Лечащий Врач 2008; 1: 14–18. [Kovalenko A.A., Bel'mer S.V. Gastroesophageal S.V. reflux disease. Lechashhij Vrach 2008; 1: 14–18. (in Russ)]
2. Стрozenко Л.А., Лобанов Ю.Ф. Клиническая характеристика эрозивного гастродуоденита у детей. Современные проблемы науки и образования 2012; 1: 61. [Strozenko L.A., Lobanov Yu.F. Clinical feature erosive gastroduodenitis at children. Sovremennye problemy nauki i obrazovania 2012; 1: 61. (in Russ)]
3. Van Soest E.M., Dieleman J.P., Siersema P.D., Sturkenboom M.C., Kuipers E.J. Increasing incidence of Barrett's oesophagus in the general population. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2005; 54 (8): 1062–1066. DOI: 10.1136/gut.2004.063685
4. Vandeplass Y., Rudolph C.D., Di Lorenzo C., Hassall E., Lip-tak G., Mazur L. et al. Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN) and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ES-PGHAN). J Pediatr Gastroenterol Nutr 2009; 49: 498–547. DOI: 10.1097/MPG.0b013e3181b7f563
5. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A., Atherton J., Axon A.T., Bazzoli F., Gensini G.F., Gisbert J.P., Graham D.Y., Rokkas T., El-Omar E.M., Kuipers E.J. European Helicobacter Study Group. Management of Helicobacter pylori infection. The Maastricht IV/Florence Consensus Report 2012; 61 (5): 646–664.
6. Борисов А.С., Кондратьева И.В., Цуканова Е.С. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у детей и подростков. Прикладные информационные аспекты медицины 2017; 20 (3): 40–44. [Borisov A.S., Kondrat'eva I.V., Cukanova E.S. Gastroesophageal reflux disease in children and teens. Prikladnye informacionnye aspekty meditsiny. 2017; 20 (3): 40–44. (in Russ)]
7. Апеченко Ю.С., Червинец В.М., Иванова И.И., Басалаева Н.В., Беляева Е.А. Микробиоценоз верхних отделов пищеварительного тракта у детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и хроническим гастродуоденитом. Клиническая лабораторная диагностика. 2013; 4: 40–43. [Apechenko Yu.S., Chervinec V.M., Ivanova I.I., Basalaeva N.V., Belyaeva E.A. Microbiocenosis of the upper digestive tract in children with gastroesophageal reflux disease and chronic gastroduodenitis. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika 2013; 4: 40–43. (in Russ)]
8. O'Reilly M, Talsma A, VanRiper S, Kheterpal S, Burney R. An anesthesia information system designed to provide physicianspecific feedback improves timely administration of prophylactic antibiotics. Anesth Analg 2008; 103 (4): 908–912. DOI: 10.1213/01.ane.0000237272.77090.a2
9. Campos G.M., Peters J.K., DeMeester T.R., Oberg S., Crookes P.F., Mason R.J. The pattern of esophageal acid exposure in gastroesophageal reflux disease influences the severity of the disease. Arch Surg 1999; 134 (8): 882–887.
10. Kongara K., Varitek G., Soffer E.E. Salivary growth factors and cytokines are not deficient in patients with GERD or Barretts esophagus. Dig Dis Sci 2001; 46 (3): 606–609.
11. Карпова Е.П., Тулунов Д.А., Завикторина Т.Г. Изменение микрофлоры глоточной миндалины у детей с хроническим аденоидитом, ассоциированным с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Российская ринология 2009; 2: 61. [Karpova E.P., Tulupov D.A., Zaviktorina T.G.

- Changes of the microflora of palatine tonsils in children with chronic adenoiditis associated with gastroesophageal reflux disease. Rossiiskaya rinologija 2009; 2: 61. (in Russ)]
12. Карпычева И.Е., Тулупов Д.А., Карпова Е.П. Возможности оральных пробиотиков в профилактике хронического аденоидита у детей. Медицинский совет 2015; 6: 94–100. DOI:10.21518/2079-701X-2015-6-94-100 [Карпычева И.Е., Тулупов Д.А., Карпова Е.П. Options for oral probiotics in the prevention of chronic adenoiditis in children. Medicinsky Sovet 2015; 6: 94–100. DOI:10.21518/2079-701X-2015-6-94-100 (in Russ)]
 13. Koufman J.A., Dettmar P.W., Johnston N. Laryngopharyngeal Reflux (LPR). ENT NEWS 2005; 14 (1): 42–45.
 14. Merati A.L., Lim H.J., Ulualp S.O. Metaanalysis of upper probe measurements in normal subjects and patients with laryngopharyngeal reflux. Ann Otol Rhinol Laryngol 2005; 114: 177–182. DOI:10.1177/000348940511400302
 15. Vaezi M.F., Slaughter J.C., Smith B.S., Washington M.K., Jerome W.G., Garrett C.G. et al. Dilated intercellular space in chronic laryngitis and gastro-oesophageal reflux disease: at baseline and post-lansoprazole therapy. Aliment Pharmacol Ther 2010; 32: 916–924. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04420.x
 16. Vaezi M.F. Laryngitis: from the gastroenterologist's point of view. In: Extraesophageal Reflux. Vaezi M.F. (ed.). San Diego, Calif: Plural Publishing, Inc, 2009; 37–47.
 17. Pritchett J.M., Aslam M., Slaughter J.C., Ness R.M., Garrett C.G., Vaezi M.F. Efficacy of esophageal impedance/pH monitoring in patients with refractory gastroesophageal reflux disease, on and off therapy. Clin Gastroenterol Hepatol 2009; 7: 743–748. DOI: 10.1016/j.cgh.2009.02.022
 18. Fletcher K.C., Goutte M., Slaughter J.C., Garrett C.G., Vaezi M.F. Significance and degree of reflux in patients with primary extraesophageal symptoms. Laryngoscope 2011; 121: 2561–2565. DOI: 10.1002/lary.22384
 19. Wiener G.J., Tsukashima R., Kelly C., Wolf E., Schmeltzer M., Bankert C. et al. Oropharyngeal pH monitoring for the detection of liquid and aerosolized supraesophageal gastric reflux. J Voice 2009; 23: 498–504. DOI: 10.1016/j.jvoice.2007.12.005

Поступила 15.08.17

Received on 2017.08.15

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой или какой-либо иной поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the absence conflict of interests, financial or any other support which should be reported.

Обновленные европейские рекомендации по введению прикорма у детей — тема для размышлений

А.А. Камалова

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России

Updated European recommendations on the introduction of complementary food in children — subject for thought

A.A. Kamalova

Kazan State Medical University, Russia

Представлены обновленные рекомендации Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов, в которых рассматриваются сроки, состав и методы введения прикорма у здоровых доношенных европейских детей. Отражены основные позиции по срокам введения различных блюд прикорма, в том числе основных аллергенсодержащих продуктов (глютен, яйцо, рыба, коровье молоко и т.д.). Обсуждаются основные выводы международных исследований, посвященных введению прикорма и его связи с развитием аллергических заболеваний. Представлены обновленные рекомендации, касающиеся сроков введения глютена у младенцев и риска развития целиакии в детском возрасте. Сравниваются различные стили кормления ребенка.

Ключевые слова: дети, младенец, грудное вскармливание, прикорм, искусственное вскармливание.

Для цитирования: Камалова А.А. Обновленные европейские рекомендации по введению прикорма у детей — тема для размышлений. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62:(6): 92–98. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-6-92-98

The article presents updated recommendations of the European Society of Pediatric Gastroenterologists, Hepatologists and Nutritionists, which discuss period, content and methods of complementary food in healthy full-term European children. The main positions on the period of introduction of various complementary food, including the main allergen-containing foods (gluten, egg, fish, cow's milk, etc.) are presented. We discuss the main conclusions of international studies on the introduction of complementary foods and its association with the development of allergic diseases. Updated recommendations, regarding period of introduction of gluten in infants and risk of developing celiac disease in childhood, are presented. Different methods of feeding are compared.

Key words: children, infant, breast-feeding, complementary food, bottle feeding.

For citation: Kamalova A.A. Updated European recommendations on the introduction of complementary food in children. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2017; 62:(6): 92–98 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-6-92-98

В отечественной педиатрической практике вопросы, касающиеся введения прикорма у детей, всегда актуальны и дискуссионны [1–7]. Представления о сроках и очередности введения продуктов прикорма, дифференцированном подходе в зависимости от вида вскармливания находятся в постоянном развитии вследствие получения новых данных и результатов проспективных исследований. Несмотря на многочисленные публикации по данной проблеме, до сих пор остаются нерешенными вопросы о введении прикорма у недоношенных детей, детей с особыми пищевыми потребностями. Интересными представляются аспекты, связанные с социокультурными и национальными особенностями введения прикорма.

Основной предпосылкой для обновления текущих европейских рекомендаций 2008 г. по введению прикорма [8] явилось получение новых данных в результате завершения крупных

рандомизированных клинических исследований, таких как GINI (German Infants Nutritional Intervention Study) [9], PROBIT (Promotion of Breast-feeding Intervention Trial) [10], LISA (Influences of Lifestyle-Related Factors on the Immune System and the Development of Allergies in Childhood) [8, 11].

Сроки введения прикорма

ВОЗ рекомендует вводить прикорм в 6 мес жизни на фоне продолжающегося грудного вскармливания [12]. Данная рекомендация основана на том, что оптимальным питанием до 6 мес жизни считается эксклюзивное грудное вскармливание и любая молочная формула считается прикормом. Соответственно, этот возраст не может рассматриваться в качестве оптимального у детей, находящихся на искусственном вскармливании.

В отличие от ВОЗ эксперты Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и диетологов (European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition – ESPGHAN) рекомендуют обозначать термином «прикорм» все твердые и жидкие продукты, за исключением грудного молока или молочных формул (смесей) [13].

© А.А. Камалова, 2017

Адрес для корреспонденции: Камалова Аэлига Асхатовна — д.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии с курсом поликлинической педиатрии Казанского государственного медицинского университета 420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

В обновленном систематическом обзоре и мета-анализе [14], включающем результаты 23 исследований (11 из стран с низким доходом и 12 из стран с высоким доходом), сравнивались исходы для матерей и детей, находящихся на эксклюзивном грудном вскармливании до 6 мес жизни, и детей, находящихся на частичном грудном вскармливании с 3–4 мес жизни. Авторы показали, что в этих группах срок эксклюзивного грудного вскармливания не влиял на частоту дефицита массы и аллергии. Но тем не менее не исключается риск развития железодефицитных состояний у детей, получающих исключительно грудное вскармливание до 6 мес жизни без добавления содержащих железо продуктов. В странах с низким уровнем дохода было доказано наличие некоторого преимущества у матерей, эксклюзивно кормивших детей до 6 мес жизни, в плане задержки возобновления менструаций (Гондурас, Бангладеш, Сенегал) и более быстрого снижения массы тела после родов (Гондурас). Кроме того, согласно результатам белорусских авторов, частота развития инфекционных заболеваний желудочно-кишечного тракта у детей с 6-месячным периодом эксклюзивного грудного вскармливания была меньше на один и более эпизод, чем у детей с меньшим «стажем» [15].

В исследовании ЕАТ (Великобритания), в котором участвовало более тысячи младенцев, сравнивались эффекты двух практик кормления – эксклюзивное грудное вскармливание в течение 6 мес (контрольная группа) и введение 6 аллергенов на фоне как минимум 3-месячного грудного вскармливания (опытная группа) [16, 17]. Средний возраст введения прикорма составил в контрольной группе 24 нед, в опытной группе – 16 нед. В опытной группе дети имели более высокий индекс массы тела в возрасте 12 мес, но это различие нивелировалось в 3 года.

Недостаточно клинических испытаний, сравнивающих эффекты разных сроков введения прикорма у детей, находящихся на преимущественно искусственном вскармливании. В единственном на сегодня рандомизированном исследовании с включением 147 детей, получающих искусственное вскармливание, при оценке влияния сроков введения прикорма в 3–4 и 6 мес жизни на рост и развитие ребенка, состав тела и уровень потребления нутриентов до 12 мес, различия не выявлены [18].

Важно отметить, что сроки введения прикорма зависят прежде всего от степени зрелости почек, желудочно-кишечного тракта и психомоторного развития. Считается, что именно в период от 4 до 6 мес жизни возможно восприятие иной пищи, нежели грудное молоко. Кроме того, необходимо вовремя ввести и кусочковую пищу, примерно в возрасте 9–10 мес. Отсроченное введение такой пищи сопряжено с трудностями кормления в дальнейшем и уменьшением употребления овощей и фруктов [19, 20].

Итак, по срокам введения прикорма эксперты ESPGHAN рекомендуют:

- эксклюзивное грудное вскармливание должно поддерживаться на протяжении как минимум 4 мес (17 нед), и эксклюзивное или преимущественно грудное вскармливание в течение 6 мес (26 нед) рассматривается как желаемая цель;
- прикорм (твердые и жидкие продукты, отличные от грудного молока или детской смеси) не следует вводить до 4 мес, но и не следует откладывать на возраст старше 6 мес.

Практически не претерпели изменений рекомендации по определенным блюдам прикорма и срокам их введения.

Эксперты ESPGHAN рекомендуют:

- следует учитывать национальные традиции введения прикорма;
- младенцам следует предлагать продукты с различными вкусами и текстурами, включая горькие зеленые овощи;
- сроки введения прикорма у детей, находящихся на грудном и искусственном вскармливании, не различаются, хотя существуют теоретические предпосылки к тому, что разные блюда прикорма могут иметь преимущества в зависимости от вида вскармливания;
- рекомендуется, наряду с введением прикорма, продолжать грудное вскармливание;
- цельное коровье молоко бедно железом и его избыточное потребление приводит к увеличению поступления белка, жира и калорий в организм ребенка. Поэтому коровье молоко не должно использоваться в качестве основного блюда до 12 мес, хотя его небольшое количество допускается добавлять в другие блюда прикорма;
- все дети должны получать обогащенный железом прикорм, включая мясные продукты и / или другие продукты с добавлением железа, в том числе молочные смеси;
- не следует добавлять сахар или соль в блюда прикорма и рекомендуется избегать использования фруктовых соков или сладких напитков с сахаром.

Необходимо отметить, что продукты прикорма промышленного производства, например продукты «Первого выбора» от «ФрутоНяня», в большей степени отвечают вышеперечисленным рекомендациям, чем продукты прикорма собственного приготовления.

Прикорм и аллергия

Проведенные исследования с охватом большого количества младенцев в разных популяциях не обнаружили связи между поздним введением аллергенов и развитием аллергии. Напротив, в некоторых исследованиях, таких как LISA [11] или KOALA [21], показано, что даже задержка с введением прикорма в целом (не только аллергенных продуктов) может predispose к различным аллергическим

Таблица 1. Основные выводы международных исследований, посвященных введению прикорма и его связи с развитием аллергических заболеваний

Table 1. The main conclusions of international studies on the introduction of complementary feeding and its relationship with the development of allergic diseases [9, 11, 21, 22]

Исследование	Число участников	Выводы
GINI Германия	4753	Нет достоверных данных о том, что отсроченное введение прикорма после 4 мес жизни или отсроченное введение аллергенных продуктов после 6 мес жизни снижают риск развития атопического дерматита
LISA Германия	2073	Возраст введения прикорма не влияет на развитие астмы и аллергического ринита в 6 лет
KOALA Голландия	2558	Отсроченное введение коровьего молока и других продуктов повышает риск развития атопического дерматита Отсроченное введение других продуктов повышает риск рецидивирующих бронхообструкций
С.Н. Chuang и соавт., Тайвань	18 773	Нет взаимосвязи между возрастом введения прикорма и риском развития атопического дерматита в возрасте 18 мес

заболеваниям. Основные выводы, полученные в результате клинических исследований, посвященных введению аллергенных продуктов, отражены в табл. 1.

По данным систематических обзоров, введение аллергенных продуктов ранее 3–4 мес жизни увеличивает риск развития аллергии. В то же время нет доказательств того, что отсроченное введение прикорма позже 4 мес жизни уменьшает риск развития аллергии как в общей популяции, так и в группе с отягощенным анамнезом по атопии [23]. В наблюдательных исследованиях показано, что более позднее введение прикорма увеличивает риск развития аллергии на определенные продукты [24].

Согласно рандомизированным исследованиям и данным метаанализа (1915 участников), получены доказательства умеренной силы, что раннее введение яиц на сроке 4–6 мес жизни ассоциировано с более низким риском развития аллергии на яйцо в будущем в группах без риска, высокого риска и очень высокого риска развития аллергии (RR 0,56 [95% CI 0,36–0,87], $p=0,009$) [25]. В двух исследованиях сообщалось, что у младенцев, впервые употребивших яйца в сырой пастеризованной форме, могут развиваться тяжелые аллергические реакции из-за предшествующей сенсибилизации, но таких эффектов не наблюдалось в испытаниях с употреблением приготовленного или подвергнутого тепловой обработке яйца.

В этом метаанализе также приведены доказательства умеренной силы, что раннее введение арахиса в период с 4 до 11 мес жизни уменьшает риск аллергии на этот продукт (RR 0,29 [95% CI 0,11–0,74], $p=0,009$) в группах нормального [16] и высокого риска [26]. Катамнез детей из исследования LEAP (Learning early about peanut allergy) показал, что в возрасте 6 лет, после 12-месячного периода элиминации арахиса из рациона не наблюдалось увеличения частоты развития аллергических реакций на арахис в опытной группе [27, 28]. В настоящее время на ос-

новании данных, полученных от 10 международных педиатрических ассоциаций аллергологов, рекомендуется раннее введение арахиса детям из групп риска, но под контролем специалиста [29]. Частота положительных прик-тестов повышалась параллельно с увеличением возраста введения арахиса [29]. Поэтому рекомендуемый возраст для введения арахиса составляет 4–6 мес жизни.

По данным метаанализа [25], раннее введение рыбы в рацион ассоциировано с уменьшением частоты развития аллергической гиперчувствительности и аллергического ринита. Ассоциаций с другими аллергическими и аутоиммунными заболеваниями не обнаружено. Следует отметить, что данное заключение базировалось на доказательствах низкого и очень низкого качества. На основании этого метаанализа было рекомендовано введение аллергенных продуктов в возрасте после 4 мес. Очень важным дополнением является вывод, сделанный учеными из Великобритании, что раннее введение 6 аллергенных продуктов в период от 3 до 4 мес жизни детям с нормальным риском развития аллергии безопасно и не оказывает отрицательного влияния на продолжительность грудного вскармливания, так как более 96% детей как в опытной, так и контрольной группе находились на грудном вскармливании в возрасте 6 мес и более 50% детей – в возрасте 12 мес [30].

Эксперты ESPGHAN рекомендуют:

- аллергенные продукты можно вводить в возрасте после 4 мес (17 нед);
- младенцам с высоким риском развития аллергии на арахис (с тяжелой экземой, аллергией на яйцо/арахис и яйцо, как было показано в исследовании LEAP) необходимо вводить арахис (например, мягкое арахисовое масло) в возрасте между 4 и 11 мес, после соответствующей оценки квалифицированным специалистом [13].

В России действующая схема введения прикорм-

Таблица 2. Примерная схема введения и количество прикорма детям первого года жизни.

Table 2. The approximate scheme of introduction and quantity of a complementary feeding for children of the first year of life.

Наименование продуктов и блюд	Возраст, мес			
	4–6	7	8	9–12
Овощное пюре, г	10–150	170	180	200
Молочная каша, г	10–150	150	180	200
Фруктовое пюре, г	5–60	70	80	90–100
Фруктовый сок, мл	5–60	70	80	90–100
Творог*, г	10–40	40	40	50
Желтки, шт.	–	1/4	1/2	1/2
Мясное пюре*, г	5–30	30	50	60–70
Рыбное пюре, г	–	–	5–30	30–60
Кефир и другие неадаптированные кисломолочные напитки, мл	–	–	200	200
Сухари, печенье, г	–	3–5	5	10–15
Хлеб пшеничный, г	–	–	5	10
Растительное масло, мл	1–3	5	5	6
Сливочное масло, г	1–4	4	5	6

Примечание. *Не ранее 6 мес жизни.

ма прописана в Национальной программе по оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации (2011 г.) [2]. Сроки введения таких аллергенных продуктов, как яйцо и рыба, отличаются от рекомендуемых экспертами ESPGHAN (табл. 2). В данном случае российским педиатрам целесообразно придерживаться национальных рекомендаций.

Детям с аллергией и у детей из группы риска необходимо рекомендовать продукты прикорма с доказанной гипоаллергенностью. Группой исследователей Научного центра здоровья детей (г. Москва) показано, что применение 13 вариантов моно- и многокомпонентных продуктов прикорма торговой марки «ФрутоНяня» (ООО «ПРОГРЕСС», Россия), а именно: соков из яблок, груш, яблок и груш, фруктовых пюре из яблок, груш, чернослива, овощных пюре из цветной капусты, брокколи, тыквы, а также безмолочных рисовой и гречневой сухих каш, пюре из мяса индейки и кролика, в схемах введения прикорма у детей первого года жизни с легкими проявлениями атопического дерматита и детей из группы высокого риска по развитию атопии является безопасным [31]. Данное заключение основано не только на отсутствии клинических проявлений атопии на фоне введения указанных продуктов прикорма, хорошей переносимости, но и на результатах иммунологических методов (определяли уровня общего IgE и специфических IgE методом ImmunoCAP). Во время введения продуктов прикорма не отмечено ни одного случая повышения концентрации специфических IgE к белкам цветной капусты, брокколи, тыквы, чер-

нослива, яблока, груши, гречи, риса, мяса кролика и индейки, что подтвердило низкую иммуногенность исследованных продуктов [31].

Прикорм и целиакия

Вопросы о том, влияют ли сроки введения глютена или грудное вскармливание на фоне его введения на риск развития целиакии, остаются спорными и по сей день. В 2008 г. эксперты ESPGHAN сделали вывод о том, что необходимо избегать как раннего (до 4 мес жизни), так и позднего (после 7 мес жизни) введения глютена в рацион, а грудное вскармливание во время введения глютеносодержащего прикорма предотвращает развитие не только целиакии, но и сахарного диабета I типа и аллергии на пшеницу [8]. Данное заключение было основано на доказательствах, полученных исключительно в наблюдательных исследованиях.

Однако в двух последних рандомизированных клинических исследованиях оценивалось влияние сроков введения глютеносодержащего прикорма на риск развития аутоиммунных реакций, характерных для целиакии, и развитие целиакии у детей из группы генетического риска по данному состоянию. Показано, что срок введения глютена в рацион младенца влияет на частоту развития аутоиммунитета и целиакии в первые 2 года, но не влияет на кумулятивную частоту и распространенность заболевания в детском возрасте. Это указывает на то, что в настоящее время проведение первичной профилактики целиакии с помощью изменения сроков введения глютена в рацион невозможно [32, 33]. Авторы систематического обзора, в котором оценивались доказательства, полученные в проспективных

наблюдательных исследованиях, опубликованных до февраля 2015 г., также пришли к выводу, что грудное вскармливание, само по себе или во время введения глютена не оказывает профилактического действия на развитие аутоиммунитета, характерного для целиакии, или развитие целиакии в детстве [34].

Обновленные рекомендации, касающиеся сроков введения глютена у младенцев и риска развития целиакии в детском возрасте были недавно опубликованы ESPGHAN [35].

Эксперты ESPGHAN рекомендуют:

- глютен можно вводить в возрасте 4–12 мес жизни;
- следует избегать употребления большого количества глютена в первые недели после его введения, а также в младенчестве.

Однако необходимо отметить, что в настоящее время оптимальное безопасное количество глютена, которое можно вводить на фоне отлучения от груди, не определено [13].

Стиль кормления и прикорм

Не менее важную роль в развитии ребенка, формировании правильных пищевых привычек и поведения, регуляции аппетита, помимо сроков введения и состава блюд прикорма, играет техника (метод или стиль) кормления, которая определяется родителями или лицами, осуществляющими уход за ребенком. Именно родители выбирают время приема пищи, ее состав, количество, консистенцию. В высокоразвитых странах обычно при введении прикорма младенцев кормят сначала продуктом консистенции пюре с ложки, а в дальнейшем переходят на более твердую пищу и только потом дают продукт прикорма в руку ребенка. Наряду с этими рекомендациями, когда введение твердых продуктов прикорма откладывали как минимум до 6 мес жизни, в настоящее время наблюдается тенденция к пропуску этапа «пюре» при введении прикорма [36]. Альтернативный метод кормления ребенка, которым увлечены многие современные европейские родители, носит название «baby-led weaning» (педприкорм по-британски). Младенец самостоятельно берет продукты с общего стола во время семейной трапезы. Предполагается, что данный метод приведет к лучшему контролю потребления пищи и будет способствовать формированию правильного пищевого поведения, тем самым уменьшая риск развития ожирения и избыточной массы тела. Имеющиеся наблюдательные исследования ограничены, и, кроме того, нет доказательств того, что дети, у которых применяется техника кормления «baby-led weaning», получают достаточное количество питательных веществ, в том числе калорий и железа, а также имеют более разнообразный рацион питания [36]. Ответы на эти вопросы в идеале должны быть получены в рандомизированных контролируемых исследованиях.

Недавно была разработана модифицированная версия «baby-led weaning» под названием «Baby Led Introduction to Solids», в которой подчеркивается необ-

ходимость введения продуктов прикорма, богатых железом, и с высокой энергетической ценностью. Кроме того, акцентируется внимание на предостережении родителей от предоставления продуктов, способных привести к удушью [37]. По данным небольшого экспериментального исследования, этот подход имел некоторые преимущества, касающиеся большего употребления младенцами продуктов, богатых железом, по сравнению с детьми, которым прикорм вводили постепенно. Тем не менее в настоящее время недостаточно доказательств для того, чтобы сделать выводы о наиболее подходящем способе кормления – с ложки или самостоятельно. Вместе с тем следует рекомендовать родителям придерживаться так называемого отзывчивого стиля кормления, когда они могут распознать, голоден или сыт их ребенок. Не поддерживается кормление для удобства или в качестве поощрения.

Интересной и безопасной альтернативой как традиционному кормлению с ложки, так и технике кормления «baby-led weaning» является разработка современных упаковок для детского питания. В частности, новая упаковка пауч фруктовых пюре торговой марки «ФрутоНяня» (ООО «ПРОГРЕСС», Россия) способствует развитию мелкой моторики, ребенок может есть самостоятельно, без посторонней помощи, под присмотром взрослых.

Эксперты ESPGHAN рекомендуют:

- продукты прикорма должны соответствовать уровню развития ребенка по текстуре и консистенции; обеспечивать своевременный переход к самостоятельному приему пищи. Не допускается длительное кормление пюреобразными продуктами, критическое окно для введения кусочковой пищи – возраст 8 – 10 мес. К 12 мес ребенок должен пить в основном из чашки или тренировочной чашки, а не из бутылки;
- следует поощрять у родителей способность и желание распознавать состояние голода у ребенка и не использовать кормление для удобства или в качестве награды [13].

Таким образом, в связи с появлением новых данных, полученных в ходе крупных рандомизированных контролируемых исследований, были пересмотрены текущие европейские рекомендации 2008 г., которые в настоящее время включают обновленные позиции, касающиеся введения глютеносодержащих и аллергенных продуктов. Вероятно, эти изменения повлекут за собой пересмотр и обновление российских рекомендаций. Эксперты ESPGHAN ставят много вопросов для будущих исследований: каковы оптимальные сроки введения прикорма у детей, находящихся на искусственном вскармливании, как влияют различные источники белка (молочного и немолочного) на рост и состав тела, какое количество вводимого глютена в младенчестве можно считать безопасным и многие другие [13].

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Тутельян В.А., Конь И.Я. (ред.). Детское питание. Руководство для врачей. М: МИА 2009; 946. [Tutel'yan V.A., Kon' I.Ya. (eds). Baby food. A guide for doctors. Moscow: MIA 2009; 946. (in Russ)]
2. Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации. Москва 2011; 67. [National program to optimize the feeding of children of the first year of life in the Russian Federation. Moscow 2011; 67. (in Russ)]
3. Сорвачева Т.Н., Гордеева Е.А., Аникиева Е.Н. Прикорм. От регламентов к индивидуальному подходу. Вopr соврем педиатрии 2011; 10 (5): 45–48. [Sorvacheva T.N., Gordeeva E.A., Anikieva E.N. Complementary food. From the regulations to the individual approach. Voprosy sovremennoi pediatrii 2011; 10 (5): 45–48. (in Russ)]
4. Бельмер С.В. Прикорм: значение для процессов адаптации и принципы введения. Вopr детской диетологии 2014; 12 (2): 50–56. [Bel'mer S. V. Complementary food: value for adaptation processes and principles of introduction. Voprosy detskoi dietologii. 2014; 12 (2): 50–56. (in Russ)]
5. Лукушкина Е.Ф., Медянцева М.Г., Власова И.Н. Программирующая сила прикорма Педиатрия. Доктор.Ру 2017; 4 (133): 17–21. [Lukushkina E.F., Medjanceva M.G., Vlasova I.N. The programming power of complementary foods. Pediatrija. Doktor.Ru 2017; 4 (133): 17–21. (in Russ)]
6. Макарова С.Г. Практические рекомендации по введению прикорма. Педиатр фармакол 2015; 12 (6): 66–73. [Makarova S.G. Practical recommendations for the introduction of complementary foods. Pediat farmakol 2015; 12 (6): 66–73. (in Russ)]
7. Камалова А.А. Современные подходы к профилактике ожирения у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2016; 61 (6): 43–48. [Kamalova A.A. Modern approaches to the prevention of obesity in children. Ros vestn perinatol i pediatr 2016; 61 (6): 43–48. DOI:10.21508/1027-4065-2016-61-6-43-48 (in Russ)]
8. Agostoni C., Decsi T., Fewtrell M., Goulet O., Kolacek S., Koletzko B. et al. Complementary feeding: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2008; 46: 99–110. DOI: 10.1097/01.mpg.0000304464.60788.bd
9. Filipiak B., Zutavern A., Koletzko S., von Berg A., Brockow I., Grübl A. et al. Solid food introduction in relation to eczema: results from a four-year prospective birth cohort study. J Pediatr 2007; 151 (4): 352–358. DOI: 10.1016/j.jpeds.2007.05.018
10. Kramer M.S., Chalmers B., Hodnett E.D., Sevkovskaya Z., Dzikovich I., Shapiro S. et al. Promotion of Breastfeeding Intervention Trial (PROBIT): a randomized trial in the Republic of Belarus. JAMA 2001; 285 (4): 413–420.
11. Zutavern A., Brockow I., Schaaf B., von Berg A., Diez U., Borte M. et al. Timing of Solid Food Introduction in Relation to Eczema, Asthma, Allergic Rhinitis, and Food and Inhalant Sensitization at the Age of 6 Years: Results From the Prospective Birth Cohort Study LISA. PEDIATRICS 2008; 121 (1): e44–52. doi: 10.1542/peds.2006-3553
12. World Health Organization. 2002. 55th World Health Assembly. Infant and Young Child Nutrition. (WHA55.25). http://apps.who.int/gb/archive/pdf_files/WHA55/ewha5525.pdf/ Accessed March 11, 2016.
13. Fewtrell M., Bronsky J., Campoy C. Complementary Feeding: A Position Paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2017; 64 (1): 119–132. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001454.
14. Kramer M.S., Kakuma R. Optimal duration of exclusive breastfeeding. Cochrane Database Syst. Rev 2012; 8: CD003517. DOI: 10.1002/14651858.CD003517.pub2
15. Kramer M.S., Guo T., Platt R.W., Sevkovskaya Z., Dzikovich I., Collet J.P. et al. Infant growth and health outcomes associated with 3 compared with 6 mo of exclusive breastfeeding. Am J Clin Nutr 2003; 78: 291–295.
16. Perkin M.R., Logan K., Tseng A., Raji B., Ayis S., Peacock J. et al. Randomized trial of introduction of allergenic foods in breast-fed infants. N Engl J Med 2016; 374: 1733–1743. DOI: 10.1056/NEJMoa1514210
17. EAT Study <http://www.eatstudy.co.uk>
18. Mehta K., Specker B., Bartholmey S., Giddens J., Ho M.L. Trial on timing of introduction to solids and food type on infant growth. Pediatrics 1998; 102: 569–573.
19. Northstone K., Emmett P., Nethersole F. The effect of age of introduction to lumpy solids on foods eaten and reported feeding difficulties at 6 and 15 months. J Hum Nutr Diet 2001; 14: 43–54.
20. Coulthard H., Harris G., Emmett P. Delayed introduction of lumpy foods to children during the complementary feeding period affects child's food acceptance and feeding at 7 years of age. Mat Child Nutr 2009; 5: 75–85. DOI:10.1111/j.1740-8709.2008.00153.x
21. Snijders B.E., Thijs C., van Ree R. Age at first introduction of cow milk products and other food products in relation to infant atopic manifestations in the first 2 years of life: the KOALA Birth Cohort Study. Pediatrics 2008; 122 (1): e115–122. DOI:10.1542/peds.2007-1651
22. Chuang C.H., Hsieh W.S., Chen Y.C., Chang P.J., Hurng B.S., Lin S.J. et al. Infant feeding practices and physician diagnosed atopic dermatitis: a prospective cohort study in Taiwan. Pediatr Allergy Immunol 2011; 22 (1 Pt 1): 43–49. DOI: 10.1111/j.1399-3038.2010.01007.x
23. Muraro A., Halken S., Arshad S.H., Beyer K., Dubois A.E., Du Toit G. et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines. Primary prevention of food allergy. Allergy 2014; 69: 590–601. DOI: 10.1111/all.12398
24. Nwaru B.I., Erkkola M., Ahonen S., Kaila M., Haapala A.-M., Kronberg-Kippilä C. et al. Age at the introduction of solid foods during the first year and allergic sensitization at age 5 years. Pediatrics 2010; 125: 50–59. DOI: 10.1542/peds.2009-0813
25. Ierodiakonou D., Garcia-Larsen V., Logan A., Groome A., Cunha S., Chivinge J. et al. Timing of allergenic food introduction to the infant diet and risk of allergic or autoimmune disease. A systematic review and meta-analysis. JAMA 2016; 316: 1181–1192. DOI:10.1001/jama.2016.12623
26. Du Toit G., Roberts G., Sayre P.H., Bahnson H.T., Radulovic S., Santos A.F. et al. Randomised trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy. N Engl J Med 2015; 372: 803–813. DOI: 10.1056/NEJMoa1414850
27. Du Toit G., Sayre P.H., Roberts G., Sever M.L., Lawson K., Bahnson H.T. et al. Effect of avoidance on peanut allergy after early peanut consumption. N Engl J Med 2016; 374: 1435–1443. DOI:10.1056/NEJMoa1514209
28. www.leapstudy.co.uk
29. Fleischer D.M., Sicherer S., Greenhawt M. Consensus communication on early peanut introduction and the prevention of peanut allergy in high-risk infants. Allergy 2015; 70: 1193–1195. DOI: 10.1111/pde.12685
30. Perkin M.R., Logan K., Marrs T., Radulovic S., Craven J., Flohr C. et al. Enquiring early about tolerance (EAT) study: feasibility of an early allergenic food introduction regimen. J Allergy Clin Immunol 2016; 137 (5): 1477–1486. doi: 10.1016/j.jaci.2015.12.1322.
31. Турти Т.В., Макарова С.Г., Зимина Е.П. Профилактика аллергии у детей в период введения продуктов прикорма (в помощь практическому врачу). Вopr соврем педиатр 2014; 13 (6): 512–556. [Turti T.V., Makarova S.G., Zimina E.P. Prevention of allergies in children during the introduction of complementary feeding (to help a practical doctor). Vopr sovrem pediatr 2014; 13 (6): 512–556. (in Russ)]

32. *Vriezinga S.L., Auricchio R., Bravi E., Castillejo G., Chmielewska A., Escobar P. C. et al.* Randomized feeding intervention in infants at high risk for celiac disease. *N Engl J Med* 2014; 371: 1304–1315. DOI: 10.1056/NEJMoa1404172
33. *Lionetti E., Castellaneta S., Francavilla R., Pulvirenti A., Tonutti E., Amarri S. et al.* Introduction of gluten, HLA status, and the risk of celiac disease in children. *NEJM* 2014; 371: 1295–1303. DOI: 10.1056/NEJMoa1400697
34. *Szajewska H., Shamir R., Chmielewska A., Pie cik-Lech M., Auricchio R., Ivarsson A. et al.* Systematic review with meta-analysis: early infant feeding and coeliac disease—update 2015. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41: 1038–1054. DOI: 10.1111/apt.13163
35. *Szajewska H., Shamir R., Mearin L., Ribes-Koninckx C., Catassi C., Domellöf M. et al.* Gluten introduction and the risk of coeliac disease: a position paper by the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016; 62: 507–513. doi: 10.1097/MPG.0000000000001105
36. *Cameron S.L., Heath A.L.M., Taylor R.W.* How feasible is baby-led weaning as an approach to infant feeding? A review of the evidence. *Nutrients* 2012; 4: 1575–1609. DOI: 10.3390/nu4111575
37. *Cameron S.L., Taylor R.W., Heath A.L.M.* Development and pilot testing of baby-led introduction to SolidS—a version of baby-led weaning modified to address concerns about iron deficiency, growth faltering and choking. *BMC Pediatr* 2015; 15: 99. DOI: 10.1186/s12887-015-0422-8

Поступила 17.08.17

Received on 2017.08.17

Источник финансирования:

Статья опубликована при поддержке ООО «ПРОГРЕСС».

Source of financing:

The article was published with the support of PROGRESS LLC.

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой или какой-либо иной поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the absence conflict of interests, financial or any other support which should be reported.

Организация платных услуг в детской государственной многопрофильной скорпомощной больнице

И.М. Османов, А.К. Миронова

ГБУЗ «Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой» Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Россия

Development of paid medical services in Z.A. Bashlayeva Children's Hospital of Moscow's Healthcare Department

I.M. Osmanov, A.K. Mironova

Children's Hospital by Z.A. Bashlayeva of Moscow's Healthcare Department, Moscow, Russia

Приведены данные по динамике развития платных медицинских услуг в Детской городской клинической больнице им. З.А. Башляевой Департамента здравоохранения Москва, из которых видно, что наибольший рост финансового объема приходится на 2016–2017 гг. Показано, что такой существенный рост был получен в результате проведенных эффективных мероприятий по работе со всеми страховыми компаниями и внутренней реструктуризации. Рассмотрены варианты развития платных услуг в государственных медицинских учреждениях, структура отделения платных услуг, маршрутизация пациентов, получающих медицинскую помощь по платным услугам, рациональное привлечение специалистов к работе отделения платных услуг.

Ключевые слова: дети, платные медицинские услуги, внебюджетная деятельность, развитие платных услуг в государственных медицинских учреждениях.

Для цитирования: Османов И.М., Миронова А.К. Организация платных услуг в детской государственной многопрофильной скорпомощной больнице. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62:(6): 99–103. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-6-99-103

The article describes the dynamics of paid medical services development in Children's Hospital by Z.A. Bashlayeva of Moscow's Healthcare Department. It was shown the significant increase of budget, particularly in 2016–2017. It is shown that this substantial increase was obtained as a result of effective measures of work with all insurance companies and internal restructuring. Options of development of paid medical services in state medical institution, structure of hospital departments of paid medical services, routing of patients receiving medical care at the paid services, rational engaging of specialists to work in the hospital department of paid medical services, are considered.

Key words: children, paid medical services, extrabudgetary activity, development of paid medical services in state medical institutions.

For citation: Osmanov I.M., Mironova A.K. Development of paid medical services in Children's Hospital by Bashlayeva Z.A. of Moscow's Healthcare Department. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2017; 62:(6): 99–103 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-6-99-103

В настоящее время все государственные медицинские учреждения, независимо от организационно-правовой формы, имеют право на оказание платных медицинских услуг населению и юридическим лицам [1–3]. Как известно, внебюджетная деятельность при этом служит достижению установленных целей и задач учреждения при условии, что такой вид деятельности указан в его учредительных документах [1]. Указанные доходы поступают в самостоятельное распоряжение бюджетного учреждения [3,4]. Это непосредственно связано с развитием учреждения, так как за счет средств от приносящей доход деятельности возможна закупка дорогостоящего оборудования, бытовой техники и мебели для улучшения условий пребывания пациентов [2–4]. Вместе с тем

в процессе оказания платных услуг государственными медицинскими учреждениями может возникать ряд сложностей [5]:

- неправильная интерпретация нормативно-правовой базы;
- ограничение в гибкости ценовой политики на платные медицинские услуги, что существенным образом затрудняет продвижение определенных продуктов на рынке медицинских услуг;
- определенные ограничения проведения маркетинга;
- отсутствие четких методических рекомендаций и моделей по организации платных услуг в государственных учреждениях с учетом их индивидуальной специфики.

Существующую систему оказания платных медицинских услуг можно градировать на несколько вариантов.

При первом варианте платные услуги реализуются на базе лечебно-профилактического учреждения (ЛПУ) в отдельно выделенном помещении. В оказании платных услуг задействован отдельный медицинский персонал и внутренние совместители. Данная

© И.М. Османов, А.К. Миронова, 2017

Адрес для корреспонденции: Османов Исмаил Магомедович – д.м.н., проф., гл. врач Детской городской клинической больницы им. З.А. Башляевой, ORCID 0000-0003-0851-7410

Миронова Алена Константиновна – врач-педиатр, зав. отделением платных услуг Детской городской клинической больницы им. З.А. Башляевой, ORCID 0000-0002-7864-5090

125373 Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28

модель максимально приближена к законодательным требованиям [1, 2, 6–8].

При другом подходе все платные услуги также осуществляются на базе лечебно-профилактического учреждения, но без отдельно выделенного для этого помещения (используются площади больницы), используется штат основных сотрудников лечебно-профилактического учреждения и его диагностическая база. Эта модель может быть применена только в том случае, если объем платных медицинских услуг небольшой. Однако при увеличении объема платных услуг могут возникать ситуации, влияющие на качество оказания медицинской помощи пациентам по обязательному медицинскому страхованию.

Третья модель представляет собой сочетание первого и второго вариантов и встречается наиболее часто. При этом могут быть сложности выполнения требований к организации платных услуг [6–8].

В контексте изложенного **целью** настоящего исследования явилась разработка и внедрение наиболее оптимальной системы оказания платных услуг в крупном многопрофильном детском стационаре.

ГБУЗ «Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой» ДЗМ является одним из крупнейших многопрофильных больничных комплексов и стационаров, рассчитанным на 830 коек. При больнице также есть дневной стационар на 100 коек. Больница включает в себя несколько блоков: инфекционный, неонатальный, кардиологический, хирургический, травматологический, уронефрологический и эндокринологический.

Инфекционный блок полностью автономен, включает в себя пять отделений различных профилей, имеет собственную лабораторию и самостоятельно оснащен всем необходимым оборудованием для магнитно-резонансной томографии, рентгенологической диагностики, функциональной диагностики, аппаратами ультразвуковой диагностики экспертного класса.

В состав неонатального комплекса входят отделения для новорожденных и недоношенных детей, отделения патологии и реанимации для новорожденных, центр восстановительного лечения для недоношенных.

Кардиологический комплекс, единственный такого профиля в Москве, включает отделения для новорожденных, детей грудного и старшего возраста, а также стационар дневного пребывания.

В хирургическом блоке практически 100% операций проводится эндоскопически, а также здесь сосредоточено самое большое число операций по экстренной хирургии. Травматологический блок включает в себя травмпункт, отделения общей реанимации, нейрохирургии, травматологии и ортопедии.

Среди других направлений следует выделить уронефрологический и эндокринологический блоки: в больнице выполняются оперативные вмешатель-

ства по формированию пола в случае наследственных отклонений. В больнице есть центры восстановительного лечения для детей с умственным отставанием и малышам, родившимся с низкой массой тела, а также клиничко-диагностическое отделение.

В рамках программы модернизации московского здравоохранения в больницу было поставлено самое современное оборудование и новая мебель, проведен капитальный ремонт и полная компьютеризация. За пять лет удалось существенно увеличить проходимость больницы, уменьшить средний срок пребывания пациентов, расширить структуру нозологических форм и более чем в два раза снизить летальность.

На базе ДГКБ им. З.А. Башляевой работают 12 кафедр Российской медицинской академии непрерывного последипломного образования, а также 2 кафедры Российского национально-исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова. В коллективе 16 докторов и около 60 кандидатов медицинских наук, 126 врачей с высшей квалификационной категорией, а также 4 главных специалиста Департамента здравоохранения Москвы. В 2015 г. созданы 2 университетские клиники – педиатрическая и детской хирургии.

Согласно приказу Департамента здравоохранения г. Москвы от 9 декабря 2011 г. № 1608 «Об утверждении Правил оказания платных услуг гражданам и юридическим лицам государственными учреждениями всех типов Департамента здравоохранения города Москвы», больница стала оказывать платные услуги. Как видно из табл. 1, в 2011 г. под оказание платных услуг был выделен лишь кабинет площадью 9,6 м² для оформления необходимой документации. С этого момента больница начала оказывать сервисные услуги в виде предоставления палат повышенной комфортности и платную медицинскую помощь иностранным гражданам.

С 2012 г. на основании устава больницы, приказа главного врача об организации отдела реализации платных услуг, приказа главного врача об оказании платных медицинских услуг в рамках договоров со страховыми организациями, работающими по программе добровольного медицинского страхования и по договорам с физическими и юридическими лицами, разрешения Департамента здравоохранения города Москвы на оказание платных медицинских услуг, согласования их перечня, Положения об оплате труда сотрудников, занятых оказанием платных медицинских услуг, был создан отдел реализации платных услуг в виде отдельного структурного подразделения больницы. Под данное отделение была выделена площадь размером 197,1 м², которая включала четыре консультативных кабинета, процедурный кабинет, кабинет оформления документации и зону регистратуры. Отделение позволило существенно расширить спектр предоставляемых платных медицинских услуг, в который входила амбулаторно-консультативная ме-

дицинская помощь: консультации специалистов, лабораторно-диагностические обследования, лучевая и функциональная диагностика, а также сервисные услуги. Были частично разделены потоки пациентов, получающих медицинскую помощь по программе обязательного медицинского страхования и за счет личных средств. Средняя проходимость за день на этот период составляла 23–28 человек. Штатную численность отделения составляли три сотрудника: начальник отдела и два регистратора. Медицинскую помощь оказывали основные сотрудники больницы в установленном порядке. При этом вели отдельный статистический, бухгалтерский и налоговый учеты по приносящей доход деятельности. Это стало необходимым этапом развития платных услуг и не требовало существенных дополнительных финансовых вложений, что в итоге позволило создать дополнительный бюджет для дальнейшего развития внебюджетной деятельности.

В 2013 г. при сохранении существующих площадей был отмечен существенный прирост финансовых средств от приносящей доход деятельности. Это дало возможность структурировать работу отделения, привлечь новых специалистов как основных, так и внештатных, оказывающих платные услуги по гражданско-правовому договору (табл. 2), что позволило увеличить доход от внебюджетной деятельности на 80% от имеющегося в 2012 г. (табл. 3).

В 2014 г. в связи с накоплением материальной базы от приносящей доход деятельности было закуплено дополнительное оборудование для отделения платных услуг, что потребовало частично реформировать имеющуюся площадь: два консультативных кабинета были перепрофилированы в кабинет ультразвуковой диагностики и кабинет функциональной диагностики, в свободное от исследований время данные кабинеты использовались как консультативные. Помимо повышения комфортабельности для пациентов и оптимизации работы медицинских сотрудников отделения, введение новых кабинетов позволило еще частично разделить потоки пациентов. Кроме того, от площади комфортного пребывания пациентов была выделена и обустроена небольшая игровая зона для детей, занявшая 22,4 м², существенно увеличился штат основных сотрудников отделения: были выделены одна ставка старшей медицинской сестры, одна ставка регистратора, две ставки сотрудников договорного отдела, две ставки для многоканального Call-центра. Для оказания платных медицинских услуг дополнительно привлечено более 50 врачей-специалистов из числа основных сотрудников больницы. Это позволило сформировать такой гибкий график, при котором врачи могли оказывать платные услуги в свободное от основной работы время. Помимо них были привлечены и дополнительные внештатные сотрудники – ведущие специалисты вузов и других клиник.

Отделение перешло на шестидневный график работы с увеличением часов приема больных. Параллельно существенно обновился фонд сервисных палат. Так, в 2015 г. было выделено инфекционное отделение для оказания медицинской помощи по платным услугам. Отделение рассчитано на 12 палат в виде мельцеровских боксов, оснащенных санузелом и всей необходимой бытовой техникой. Одновременно было увеличено количество сервисных палат в других отделениях больницы.

В 2015 г. площадь отделения существенно расширилась за счет присоединения к уже имеющейся дополнительных 343,9 м (см. табл. 1). Данное решение позволило устранить нехватку консультативных кабинетов, выделить дополнительный процедурный кабинет, оборудовать кабинеты ЛОР-врача, хирурга и психолога. Серьезным преимуществом явилась возможность обустройства большой игровой зоны для детей и зоны комфортного пребывания родителей. Инфраструктура отделения была улучшена, в том числе за счет улучшения условий труда для сотрудников (столовая, гардероб, санузел).

К работе отделения регулярно привлекались новые специалисты за счет расширения штата как основных, так и внештатных сотрудников. Так, учитывая увеличивающийся поток пациентов, к имеющимся 174 сотрудникам-совместителям в основной штат отделения было принято пять врачей: педиатр, ЛОР, два офтальмолога и невролог (см. табл. 3).

В 2016 г. произошла полная реорганизация структуры имеющихся площадей, где было выделено два самостоятельных отделения для детей разных возрастных групп: младшего и старшего возрастов (см. табл. 2). Отделения полностью изолированы друг от друга, имеют отдельные входы. Отделение для детей младшего возраста оснащено необходимым количеством консультативных кабинетов, комнатой матери и ребенка, процедурным кабинетом, кабинетом функциональной диагностики и массажа. В отделение старшего возраста, помимо уже имевшихся медицинских кабинетов, был добавлен офтальмологический блок (45 м²), оснащенный современным оборудованием для диагностики и лечения.

Анализ работы отделения платных услуг за 2011–2016 гг. наглядно показал актуальность их развития в больнице с использованием имеющейся материально-технической базы. На наш взгляд, с целью минимизации риска противоречий с нормативно-правовой базой и упрощения ведения статистического, бухгалтерского и налогового учетов наиболее оптимальным является использование и внедрение второго варианта, описанного выше. Это позволит разделить потоки пациентов и создать максимально комфортные для них условия. Кроме того, при данной форме появляется возможность полного автономного учета всех ресурсных затрат (рабочего времени персонала, амортизации оборудования,

Таблица 1. Динамика объема площадей (в м²), выделенных под оказание платных услуг за период 2011–2016 гг.
Table 1. Dynamics of the areas of paid services 2011–2016

Год	Общая площадь	Площадь консультативных кабинетов	Площадь клиничко-диагностических кабинетов	Площадь лечебных кабинетов	Площадь для досуга детей	Площадь входной группы и комфортного пребывания пациентов	Площадь регистратуры, архива и кабинета оформления документации	Дополнительные немедицинские кабинеты
2011	9,6	–	–	–	–	–	–	–
2012	197,1	58,4	9	–	–	107,1	17,6	5
2013	197,1	58,4	9	–	–	107,1	17,6	5
2014	197,1	33,4	34	–	22,4	84,7	17,6	5
2015	541	93,6	56	34,2	46,2	197,5	58,6	54,9

Таблица 2. Структура отделения платных услуг в 2016 г.
Table 2. Structure of department of paid services in 2016

Назначение помещения	Площадь, м ²	
	подразделение для детей 3–18 лет	подразделение для детей 0–3 года
Общая площадь	388,9	197,1
Консультативные кабинеты	60,2	51
Клиничко-диагностические кабинеты	52	19
Лечебные кабинеты	49,2	–
Зона для досуга детей	23,8	–
Комната матери и ребенка	–	22,4
Зона входной группы и комфортного пребывания пациентов	112,8	74,7
Зона регистратуры, архива и кабинета оформления документации	41 м ²	10 м ²
Вспомогательные помещения	49,9 м ²	20 м ²

Таблица 3. Динамика штатной численности отделения платных услуг за 2011–2016 гг.
Table 3. Dynamics of the staff's number of the department of paid services 2011–2016

Год	Основные сотрудники отделения		Сотрудники больницы по гражданско-правовому договору	Внештатные сотрудники по гражданско-правовому договору
	медицинский персонал	немедицинский персонал		
2011	0	1	0	0
2012	1	2	25	0
2013	1	3	65	0
2014	2	8	115	14
2015	4	10	145	29
2016	9	14	221	45

Таблица 4. Динамика объема финансовых средств по платным услугам за период 2011–2016 гг.

Table 4. Dynamics of financial means of the department of paid services 2011–2016

Годы	% повышения за каждый последующий год
2012–2013	50
2013–2014	80
2014–2015	63
2015–2016	42
2016–2017	45

коммунальных расходов, средств для закупки лекарственных препаратов, мягкого инвентаря и др.). Следует отметить значительное упрощение ведения отдельного статистического, бухгалтерского и налогового учетов, что исключает возможность нарушения финансовой дисциплины и отчетных данных, а также двойную оплату услуг из различных источников.

Эффективность данного подхода наглядно подтверждается существенной динамикой объема финансовых средств по платным услугам (табл. 4). Так, в 2011–2016 гг. отмечено увеличение годового объема

более чем в 14 раз. При этом наиболее выраженная динамика отмечена с 2015 по 2016 гг.

Таким образом, результаты работы отделения платных услуг в больнице за 5 лет позволяют сделать следующие основные выводы:

1. Увеличение объема площадей и территориальное выделение отделения платных услуг как отдельного структурного подразделения больницы позволило разделить потоки пациентов, оптимизировать маршрутизацию пациентов и расширить перечень оказываемых платных медицинских услуг, в результате чего поток пациентов в отделении увеличился более чем в 6 раз.

2. Увеличение потока пациентов определило необходимость привлечения к работе большего количества специалистов, что в свою очередь способствовало дополнительному росту заработной платы сотрудников.

3. Развитие внебюджетной деятельности с использованием описанной выше модели служит максимальному достижению поставленных целей: росту заработной платы сотрудников, укреплению материально-технической базы больницы и повышению доступности и качества оказания медицинской помощи детям.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Постановление Правительства РФ от 4 октября 2012 г. № 1006 «Об утверждении Правил предоставления медицинскими организациями платных медицинских услуг». <http://base.garant.ru/70237118/> [Resolution of the Government of the Russian Federation of October 4, 2012 № 1006 «About the approval of Rules of providing paid medical services by the medical organizations». <http://base.garant.ru/70237118/> (in Russ)]
2. Приказ Департамента здравоохранения г. Москвы от 2 октября 2013 г. № 944 «Об утверждении Правил оказания платных услуг гражданам и юридическим лицам государственными организациями системы здравоохранения города Москвы». <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70387886/> [The order of the Moscow Department of Healthcare of October 2, 2013 № 944 «About the approval of Rules of rendering paid services to citizens and legal entities by the state organizations of health care system of the city of Moscow» <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70387886/> (in Russ)]
3. Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». <https://www.rosminzdrav.ru/documents/7025> [The federal law of 21.11.2011 No. 323-FZ «About bases of protection of public health in the Russian Federation». <https://www.rosminzdrav.ru/documents/7025/> (in Russ)]
4. «Гражданский кодекс Российской Федерации (часть первая)» от 30.11.1994 № 51-ФЗ (ред. от 28.03.2017)
5. Статья 298. Распоряжение имуществом учреждения. <http://fzrf.su/kodeks/gk-1/st-298.php> [«Civil code of the Russian Federation (part one)» of 30.11.1994 № 51-FZ (edition of 28.03.2017). Article 298. Order property of establishment. <http://fzrf.su/kodeks/gk-1/st-298.php> (in Russ)]
6. Мохов А.А. Медицинское право России. М.: Юр.Норма, НИЦ ИНФРА-М 2015; 336. [Mokhov A.A. Medical right of Russia. Moscow: INFRA-M 2015; 336. (in Russ)]
7. Синяев И.М., Романенкова О.Н., Синяев В.В. Маркетинг услуг. Под ред. Л.П. Дашкова. М: Издательско-торговая корпорация «Дашков и К» 2014; 252. [Sinyayev I.M., Romanenkova O.N., Sinyayev V.V. Marketing of services. L.P. Dashkov (ed.). Moscow: Dashkov & Co 2014; 252. (in Russ)]
8. Гадоборшев М.И., Левкевич М.М., Рудлицкая Н.В. Организация, оценка эффективности и результативности оказания медицинской помощи. М: НИЦ Инфра-М 2016; 424. [Gadaborshev M.I., Levkevich M.M., Rudlitskaya N.V. Organization, assessment of effectiveness delivery of health care. Moscow: Infra-M 2016; 424. (in Russ)]
9. Общественное здоровье и здравоохранение. Под ред. И.А. Наумова. Минск: Выш. шк. 2013; 351. [Public health and health care. I.A. Naumov (ed.). Minsk: Vysh. shk. 2013; 351. (in Belarus)]

Поступила 22.08.17

Received on 2017.08.22

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой или какой-либо иной поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the absence conflict of interests, financial or any other support which should be reported.

Кабинет здорового ребенка в условиях реформирования здравоохранения

М.В. Лещенко¹, Е.А. Дерина¹, З.С. Макарова¹, И.А. Прилепина¹, О.Л. Печора¹,
Д.И. Зелинская¹, Г.Ю. Уханова^{1,2}

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования», Москва;

²ГБУЗ «Детская городская поликлиника № 86 Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия

Cabinet of a healthy child in the context of health care reform

M.V. Leschenko¹, E.A. Derinova¹, Z.S. Makarova¹, I.A. Prilepina¹, O.L. Pechora¹, D.I. Zelinskaya¹,
G.Yu. Uhanova^{1,2}

¹Russian Medical Academy for Continuous Professional Education, Moscow;

²Children's City Polyclinic No. 86 of the Moscow City Health Department, Moscow, Russia

Детской поликлинике принадлежит основная роль в работе со здоровым ребенком. Этой проблеме посвящено множество исследований, которые, к сожалению, фиксируют ослабление профилактических позиций в последние годы. Повышение требований к уровню оказания первичной медико-санитарной помощи детскому населению и приоритетность профилактического направления приводят к возрастанию роли кабинета здорового ребенка и обуславливают целесообразность пересмотра организации работы и оснащения этого подразделения.

Опираясь на существующую нормативно-правовую базу и современные представления о ключевой роли кабинета здорового ребенка в проведении профилактической работы и формировании здоровья детей, мы разработали и представляем предложения по оптимизации работы этого подразделения детской поликлиники.

Ключевые слова: дети, кабинет здорового ребенка, профилактическая работа, детская поликлиника.

Для цитирования: Лещенко М.В., Дерина Е.А., Макарова З.С., Прилепина И.А., Печора К.Л., Зелинская Д.И., Уханова Г.Ю. Кабинет здорового ребенка в условиях реформирования здравоохранения. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62:(6): 104–109. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-6-104-109

One of the key tasks of the children's polyclinic is the prevention of childhood diseases. This issue is devoted to many studies, which unfortunately suggest a weakening of preventive positions in recent years. Increase level requirements for the provision of primary health care for children's population and priority prevention areas leads to the increase of the role of the room of a healthy child, and necessitates changes in the organization of work and equipping of this unit.

Based on the existing laws and regulations and modern ideas about the key role of a room of healthy child in the preventive work and maintenance of children's health, we have developed and submitted proposals on optimization of work of this department of the children's clinic.

Key words: children, room of healthy children, preventive work, children's polyclinic.

For citation: Leschenko M.V., Derinova E.A., Makarova Z.S., Prilepina I.A., Pechora K.L., Zelinskaya D.I., Uhanova G.Yu. Cabinet of a healthy child in the context of health care reform. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2017; 62:(6): 104–109 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-6-104-109

Государственной программой «Развитие здравоохранения» Российской Федерации определены приоритетные направления развития отрасли, одним из которых является профилактика в сфере охраны здоровья (Постановление Правительства РФ от 15.04.2014 № 294 «Об утверждении государственной программы Российской Федерации "Развитие здравоохранения"») [1]. В педиатрической практике основной груз профилактической работы с детьми, семьями ложится на детскую поликлинику,

которая всегда была центральной фигурой в работе со здоровым ребенком. Этой проблеме традиционно посвящено множество исследований, которые, к сожалению, фиксируют ослабление профилактических позиций в последние годы, чему есть как объективные, так и субъективные причины [2, 3]. В настоящее время детская поликлиника функционирует в совершенно новых условиях – введен профессиональный стандарт специалиста по педиатрии, Федеральные клинические рекомендации, стандарты медицинской

© Коллектив авторов, 2017

Адрес для корреспонденции: Лещенко Марина Валерьевна – к.м.н., доцент кафедры поликлинической педиатрии Российской медицинской академии непрерывного последипломного образования, ORCID 0000-0002-1804-9633
Дерина Елена Александровна – к.м.н., доцент кафедры поликлинической педиатрии Российской медицинской академии непрерывного последипломного образования, ORCID 0000-0001-9146-4625
Макарова Зинаида Сергеевна – д.м.н., проф. кафедры поликлинической педиатрии Российской медицинской академии непрерывного последипломного образования
Прилепина Ирина Антоновна – к.м.н., доцент кафедры поликлинической педиатрии Российской медицинской академии непрерывного

последипломного образования

Печора Оксана Люциановна – к.п.н., доцент кафедры поликлинической педиатрии Российской медицинской академии непрерывного последипломного образования

Зелинская Дина Ильинична – д.м.н., проф. кафедры поликлинической педиатрии Российской медицинской академии непрерывного последипломного образования

Уханова Галина Юрьевна – асс. кафедры поликлинической педиатрии Российской медицинской академии непрерывного последипломного образования, гл. врач Детской городской поликлиники № 86 125993 Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1

помощи детям с различными заболеваниями и отклонениями в состоянии здоровья, нормативы затрат времени на работу с пациентами, появляются новые структурные подразделения в системе медицинских организаций, оказывающих помощь детям, порядки оказания помощи, устанавливающие алгоритм действий в каждой конкретной ситуации, появилось понятие маршрутизации пациента и многое другое.

Особая роль принадлежит профилактической работе с детьми и семьями, которая должна стать в центре внимания службы охраны здоровья детей, а детская поликлиника — основным звеном здравоохранения, напрямую связанным с профилактикой. В соответствии с приказом Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 16.04.2012 г. № 366н «Об утверждении порядка оказания педиатрической помощи» одной из функций детских поликлиник является организация санитарно-гигиенического воспитания и обучения детей и их родителей (законных представителей), проведение санитарно-просветительской работы по вопросам формирования здорового образа жизни [4]. В структуре лечебно-профилактического отделения (педиатрического) детской поликлиники предусмотрен кабинет здорового ребенка, на который возлагаются эти функции.

Несмотря на рост понимания роли кабинета здорового ребенка в охране здоровья детей, существует ряд нерешенных вопросов, негативно влияющих на эффективность функционирования этого подразделения и снижающих его привлекательность для родителей. Положение о кабинете профилактической работы с детьми (кабинете здорового ребенка) было утверждено приказом Минздрава СССР № 60 от 19 января 1983 г. «О дальнейшем совершенствовании амбулаторно-поликлинической помощи детскому населению в городах» и в последующие годы не пересматривалось [5].

Анализ работы кабинета здорового ребенка в поликлиниках г. Москвы и Московской области, проведенный на основании интервьюирования и анкетирования врачей-педиатров, обучающихся на кафедре поликлинической педиатрии РМАНПО, показал, что в более чем 80% поликлиник кабинет здорового ребенка не выполняет в полной мере возложенные на него функции по профилактической и организационно-методической работе. Интервьюируемые врачи указали на отсутствие в подавляющем большинстве поликлиник врача-педиатра в кабинете здорового ребенка. При этом объем профилактической помощи, оказываемый медицинской сестрой кабинета, фактически очень ограничен и в основном заключается в обучении родителей приемам профилактического массажа. В 68,2% случаев как недостаточную оценили работу кабинета здорового ребенка по поддержке грудного вскармливания.

Выявлено слабое информационное обеспечение кабинета здорового ребенка, неудовлетворительное

оснащение современными методическими материалами, необходимыми родителям. На фоне высокой потребности в информации по вопросам здоровья детей, возрастающих требований родителей к уровню оказания медико-профилактической помощи и растущего уровня информатизации общества выявленные обстоятельства могут привести к снижению привлекательности кабинета здорового ребенка для родителей.

Высокая потребность в информации по вопросам здоровья детей, внедрение новых здоровьесберегающих технологий, повышение требований к уровню оказания первичной медико-санитарной помощи детскому населению и приоритетность профилактического направления приводят к возрастанию роли кабинета здорового ребенка и обуславливают целесообразность пересмотра нормативной базы функционирования этого подразделения, организации его работы и обеспечения современным оснащением. Опираясь на существующую нормативно-правовую базу и современные представления о ключевой роли кабинета здорового ребенка в проведении профилактической работы и формирования здоровья детей, сотрудники кафедры поликлинической педиатрии разработали предложения по оптимизации работы кабинета. Сформулированы и предложены основные положения о кабинете здорового ребенка, определены функциональные обязанности врача-педиатра кабинета здорового ребенка, дополнены функциональные обязанности медицинской сестры и перечень оснащения.

В соответствии с этими предложениями:

1. Кабинет здорового ребенка детской поликлиники является методическим и консультативным центром по вопросам развития, воспитания и охраны здоровья детей. Кабинет здорового ребенка организуется в составе лечебно-профилактического отделения (педиатрического) детской поликлиники в соответствии с приказом Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 16.04.2012 г. № 366н «Об утверждении порядка оказания педиатрической помощи» [4].
2. Кабинет здорового ребенка осуществляет профилактическую и консультативную работу с родителями (законными представителями) и детьми раннего и дошкольного возраста.
3. Руководство работой кабинета осуществляется заведующим педиатрического отделения. В случае отсутствия в штатном расписании врача-педиатра кабинета здорового ребенка контроль осуществляется главной (старшей) медицинской сестрой.
4. Медицинский персонал кабинета здорового ребенка рассчитывается в соответствии с рекомендуемыми штатными нормативами: две должности врача-педиатра и две должности медицинской сестры на 10 000 прикрепленного детского населения (Приложение №5 к Порядку оказания педиатри-

ческой помощи, утвержденному приказом Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 16.04.2012 г. № 366н «Об утверждении порядка оказания педиатрической помощи») [4].

5. Основными задачами кабинета здорового ребенка являются:

- пропаганда здорового образа жизни в семье;
- обучение родителей (законных представителей) правилам и формированию навыков воспитания здорового ребенка (организация режима, вскармливание и питание, технология приготовления детских блюд, физическое воспитание, уход);
- санитарное просвещение родителей по вопросам гигиенического воспитания детей, профилактики заболеваний и отклонений в развитии ребенка;
- формирование медицинской активности у родителей;
- контроль за физическим развитием детей;
- контроль за нервно-психическим развитием детей;
- подготовка к поступлению в образовательное учреждение.

Работа медицинского персонала кабинета должна осуществляться по графику и в соответствии с планом, утвержденным главным врачом детской поликлиники. Время работы должно быть максимально удобным для большинства родителей.

Посещение детьми кабинета здорового ребенка может осуществляться как по назначению участкового врача-педиатра, так и самостоятельно при наличии в штате кабинета здорового ребенка врача-педиатра. Медицинская сестра кабинета выполняет назначения врача-педиатра участкового или врача-педиатра кабинета здорового ребенка. Посещение родителями групповых занятий (лекций, семинаров и др.) в рамках санитарно-просветительской работы, а также занятий в «Школе для будущих матерей и отцов», «Школе для родителей» осуществляется как по рекомендации специалистов, так и по собственной инициативе.

В соответствии с Приложением №5 к Порядку оказания педиатрической помощи, утвержденному приказом Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 16.04.2012 г. № 366н «Об утверждении порядка оказания педиатрической помощи», в штат поликлиники введена должность врача-педиатра кабинета здорового ребенка [4]. Это обусловило необходимость разработки **функциональных обязанностей врача-педиатра кабинета**. По нашему мнению, они должны включать:

- 1) проведение консультативных приемов родителей (законных представителей) по вопросам развития и воспитания здорового ребенка, профилактике отклонений в состоянии здоровья;
- 2) при необходимости осуществление расчета и ревизии питания детей раннего возраста;
- 3) обучение методике и особенностям вскармливания ребенка при проблемах со стороны матери

(гипогалактия, мастопатия и др.) и со стороны ребенка (пороки челюстно-лицевой области, синдром Дауна и др.);

- 4) проведение занятий в «Школе для будущих матерей и отцов», в «Школе для родителей»;
- 5) индивидуальное консультирование и проведение занятий по вопросам формирования здорового образа жизни в семье;
- 6) проведение консультаций по подготовке детей к поступлению в дошкольную образовательную организацию;
- 7) назначения для медицинской сестры кабинета здорового ребенка.

В случае отсутствия в штате кабинета здорового ребенка врача-педиатра его функции выполняет участковый врач-педиатр.

В ранее выпущенных методических рекомендациях по работе кабинета здорового ребенка [6] были сформулированы функциональные обязанности медицинской сестры кабинета. В соответствии с современными представлениями о роли и функциях кабинета здорового ребенка представляется целесообразным внести в них ряд изменений и дополнений.

Функциональные обязанности медицинской сестры кабинета здорового ребенка:

1. В соответствии с назначением врача кабинета здорового ребенка (или врача участкового-педиатра) проводятся:
 - формирование устойчивой мотивации на грудное вскармливание у беременных женщин;
 - консультации матери по охране, поддержке и поощрению грудного вскармливания младенцев, включая организацию групп поддержки грудного вскармливания среди молодых матерей;
 - контрольные кормления ребенка первого года жизни;
 - обучение технике естественного и искусственного вскармливания;
 - обучение и консультирование матери методике ухода за детьми, проведения возрастных комплексов массажа, гимнастики и закаливания, организации режима дня;
 - осуществление антропометрических измерений (взвешивание, измерение длины тела, окружности груди, головы), оценка физического развития ребенка;
 - диагностика нервно-психического развития детей раннего возраста;
 - выявление особенностей поведения детей;
 - разъяснение родителям важности своевременного проведения ребенку профилактических прививок;
 - совместно с врачом кабинета здорового ребенка (участковым педиатром) индивидуальная подготовка детей к поступлению в дошкольное образовательное учреждение.
2. Пропаганда здорового образа жизни.

3. Формирование информационного обеспечения кабинета здорового ребенка, комплектация информационных и методических материалов (таблицы, плакаты, брошюры, пособия, памятки), оформление стендов, выставок по созданию оптимальных условий для развития и воспитания ребенка.
4. Обеспечение родителей научно-методической литературой по вопросам охраны здоровья детей (памятки, брошюры, листовки и др.).
5. Организация и участие в проведении индивидуальных и коллективных занятий с родителями (законными представителями) детей на темы воспитания здорового ребенка.
6. Организация и помощь в проведении врачом кабинета здорового ребенка (участковым педиатром) занятий в «Школе будущих матерей и отцов», «Школе для родителей», организуемых в детской поликлинике или в кабинете здорового ребенка, непосредственное участие в этих занятиях.
7. Осуществление преемственности в работе с участковыми врачами-педиатрами и медицинскими сестрами в вопросах оценки физического и нервно-психического развития ребенка и в выявлении ошибок, допускаемых родителями в уходе за детьми.
8. Активное участие в ежегодно проводимых в детской поликлинике мероприятиях, посвященных сохранению и укреплению здоровья детей («Всемирный день здоровья», «День защиты детей» и др.).
9. Ведение рабочей документации.
В кабинете здорового ребенка может работать медицинская сестра, имеющая среднее профессиональное образование по специальности «Сестринское дело в педиатрии» без предъявления требований к стажу работы. Повышение квалификации медицинской сестры кабинета проводится в установленном порядке на специальных курсах усовершенствования «Первичная медико-санитарная помощь детям», «Охрана здоровья детей и подростков» не реже 1 раза в 5 лет (приказ Минздрава РФ от 05.06.98 N 186 «О повышении квалификации специалистов со средним медицинским и фармацевтическим образованием») [7].
На основании приказа Минздравсоцразвития РФ от 23.07.2010 № 541н «Об утверждении квалификационного справочника должностей руководителей, специалистов и служащих, раздел "Квалификационные характеристики должностей работников в сфере здравоохранения"» [8] мы уточнили знания и навыки, которыми должна владеть медицинская сестра кабинета. Медицинская сестра кабинета здорового ребенка должна знать:
 - законы и иные нормативные правовые акты РФ, действующие в сфере здравоохранения;
 - режим и питание беременной и кормящей матери;
 - анатомо-физиологические особенности новорожденных и детей раннего возраста;
 - диагностические признаки наиболее часто встречающихся патологических состояний новорожденных и детей раннего возраста;
 - основы профилактики заболеваний, пропаганды здорового образа жизни;
 - правила и технику вскармливания детей первого года жизни;
 - правила рационального питания детей старше года;
 - показатели физического и нервно-психического развития детей;
 - возрастные комплексы профилактического массажа и гимнастики, методы и принципы закаливания;
 - принципы воспитания и формирования гигиенических навыков у детей раннего возраста;
 - профилактику рахита, гипотрофии, анемии, атопического дерматита;
 - календарь профилактических прививок, показания и противопоказания к прививкам;
 - профилактику травм и несчастных случаев у детей, правила оказания экстренной помощи детям;
 - медицинскую этику, психологию профессионального общения;
 - правила ведения учетно-отчетной документации структурного подразделения;
 - основы трудового законодательства;
 - правила внутреннего трудового распорядка;
 - правила по охране труда и пожарной безопасности.Медицинская сестра кабинета здорового ребенка должна владеть навыками:
 - диагностики наиболее часто встречающихся патологических состояний детей раннего возраста;
 - осуществления профилактики заболеваний детей раннего возраста;
 - пропаганды здорового образа жизни;
 - техники вскармливания детей первого года жизни (естественного и искусственного);
 - сцеживания грудного молока и массажа молочных желез;
 - контрольного кормления;
 - введения прикорма;
 - организации и проведения рационального питания детей старше года, технологии приготовления блюд;
 - измерения и оценки антропометрических показателей;
 - оценки нервно-психического развития и поведения детей раннего возраста;
 - проведения комплексов профилактического массажа и гимнастики;
 - гигиенического ухода за детьми раннего возраста (купание, гигиенический туалет ребенка и др.);
 - постановки очистительной клизмы, газоотводной трубки;
 - измерения температуры тела;
 - определения частоты пульса, дыхания, артериального давления;

- пеленания ребенка;
- оказания экстренной и неотложной помощи детям при жизнеугрожающих состояниях;
- медицинской этики и деонтологии;
- ведения учетно-отчетной документации структурного подразделения;
- использования оборудования кабинета здорового ребенка;
- осуществления противопожарной безопасности.

В соответствии с Приложением №6 к Порядку оказания педиатрической помощи (Приказом Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 16.04.2012г № 366н «Об утверждении порядка оказания педиатрической помощи») кабинет здорового ребенка должен быть оснащен необходимым оборудованием (см. таблицу) [4]. Для реализации в полной мере функций, возлагаемых на кабинет здорового ребенка в современных условиях, увеличения его привлекательности для родителей и повышения мотивации посещения в дополнение к имеющемуся стандарту оснащения мы предлагаем включить в перечень:

- компьютер;
- видеоматериалы по вопросам ухода и воспитания здорового ребенка, грудному вскармливанию, детскому профилактическому массажу и др.;
- компьютерные программы (например, по расчету и оценке питания детей, диагностике нервно-психического развития и др.);

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Постановление Правительства РФ «Об утверждении государственной программы Российской Федерации «Развитие здравоохранения» 15.04.2014 № 294. <http://base.garant.ru/70643470/#help> [Resolution of the Government of the Russian Federation “On the approval of the state program of the Russian Federation” “Development of Health” 15.04.2014 No. 294. <http://base.garant.ru/70643470/#help> (in Russ)]
2. Амбулаторно-поликлиническая педиатрия. Учебное пособие. Под ред. В.А. Доскина. 2-е изд., перераб. и доп. М: ООО «Издательство “Медицинское информационное агентство”» 2015; 11–31. [Out-patient polyclinic pediatrics. Textbook. V.A. Doskin (ed.). Moscow: ООО “Publishing house Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo” 2015; 11–31. (in Russ)]
3. Диспансеризация, лечение и реабилитация детей раннего и дошкольного возраста. Руководство для врачей детских поликлиник. Под ред. В.А. Доскина, З.С. Макаровой. М: Владос пресс 2008; 492. [Clinical examination, treatment and rehabilitation of children of early and preschool age. Manual for doctors of children’s polyclinics. V.A. Doskin, Z.S. Makarova (eds). Moscow: Vlados Press 2008; 492. (in Russ)]
4. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 16.04.2012 г. № 366н «Об утверждении порядка оказания педиатрической помощи». <http://base.garant.ru/70183024/> [Order of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation of 16.04.2012 № 366n “On the approval of the procedure for providing pediatric care”. <http://base.garant.ru/70183024/> (in Russ)]
5. Приказ Минздрава СССР № 60 от 19 января 1983 г. «О дальнейшем совершенствовании амбулаторно-поликлинической помощи детскому населению в городах». <http://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc&base=ESU&n=4695#0> [Order of the Ministry of Health of the USSR No. 60 of January 19, 1983 “On Further Improvement of Outpatient Polyclinic Care for Children in the Cities”. <http://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc&base=ESU&n=4695#0> (in Russ)]
6. *Зубкова Н.З., Скворцова Е.С., Прилепина И.А., Лещенко М.В.* Организация работы кабинета здорового ребенка в детской поликлинике. Методические рекомендации. М 2007; 72. [Zubkova N.Z., Skvortsova E.S., Prilepina I.A., Leshchenko M.V. Organization of the work of the cabinet of a healthy child in a children’s polyclinic. Guidelines. Moscow 2007; 72. (in Russ)]
7. Приказ Минздрава РФ от 05.06.98 № 186 «О повышении квалификации специалистов со средним медицинским и фармацевтическим образованием» с изменениями, внесенными приказом Минздрава России от 5 августа 2003 г. № 332. <http://docs.cntd.ru/document/901733295> [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of 05.06.98 N 186 “On the improvement of the skills of specialists with secondary medical and pharmaceutical education”, as amended by Order No. 332 of the Ministry of Health of the Russian Federation of August 5, 2003. <http://docs.cntd.ru/document/901733295> (in Russ)]
8. Приказа Минздравсоцразвития РФ от 23.07.2010 № 541н «Об утверждении квалификационного справочника должностей руководителей, специалистов и служащих, раздел “Квалификационные характеристики должностей работников в сфере здравоохранения”». http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_104261

Заключение

Приоритетность профилактического направления в работе по охране здоровья детей не вызывает сомнения. Это обуславливает возрастание роли кабинета здорового ребенка и целесообразность пересмотра организации работы и оснащения этого подразделения в соответствии с современными требованиями. Представляется целесообразным дальнейшее изучение данного вопроса для совершенствования качества оказания профилактической помощи детям в амбулаторно-поликлинических условиях.

[Order of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation of 23.07.2010 N 541n "On the approval of the qualification directory of positions of managers, specialists

and employees, the section" Qualification characteristics of the positions of employees in the health sector". http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_104261/ (in Russ)]

Поступила 15.08.17

Received on 2017.08.15

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой или какой-либо иной поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the absence conflict of interests, financial or any other support which should be reported.

Памяти профессора А.Г. Антонова

1 декабря 2017 года на 80-м году после тяжелой и продолжительной болезни ушел из жизни Антонов Альберт Григорьевич, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ.

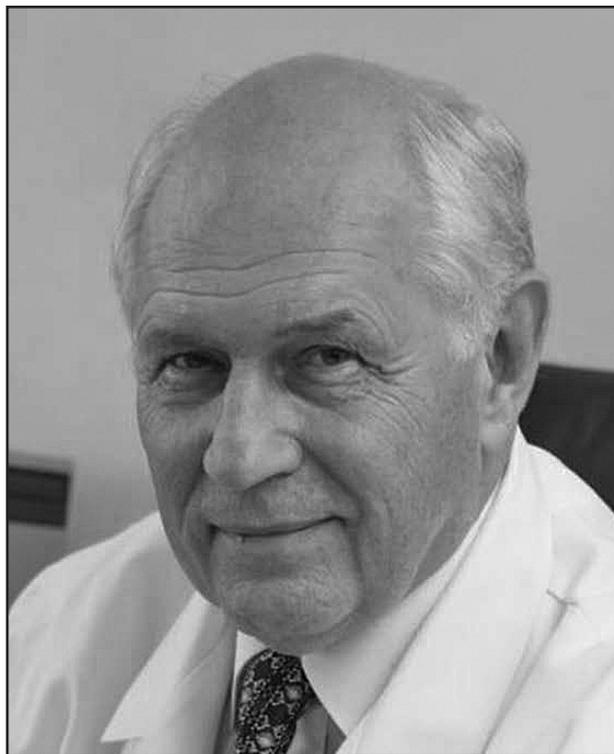
Антонов Альберт Григорьевич начал свою трудовую деятельность в 1963 году в НИИ Педиатрии АМН СССР после окончания педиатрического факультета 2-ого Московского Государственного Медицинского Института им. Н.И. Пирогова. С 1963 по 1981, работая в НИИ Педиатрии АМН СССР, прошел путь от клинического ординатора до старшего научного сотрудника.

В 1981 организовал и в течение 30 лет возглавлял одно из первых в СССР и России отделение реанимации, интенсивной терапии новорожденных и выхаживания маловесных во Всесоюзном Научно-исследовательском Центре по охране здоровья матери и ребенка (ныне ФГБУ «Национальный Медицинский Исследовательский Центр акушерства, гинекологии и перинатологии им В.И. Кулакова» Минздрава России). С 2011 года являлся главным научным сотрудником отделения реанимации и интенсивной терапии отдела неонатологии и педиатрии. Под руководством профессора Антонова Альберта Григорьевича отделение достигло значительных успехов в интенсивной терапии и выхаживании недоношенных детей и заняло по этим показателям одно из ведущих мест в мире.

Человек энциклопедических знаний и разносторонних интересов, Альберт Григорьевич много времени посвящал педагогической деятельности и воспитал целую плеяду неонатологов и реаниматологов, которые с гордостью могут назвать его своим учителем.

Под его руководством защищено 20 кандидатских и докторских диссертаций по самым актуальным вопросам неонатологии.

Альберт Григорьевич Антонов является автором более 350 научных работ, среди которых 26 монографий и руководств, 6 авторских свидетельств и патентов.



Значимый вклад профессора Антонова А.Г. в развитие отечественного здравоохранения отмечен почетным значком «Отличник здравоохранения СССР (1973), почетным званием «Заслуженный деятель науки РФ (1999). Альберт Григорьевич является лауреатом премии Правительства РФ (2001), лауреатом Национальной премии «Призвание» в номинации «Лучшие врачи России» (2005), награжден двумя государственными медалями, а также тремя серебряными и одной бронзовой медалями ВДНХ за научные достижения. В 2010 году за большой вклад в развитие отечественной неонатологии награжден орденом «Знак Почета». Профессор А.Г. Антонов долгие годы являлся членом редколлегии журнала «Российский вестник перинатологии и педиатрии».

Сотрудники Центра, коллеги и друзья от всего сердца выражают соболезнования родным и близким.

Редколлегия журнала присоединяется к этим соболезнованиям.

Скорбим и помним!

Памяти профессора Ю.Б. Юрова

С прискорбием сообщаем, что на 67-ом году жизни после тяжелой болезни ушел из жизни выдающийся генетик Юрий Борисович Юров – блестящий и талантливый ученый, доктор биологических наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, лауреат всевозможных Российских и международных премий. Юрий Борисович родился в г. Жуковском Московской области. После окончания школы поступил в Московский Государственный Университет им. М.В.Ломоносова на биологический факультет, который успешно окончил в 1974 году и поступил в лабораторию Общей цитогенетики Института медицинской генетики АМН СССР, где защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности «Генетика». В 1979 году Юрий Борисович пришел работать в Научный центр психического здоровья АМН СССР, в последствие РАМН. После защиты докторской диссертации возглавил организованную им лабораторию цитогенетики и геномики психических заболеваний, которая является ведущей в России в области молекулярной цитогенетики наследственных болезней со специализацией по картированию генома, изучая такие социально значимые заболевания, как аутизм, умственная отсталость, в частности ее идиопатические формы, шизофрения и болезнь Альцгеймера. С 1992 года и по настоящее время он являлся главным научным сотрудником лаборатории молекулярной цитогенетики нервно-психических заболеваний ОСП НИКИ педиатрии им. Академика Ю.Е. Вельтишева ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова МЗ России, принимая активное участие в разработке и внедрении инновационных генетических технологий в практику педиатрии. За заслуги исследований в педиатрии был награжден премией им. Академика Ю.Е. Вельтишева «За достижения в развитии отечественной педиатрии».

Юрий Борисович разработал приоритетное научное направление в биологии и медицине – молекулярную цитогеномику. Его фундаментальные работы имеют широкое признание, обеспечивая значительный технологический прорыв и лидерство в этой области биомедицины в России. Юрием Борисовичем получены принципиально новые данные о природе наследственных заболеваний у детей, открыто явление хромосомной нестабильности в головном мозге и разработана теория нестабильности генома нервных клеток при нервных и психических наследственных болезнях детского и более позднего возраста. Им создана оригинальная коллекция ДНК зондов и изделий медицинского назначения, защищенные 10-ю патентами и изобретениями.

Результаты научной деятельности Юрова Ю.Б. широко известны и признаны научной общественностью не только в нашей стране, но и за рубежом (высокий критерий Хирша, который равен: по Scopus 32, по Google 41/5088, по eLibrary(РИНЦ) 31/3492). Им опубликованы 7 монографий, в том числе и за рубежом, 29 глав в монографиях и учебниках, более 1000 публикаций в отечественной и зарубежной печати. За одну монографию получена золотая



медаль на книжном салоне в Париже (Paris book fair. International Association of Scientists, Educators and Specialists). Профессор Юров был основателем и главным редактором международного научного журнала «Молекулярная цитогенетика» (“Molecular Cytogenetics”, BioMed Central and Springer-Nature), редактор журнала “Современные проблемы науки и образования”, член редколлегий многих международных научных журналов – «Journal of Pediatric Neurology», «Current Aging Science», «World Journal of Psychiatry». Юрий Борисович руководил многими научными грантами как у нас в стране, так и за рубежом. Являлся лауреатом премии РАМН им. В.М. Бехтерева «Нейрогеномика: этиология, патогенез и поиск новых биологических маркеров нервных и психических болезней», специальной международной премии в области медицины «За выдающийся вклад в науку в области медицины» Scopus Award Russia 2012 совместно с Российским фондом фундаментальных исследований; «Лучшие научно-исследовательские работы» ГБОУ ВПО РНИМУ им.Н.И.Пирогова МЗ России; за свой труд награжден Орденом «Labore et scientia – Трудом и знанием», медалью им. В.Н. Вернадского «За успехи в развитии отечественной науки»; медалью им. Н.И. Вавилова за выдающиеся работы в области генетики и селекции, медалью им. А. Нобеля за вклад в развитие изобретательства.

Сложно понять и невозможно принять мысль об утрате этого замечательного человека. Смерть Юрия Борисовича – огромная утрата для всех его коллег и близких, невозможная потеря для отечественной и мировой медицинской науки.

Выражаем искреннее и глубокое соболезнование семье, родственникам и коллегам в связи с тяжелой утратой.

Память о Юрии Борисовиче навсегда сохранится в наших сердцах.

**Авторский алфавитный указатель статей, опубликованных в журнале
«Российский вестник перинатологии и педиатрии» за 2016 г.**

Аборин С.В., Печкуров Д.В., Захарова Л.И., Катков И.В., Баринов В.Н. Клинический случай применения дискретного плазмафереза у новорожденного ребенка с ранним неонатальным сепсисом и гемолитической болезнью новорожденных 5, 49

Аксенова М.Е., Конькова Н.Е., Лепашева Т.В., Кыргызова Т.А., Длин В.В. Диагностическое значение уровня разового артериального давления для выявления скрытой артериальной гипертензии у детей с хроническими болезнями почек 2, 54

Алимова И.Л., Ячейкина Н.А. Клинические особенности ожирения у детей с бронхиальной астмой 5, 37

Андреева Э.Ф., Савенкова Н.Д., Мясников А.А., Суспицын Е.Н., Харисова Э.Р. Протеинурия и В12-дефицитная анемия в структуре синдрома Иммерслунд–Гресбека: клиническое наблюдение 3, 79

Асманов А.И., Ханакеева З.К., Пивнева Н.Д. Внепищеводные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в практике детского оториноларинголога 6, 87

Баедалилова М.Т., Суменко В.В., Сухоруков В.С., Лебедькова С.Е., Трусова О.Ю. Эффективность энерготропной терапии при нарушении клеточного энергообмена у детей с пролапсом митрального клапана 1, 74

Балева Л.С., Сухоруков В.С., Сипягина А.Е., Кархан Н.М., Воронкова А.С., Садыков А.Р. Роль геномной нестабильности и экспрессии генной сети белка р53 в процессах онкогенеза в 1–2-м поколении детей, проживающих на радиационно загрязненных территориях 1, 81

Балыкова Л.А., Ивянский С.А., Чигинева К.Н. Актуальные проблемы медицинского сопровождение детского спорта 2, 6

Батышева Т.Т., Крапивкин А.И., Царегородцев А.Д., Сухоруков В.С., Тихонов С.В. Реабилитация детей с поражением центральной нервной системы 6, 7

Бехтерева М.К., Иванова В.В., Мухина Н.В. Кисломолочные продукты в питании детей: профилактические и лечебные возможности использования 2, 22

Брегель Л.В., Субботин В.М., Белозеров Ю.М., Ефремова О.С., Толстикова Т.В., Матюнова А.Е., Михалевич И.М. Опыт наблюдения острого и фульминантного миокардита у детей 6, 69

Бухалко М.А., Скрипченко Н.В., Скрипченко Е.Ю., Имянитов Е.Н. Значение полиморфизма гена рецептора витамина D в патологии человека 6, 23

Возякова Т.Р., Мастерова А.В., Еленкина Ж.В., Кудлай Д.А. Комплексная оценка диагностических методов выявления туберкулезной инфекции у детей и подростков в Чувашской Республике 4, 105

Войтенков В.Б., Скрипченко Н.В., Скрипченко Е.Ю., Иванова Г.П., Команцев В.Н., Клишкин А.В. Нейрофизиологические показатели в диагностике рассеянного склероза и острого диссеминированного энцефаломиелимита у детей 3, 92

Волгина С.Я., Яфарова С.Ш., Клетенкова Г.Р. Фенилкетонурия у детей: современные аспекты патогенеза, клинических проявлений, лечения 5, 111

Вострикова Г.В., Ипполитова Л.И., Тимофеев Е.А., Забурунов И.С., Алексеенко Т.А., Черных С.В. Показатели физического развития недоношенных детей Воронежского региона 1, 94

Вржесинская О.А., Коденцова В.М., Старовойтов М.В., Сафронова А.И., Абрамова Т.В., Тоболева М.А., Алешина И.В., Левчук Л.В. Оценка обеспеченности витаминами детей дошкольного возраста 1, 114

Вялкова А.А., Гриценко В.А. Инфекция мочевой системы у детей: современные аспекты этиологической диагностики и лечения 1, 99

Гайнетдинова Д.Д., Афандиева Л.З., Хакимова Р.Ф. Особенности иммунологических показателей у детей раннего возраста, больных спастическими формами детского церебрального паралича 5, 153

Гинзбург Б.Г. Физическое развитие детей, рожденных в семьях с повторным невынашиванием беременности 4, 59

Голева О.В., Мурина Е.А., Скрипченко Н.В., Имянитов Е.Н., Иванова Р.А. Современная диагностика микстгерпесвирусной инфекции у детей с вирусными энцефалитами 2, 60

Грознова О.С., Тоскин Д.И., Шенцева Д.В., Довгань М.И. Дилатация корня аорты у больных с синдромом Альпорта 1, 69

Дежарева А.В., Степанова Е.В., Иткис Ю.С., Дорофеева Е.И., Нароган М.В., Ушакова Л.В., Пучкова А.А., Быченко В.Г., Цыганкова П.Г., Крылова Т.Д., Бычков И.О. Клиническое наблюдение пациента с синдромом истощения митохондриальной ДНК 5, 55

Длин В.В., Школьникова М.А., Мизерницкий Ю.Л. Научно-исследовательскому клиническому институту педиатрии – 90 лет! 4, 5

Елисеева О.В., Школьникова М.А., Березницкая В.В., Термосесов С.А., Ковалев И.А. Алгоритм топической электрокардиографической диагностики желудочковых аритмий у детей 1, 60

Жаков Я.И., Минина Е.Е., Медведева Л.В. Влияние тилорона на цитоиммунологические показатели индуцированной мокроты и частоту обострений бронхиальной астмы, обусловленных респираторной вирусной инфекцией 2, 65

Жданова О.А. Сравнительная характеристика показателей физического развития детей Воронежской области в 1997–1999 и 2011–2014 гг. 1, 87

Зиганшина А.А., Сухоруков В.С. Лабораторные предикторы заболеваний желудочно-кишечного тракта у детей 5, 29

Зиганшина А.А., Сухоруков В.С., Булатов В.П. Митохондриальная дисфункция у детей с рефлюкс-эзофагитом 2, 88

Игнатова М.С., Длин В.В. Нефротический синдром: прошлое, настоящее и будущее 6, 29

Иорданишвили А.К., Солдатова Л.Н., Переверзев В.С., Жмудь М.В., Жмудь О.Н. Стоматологическое здоровье детей, страдающих сахарным диабетом I типа и пути его улучшения 1, 121

Камалова А.А. Обновленные европейские рекомендации по введению прикорма у детей – тема для размышлений 6, 92

Камалова А.А., Низамова Р.А., Хадиева Г.М., Зайнетдинова М.Ш. Экссудативная энтеропатия у детей: причины, диагностика и терапия 5, 203

Карпова А.Л., Нароган М.В., Карпов Н.Ю. Врожденная цитомегаловирусная инфекция: диагностика, лечение и профилактика 1, 10

Касохов Т.Б., Туриева С.В., Бигаева А.М., Туаева Л.С. Клинический случай изолированной гипоплазии верхушки левого желудочка в РСО-Алании. 6, 77

Касохов Т.Б., Туриева С.В., Дзедисова Ф.С., Бигаева А.М., Туаева Л.С. Клинический случай корригированной транспозиции магистральных сосудов 2, 104

Кельмансон И.А. Сон ребенка в онтогенезе и использование стандартизованного опросника для оценки поведения детей во время сна 3, 37

Кешишян Е.С., Сахарова Е.С., Алямовская Г.А. Современные формы организации лечебно-профилактической помощи детям, родившимся недоношенными, в Российской Федерации 5, 6

Кильдиярова Р.Р. Грудное вскармливание в Удмуртии: прошлое и современность 2, 12

Кильдиярова Р.Р. Оценка физического развития новорожденных и детей раннего возраста 6, 62

Кимирилова О.Г., Харченко Г.А. Клиническое значение показателей катионных белков, миелопероксидазы лейкоцитов и фибронектина плазмы крови при вирусных менингитах у детей 5, 63

Киселева Л.Г., Чумакова Г.Н., Соловьев А.Г., Харькова О.А., Косяков Д.С., Ульяновский Н.В., Грызунова Е.М. Содержание витамина К1 в пуповинной крови новорожденных г. Архангельска 2, 49

Ключников С.О., Кравчук Д.А., Оганнисян М.Г. Остеопороз у детей и его актуальность для детской спортивной медицины 3, 112

Кобринский Б.А. Персонализированная медицина: геном, электронное здравоохранение и интеллектуальные системы. Часть 1. Геномика и мониторинг клинических данных 5, 16

Кобринский Б.А. Персонализированная медицина: геном, электронное здравоохранение и интеллектуальные системы. Часть 2. Молекулярная генетика и методы интеллектуального анализа 6, 16

Ковтун О.П., Цывьян П.Б., Соловьева О.Э. Перинатальное программирование и старение кардиомиоцитов 1, 33

Козлова Л.В., Иванов Д.О., Деревцов В.В., Прийма Н.Ф. Особенности состояния сердечно-сосудистой системы у младенцев, рожденных с разными типами внутриутробной задержки роста 2, 30

Козлова Л.В., Иванов Д.О., Деревцов В.В., Прийма Н.Ф. Течение раннего неонатального периода жизни у новорожденных, имевших внутриутробную задержку развития 4, 49

Колесникова Л.Р., Федотова М.В., Натяганова Л.В. Комплексный подход к профилактике основных стоматологических заболеваний у подростков с артериальной гипертензией глицерофосфатом кальция и хлоридом магния 2, 94

Комарова О.Н., Хавкин А.И. Кисломолочные продукты в питании детей: пищевая и биологическая ценность 5, 80

Кравченко Е.Н., Ожерельева М.А., Куклина Л.В. Неинвазивный метод прогнозирования гемолитической болезни плода 2, 39

Кушнарёва М.В., Мархулия Х.М., Дементьева Г.С., Чурсина Е.С., Е.С.Кешишян, Семенов А.В. Госпитальная пневмония, ассоциированная с возбудителем *Stenotrophomonas maltophilia*, у новорожденных детей 3, 53

Лебеденко А.А., Тараканова Т.Д., Козырева Т.Б., Левчин А.М., Аверкина Л.А. Динамика структурных и функциональных параметров сердца у детей первого года жизни, перенесших транзиторную ишемию миокарда в раннем неонатальном периоде 1, 53

Левина А.С., Бабаченко И.В., Скрипченко Н.В., Имянитов Е.Н. Этиологическая структура заболеваний у часто болеющих детей в зависимости от возраста 2, 72

Ледайкина Л.В., Балыкова Л.А., Герасименко А.В., Верещагина В.С., Радынова С.Б., Аданичкина О.И., Акимова Е.Б. Динамика показателей гемограммы у детей, рожденных с экстремально низкой массой тела 6, 51

Леонтьева И.В. Дифференциальная диагностика гипертрофической кардиомиопатии 3, 20

Леонтьева И.В. Современные подходы к лечению семейной гомозиготной гиперхолестеринемии 4, 71

- Лещенко М.В., Деринова Е.А., Макарова З.С., Прилепина И.А., Печора К.Л., Зелинская Д.И., Уханова Г.Ю.* Кабинет здорового ребенка в условиях формирования здравоохранения 6, 104
- Лимаренко М.П.* Кожные проявления сахарного диабета у детей 2, 17
- Локшина Э.Э., Зайцева О.В.* Современные возможности противовоспалительной терапии у детей с острыми респираторными заболеваниями 1, 127
- Макаров Л.М.* Спорт и внезапная смерть у детей 1, 40
- Макарова Т.П., Мельникова Ю.С.* Эхокардиографические параметры сердца при хронической болезни почек у детей и подростков 5, 149
- Макарова Т.П., Фирсова Н.Н., Вахитов Х.М., Мельникова Ю.С., Валиева Л.Р., Кузьмина О.И.* Синдром Сафо: клиническое наблюдение 5, 192
- Маланичева Т.Г., Можгина С.С., Агафонова Е.В.* Локальный цитокиновый профиль и цитологический статус у детей с внебольничной пневмонией, протекающей на фоне сниженной резистентности организма 5, 139
- Мальцев С.В., Закирова А.М., Мансурова Г.Ш.* Обеспеченность витамином D детей разных возрастных групп в зимний период 2, 99
- Мамлеев Р.Н.* Осложненная внебольничная пневмония у ребенка, вызванная полирезистентным: особенностями течения, анализ ошибок 5, 144
- Мамлеев Р.Н., Кочетова В.А.* Клиническое наблюдение бактериемии на фоне приема пробиотика, содержащего *Enterococcus faecium* M74 5, 198
- Мансурова Г.Ш., Рябчиков И.В., Мальцев С.В., Зотов Н.А.* Нарушения опорно-двигательного аппарата у детей школьного возраста 5, 187
- Матвеева Е.А., Филькина О.М., Малышкина А.И., Назаров С.Б., Долотова Н.В., Уповалов С.А.* Инвалидность детей раннего возраста, родившихся с массой тела менее 1500 г 3, 66
- Михайлова Т.В., Садыкова Д.И., Пудовик Т.В.* Синдром Вильямса у ребенка с полиорганной патологией 5, 106
- Морозов С.Л., Длин В.В., Садыков А.Р., Воронкова А.С., Сухоруков В.С.* Механизмы резистентности к иммуносупрессивной терапии у пациентов с нефротическим синдромом 4, 19
- Морозов С.Л., Длин В.В., Сухоруков В.С., Воронкова А.С.* Молекулярная нефропатология: новые возможности диагностики заболеваний почек 3, 32
- Нечепоренко Н.В., Савенкова Н.Д., Калинина Н.М.* Роль герпесвирусной инфекции при гломерулонефрите и нефротическом синдроме у детей 1, 19
- Николаева И.В., Шайхиева Г.С., Хаертынов Х.С., Гатауллин М.Р., Урманчеева Ю.Р.* Этиологическая структура и особенности клинических проявлений неонатальных инфекций у детей, рожденных путем кесарева сечения 5, 88
- Османов И.М., Миронова А.К.* Организация платных услуг в детской государственной многопрофильной скорпомощной больнице 6, 99
- Островский И.М., Прохоров Е.В., Нарижный М.Ю.* Здоровье детей по результатам анкетирования родителей 3, 105
- Панасенко Л.М., Карцева Т.В., Н.В. Леонова, Задорина-Хуторная Е.В.* Молочные продукты в питании детей с недостаточной обеспеченностью витамином D 4, 113
- Пермякова А.В., Львова И.И., Поспелова Н.С.* О возможностях лабораторной верификации цитомегаловирусной инфекции у детей 6, 45
- Пикуза О.И., Генералова Е.В., Ризванова Ф.Ф.* Психологические проблемы подростков с рекуррентными респираторными инфекциями 5, 158
- Пикуза О.И., Ризванова Ф.Ф., Генералова Е.В., Кравцова О.А.* Полиморфизм генов про- и противовоспалительных цитокинов и острый бронхит у детей 5, 136
- Попова Е.В., Храмова Е.Б., Лебедева К.А., Журавлева Т.Д.* Факторы риска и маркеры развития тубулоинтерстициального нефрита у детей с оксалатно-кальциевой кристаллурией 4, 25
- Потрохова Е.А., Соболюк Н.В., Бочанцев С.В., Гапоненко В.П.* Витамин D и аутоиммунные заболевания 1, 26
- Путищев А.Н., Алексеев Т.В., Акименков А.М., Демикова Н.С., Лапина А.С.* Интернет-приложение «Врожденные пороки развития» для повышения уровня знаний врачей и обучения студентов 3, 130
- Пырьева Е.А., Гмошинская М.В., Шилина Н.М., Гурченкова М.А.* Ранние этапы формирования пищевого поведения 3, 125
- Рустамова Л.И., Кулиева З.М., Мухтаров М.М., Азизова Н.А., Мамедова М.Н.* Аденовирусные гастроэнтериты у детей 2, 84
- Рыков М.Ю., Менткевич Г.Л.* Гемобластозы у детей: трудности диагностики 6, 81
- Рыков М.Ю., Поляков В.Г.* Клинические проявления и диагностика злокачественных новообразований у детей: что необходимо знать педиатру 5, 69
- Рылова Н.В., Троегубова Н.А., Жолнинский А.В., Середина А.П., Оганнисян М.Г.* Оценка минерального статуса у юных спортсменов 5, 175
- Савенкова Н.Д.* Нефрогенная артериальная гипертензия у детей и подростков: причины, классификация, диагностика 4, 43
- Садыкова Д.И., Галимова Л.Ф.* Семейная гиперхолестеринемия у детей: клинические проявления, диагностика, лечение 5, 119

Садыкова Д.И., Сабирова Д.Р., Бабинцева А.А., Игнашина Е.Г., Кустова Н.В. Неонатальный скрининг жизнеугрожающих состояний – персистирующей легочной гипертензии новорожденных и критических врожденных пороков сердца – методом пульсоксиметрии 5, 101

Садыкова Д.И., Сафина Л.З., Кадырметов Р.А. Поздняя диагностика нейрофиброматоза 1-го типа у 14-летнего юноши 4, 88

Садыкова Д.И., Сафина Л.З., Толубаева А.Т. Раннее выявление и улучшение диагностики пациентов ревматологического профиля в г. Казани 5, 184

Самитова Э.Р., Мазанкова Л.Н., Мосин И.М., Османов И.М., Зыков В.П., Ахадов Т.А., Мельников И.А., Короид Н.В., Тамбиев И.Е., Дикова Е.А., Елфимова О.И., Гетманченко Ю.Г. Болезнь моя моя в практике педиатра-инфекциониста 2, 78

Сафронова А.И., Конь И.Я., Абрамова Т.В. Пробиотические продукты и кисломолочные напитки в питании детей раннего возраста: необходимость персонализации 1, 109

Сахарова Е.С., Кешишян Е.С., Алямовская Г.А. «Недоношенность» как медико-социальная проблема здравоохранения. Часть 3. Система последующего наблюдения за недоношенными детьми 5, 43

Сахарова Е.С., Кешишян Е.С., Алямовская Г.А. Недоношенность как медико-социальная проблема здравоохранения. Часть 1 3, 15

Сахарова Е.С., Кешишян Е.С., Алямовская Г.А., Зиборова М.И. Недоношенность как медико-социальная проблема здравоохранения. Часть 2 4, 37

Семячкина А.Н., Воскобоева Е.Ю., Букина Т.М., Букина А.М., Николаева Е.А., Данцев И.С., Харабадзе М.Н., Давыдова Ю.И. Клинико-генетическая характеристика муколипидоза II и IIIA типов у детей 3, 71

Сенцов Т.Б., Матинян И.А., Ворожко И.В., Ильенко Л.И., Строкова Т.В., Черняк О.О. Полиморфные варианты гена интерферона-лямбда 3 и особенности иммунного ответа у детей с хроническим вирусным гепатитом С 4, 32

Скрипченко Е.Ю., Скрипченко Н.В., Аксенова А.И., Минин А.В., Имянитов Е.Н., Козлова Т.А., Марченко Н.В. Дифференциальная диагностика демиелинизирующих заболеваний нервной системы у детей: клинический случай X-сцепленной адренолейкодистрофии 4, 81

Софронов В.В., Русанова И.А., Волошин А.В. Прогностическое значение корреляционного анализа перинатального анамнеза 5, 130

Сучков С.В., Х. Абэ, Антонова Е.Н., П. Барах, Велличковский Б.Т., Галагудза М.М., Д. Дворжик, Д. Диммок, Земсков В.М., Колтунов И.Е., Р. Люстиг, Малявская С.И., Медведев О.С., Петрайкина Е.Е.,

Ревизивили А.Ш., Свистунов А.А., Д. Смит, Сухорук В.С., Тюкавин А.И., Царегородцев А.Д., Н. Шапира Персонализированная медицина как обновляемая модель национальной системы здравоохранения. Часть 1. Стратегические аспекты инфраструктуры 3, 7

Сучков С.В., Абэ Х., Антонова Е.Н., Барах П., Велличковский Б.Т., Галагудза М.М., Дворжик Д.А., Диммок Д., Земсков В.М., Колтунов И.Е., Люстиг Р., Малявская С.И., Медведев О.С., Петрайкина Е.Е., Ревизивили А.Ш., Свистунов А.А., Смит Д., Сухорук В.С., Тюкавин А.И., Царегородцев А.Д., Шапира Н. Персонализированная медицина как обновляемая модель национальной системы здравоохранения. Часть 2. На пути к государственному и частному партнерству 4, 12

Тебердиева С.О., Ушакова Л.В., Филиппова Е.А., Быченко В.Г., Дорофеева Е.И., Буров А.А., Дегтярев Д.Н. Диагностическая значимость методов нейровизуализации у новорожденных детей с пороками развития внутренних органов 1, 47

Троицкая Л.А., Малахова Н.Е., Дорофеева М.Ю. Особенности развития высших психических функций у детей с туберозным склерозом 4, 99

Тыртова Л.В., Оленев А.С., Дитковская Л.В., Паршина Н.В., Супицын Е.Н. Псевдогипопаратиреоз Ia типа с ранним дебютом у сестер 4, 93

Устьянцева Л.С., Чистякова Г.Н., Ремизова И.И., Захарова С.Ю., Шамова К.П., Бычкова С.В. Особенности врожденного и адаптивного иммунитета недоношенных детей с тяжелым гипоксически-ишемическим поражением центральной нервной системы 3, 59

Фаткуллина Г.Р., Анохин В.А. Мезаденит и герпетические инфекции 5, 167

Федорцов О.Е., Мочульская О.Н. Новые подходы к диагностике атопического дерматита у детей 3, 99

Хаертынов Х.С., Анохин В.А., Ризванов А.А., Мартынова Е.В., Любин С.А. Провоспалительный цитокиновый профиль у детей с неонатальным сепсисом 5, 93

Халиуллина С.В., Анохин В.А., Николаева И.В., Назарова О.А. Сравнительная эффективность различных схем терапии ротавирусных гастроэнтеритов у детей. Исследование случай–контроль 5, 171

Халиуллина С.В., Анохин В.А., Хаертынов Х.С., Назарова О.А. Метаболические нарушения при острых инфекционных диареях у детей 5, 161

Хасанова С.С., Батманов А.Л. Эффективность раннего применения спонтанного дыхания под постоянным положительным давлением у недоношенных с очень низкой массой тела при рождении 6, 57

Царегородцев А.Д., Ружицкая Е.А., Кистенева Л.Б. Персистирующие инфекции в педиатрии: современный взгляд на проблему 1, 5

Чекмарева Д.В., Вечеркин В.А. Мониторинг клинических проявлений скелетной родовой травмы 2, 45

Черникова А.А., Гордеев А.В., Бениова С.Н. Иммуноterapia иксодового клещевого боррелиоза у детей 3, 121

Чернова Л.Н., Жегалова И.В. Геномные технологии в неонатологии 5, 21

Шалькевич Л.В., Тырсин А.Н., Остроушко Д.В., Шалькевич О.В. Математическая модель диагностики перинатального поражения центральной нервной системы у детей в неонатальном периоде 3, 85

Юдицкий А.Д., Коваленко Т.В., Петрова И.Н. Клинико-метаболический статус недоношенных, рожденных малыми к сроку гестации 4, 65

Яфарова С.Ш., Шавалиев Р.Ф., Волгина С.Я. Профилактика фенилкетонурии как пример системы превентивных мероприятий при орфанных заболеваниях 5, 124

ИНФОРМАЦИЯ

К XIV Российскому конгрессу «Педиатрия и детская хирургия в Приволжском федеральном округе» 5, 87

Тезисы XVI Российского конгресса «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» с международным участием 4, 123

ИСТОРИЯ ПЕДИАТРИИ

Запруднов А.М., Григорьев К.И. А.В. Мазурин – основоположник формирования и развития современной детской гастроэнтерологии в нашей стране 2, 107

ЮБИЛЕЙ

Э.А. Юрьева (к 80-летию со дня рождения) 2, 5

Л.П. Назаренко (К 70-летию со дня рождения) 3, 5

Ю.Л. Мизерницкий (к 60-летию со дня рождения) 6, 5

В.С. Сухоруков (к 60-летию со дня рождения) 6, 6

НЕКРОЛОГ

Памяти профессора А.Г. Антонова 6, 110

Памяти профессора Н.А. Коровиной 5, 210

Памяти профессора П.В. Новикова 3, 137

Памяти профессора Ю.Б. Юрова 6, 111