

РОССИЙСКИЙ ВЕСТНИК ПЕРИНАТОЛОГИИ И ПЕДИАТРИИ

18+

Том 63

(ВОПРОСЫ ОХРАНЫ МАТЕРИНСТВА И ДЕТСТВА)

6.2018

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

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

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

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., ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, г. Москва, Россия

Научный редактор

Николаева Екатерина Александровна, д.м.н., руководитель отдела клинической генетики 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
Алимова И.Л. д.м.н., проф., г. Смоленск, Россия
Асманов А.М. к.м.н., г. Москва, Россия
Байбарина Е.Н. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Балева Л.С. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Балыкова 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
Дегтярева А.В. д.м.н., г. Москва, Россия
Деметрива 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

Кистенева Л.Б. д.м.н., 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
Малыевская С.И. д.м.н., проф., г. Архангельск, Россия
Мизерницкий 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
Шербаков 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
Вялова А.А. д.м.н., проф., г. Оренбург, Россия
Габдулов Г.Г. д.м.н., проф., г. Баку, Азербайджан
Гусев 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
Переновская 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 № ФС77-56436 от 11 декабря 2013 г.

АДРЕС РЕДАКЦИИ:

125412 Москва, ул. Талдомская, 2
Тел.: (495) 483-95-49
Факс: (495) 483-33-35
E-mail: redaksiya@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 № 230
Отпечатано в типографии:
ООО «СОФИТ»
115516, г. Москва,
Кавказский бульвар, д. 57



ROSSIYSKIY VESTNIK PERINATOLOGII I PEDIATRII RUSSIAN BULLETIN OF PERINATOLOGY AND PEDIATRICS

Vol. 63

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

6.2018

SCIENTIFIC AND PRACTICAL REFEREED JOURNAL

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

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

DOI: 10.21508

Founders and publishers:

ООО «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 Pediatrii / 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 № 230

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., 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 Clinical Genetics, 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

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

Asmanov A.M., MD, Cand. Med. Sci., Moscow, 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

Degtyareva A.B., MD, PhD, Moscow, Russia

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

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

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

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

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

Kisteneva L.B., MD, PhD, Moscow, Russia

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

Kuchero 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

Chepurayeva 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

ЮБИЛЕИ

- А.Н. Семьякина (к 80-летию со дня рождения)
Н.Д. Савенкова (к 70-летию со дня рождения)

ПЕРЕДОВАЯ

- Неудахин Е.В.
Хронотерапия в педиатрии — основа повышения эффективности лечения заболеваний у детей

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

- Тамразова О.Б., Чеботарева Т.А., Стадникова А.С., Таганов А.В.
Клинические проявления инфекции простого герпеса у детей, страдающих atopическим дерматитом
- Ягунова К.В., Гайнетдинова Д.Д.
Речевые нарушения у детей раннего и дошкольного возраста
- Захарова И.Н., Боровик Т.Э., Касьянова А.Н., Сугян Н.Г., Бережная И.В.
Смеси на основе козьего молока в питании детей раннего возраста: что мы знаем о них сегодня?
- Дегтярева Е.А., Захарова О.А., Куфа М.А., Кантемирова М.Г., Радзинский В.Е.
Эффективность прогнозирования и ранней диагностики задержки роста плода

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Хакимова Р.Ф., Лунцов А.В., Скороходкина О.В.
Характеристика клинических синдромов у пациентов с первичными дефектами антителообразования
- Котов Р.В., Рахманова И.В., Шеламова В.Н., Матроскин А.Г., Морозов С.Л., Милева О.И.
Варианты патологических изменений полости носа и носоглотки у недоношенных детей в первом полугодии жизни по данным современной эндоскопии
- Спиваковская А.Ю., Спиваковский Ю.М., Черненко Ю.В.
Анализ клинико-иммунологических показателей у детей с суставной патологией
- Туманова У.Н., Шувалова М.П., Шеголев А.И.
Анализ статистических показателей врожденных аномалий как причины ранней неонатальной смерти в Российской Федерации
- Матвеева Е.А., Малышкина А.И., Харламова Н.В., Филькина О.М., Чаша Т.В., Песикин О.Н., Васильева Т.П.
Региональная модель организации медицинской помощи детям, родившимся с очень низкой и экстремально низкой массой тела
- Рыков М.Ю.
Медицинская помощь детям с онкологическими заболеваниями в Центральном федеральном округе

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

- Богорад А.Е., Дьякова С.Э., Мизерницкий Ю.Л., Соколова Л.В., Захаров П.П., Зорина И.Е., Костюченко М.В., Шатоха П.А.
Редкая мутация гена CCNO у пациента с первичной цилиарной дискинезией

ANNIVERSARIES

- 5 A.N. Semyachkina (to the 80th birthday)
6 N.D. Savenkova (to the 70th birthday)

FRONT-RANK

- 7 Neudakhin E.V.
Chronotherapy in pediatrics is the basis for improving the effectiveness of treatment of children's diseases

LITERATURE REVIEW

- 15 Tamrazova O.B., Chebotareva T.A., Stadnikova A.S., Taganov A.V.
Clinical manifestations of herpes simplex virus infection in children with atopic dermatitis
- 23 Yagunova K.V., Gaynetdinova D.D.
Speech disorders in young and preschool children
- 31 Zakharova I.N., Borovik T.E., Kasyanova A.N., Sugyan N.G., Berezhnaya I.V.
Goat's milk-based formulas in the nutrition of early infants: what do we know today?
- 37 Degtyareva E.A., Zakharova O.A., Kufa M.A., Kantemirova M.G., Radzinskiy V.E.
The efficacy of prognosis and early diagnostics of fetal growth retardation

ORIGINAL PUBLICATIONS

- 46 Khakimova R.F., Luntsov A.V., Skorokhodkina O.V.
Characteristic of clinical syndromes in patients with primary defects in antibody production
- 51 Kotov R.V., Rakhmanova I.V., Shelamova V.N., Matroskin A.G., Morozov S.L., Mileva O.I.
Modern endoscopy: variants of pathological changes in the nasal cavity and nasopharynx in premature infants during the first six months of life
- 55 Spivakovskaya A.Yu., Spivakovskiy Yu.M., Chernenkov Yu.V.
Analysis of clinical and immunological parameters in children with joint pathology
- 60 Tumanova U.N., Shuvalova M.P., Schegolev A.I.
Analysis of statistical indicators of congenital anomalies as causes of early neonatal death in the Russian Federation
- 68 Matveeva E.A., Malyshkina A.I., Kharlamova N.V., Filkina O.M., Chasha T.V., Pesikin O.N., Vasilyeva T.P.
Regional organizational model of medical care for children born with very low and extremely low body weight
- 75 Rykov M.Yu.
Medical care for children with cancer in the Central Federal District

CLINICAL CASES

- 83 Bogorad A.E., Dyakova S.E., Mizernitskiy Yu.L., Sokolova L.V., Zakharov P.P., Zorina I.E., Kostyuchenko M.V., Shatokha P.A.
Rare mutation of the CCNO gene in patients with primary ciliary dyskinesia

Макарова Т.П., Вахитов Х.М., Фирсова Н.Н.,
Мельникова Ю.С., Новицкая Т.А.
Неонатальная волчанка

88 Makarova T.P., Vakhitov Kh.M., Firsova N.N.,
Melnikova Yu.S., Novitskaya T.A.
Neonatal lupus

ОБМЕН ОПЫТОМ

EXPERIENCE EXCHANGE

Владимирова Т.Ю., Барышевская Л.А., Родионова С.В.,
Зелева О.В., Айзенштадт Л.В.
Сравнительный анализ эффективности местной тера-
пии хронического тонзиллита у детей

92 Vladimirova T.Yu., Baryshevskaya L.A., Rodionova S.V.,
Zeleva O.V., Ayzenshtadt L.V.
Comparative analysis of the effectiveness of local therapy
of chronic tonsillitis in children

Колесникова Л.Р., Погодина А.В., Федотова М.В.,
Рычкова Л.В., Валявская О.В.
Стоматологическое здоровье подростков с артериаль-
ной гипертензией: обоснование рациональных подхо-
дов к профилактике с использованием глицерофосфа-
та кальция и хлорида магния

98 Kolesnikova L.R., Pogodina A.V., Fedotova M.V.,
Rychkova L.V., Valyavskaya O.V.
Dental health of adolescents with arterial hypertension: ra-
tionale for approaches to prevention using calcium glycer-
ophosphate and magnesium chloride

Гончарова О.В.
На пути к созданию профессионального портала —
«Международной интернет-школы для родителей»

103 Goncharova O.V.
On the way to creating a professional portal — “International
internet school for parents”

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

FOR PRACTITIONER

Белоусова Е.Д.
Фебрильные судороги: что о них должны знать педиатры?

108 Belousova E.D.
Febrile seizures: what pediatricians should know?

Панасенко Л.М., Карцева Т.В., Неведова Ж.В.,
Задорина-Хуторная Е.В., Хохлова Е.В.
Правильное питание в раннем возрасте — залог здоро-
вья в будущем

115 Panasenko L.M., Kartseva T.V., Nefedova Zh.V.,
Zadorina-Khutornaya E.V., Khokhlova E.V.
Proper nutrition at early age as the key to future health

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

HISTORY OF MEDICINE

Моргошия Т.Ш., Сыроеждин Н.А.
Жизненный путь профессора Макса Вильмса
(1867 — 1918)

121 Morgoshiya T.Sh., Syroezhin N.A.
The life path of professor Max Wilms (1867 — 1918)

НЕКРОЛОГ

OBITUARY

Памяти М.Р. Рокицкого

124 In Memoriam M.R. Rokitsky

Авторский алфавитный указатель статей, опублико-
ванных в 2018 г.

125 Alphabetical author index of papers published in 2018

С новым 2019 годом!

А.Н. Семячкина (к 80-летию со дня рождения)

Семячкина Алла Николаевна родилась 14 ноября 1938 г. в г. Москве. Почти вся ее трудовая деятельность прошла в Московском научно-исследовательском институте педиатрии и детской хирургии (ныне ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России), в стены которого она впервые вошла в 1969 г. клиническим ординатором и в настоящее время плодотворно работает в должности главного научного сотрудника отдела клинической генетики.

А.Н. Семячкина в 1964 г. окончила 2-й Московский государственный медицинский институт им. Н.И. Пирогова по специальности «педиатрия» и начала работать в практическом здравоохранении Подмоскovie. Стремление совершенствовать врачебную квалификацию привело Аллу Николаевну в клиническую ординатуру нашего института. Уже в процессе учебы Алла Николаевна проявляла большой интерес к научным исследованиям, в частности в области диагностики и оказания лечебной помощи детям с наследственной патологией. В 1971 г. это привело ее в только что созданный отдел клинической генетики. Таким образом, А.Н. Семячкина является одним из пионеров изучения вопросов клинической генетики не только в нашем институте, но и в России. Под руководством проф. Ю.Е. Вельтищева, проф. Ю.И. Барашнева А.Н. Семячкиной осуществлялась разработка основ генетического направления в педиатрии и внедрение результатов генетических исследований для улучшения состояния здоровья детей. Она была одним из организаторов Центра наследственной патологии, который долгие годы функционировал на базе института.

Большая популяционная распространенность болезней соединительной ткани и тяжесть патологии, сопряженной с уменьшением продолжительности и нарушением качества жизни, обусловили высокую значимость дальнейших исследований Аллы Николаевны, которые привели к защите кандидатской диссертации, а позже и докторской диссертации на тему «Клинический полиморфизм наследственных болезней соединительной ткани у детей» (1995 г.).

В нашей стране Алла Николаевна одной из первых начала заниматься проблемой лизосомных болезней накопления, в том числе мукополисахаридозов, гликогеноза 2-го типа, болезни Ниманна–Пика, тип С. Под руководством и при непосредственном участии А.Н. Семячкиной впервые в России осуществлялось патогенетическое лечение больных детей с мукополисахаридозами разного типа — ферментозаместительная терапия; разрабатывались показания и противопоказания к назначению генно-инженерных препаратов, оценивалась эффективность лечения, возможные осложнения.

А.Н. Семячкина является автором более 200 научных публикаций, в том числе глав в монографиях «Наследственная патология человека» (1992), «Наследственные нарушения нервно-психического развития детей» (2001),



«Врожденные и наследственные заболевания» (2007), «Фармакотерапия детских болезней» (2010), «Лечебная тактика коррекции метаболических расстройств у детей с наследственными заболеваниями обмена веществ» (2011), клинических рекомендаций по диагностике и лечению недифференцированной дисплазии соединительной ткани, болезни Фабри, Ниманна–Пика тип С и др.

Алла Николаевна охотно делится накопленным клиническим опытом с молодыми врачами-ординаторами в стенах института. В 2016 г. она была признана лучшим наставником молодых специалистов. Неоднократно выезжала в различные регионы России (СССР) для консультации сложных пациентов и чтения лекций.

В общении с коллегами, пациентами и их родителями А.Н. Семячкину отличает исключительная доброжелательность, желание оказать всестороннюю поддержку. Неудивительно, что Алла Николаевна удостоена премии «За подаренную жизнь», учрежденную Центром помощи пациентам «ГЕНОМ», а также премии имени Ю.Е. Вельтищева. А.Н. Семячкина является высоким профессионалом, обладает большим чувством ответственности, пользуется заслуженным уважением и любовью коллектива всего института.

От всего сердца поздравляем Аллу Николаевну с юбилеем, желаем здоровья и дальнейших свершений на поприще педиатрии и клинической генетики.

*Сотрудники отдела клинической генетики
и педиатрического отделения врожденных и наследственных заболеваний*

*Редакция журнала «Российский вестник перинатологии
и педиатрии» сердечно поздравляет юбиляра, желает
здоровья и долголетия*

Н.Д. Савенкова (К 70-летию со дня рождения)

9 ноября 2018 г. исполнилось 70 лет со дня рождения профессора Надежды Дмитриевны Савенковой.

Н.Д. Савенкова обучалась в Ленинградском педиатрическом медицинском институте (ЛПМИ), который успешно окончила в 1975 г. Работала врачом-педиатром в ЦРБ (1975–1979), в дальнейшем обучалась в клинической ординатуре (1979–1981), в заочной аспирантуре (1984–1988) на кафедре факультетской педиатрии ЛПМИ. Вся профессиональная жизнь Н.Д. Савенковой связана с этой кафедрой ЛПМИ/СПбГПМА/СПбГПМУ, которой в период 1974–2002 гг. руководил заслуженный деятель науки РФ, проф. А.В. Папаян. Она прошла путь ассистента (1984–1992), доцента (1992–1997), профессора кафедры (1997–2002).

Н.Д. Савенкова в 1990 г. успешно защитила диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук «Катамнез нефротического синдрома у детей» под руководством проф. А.В. Папаяна, проф. Г.А. Поддубского и в 1996 г. — на соискание ученой степени доктора медицинских наук «Нефротический синдром в детском возрасте (этиологические, клинико-морфологические, диагностические, терапевтические аспекты, вопросы классификации)» при научном консультировании проф. А.В. Папаяна. Надеждой Дмитриевной сформировано приоритетное научное направление по изучению проблемы нефротического синдрома у детей.

Профессор Н.Д. Савенкова с 2002 г. по настоящее время является заведующей кафедрой факультетской педиатрии СПбГПМА/СПбГПМУ. В этой должности Надежда Дмитриевна продолжила разрабатывать научные направления по актуальным проблемам педиатрической нефрологии: нефротический синдром, гломерулонефрит, единственная почка, тубулопатии, острое повреждение почек, хроническая болезнь почек у детей.

Более 26 лет проф. Н.Д. Савенкова обучает врачей современной педиатрической нефрологии на курсе нефрологии ФУВ на кафедре факультетской педиатрии СПбГПМУ. Педиатрия и нефрология стали делом жизни Надежды Дмитриевны.

Под руководством проф. Н.Д. Савенковой выполнены и защищены 23 диссертации на соискание ученой степени кандидата и при научном консультировании одна диссертация доктора медицинских наук. Педагогическую, научную и клиническую деятельность Надежда Дмитриевна совмещает с работой заместителя председателя ученого совета по защите докторских и кандидатских диссертаций при СПбГПМУ, работает в составе ученого совета СПбГПМУ, в редколлегии журналов «Нефрология» и «Российский вестник перинатологии и педиатрии», является председателем правления МОО «Ассоциация педиатров-нефрологов им. проф. А.В. Папаяна», входит в состав ряда ассоциаций: The European Society for Pediatric Nephrology, The International Pediatric Nephrology Association. Профессор Н.Д. Савенкова — активный



участник и организатор российских и международных конгрессов, конференций. Ею организована и проведена Международная школа European Society for Pediatric Nephrology в Санкт-Петербурге в 2004 г.

Профессор Н.Д. Савенкова избрана в 2006 г. членом-корреспондентом, в 2008 г. — академиком Петровской академии наук и искусств, награждена медалью «В память 300-летия Санкт-Петербурга» в 2005 г. Надежда Дмитриевна — автор 500 научных работ, из них 6 монографий и главы в 5 руководствах. Известные работы проф. Н.Д. Савенковой: А.В. Папаян, Н.Д. Савенкова. Клиническая нефрология детского возраста. СПб: СОТИС. 1997; 718; Н.Д. Савенкова, А.В. Папаян. Нефротический синдром в практике педиатра. Руководство для врачей. СПб: Эскулап 1999; 256; Н.Д. Савенкова, А.В. Папаян, Ж.Г. Левиашвили. Тубулопатии в практике педиатра. Руководство для врачей. Под ред. Н.Д. Савенковой. СПб: Левша 2006; 144; А.В. Папаян, Н.Д. Савенкова. Клиническая нефрология детского возраста. Руководство для врачей. Под ред. Н.Д. Савенковой, А.В. Папаяна. СПб: Левша 2008; 600.

Свой юбилей Надежда Дмитриевна встречает полной творческих сил и плодотворных замыслов.

*Коллектив кафедры факультетской педиатрии
ФГОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России,
члены МОО «Ассоциация педиатров-нефрологов
им. проф. А.В. Папаяна», МНОО «Ассоциация
нефроурологов» сердечно поздравляют Надежду
Дмитриевну с юбилеем, желают здоровья, творческого
долголетия, больших успехов в образовательной, научной
и клинической деятельности.*

*Редакция журнала поздравляет Надежду Дмитриевну
и присоединяется к этим теплым пожеланиям*

Хронотерапия в педиатрии — основа повышения эффективности лечения заболеваний у детей

Е.В. Неудахин

ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Департамента здравоохранения г. Москвы, г. Москва, Россия

Chronotherapy in pediatrics is the basis for improving the effectiveness of treatment of children's diseases

E.V. Neudakhin

Voyno-Yasenetskiy Scientific & Practical Center of Specialized Medical Care for Children, Moscow

В статье коротко изложены общие представления о биоритмах организма, которые определяют суть его гомеостаза. Обращается внимание на значение альтернативного взаимодействия реакций организма в формировании биоритмов. Подчеркивается, что нарушение биоритмов (десинхроноз) — наиболее глубокий и наиболее чувствительный маркер возникающих функциональных расстройств. В связи с этим в практической работе врачей должны более широко использоваться методы хронодиагностики и хронотерапии. Представлены собственные данные и данные ряда авторов о высокой эффективности хронотерапии. Показано, что этот метод, ориентированный на индивидуальный подход к лечению ребенка, позволяет повысить эффективность лечения при меньших затратах лекарственных средств. Будущее медицины невозможно без хронобиологического понимания ее проблем.

Ключевые слова: дети, биоритмы, десинхроноз, хронотерапия.

Для цитирования: Неудахин Е.В. Хронотерапия в педиатрии — основа повышения эффективности лечения заболеваний у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2018; 63:(6): 7–14. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-7-14

The article briefly describes the general ideas on the body's biorhythms determining the essence of its homeostasis. The article pays special attention to the importance of alternative interaction of the body's reactions in the formation of biorhythms. It is emphasized that the violation of biorhythms (desynchronosis) is the most profound and most sensitive marker of functional disorders. In this regard, the practicing doctors should use methods of chronodiagnosis and chronotherapy more widely. The article presents the authors' data and the data of other authors on the high efficiency of chronotherapy. This method, focused on the individual approach to the treatment of a child, makes it possible to increase the effectiveness of treatment while decreasing usage of drugs. The future of medicine is impossible without a chronobiological understanding of its problems.

Key words: children, biorhythms, desynchronosis, chronotherapy.

For citation: Neudakhin E.V. Chronotherapy in pediatrics is the basis for improving the effectiveness of treatment of children's diseases. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2018; 63:(6): 7–14 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-7-14

«В жизни человека нет ничего более властного, чем ритм»

И.П. Павлов

Во всем мире отмечается повышенный интерес к изучению ритмической организации процессов в живом организме в условиях как нормы, так и патологии. Интерес к проблемам биоритмологии вполне закономерен, поскольку ритмы господствуют в природе и охватывают все проявления развития живых систем. Становление биологических ритмов происходит в процессе филогенетического и онтогенетического развития организма благодаря приспособлению к условиям окружающей среды.

Под влиянием экзогенных ритмов окружающей среды (смены дня и ночи, сезонов года и т.д.) в процессе эволюции в живых системах сформировались структурно-функциональные организации, которые в результате естественного отбора

закрепились в геноме. Учитывая эволюцию развития живых существ, можно утверждать, что первоначально возникли клеточные, метаболические биоритмы — «базовые» по своей сущности. В дальнейшем, в ходе эволюционного развития и усложнения организмов формировались «надстроечные» биоритмы, связанные с поэтапным включением регуляторных систем: цитокиновой, иммунной, эндокринной, нервной, «обслуживающих» базовые системы. С момента появления живых организмов циклические процессы стали основой их гомеостаза. С помощью биоритмов осуществляется координация физиологических функций организма с ритмами окружающей среды. Благодаря биоритмам обеспечивается саморегуляция, внутреннее движение, развитие организма и его функциональных систем. Согласованная работа последних, их взаимосвязанных между собой адаптационных механизмов, возможна лишь в условиях ритмической организации физиологических процессов.

© Е.В. Неудахин, 2018

Адрес для корреспонденции: Неудахин Евгений Васильевич — д.м.н., проф., гл. научн. сотр. Научно-практического центра специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого 119620 Москва, ул. Авиаторов, д. 38

В основе адаптационных реакций организма, обеспечивающих синхронизацию его физиологических функций с разнообразными изменениями окружающей среды, лежит закон единства и борьбы противоположностей. Необходимо подчеркнуть, что единство противоположностей временно, а борьба — постоянна. Главное, что противоположности непрерывно взаимодействуют. При развитии адаптационных механизмов в организме происходит постоянное взаимодействие альтернативных, в первую очередь катаболических и анаболических процессов, направленных на образование и сохранение энергии. Равновесия между ними практически никогда не бывает. Взаимодействие альтернативных процессов осуществляется по принципу «обратных связей», по образцу «качелей». Альтернативное взаимодействие взаимопроникающих друг в друга процессов является внутренним источником движения, сущностной причиной формирования биоритмов. В связи с этим описанное явление, по мнению автора, можно трактовать как «закон альтернативного взаимодействия».

В организме человека обнаружено более 500 биоритмов на различных структурно-функциональных уровнях: клеточном, тканевом, органном, организменном, популяционном. Среди биоритмов наиболее изучен циркадианный (лат. *circa* — около, *dies* — день) — суточный ритм с периодом около 24 ч, обусловленный сменой дня и ночи в результате вращения Земли вокруг своей оси. Смена света и темноты воспринимается сетчаткой глаза, что вызывает активацию эпифиза с последующей стимуляцией гипоталамуса, гипофиза, желез внутренней секреции, рабочих органов. Ведущую роль в регуляции суточного ритма играют вегетативная нервная система и железы внутренней секреции. В дневные часы более высока активность симпатико-адреналовой системы, обеспечивающей эрготропные реакции организма. В период ночного сна отмечается уменьшение активности симпатико-адреналовой системы и увеличение вагоинсулярной, осуществляющей трофотропные процессы [1, 2].

Рассогласование околосуточных ритмов (десинхроноз) является одним из факторов развития патологических процессов в организме. Десинхроноз рассматривается как предвестник болезни. Изменение биоритмов — наиболее чувствительный маркер возникающих функциональных расстройств. Поэтому определение функциональных параметров в течение суток необходимо для углубления представлений о патогенезе заболеваний, для улучшения ранней и дифференциальной их диагностики, для усовершенствования лечения.

Исследование циркадианного биоритма открывает широкие возможности для лучшего познания функциональных особенностей растущего детского организма в норме и при патологии. В каждом возрастном периоде имеются свои особенности поддержания адаптации и гомеостаза, своя специфика

обмена веществ, обеспечивающая оптимальное для роста соотношение пластических и биоэнергетических реакций, механизмов ассимиляции и диссимилиации. Чем меньше возраст детей, тем в большей степени преобладают процессы анаболизма над катаболизмом [3]. При всех патологических состояниях в организме отмечаются нарушения временной организации физиологических функций, глубина таких нарушений коррелирует с тяжестью заболеваний. В связи с этим возникает необходимость применения лекарственных средств с учетом ритма чувствительности организма к их воздействию, так как установлено, что одинаковые дозы препаратов, вводимые в разное время суток, вызывают разные по силе, а иногда и по качеству эффекты [4, 5].

В 60–70-е годы XX века проблемой хронотерапии в педиатрии одними из первых в нашей стране стали заниматься сотрудники кафедры госпитальной педиатрии II Московского медицинского института им. Н.И. Пирогова под руководством В.А. Таболина и Ю.Е. Вельтищева. Проводилось изучение функционального состояния надпочечников. При исследовании суточного ритма деятельности коры надпочечников у детей установлено, что максимальная экскреция кортизола с мочой определяется в утренние часы (6.00–10.00), минимальная — в вечернее и ночное время. Минералокортикоиды в основном синтезируются вечером и ночью [1]. Необходимо помнить о противоположной направленности действия в организме кортизола (противовоспалительное действие) и альдостерона (провоспалительное действие). Активность минералокортикоидов может быть подавлена введением адекватной дозы глюкокортикоидов. Для ослабления синтеза минералокортикоидов можно одновременно использовать антагонисты альдостерона: спиронолактон (альдактон, верошпирон), гепарин. Установлено, что минимальные изменения функции коры надпочечников отмечаются при назначении кортикостероидов только в соответствии с естественным суточным ритмом их секреции и экскреции [1, 6, 7]. При назначении глюкокортикоидов вне акрофазы, особенно в вечерние и ночные часы, резко усиливается их катаболический эффект, уменьшается масса надпочечников и нарушается суточный ритм их деятельности [7, 8]. В связи с этими данными на кафедре был разработан **имитационный** метод назначения кортикостероидов. Согласно этому методу, глюкокортикоиды рекомендуется назначать в первую половину дня (более высокие дозы — в утренние часы), что имитирует суточный ритм их синтеза и учитывает время наибольшей потребности в них организма. При дискортицизме (уменьшение секреции кортизола при значительном усилении образования минералокортикоидов), что в основном наблюдается при нефротической форме гломерулонефрита, время приема преднизолона увеличивается до 17.00 и даже до 21.00. Это позволяет не только устранить дефицит кортизола в утренние часы, но и подавить

воспалительные реакции, обусловленные накоплением минералокортикоидов.

Продолжая биоритмологические исследования, начатые на нашей кафедре, мы стали больше внимания уделять метаболическим, энергетическим аспектам различных патологических состояний у детей. Одним из механизмов приспособления организма к постоянно меняющимся условиям окружающей среды является оптимальное перераспределение энергии во времени. Значительное напряжение всех функций организма в определенный ограниченный период во много раз экономнее стабильного поддержания такого напряжения [9]. Энергетическое обеспечение организма базируется на переменном использовании двух основных источников энергии: углеводов и липидов. Расход ингредиентов одного из них служит источником пополнения другого.

При обследовании детей раннего возраста с гипотрофией (белково-энергетическая недостаточность) нами, по данным кардиоинтервалографии, установлено нарастание симпатикотонии, напряженное функционирование центрального контура регуляции при I и II степени гипотрофии с переключением на автономный уровень регуляции при III степени. Достоверной разницы между показателями кардиоинтервалографии в утренние и вечерние часы не обнаружено, что свидетельствует о постоянной напряженности функционирования центральных механизмов регуляции ритма при I и II степени гипотрофии, «истощении» адаптации — при III степени. Подобная динамика регуляторных механизмов указывает на стрессовый их характер и десинхронизацию вегетативной регуляции.

Оценка функционального состояния коры надпочечников у детей с гипотрофией в большинстве случаев позволила обнаружить два типа ее реакций: дисфункцию коры надпочечников и гипофункцию (истощение). Дисфункция характеризовалась повышенным образованием глюкокортикоидных фракций и сниженным — проминералокортикоидных. Подобное соотношение указанных соединений, по нашему мнению, характерно для хронической стрессовой реакции с преобладанием катаболических процессов над анаболическими, что лежит в основе развития гипотрофии. При гипофункции коры надпочечников отмечалось уменьшение уровня глюко- и минералокортикоидов. Хроническое стрессовое состояние организма у детей с гипотрофией подтверждается нашими данными о характере изменений циклических нуклеотидов, обмена нейтральных липидов и фосфолипидов, антиоксидантной системы, цитохимических показателей (сукцинатдегидрогеназы, α -глицерофосфатдегидрогеназы, кислой фосфатазы), электрокоагулографии, микроциркуляции.

В связи с тем что при гипотрофии ведущую роль в развитии патологических сдвигов в организме играет хроническая стрессовая реакция, необходимо

включать в комплексную терапию препараты, дающие стресслимитирующий эффект. К их числу относится β -адреноблокатор обзидан, который мы стали применять для лечения детей с гипотрофией. Чувствительность к обзидану, по нашим данным, оказалась более выраженной в утренние часы. Это побудило нас использовать при назначении обзидана **превентивный** метод хронотерапии (наиболее часто применяемый в педиатрии), который характеризуется введением препарата за 1–1,5 ч до акрофазы наиболее выраженного отклонения определяемого показателя.

Обзидан мы назначали (в составе комплексной терапии) в утренние часы из расчета 0,5 мг на 1 кг массы тела в сутки сроком на 1 мес. Через месяц у детей, получавших препарат, отмечалось достоверное уменьшение частоты сердечных сокращений ($p < 0,01$) и показателей кардиоинтервалографии — АМо ($p < 0,05$), ИН ($p < 0,05$), увеличение ΔX ($p < 0,001$) и Мо ($p < 0,05$). Эти изменения кардиоинтервалограммы указывают на ослабление симпатикотонии, снижение активности центрального контура регуляции и повышение активности автономного контура. По данным эхокардиографии, после лечения обзиданом улучшалось кровенаполнение полостей сердца, уменьшался «дефект диастолы», что сопровождалось увеличением ударного объема ($p < 0,01$). Под влиянием обзидана снижалась легочная гипертензия, уменьшались дистрофические изменения в миокарде.

На фоне лечения обзиданом улучшалось физическое развитие детей. Так, масса тела у детей ($n=18$) увеличилась в среднем на $640 \pm 49,3$ г, а у детей, не получавших обзидан ($n=15$), на $370 \pm 23,1$ г. Таким образом, у детей с гипотрофией под влиянием обзидана, назначенного с учетом суточного ритма, уменьшается активность катаболических процессов и увеличивается активность анаболических процессов.

В педиатрии многие годы для лечения детей с гипотрофией используется метод глюкозоинсулиновой терапии. Обычно глюкоза с инсулином вводится внутривенно капельно в утренние часы. Мы решили оценить эффективность глюкозы с инсулином при введении в разное время суток. Под нашим наблюдением находился 51 ребенок в возрасте от 1 до 12 мес: 15 детей были здоровыми, 36 — с гипотрофией II степени. У всех детей методом тонкослойной хроматографии определялись общие липиды и их фракции в 0,05 мл цельной крови, получаемой из пальца, что значительно облегчало проведение исследования. Забор крови осуществлялся в утреннее (9 ч) и вечернее (18 ч) время через 3 ч после кормления (исходные данные). Липидограмма крови исследовалась через 1 и 3 ч после внутривенного введения 10% раствора глюкозы из расчета 20 мл на 1 кг массы тела с инсулином (1 ЕД на 5 г сухого вещества глюкозы).

У детей с гипотрофией статистически достоверной разницы между показателями липидограммы крови, полученными утром и вечером, не обнару-

жено ($p > 0,05$). Это можно связать с десинхронизмом липидного обмена. При введении глюкозы в утренние часы наблюдалась ее недостаточная утилизация, о чем свидетельствовала тенденция к снижению уровня триглицеридов (ТГ) в крови с увеличением отношения неэстерифицированных жирных кислот (НЭЖК) к ТГ до 0,52 (исходный показатель в 9.00 равен 0,41) через 3 ч после ее введения. При введении глюкозы в вечернее время отмечалось увеличение концентрации ТГ, уменьшение отношения НЭЖК/ТГ до 0,31 (исходный показатель в 18.00 равен 0,43) через 3 ч после ее введения, что указывает на более выраженную утилизацию глюкозы и более интенсивный липосинтез.

В настоящее время одним из наиболее распространенных заболеваний у детей является атопический дерматит. Несмотря на огромное количество применяемых для лечения препаратов, в большинстве случаев отмечается хроническое рецидивирующее его течение, что побуждает к дальнейшему поиску безопасных и эффективных методов терапии. В связи с этим возникает необходимость назначения лекарственных средств с учетом ритма чувствительности организма к их воздействию, т.е. использовать метод хронотерапии, который позволяет повысить эффективность лечения заболевания при одновременном уменьшении доз препаратов.

Для лечения атопического дерматита у детей мы впервые применили отечественный препарат **димефосфон**. По данным многочисленных исследований установлено его мембраностабилизирующее, антиоксидантное, антиацидотическое, иммуномодулирующее, антигистаминное, антисеротониновое, обезболивающее действие. Для оценки эффективности лечения димефосфоном анализировались данные обследования 57 детей в возрасте от 4 до 7 лет, находившихся в отделении дерматоаллергологии на базе Российской детской клинической больницы. В зависимости от проводимой терапии дети были разделены на две группы. Дети 1-й группы ($n=27$) получали стандартную базисную терапию (витамины, препараты кальция, антигистаминные и седативные препараты, ангиопротекторы, кератопластические и кератолитические мази, по показаниям — кортикостероидные и антибактериальные мази). Дети 2-й группы ($n=30$), кроме базисной терапии, получали димефосфон.

У детей обеих групп проводился сбор мочи по Зимницкому с определением в каждой порции содержания оксалатов и проведением теста на перекиси липидов. Установлено, что в период обострения атопического дерматита наиболее выраженная нестабильность клеточных мембран отмечается с 15.00 до 22.00, о чем свидетельствует наиболее высокое содержание (акрофаза) оксалатов в моче и наиболее высокие проценты положительного теста на перекиси липидов.

С учетом полученных данных для повышения эффективности применения димефосфона мы решили использовать превентивный принцип хронотерапии. Димефосфон в виде 15% раствора применялся внутрь в разовой дозе 50 мг/кг 2 раза во второй половине дня (в 14.00 и 20.00) в течение 1 мес. После лечения у детей 2-й группы определялось достоверное снижение активности перекисного окисления липидов. Эффективность терапии димефосфоном оценивалась и по клиническим проявлениям. У детей 2-й группы по сравнению с детьми 1-й группы на 3–4 дня раньше исчезали отечность кожи, эритема, зуд; раньше наступала клиническая ремиссия. Кроме того, димефосфон оказывал более выраженное положительное влияние на показатели липидного и фосфолипидного обмена, вегетативный гомеостаз, что позволяет рекомендовать его использование с учетом суточного ритма в комплексной терапии атопического дерматита у детей.

Среди наследственных заболеваний к наиболее распространенным у детей относится муковисцидоз. Заболевание характеризуется поражением не только бронхолегочной системы, но и других органов и систем организма, в том числе почек. В литературе есть сообщение о повышенном риске развития при муковисцидозе уролитиаза и нефрокальциноза [10]. Однако до настоящего времени нет ясных представлений о патогенезе поражения почек при муковисцидозе, о методах их профилактики и лечения. В связи с этим нами было проведено исследование характера поражений почек у детей с муковисцидозом, определены возможности их диагностики и лечения с использованием метода хронотерапии.

Обследованы 55 больных муковисцидозом в возрасте от 1 года 6 мес до 16 лет 7 мес (основная группа), регулярно наблюдаемых в научно-клиническом отделе муковисцидоза на базе отделения медицинской генетики Российской детской клинической больницы МЗ РФ. В группу сравнения включено 49 детей в возрасте от 2 до 16 лет с системной дисплазией соединительной ткани без муковисцидоза. Для оценки состояния почек у детей использовались общеклинические методы исследования, включая стандартные клинические и биохимические анализы крови, биохимический анализ суточной мочи, определение антикристаллообразующей способности мочи, тестов на кальцифилаксию, перекиси липидов, определение в моче активности ферментов: щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтрансферазы, лактатдегидрогеназы, креатинкиназы, электролитов (натрия, калия и хлора). Кроме того, с целью выявления возможности камнеобразования в органах мочевой системы проводилось морфологическое исследование мочи методом клиновидной дегидратации по Шатохиной—Шабалину с помощью диагностического набора «Литосистема». У всех детей проводилось ультразвуковое

исследование почек. У 17 детей с муковисцидозом, умерших в разные возрастные периоды, проводилось морфологическое исследование почек.

Установлено, что у детей с муковисцидозом повышается секреция кристаллообразующих анионов, уменьшается антикристаллообразующая способность мочи, определяются положительные тесты на кальцифилаксию и перекиси, отмечается ферментурия, свидетельствующая о поражении эпителия проксимальных и в меньшей степени — дистальных канальцев. Отмеченные изменения в почках указывают на развитие дисметаболической нефропатии. Развитие последней можно связать с хронической гипоксией, нарушением функции митохондрий, усилением процессов перекисного окисления липидов и формированием генерализованной мембранопатии. При этом возникает поражение интерстициальной ткани почек с вовлечением канальцевого аппарата.

Обнаруженные изменения в почках, по нашему мнению, нуждаются в коррекции путем назначения мембраностабилизирующих и антикристаллообразующих препаратов. В качестве такого препарата был использован 2% раствор **ксидифона**. С целью решения вопроса о времени назначения препарата у всех наблюдаемых детей определялась суточная динамика показателей антикристаллообразующей способности мочи, оценивались тесты на кальцифилаксию и перекиси в моче. Положительный тест на кальцифилаксию в основном определялся с 12.00 до 24.00, на перекиси липидов — с 15.00 до 21.00, снижение антикристаллообразующей способности мочи к оксалатам и фосфатам кальция — с 12.00 до 24.00. В связи с полученными данными ксидифон назначался во второй половине дня (в 14.00 и 20.00) из расчета 15 мг на 1 кг массы тела (разовая доза). В зависимости от проводимой терапии дети с муковисцидозом были разделены на две группы. У детей 1-й группы ($n=20$) проводилась стандартная терапия, у детей 2-й группы ($n=20$) к базисной терапии был подключен ксидифон с витамином Е. Эффективность лечения сравнивалась через 30 дней.

После проведения курса лечения у детей 2-й группы по сравнению с детьми 1-й группы отмечалось достоверное ($p < 0,05$) снижение содержания в суточной моче фосфора, мочевой кислоты и оксалатов, уменьшение частоты положительных скрининг-тестов на кальцифилаксию, перекиси липидов и достоверное уменьшение частоты нарушений антикристаллообразующей способности мочи. Полученные данные подтверждают мембраностабилизирующий и антикристаллообразующий эффекты ксидифона, выраженность которых усиливается при его назначении с учетом суточного ритма.

К настоящему времени накопилось огромное количество медикаментозных средств, используемых в медицине. О большинстве из них мы не знаем, в какое время суток повышается их эффективность и снижается степень побочного действия. Тем не ме-

нее такие сведения уже имеются о многих лекарственных препаратах.

На основании вышеизложенных сведений о суточном ритме продукции про- и противовоспалительных гормонов в организме можно предположить, что нестероидные противовоспалительные препараты дают более выраженный эффект во вторую половину дня и вечером [6]. Так, у больных с ревматоидным артритом при введении индометацина в указанное время быстрее купируется болевой синдром и нормализуется температура тела. Если при ревматоидном артрите акрофаза температуры тела отмечается в интервале от 12.00 до 18.00, а боли наиболее выражены вечером, то индометацин, согласно превентивной схеме хронотерапии, рекомендуется назначать в 12.00. Если боли возникают ночью, то препарат следует применять в 19.00. Однократное назначение нестероидных противовоспалительных средств (ибупрофена) детям с гломерулонефритом за 1–2 ч до акрофазы трансаминазы способствует повышению их эффективности и значительному уменьшению побочных проявлений.

В связи с тем, что гистамин с помощью гистидиндекарбоксилазы синтезируется вечером, а разрушается с помощью диаминоксидазы (гистаминазы) утром, наиболее высокая его активность отмечается в вечерние и ночные часы. Максимальная концентрация гистамина в крови определяется с 21.00 до 24.00 [8]. Следовательно, чувствительность организма к гистамину повышается в период снижения уровня глюкокортикоидов, а уменьшается — в период увеличения концентрации минералокортикоидов, ацетилхолина. Суточный ритм изменений концентрации гистамина в организме указывает на необходимость назначения антигистаминных препаратов во вторую половину дня и вечером (в 15.00–16.00 и в 19.00–21.00). Кетотифен (задитен) наиболее эффективен при приеме в 19.00. Стабилизаторы клеточных мембран лаброцитов кромогликат натрия (интал) и недокромил натрия (тайлед) активнее влияют на аллергические и воспалительные процессы в организме во второй половине дня (после 16.00). Витамин В₆, являющийся кофактором диаминоксидазы и гистидиндекарбоксилазы, в качестве антигистаминного препарата должен применяться только утром (до 8.00).

Аналгезирующие препараты более эффективны во вторую половину дня. Так, максимальный обезболивающий эффект лидокаина при лечении зубной боли отмечается при его применении в 14.00, а мепридина и морфина — при введении в 21.00.

При исследовании гемостаза как в физиологических, так и в патологических условиях отмечается выраженная его суточная вариабельность. У больных с различной патологией (ревматизмом, декомпенсированными пороками сердца, сахарным диабетом, хирургическими заболеваниями) независимо от возраста определяются однотипные изменения суточного

ритма показателей гемостаза: повышение активности свертывающей системы крови в период с 18.00 до 6.00 (особенно с 22.00 до 3.00) [11]. Введение гепарина в 20.00 и 24.00, а курантила однократно в 20.00 способствует устранению десинхроноза суточных ритмов основных параметров гемостаза. В то время как при традиционной терапии этими препаратами явления десинхроноза не устраняются. Вместо стандартного гепарина лучше использовать фраксипарин, который обладает пролонгированным свойством, имеет меньше побочных эффектов (не усиливает агрегацию тромбоцитов, не уменьшает их содержание в крови, не снижает уровень антитромбина III в сыворотке крови). Его следует вводить 1 раз в сутки в 16.00. У больных сахарным диабетом, осложненным нефропатией, получавших трентал или аспирин методом хронотерапии (1 раз в 20.00–22.00), терапевтический эффект более выражен, чем у подобных больных, получавших эти препараты по традиционной схеме.

У здоровых детей и взрослых проходимость бронхов днем более высокая, чем ночью. Она находится в прямой зависимости от глюкокортикоидной активности коры надпочечников [12]. При бронхиальной астме сопротивление бронхов минимальное в 12.00, максимальное — в 23.00–24.00, что связано с повышенной чувствительностью рецепторного аппарата бронхов к ацетилхолину и гистамину. С целью предупреждения ночных приступов бронхиальной астмы у детей бронхорасширяющие препараты рекомендуется вводить в 20.00–22.00. Пролонгированные β -адреномиметики (сальметерол, формотерол, савентал и др.), препараты теofilлина (теопек, эуфелонг и др.), ингаляционные глюкокортикоиды (будесонид и др.), по данным Г.Б. Федосеева и З.Я. Дегтяревой [12], целесообразно назначать в утренние часы.

При железодефицитной анемии у детей максимальное количество эритроцитов определяется в 3.00–6.00, минимальное — в 18.00, наиболее высокий уровень сывороточного железа — в 6.00, наиболее низкий — в 21.00–24.00. Уровень гемоглобина повышается в вечерние часы [13]. Установлено, что в утренние часы резко снижена биосинтетическая активность эритроидных клеток костного мозга. В связи с этим железо лучше усваивается для образования гемоглобина в вечерние часы. В первую половину дня железо слабее утилизируется и способствует развитию побочных эффектов [14]. Препараты железа, применяемые для лечения железодефицитной анемии, должны назначаться только во второй половине дня, а мясо, из которого хорошо усваивается железо, — в первой.

Очень интересны в практическом плане сведения о хронотерапии мочегонными препаратами. При сердечной недостаточности прием фуросемида в 10.00 вызывает в основном диуретический эффект, в 13.00 — калийуретический, в 17.00 — натрийуретический [15]. Калийсберегающие диуретики, относящиеся к группе антагонистов альдостерона

(альдактон, верошпирон), должны применяться только в вечерние часы (в 18.00–22.00).

Для хронической гастродуоденальной патологии у детей (в первую очередь язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, эрозивного гастродуоденита) характерно повышение секреции и кислотности желудочного сока, особенно выраженное в ночное время. К основным биологически активным веществам, вызывающим желудочную гиперсекрецию, относятся ацетилхолин и гистамин, которые, действуя соответственно на М-холинорецепторы и гистаминовые H_2 -рецепторы, способствуют выделению соляной кислоты и ферментов. Поэтому при названных заболеваниях патогенетически обосновано назначение антацидных и антисекреторных (М-холинолитики, блокаторы гистаминовых H_2 -рецепторов) препаратов. Антациды, безусловно, должны назначаться в течение дня и обязательно на ночь, М-холинолитики и блокаторы H_2 -гистаминоурецепторов — 1 раз вечером в 19.00–20.00 [16]. Сукральфат, обладающий выраженной репаративной активностью, целесообразно применять во второй половине дня, лучше в два приема.

Язвенная болезнь является наиболее ярким представителем заболеваний с сезонной периодичностью обострений. При язвенной болезни двенадцатиперстной кишки обострения наиболее часто отмечаются осенью и весной, при язвенной болезни желудка — летом. Эти сведения необходимо учитывать при проведении противорецидивного лечения. По данным В.Я. Шварца и соавт. [17], у больных язвенной болезнью в весенние месяцы усиливается секреция гистамина, серотонина, инсулина, кортизола; в летние — повышается продукция гастрина, адреналина, норадреналина, увеличивается активность ацетилхолинэстеразы, но ограничивается образование кортизола и инсулина; в осенние — снижается синтез гистамина, серотонина, адреналина, норадреналина и уменьшается активность ацетилхолинэстеразы. Следовательно, весной отмечается выраженная напряженность регуляторных механизмов, а осенью — их угнетение. Итак, для предупреждения обострений язвенной болезни весной и летом патогенетически оправдано применение блокаторов гистаминовых H_2 -рецепторов (фамотидина, ранитидина и др.) один раз на ночь, осенью — назначение блокаторов М-холинорецепторов (пирензепина и др.) один раз на ночь.

При лечении детей с хронической гастродуоденальной патологией, ассоциированной с *Helicobacter pylori*, в стадии обострения, по данным З.Ю. Созаевой [18], препараты эрадикационной терапии оказались более эффективными при назначении с учетом хронотипа пациентов. Дети с утренним хронотипом получали 2/3 суточной дозы в первую половину дня (до 12.00), 1/3 суточной дозы — вечером (17.00–18.00), дети с индифферентным хронотипом — 1/3 суточной дозы утром (до 12.00), 2/3 суточной дозы — во вторую

половину дня (после 15.00). У этих детей, по сравнению с детьми группы контроля, достоверно раньше купировался болевой синдром, достоверно раньше наступала эпителизация эрозивно-язвенных дефектов.

По данным А.В. Алимова [19], при острой пневмонии у новорожденных детей во второй половине суток определяется более выраженная дестабилизация клеточных мембран, усиленная фагоцитарная активность лейкоцитов и других неспецифических механизмов резистентности (комплемента, лизоцима), что обуславливает накопление инфекционной биомассы в указанное время. Это положение, по мнению автора, является основанием для назначения более высоких доз антибиотиков во второй половине дня и ночью.

Заключение

С сожалением приходится констатировать, что хронотерапия заболеваний у детей до настоящего вре-

мени не нашла широкого применения в педиатрии. Между тем именно она является наиболее патогенетически оправданной, так как учитывает активность внутренних процессов организма в разное время, суть их интегральных взаимоотношений в зависимости от времени суток, сезона года и других временных циклов. Если при назначении лекарственных препаратов учитывать особенности биоритмов, то эффективность лечения значительно увеличивается. При этом уменьшаются дозы препаратов, их побочные эффекты и материальные затраты. Хронотерапия способствует дальнейшему развитию принципа индивидуального подхода к лечению больных. В память наших учителей — Ю.Е. Вельтищева, В.А. Таболина, В.П. Лебедева (первых среди педиатров начавших более глубоко заниматься биоритмами, хронотерапией) нам необходимо активизировать исследования в этом направлении.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Таболин В.А., Вельтищев Ю.Е., Лебедев В.П., Симонов И.Н., Вельтищева И.И. Суточный ритм функций коры надпочечников. *Вопр охр материнства* 1969; 4: 87–97. [Tabolin V.A., Veltishev Yu.E., Lebedev V.P., Simonov I.N., Veltisheva I.I. Circadian rhythm functions of the adrenal cortex. *Vopr okhr materinstva* 1969; 4: 87–97. (in Russ)]
2. Баевский Р.М. Временная организация функций и адаптационно-приспособительная деятельность организма. Теоретические и прикладные аспекты анализа временной организации биосистем. М 1976; 88–111. [Bayevsky R.M. Temporary organization of functions and adaptive activity of the organism. Theoretical and applied aspects of the analysis of the temporal organization of Biosystems. M 1976; 88–111. (in Russ)]
3. Вельтищев Ю.Е., Ермолаев М.В., Ананенко А.А., Князев Ю.А. Обмен веществ как основа жизнедеятельности, роста и развития человека. В кн.: Обмен веществ у детей. М: Медицина 1983; 3–7. [Veltishev Yu. E., Ermolaev M.B., Ananenko A.A., Knyazev Yu.A. Metabolism as the basis of life, growth and human development. In: *Metabolism in children*. M: Meditsina 1983; 3–7. (in Russ)]
4. Halberg F. Chronobiology. Annual review of physiology 1969; 31: 675–725.
5. Halberg F., Haus E., Cardoso S.S., Scheving L.E., Kuhl J.F.W., Shiotsuka R. et al. Toward a chronotherapy of neoplasia: tolerance of treatment depends upon host rhythms. *Experientia* (Basel) 1973; 29(8): 909–934.
6. Вельтищев Ю.Е., Сахаров Н.Ф., Ботвиньев О.К. О функциональном состоянии коры надпочечников активной фазе. *Вопр охр материнства* 1969; 2: 20–24. [Veltishev Yu.E., Sakharov N.F. Botvinyev O.K. On the functional state of the adrenal cortex in rheumatism in the active phase. *Vopr okhr materinstva* 1969; 2: 20–24. (in Russ)]
7. Таболин В.А., Чижова З.П., Шербатова Е.И., Лебедев В.П. Применение глюкокортикостероидов, цитостатических препаратов и антимицетиков с учетом суточных ритмов некоторых физиологических функций у детей с острым лейкозом. *Педиатрия* 1972; 8: 27–29. [Tabolin V.A., Chizhova Z.P., Shcherbatova E.I., Lebedev V.P. The use of glucocorticosteroids, cytostatic drugs and antimetabolites, taking into account the daily rhythms of some physiological functions in children with acute leukemia. *Pediatrya* 1972; 8: 27–29. (in Russ)]
8. Reinberg A. Clinical chronopharmacology. An experimental basis for chronotherapy. *Biol. Rhythms and med. cellular*. London, 1983; 4: 211–264.
9. Сельков Е.Е. Временная организация энергетического метаболизма и клеточные часы. Регуляция энергетического обмена и физиологическое состояние организма. М: Наука 1978; 15–32. [Sel'kov E.E. Temporary organization of energy metabolism and cell clock. Regulation of energy metabolism and physiological state of the body. M: Science 1978; 15–32. (in Russ)]
10. Bentur L., Kren E. Renal calcium handling in cystic fibrosis: lack of evidence for a primary renal defect. *J Pediatrics* 1990; 116(4): 556–560.
11. Заславская Р.М. Суточные ритмы гемокоагуляции и их коррекция у больных декомпенсированными пороками сердца. *Врач* 1996; 8: 12–14. [Zaslavskaya R. M. Circadian rhythms of hemocoagulation and their correction in patients with decompensated heart defects. *Vrach* 1996; 8: 12–14. (in Russ)]
12. Федосеев Г.В., Дегтярева З.Я. Хронобиологические аспекты физиологии и патологии легких. Хронобиология и хрономедицина. Под ред. Ф.И. Комарова. М: Медицина 1989; 236–248. [Fedoseev G.V., Degtyareva Z.Ya. Chronobiological aspects of physiology and pathology of lungs. *Chronobiology and chronomedicine*. F.I. Komarov (ed.). M: Meditsina 1989; 236–248. (in Russ)]
13. Рожина И.Л. Биоритмы эритропоэза и обмена железа у подростков. Актуальные проблемы патофизиологии. Санкт-Петербург 1998; 56–57. [Rozhina I.L. Biorhythms of erythropoiesis and iron metabolism in adolescents. Actual problems of pathophysiology. St. Petersburg 1998; 56–57. (in Russ)]
14. Баркова З.Н. Патофизиологическое обоснование хронодиагностики и хронотерапии дефицита железа. Патогенез и фармакокоррекция экстремальных и терминальных состояний. Омск 1995; 11–14. [Barkova Z.N. Pathophysiological substantiation of chronodiagnostic and chronotherapy of iron deficiency. Pathogenesis and pharmacocorrection of extreme and terminal states. Omsk 1995; 11–14. (in Russ)]
15. Асланян Н.Л. Основные направления хронобиологических и хрономедицинских исследований. Проблемы хронобиологии 1990; 1–2: 38–49. [Aslanyan N.L. The main

- directions of chronobiological and chronomedicine research. Problemy khronobiologii 1990; 1–2: 38–49. (in Russ)]
16. Khasawhneh S.M., Affarah H.B. Morning versus evening dose: a comparison of three H₂-receptor blockers in duodenal ulcer healing. Am J Gastroenterol 1992; 87(9): 1180–1182.
 17. Шварц В.Я., Фролков В.К., Быков А.А. Сезонные колебания нейроэндокринной системы при язвенной болезни. III Всесоюзная конференция по хронобиологии и хрономедицине. Москва–Ташкент 1990; 370. [Schwartz V.Ya., Frolov V.K., Bykov A.A., Seasonal fluctuations of the neuroendocrine system in the case of peptic ulcer. III all-Union conference on chronobiology and chronomedicine. Moscow–Tashkent 1990; 370. (in Russ)]
 18. Созаева С.Ю., Тагаева И.Р., Хетагурова Л.Г. Хронопатофизиологические аспекты оптимизации лечения детей с хронической гастродуоденальной патологией, ассоциированной с Helicobacter pylori. Вестник новых медицинских технологий 2006; 13(4):26–29. [Sozaeva S. Yu., Tagaeva I. R., Khetagurova L.G. Chronopatofiziologicheskie aspects of optimization of treatment of children with chronic gastroduodenal pathology associated with Helicobacter pylori. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologij 2006; 13(4):26–29. (in Russ)]
 19. Алимов А.В. Хронофармакологическая активность лекарственных препаратов при пневмониях у новорожденных. Рос педиатр журн 2002; 5: 35–37. [Alimov A.V. Chronopharmacological activity of drugs in neonates with pneumonia. Ros pediater zhurn 2002; 5: 35–37. (in Russ)]

Поступила 01.10.2018

Received on 2018.10.01

Конфликт интересов:

Автор данной статьи подтвердил отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The author of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported

Клинические проявления инфекции простого герпеса у детей, страдающих atopическим дерматитом

О.Б. Тамразова^{1,2}, Т.А. Чеботарева³, А.С. Стадникова², А.В. Таганов¹

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки Российской Федерации, г. Москва, Россия;

²Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой Департамента здравоохранения г. Москвы, г. Москва, Россия;

³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава РФ, г. Москва, Россия

Clinical manifestations of herpes simplex virus infection in children with atopic dermatitis

O.B. Tamrazova^{1,2}, T.A. Chebotareva³, A.S. Stadnikova², A.V. Taganov¹

¹People's Friendship University of Russia of the Ministry of Education and Science, Moscow, Russia;

²Bashlyayeva Children's City Clinical Hospital, Moscow, Russia;

³Russian Medical Academy of Post-Graduate Professional Education, Moscow, Russia

Атопический дерматит — болезнь раннего детского возраста. В этом возрастном периоде большинство детей инфицируются вирусом простого герпеса. Изменения врожденного и адаптивного иммунитета при atopическом дерматите создают предпосылки для развития инфекционных осложнений, в том числе обусловленных герпесвирусами. В статье подробно рассматриваются разнообразные клинические проявления герпетической инфекции у детей с atopическим дерматитом, проводится дифференциальная диагностика. Особое внимание уделено тяжелому осложнению atopического дерматита при реализации диссеминированной герпетической инфекции — герпетической экземе.

Ключевые слова: дети, atopический дерматит, герпетическая инфекция, герпетическая экзема.

Для цитирования: Тамразова О.Б., Чеботарева Т.А., Стадникова А.С., Таганов А.В. Клинические проявления инфекции простого герпеса у детей, страдающих atopическим дерматитом. Рос вестн перинатол и педиатр 2018; 63:(6): 15–22. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-15-22

Atopic dermatitis is a disease of early childhood. Most children are infected with the herpes simplex virus at this age. The changes in the congenital and adaptive immunity in children with atopical dermatitis create precondition for the development of infectious complications, including those caused by herpes viruses. The authors of the article discuss details of various clinical manifestations of herpes infection in children with atopical dermatitis and they carry out differential diagnostics. Particular attention is paid to herpes eczema — the severe complication of atopical dermatitis in the course of disseminated herpes infection.

Key words: children, atopical dermatitis, herpes infection, herpes eczema.

For citation: Tamrazova O.B., Chebotareva T.A., Stadnikova A.S., Taganov A.V. Clinical manifestations of herpes simplex virus infection in children with atopical dermatitis. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2018; 63:(6): 15–22 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-15-22

Атопический дерматит — мультифакториальное воспалительное заболевание кожи, характеризующееся зудом, хроническим рецидивирующим течением и возрастными особенностями локализации и морфологии очагов поражения [1], которые развиваются на фоне доминирования Th2-ответа иммунной системы [2]. Распространенность atopического

дерматита среди детей младшего возраста составляет около 20%, а среди взрослых — от 3 до 10%. Пик заболеваемости приходится на грудной и ранний детский возраст, что позволяет рассматривать дерматоз как болезнь раннего детского возраста [3–7].

Отличительной особенностью течения atopического дерматита является частое сочетание дерматоза со вторичной инфекцией разного генеза: бактериальной, грибковой или вирусной природы [6, 7]. Наиболее тяжелое течение наблюдается в случае присоединения инфекции, вызванной вирусом простого герпеса. Данное осложнение чаще всего встречается в детском и подростковом возрасте. Герпесвирусная инфекция у пациентов с atopическим дерматитом может протекать в разных клинических формах.

Инфекция, вызванная вирусом простого герпеса.

Вирус простого герпеса относится к ДНК-содержащим вирусам, к семейству α -герпесвирусов. Выделяют два типа вируса простого герпеса: 1-го и 2-го типов [8, 9]. Вирусы простого герпеса являются одними из самых распространенных инфекционных агентов

© Коллектив авторов, 2018

Адрес для корреспонденции: Тамразова Ольга Борисовна — д.м.н., проф. кафедры дерматовенерологии Российского университета дружбы народов, ORCID ID: 0000-0003-3261-6718

Таганов Алексей Викторович — д.м.н., проф. кафедры дерматовенерологии Российского университета дружбы народов, ORCID ID: 0000-0001-5056-374X

117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Чеботарева Татьяна Александровна — д.м.н., проф. кафедры детских инфекционных болезней Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, ORCID ID: 0000-0002-6607-3793

123242 Москва, ул. Баррикадная, д. 2

Стадникова Антонина Сергеевна — врач Детской городской клинической больницы им. З.А. Башляевой, ORCID ID: 0000-0003-3420-4442

125373 Москва, ул. Героев Панфиловцев, д.28

у человека. Серопозитивность среди населения к данному вирусу очень высока и, по некоторым оценкам, среди взрослого населения составляет для 1-го типа 80–90%, а для 2-го типа – около 12–30% [9, 10]. После первичного инфицирования кожи или слизистых оболочек вирус простого герпеса сохраняется в течение всей жизни в ганглиях нервной системы, периодически реактивируясь. Инфицирование ведет к деструкции тканей, которая является прямым следствием репликации вируса и лизиса клеток [11].

Реактивация приводит к повторяющимся эпизодам инфекции – рецидивам. Вирус простого герпеса представляет собой пожизненную инфекцию. Частота обострений и спектр заболеваний, вызванных данным вирусом из семейства герпесов, широко варьируют в зависимости от эндогенных факторов таких, как, в первую очередь, возраст и иммунокомпетентность пациента. Триггерными факторами реактивации вируса может стать стресс, механическое повреждение, УФ-облучение, вторичная иммуносупрессия и т.д.

Первичный герпес, или дебют инфекции в раннем возрасте, нередко может протекать бессимптомно. У маленьких детей первые проявления инфекции обычно характеризуются многочисленными афтами в ротовой полости или гингивостоматитом, у детей старшего возраста и подростков может развиваться вирусный фарингит. Общие симптомы включают лихорадку, недомогание, плаксивость, отказ от еды. Наблюдается лимфаденопатия регионарных лимфатических узлов [11]. Нередко у детей раннего возраста данные симптомы герпетической инфекции родители объясняют периодом прорезывания зубов. При осмотре ротовой полости отмечается разлитая гиперемия, отечность, кровоточивость межзубных сосочков, обусловленная хрупкостью капилляров и повышением их проницаемости. На деснах, твердом и мягком небе, щеках обнаруживаются множественные мелкие сгруппированные везикулы, после вскрытия которых остаются болезненные афты, окруженные ободком гиперемии. Характерным признаком герпетической инфекции слизистой оболочки полости рта является распространение везикул и эрозий на красную кайму губ (рис. 1, 2). Выздоровление наступает через 7–14 дней и впоследствии устанавливается длительная вирусная латентность.

Предрасполагающие факторы для развития вирусных осложнений у больных с atopическим дерматитом. У пациентов с atopическим дерматитом часто наблюдаются разнообразные вирусные заболевания кожи, нозологически рассматриваемые как самостоятельные заболевания [2, 10]: *eczema molluscatum*, *eczema vaccinatum* или *eczema herpeticum* (герпетическая экзема). Предрасполагающими факторами для развития вирусных осложнений при atopическом дерматите являются следующие:

1. Поврежденный кожный барьер [12]

А) FLG-мутация, определяющаяся у пациентов с тяжелым течением atopического дерматита,



Рис. 1. Первичная инфекция простого герпеса у грудного ребенка. (Собственное наблюдение).

Fig. 1. Primary infection of herpes simplex virus in an infant.



Рис. 2. Первичная инфекция простого герпеса. Поражение красной каймы губ. (Собственное наблюдение).

Fig. 2. Primary infection of herpes simplex virus. Red border lesions.

приводит к снижению экспрессии филаггрина [13, 14]. Дефицит филаггрина в кожных покровах, помимо повышенного риска раннего начала заболевания, предрасполагает к персистенции дерматита в зрелом возрасте; высокому риску аллергии при чрескожной сенсибилизации, способствует развитию вирусных дерматозов, в том числе герпетической экземы [15–18];

Б) белки плотных соединений (tight junction protein, TJ) представляют собой комплекс трансмембранных и внутриклеточных белков. Указанные белки в эпидермисе играют роль «ворот» и отвечают за избирательную проницаемость эпидермиса, контролируя межклеточный поток гормонов, цитокинов, электролитов и т.д. Концентрация белков плотных соединений снижается при повышении уровня цитокинов Th2, характерных для atopического дерматита. Уменьшение содержания белков приводит к снижению защиты от вируса простого герпеса, повышению парацеллюлярной проницаемости, при этом нарушается контроль за межклеточными потоками активных молекул и повышается риск развития аллергии на крупные молекулы [13, 19, 20].

2. Особенности врожденного и адаптивного иммунитета у пациентов с atopическим дерматитом

обуславливают высокий риск инфицирования вирусом простого герпеса [21].

Преобладание Th2-иммунного ответа индуцирует продукцию IgE и сопровождается сниженным уровнем интерферона (IFN)- γ в коже пациентов, что способствует распространению вирусов [22]. Кроме того, предрасположенность к вирусным осложнениям при atopическом дерматите может быть вызвана нарушением функции плазмоцитоидных дендритных клеток (pDC) в коже [23, 24]. Плазмоцитоидные дендритные клетки способствуют синтезу больших количеств противовирусных IFN- α и IFN- β и стимулируют Th1- и Th2-клеточные реакции. Несмотря на увеличение числа этих клеток в периферической крови, при atopическом дерматите их сниженная активность по сравнению с таковой при других воспалительных заболеваниях кожи (псориаз, контактный дерматит) способствует развитию вторичной вирусной инфекции [25, 26]. В экспериментах отмечено, что максимальные нарушения синтеза IFN- α плазмоцитоидными дендритными клетками выявлены в группах пациентов с atopическим дерматитом, течение которого осложнилось герпетической экземой.

Другим аспектом нарушений в иммунитете при atopическом дерматите является значительное снижение количества антимикробных пептидов, что отражает нарушение ключевой функции врожденной антимикробной защиты. Помимо хорошо известного антибактериального действия [27], направленного против *Staphylococcus aureus*, дефензины демонстрируют выраженную противовирусную активность, непосредственно нейтрализуя разнообразные вирусы (вирус простого герпеса, вирус вакцинии, аденовирусы и т.д.) [28, 29]. Количество b-дефензина HBD-2 и кателицидина LL-37 достоверно снижено у пациентов с atopическим дерматитом, что определяет частое осложнение вторичной бактериальной, грибковой и вирусной инфекцией в отличие, например, от псориаза, при котором данные показатели в норме [30]. Снижение концентрации антимикробных пептидов в коже у пациентов с atopическим дерматитом может быть вызвано Th2-ответом в острой фазе заболевания. Эксперименты *in vitro* показали значительное снижение уровня b-дефензина-3 при повышении в крови содержания интерлейкинов L-4, -13 и -10 при обострении дерматита [31]. Учитывая данные особенности иммунной защиты, легко объяснить наличие у пациентов с atopическим дерматитом тяжелых и рецидивирующих герпесвирусных инфекций (в том числе герпетической экземы), которые могут быть вызваны как первичной инфекцией вируса, так и реактивацией [21].

Клинические формы сочетанного течения инфекции, вызванной вирусом простого герпеса, и atopического дерматита.

Инфицирование пациентов с atopическим дерматитом вирусом простого герпеса проявляется

несколькими клиническими формами. Может иметь место как коморбидность с герпетической инфекцией в виде простого «наложения» герпетических элементов на пораженную дерматитом кожу (появление везикул на фоне эритематозно-сквамозных высыпаний), так и развитие тяжелых распространенных форм — герпетической экземы (первичной и рецидивирующей формы).

1. Простой герпес у пациентов с atopическим дерматитом. Данное состояние протекает достаточно легко. Герпетические высыпания носят ограниченный характер и чаще всего локализуются в одной анатомической зоне. Везикулы могут располагаться как на экзематозных высыпаниях, так и на видимо здоровой коже. Простой герпес может наблюдаться у пациентов на фоне разнообразных форм atopического дерматита: обострения, подострого или хронического течения, а также в стадии неполной ремиссии. Сочетанное проявление двух коморбидных заболеваний (atopического дерматита и инфекции простого герпеса) более характерно для детей старшего возраста и подростков (рис. 3, 4). В подавляющем большинстве случаев данная форма наблюдается при рецидиве инфекции простого герпеса. Лихорадка нетипична. Возможно увеличение регионарных лимфатических узлов. Длительность рецидива вирусной инфекции составляет от 6 до 8 дней. Наличие вирусного дерматоза не меняет течения atopического дерматита у пациентов. Atopический дерматит и герпетическая инфекция при таком клиническом варианте развиваются параллельно, не осложняя течение друг друга. В данном случае проявления простого герпеса следует рассматривать не как вторичную инфекцию, развившуюся на фоне дерматита, а как самостоятельное инфекционное заболевание, рецидив которого наступил вследствие воздействия собственных триггерных факторов, независимо от течения дерматоза.

2. Герпетическая экзема у пациентов с atopическим дерматитом. Определение. Герпетическая экзема является крайне тяжелой формой сочетанного течения инфекции простого герпеса и atopического дерматита. Несмотря на то что герпетическая экзема встречается во всех возрастных группах, наиболее часто она осложняет течение atopического дерматита детей раннего и младшего возраста. Герпетическая экзема — диссеминированная инфекция вируса простого герпеса, осложняющая течение хронического дерматоза с эрозивно-язвенными поражениями кожи и развивающаяся на фоне нарушений иммунитета. Наиболее частой причиной герпетической экземы является вирус простого герпеса 1-го типа. В некоторых исследованиях, проводившихся в Японии [32, 33], было выявлено, что именно штамм F35 вируса простого герпеса 1-го типа ассоциирован с данным заболеванием.

Отличает течение герпетической экземы от вторичной инфекции простого герпеса гиперергическая

реакция организма, связанная, по-видимому, с интоксикацией и появлением как первичных инфекционных пирогенов, так и вторичных (неинфекционных) [34], образование которых при герпетической экземе значительно выражено. Для герпетической экземы характерны фебрильный и пиретический типы лихорадки [35].

Сочетание герпетической экземы с другими дерматозами.

В 95% случаев герпетическая экзема развивается на фоне атопического дерматита [35]. Значительно реже заболевание наблюдается у лиц с другими формами дерматозов, протекающими на фоне иммуносупрессии и/или сопровождающимися повреждением кожных покровов [21].

Предикторы развития герпетической экземы у пациентов с атопическим дерматитом. Относительную редкость герпетической экземы можно объяснить тем, что данное заболевание представляет собой комплексное проявление фенотипа при сочетанном воздействии множества внешних и внутренних факторов, отражающих сложные взаимоотношения между кожей и иммунной системой [36]. Факторы, предрасполагающие к формированию герпетической экземы у пациентов с атопическим дерматитом, продолжают изучаться [37]. По нашим данным и по данным литературы, наиболее значимыми факторами являются следующие:

- ранний детский возраст (2–3 года) [38–40];
- мужской пол (соотношение девочек и мальчиков среди заболевших составляет 1:1,5) [21, 39, 41];
- ранний дебют атопического дерматита и его тяжелое течение, локализация поражений в зоне лица и шеи [40–42];
- повышение уровня IgE в сыворотке крови и эозинофилия [17, 42–44];
- недостаточность витамина D (25-(ОН)D3) [38];
- поливалентная сенсibilизация [40];
- наличие вторичной бактериальной (особенно с MRSA*-штаммами) и/или грибковой флоры *Malassezia sympodialis* [18, 40, 44, 45];
- длительная терапия топическими ингибиторами кальциневрина [46, 47].

Разновидности герпетической экземы у больных с атопическим дерматитом. Герпетическая экзема протекает в двух формах, которые клинически отличаются друг от друга: первичная и рецидивирующая.

1. Для *первичной инфекции вируса простого герпеса* характерно острое начало заболевания. Наиболее часто данная форма встречается у детей раннего детского возраста. Заболевание может начинаться с короткого продромального периода в течение 1–3 дней и заканчивается резким ухудшением общего состояния ребенка и повышением температуры тела до 39–40°C [40, 48].

* Метициллинрезистентный золотистый стафилококк.



Рис. 3. Простой герпес у ребенка с атопическим дерматитом. (Собственное наблюдение).

Герпетические везикулы располагаются на фоне эритематозно-сквамозных высыпаний.

Fig. 3. Herpes simplex virus in children with atopic dermatitis. Herpetic vesicles are located against the background of erythematous-squamous eruptions.



Рис. 4. Простой герпес у ребенка с атопическим дерматитом. (Собственное наблюдение).

Герпетические высыпания локализуются в зоне экзематозных повреждения кожи (околоушной трещины).

Fig. 4. Herpes simplex virus in children with atopic dermatitis. Herpetic lesions are located in the area of eczematous skin damage (retro auricular fissure).

Высыпания обычно локализуются в местах поражения атопическим дерматитом. Чаще элементы герпетической экземы выявляются на лице, шее, верхней половине туловища, кистях и т.д. У больных с ранее тяжело протекающими хроническими дерматозами сыпь может иметь генерализованное распространение, покрывая все тело [42].

Наиболее важным для диагностики герпетической экземы является наличие типичных высыпаний на коже, которые позволяют своевременно установить правильный диагноз. Для первичной герпетической экземы характерно более бурное развитие заболевания и выраженная гиперергическая реакция организма по сравнению с рецидивирующей формой. В течение 6–12 ч появляются, последовательно подвергаясь эволюции, папуловезикулы, везикулы с серозным, серозно-геморрагическим содержимым, пустулы.



Рис. 5. Первичная герпетическая экзема у ребенка 9 мес жизни. (Собственное наблюдение).

Распространенные везикулезные элементы с пупковидным вдавлением, эрозии, геморрагические корки.

Fig. 5. Primary eczema herpeticum in a child 9 months. General vesicle elements with an umbilication, erosion, hemorrhagic crusts.

Везикулы и пустулы имеют типичный вид: элементы примерно одного размера (2–3 мм в диаметре), куполообразной формы, с воспалительным валиком по периферии. Высыпания обильные, характерно герпетическое расположение: большинство элементов сгруппированы. По сравнению с рецидивирующей формой, герпетические везикулы более крупные, в большинстве случаев в центре элементов определяется патогномичный для герпесвирусных высыпаний пупкообразное западение (рис. 5, 6). На лице пустулы вследствие их обилия почти сливаются и образуют характерные очаги. По краям очагов рассеяны отдельные изолированные типичные элементы [48].

В процессе эволюции полостные элементы вскрываются, эрозии сливаются между собой, часто кровоточат и могут вторично инфицироваться бактериями. Далее элементы подсыхают, покрываясь



Рис. 7. Рецидив герпетической экземы у 6-летнего мальчика. (Собственное наблюдение).

Множественные мелкие герпетические элементы (везикулы, пустулы, эрозии, геморрагические корочки). На боковой поверхности шеи – обширная мокнущая эрозия.

Fig. 7. Recurrence of eczema herpeticum in a 6-year-old boy. Multiple small herpetic elements (vesicles, pustules, erosion, hemorrhagic crust). On the lateral surface of the neck-extensive weeping erosion.



Рис. 6. Первичная герпетическая экзема у 3-летнего ребенка. (Собственное наблюдение).

Многочисленные везикулы в области локтевого сгиба с пупковидным вдавлением.

Fig. 6. Primary eczema herpeticum in a 3-year-old child. Multiple vesicles in the bend of elbow with an umbilication.

буровато-коричневыми геморрагическими корками. При неосложненном течении заболевания через 6–10 дней корки отпадают. Иногда на месте высыпаний остается поверхностная атрофия в виде едва заметных округлых, слегка вдавленных рубцов размером 3–5 мм в диаметре [48].

У всех больных вне зависимости от тяжести заболевания отмечается генерализованная лимфаденопатия. Впервые возникшая герпетическая экзема продолжается в среднем 7–10 дней. Характерно, что после нормализации температуры, улучшения общего состояния у больных вновь появляется зуд, иногда еще более сильный, чем до присоединения герпетической экземы, а проявления atopического дерматита становятся более интенсивными, чем были ранее. К осложнениям герпетической экземы относится кератоконъюнктивит, менингит и энцефалит. До появления эффективных противовирусных препаратов смертность от герпетической экземы составляла около 75% [18].



Рис. 8. Рецидив герпетической экземы у 14-летней девочки. (Собственное наблюдение).

На груди отмечаются множественные мелкие герпетические высыпания.

Fig. 8. Recurrence of eczema herpeticum in a 14-year-old girl. There are multiple small herpetic eruptions on the chest.

Таблица. Дифференциальная диагностика первичной и рецидивирующей форм герпетической экземы
Table. Differential diagnosis of the primary and recurrent form of eczema herpeticum

Параметры	Форма герпетической экземы	
	первичная	рецидивирующая
Возраст	От 7 мес до 2 лет	Старше 2 лет
Локализация	Высыпания распространены в местах типичных локализаций при atopическом дерматите: на лице, шее, груди	Высыпания локализуются в местах повреждений кожи (согласно возрастной фазе дерматита), Симметричность высыпаний!
Лихорадка	Лихорадка до 39–40°C	Лихорадка до 38°C
Характер высыпаний	Распространенные, мономорфные везикулы куполообразной формы с пупковидным западением в центре и воспалительным валиком по периферии	Мелкие везикулы, без воспалительного валика по периферии, подсыхающие с образованием геморрагических корочек
Тяжесть atopического дерматита	Раннее начало в сочетании с рецидивирующим течением	Тяжелое течение, длительное использование топических ингибиторов кальциневрина

2. Рецидивирующая герпетическая экзема характеризуется повторными эпизодами диссеминированной вирусной инфекции, возникающими при обострении дерматита. Повторные случаи герпетической экземы не являются редкостью у пациентов с тяжелым течением atopического дерматита, хотя и наблюдаются в 5–10 раз реже, чем первичная форма. Течение atopического дерматита у таких больных — непрерывно рецидивирующее, сопровождающееся выраженным ксерозом кожи. В подавляющем большинстве случаев данная форма герпетической экземы встречается у детей старшего возраста, подростков и взрослых.

Рецидивирующая форма обычно протекает с незначительными общими симптомами [40, 42, 48]. Высыпания представлены мелкими (диаметром от 1 до 2 мм) сгруппированными папуловезикулами и везикулами с серозным содержимым, пупковидное вдавление в центре элементов может отсутствовать. Герпетические элементы локализуются на местах рецидива дерматита: локтевые и подколенные сгибы, грудь, лицо (рис. 7, 8). Характерна симметричность высыпаний. Развитие рецидива герпетической экземы может быть спровоцировано длительным местным использованием супрессивных препаратов [46, 47].

Проявления данного состояния регрессирует быстрее, чем при первичном инфицировании. Все пузырьки обычно превращаются в пустулы, эрозии, покрытые мелкими геморрагическими корочками, на 3–4-й день рецидива. Высыпания после себя не оставляют рубчиков. Лихорадка редко бывает выше фебрильной. Учитывая незначительную интоксика-

цию, умеренную лихорадку, мелкие высыпания, напоминающие эксфолиации, которые располагаются на инфильтрированных кожных покровах, данное состояние плохо диагностируется и нередко рассматривается педиатрами как обострение atopического дерматита, спровоцированное вторичной бактериальной флорой. В таблице приведены основные клинические отличия первичной и рецидивирующей форм герпетической экземы (см. таблицу).

Заключение

Сочетание atopического дерматита и герпетической инфекции часто встречается в педиатрической практике. В раннем детском возрасте ассоциация данных заболеваний нередко протекает в крайне тяжелых формах, которые являются жизнеугрожающими состояниями и требуют незамедлительной терапии. Предикторами тяжелого течения инфекции простого герпеса являются тяжелое течение atopического дерматита, ранний детский возраст, повышение уровня IgE, поливалентная сенсибилизация, длительное применение топических иммуносупрессивных препаратов и т.д. Дети, входящие в данную группу риска, нуждаются в тщательном наблюдении и контроле за течением и терапией atopического дерматита. Современный алгоритм ведения детей группы риска должен включать первичную и вторичную профилактику инфекции вируса простого герпеса и терапевтические методики, направленные на поддержание компонентов иммунной системы ребенка с atopическим дерматитом, защищающих от вторичных инфекций.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных с atopическим дерматитом. М 2015; 40. [Federal clinical guidelines for management of patients with atopical dermatitis. Moscow 2015; 40. (in Russ)]
2. Leung D.Y., Bieber T. Atopic dermatitis. Lancet 2003; 361: 151–160.
3. Silverberg J.I., Hanifin J.M. Adult eczema prevalence and associations with asthma and other health and demographic factors: a US population-based study. J Allergy Clin Immunol 2013; 132(5): 1132–1138. DOI:10.1016/j.jaci.2013.08.031

4. Lee J.H., Son S.W., Cho S.H. A comprehensive review of the treatment of atopic eczema. *Allergy Asthma Immunol Res* 2016; 8(3): 181–190. DOI: 10.4168/aair.2016.8.3.181
5. Garmhausen D., Hagemann T., Bieber T., Dimitriou I., Fimmers R., Diepgen T., Novak N. Characterization of different courses of atopic dermatitis in adolescent and adult patients. *Allergy* 2013; 68(4): 498–506. DOI:10.1111/all.12112
6. Weidinger S., Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet Lond Engl* 2016; 387(10023): 1109–1122. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00149-X
7. Koelle D.M., Norberg P., Fitzgibbon M.P., Russell R.M., Greninger A.L., Huang M.L. et al. Worldwide circulation of HSV-2×HSV-1 recombinant strains. *Sci Rep* 2017; 7: 44084. DOI: 10.1038/srep44084
8. Kolb A.W., Larsen I.V., Cuellar J.A., Brandt C.R. Genomic, phylogenetic, and recombinational characterization of herpes simplex virus 2 strains. *J Virol* 2015; 8(4): 6427–6434. DOI: 10.3390/v80401
9. Pebody R.G., Andrews N., Brown D., Gopal R., de Melker H., Francois G., Gatcheva N. et al. The seroepidemiology of herpes simplex virus type 1 and 2 in Europe. *Sexually Transmitted Infections* 2004; 80: 185–191. DOI: 10.1136/sti.2003.005850
10. Wald A., Corey L. Persistence in the population: epidemiology, transmission. In: *Human Herpesviruses: Biology, Therapy, and Immunoprophylaxis*. Cambridge Cambridge University Press, 2007; 14.
11. Kolokotronis A., Doumas S. Herpes simplex virus infection, with particular reference to the progression and complications of primary herpetic gingivostomatitis. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12(3): 202–211. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2005.01336.x
12. Wollenberg A., Bieber T. Atopic dermatitis: from the genes to skin lesions. *Allergy* 2000; 55: 205–213.
13. Zaniboni M.C., Samorano L.P., Orfali R.L., Aoki V. Skin barrier in atopic dermatitis: beyond filaggrin. *An Bras Dermatol* 2016; 91(4): 472–478. DOI: 10.1590/abd1806-4841.20164412
14. Wong W.J., Richardson T., Seykora J.T., Cotsarelis G., Simon M.C. Hypoxia-inducible factors regulate filaggrin expression and epidermal barrier function. *J Invest Dermatol* 2015; 135(2): 454–461. DOI: 10.1038/jid.2014.283
15. Vavrova K., Henkes D., Struver K., Sochorova M., Skolova B., Witting M.Y. et al. Filaggrin deficiency leads to impaired lipid profile and altered acidification pathways in a 3D skin construct. *J Invest Dermatol* 2014; 134: 746–753. DOI: 10.1038/jid.2013.402
16. Thysen J.P., Kezic S. Causes of epidermal filaggrin reduction and their role in the pathogenesis of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134(3): 792–799. DOI: 10.1038/jid.2013.402
17. Gao P.S., Rafaels N.M., Hand T., Murray T., Boguniewicz M., Hata T. et al. Filaggrin mutations that confer risk of atopic dermatitis confer greater risk for eczema herpeticum. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124(3): 507–513. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.07.034
18. Valdes-Rodriguez R., Saavedra-Alanis V.M., Islas-Aguilar M.A., Torres-Alvarez B. Eczema herpeticum in a patient with atopic dermatitis, carrying r501x and 2282del4 filaggrin null mutations. *Gac Med Mex* 2015; 151(2): 252–255.
19. O'Neill C.A., Garrod D. Tight junction proteins and the epidermis. *Exp Dermatol* 2011; 20(2): 88–91. DOI: 10.1111/j.1600-0625.2010.01206.x
20. Niessen C.M. Tight junctions/adherens junctions: basic structure and function. *J Invest Dermatol* 2007; 127(11): 2525–2532. DOI: 10.1038/sj.jid.5700865
21. Wollenberg A., Zoch C., Wetzel S., Plewig G., Przybilla B. Predisposing factors and clinical features of eczema herpeticum—a retrospective analysis of 100 cases. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49(2): 198–205.
22. Engler R.J.M., Kenner J., Leung D.Y. Smallpox vaccination: risk considerations for patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110(3): 357–365.
23. Wollenberg A., Wagner M., Günther S., Towarowski A., Tuma E., Moderer M. Plasmacytoid dendritic cells: a new cutaneous dendritic cell subset with distinct role in inflammatory skin diseases. *J Invest Dermatol* 2002; 119(5): 1096–1102.
24. Uchida Y., Kurasawa K., Nakajima H., Nakagawa N., Tanabe E., Sueishi M. et al. Increase of dendritic cells of type 2 (DC2) by altered response to IL-4 in atopic patients. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 1005–1011.
25. Leung D.Y., Gao P.S., Grigoryev D.N., Rafaels N.M., Streib J.E., Howell M. Human atopic dermatitis complicated by eczema herpeticum is associated with abnormalities in IFN-gamma response. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 965–973.e5. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.02.010
26. Staudacher A., Hinz T., Novak N., von Bubnoff D., Bieber T. Exaggerated IDO1 expression and activity in Langerhans cells from patients with atopic dermatitis upon viral stimulation: a potential predictive biomarker for high risk of Eczema herpeticum. *Allergy* 2015; 70(11): 1432–1439. DOI: 10.1111/all.12699
27. Gallo R.L., Murakami M., Ohtake T., Zaiou M. Biology and clinical relevance of naturally occurring antimicrobial peptides. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: 823–831.
28. Schaubert J., Gallo R.L. Antimicrobial peptides and the skin immune defense system. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122(2): 261–266. DOI: 10.1016/j.jaci.2008.03.027
29. Jones J.F., Howell M.D., Kisich K.O., Streib J.E., Gallo R.L., Leung D.Y.M. Deficiency of LL-37 in atopic skin may contribute to eczema vaccinatum (EV). *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 908.
30. Ong P.Y., Ohtake T., Brandt C., Strickland I., Boguniewicz M., Ganz T. Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2002; 347(15): 1151–1160.
31. Howell M.D., Boguniewicz M., Pastore S., Novak N., Bieber T. Mechanism of HBD-3 deficiency in atopic dermatitis. *Clin Immunol* 2006; 121: 332–338. DOI: 10.1016/j.clim.2006.08.008
32. Umene K., Yoshida M., Sakaoka H. Comparison of the association with eczema herpeticum in the two predominant genotypes of herpes simplex virus type 1. *J Med Virol* 1996; 49(4): 329–332.
33. Yoshida M., Umene K. Close association of predominant genotype of herpes simplex virus type 1 with eczema herpeticum analyzed using restriction fragment length polymorphism of polymerase chain reaction. *J Virol Methods* 2003; 109: 11–16.
34. Висмонт Ф.И. Патологическая физиология. Минск: БГМУ 2016; 217–220. [Vismont F.I. Pathologic physiology. Minsk: BGMU 2016; 217–220. (in Russ)]
35. Wollenberg A., Wetzel S., Burgdorf W.H., Haas J. Viral infections in atopic dermatitis: pathogenic aspects and clinical management. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 667–674.
36. Стадников А.С., Тамразова О.Б., Чеботарева Т.А. Роль генетических детерминант и нарушений в системном и местном иммунитете в этиологии и патогенезе герпетической экземы (экземе Капоши). *Детские инфекции* 2016; 3: 42–45. [Stadnikova A.S., Tamrazova O.B., Chebotareva T.A. The role of genetic determinants and disorders in systemic and local immunity in the etiology and pathogenesis of Herpetic Eczema (Kaposi's Eczema). *Detskie infektsii* 2016; 3: 42–45. (in Russ)]
37. Donald Y., Leung M. Why is eczema herpeticum unexpectedly rare? *Antiviral Research* 2013; 98: 153–157. DOI: 10.1016/j.antiviral.2013.02.010
38. Kim K., Kang J., Won Kim S., Sung M. Relationship Between the Presence of Eczema Herpeticum and the Significance of Clinical and Laboratory Tests in Korean Children With Atopic Dermatitis. *Iran J Pediatr* 2016; 26(4): e4683. DOI: 10.5812/ijp.4683

39. Broccardo C.J., Mahaffey S., Schwarz J., Wruck L., David G., Schlievert P.M. *et al.* Comparative proteomic profiling of patients with atopic dermatitis based on history of eczema herpeticum infection and Staphylococcus aureus colonization. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127(1): 186–193. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.10.033
40. Стадникова А.С., Тамразова О.Б., Чеботарева Т.А. Клинико-эпидемиологические особенности течения экземы Капоши у детей. *Consilium Medicum (Педиатрия)* 2016; 1: 64–65. [Stadnikova A.S., Tamrazova O.B., Chebotareva T.A. The Case of Herpetic Eczema in a Child with Congenital Ichthyosis and Atopic Dermatitis. *Consilium Medicum (Pediatriya)* 2016; 1: 64–65. (in Russ)]
41. Hsu D. Y., Shinkai K., Silverberg J.I. Analysis of a Nationwide Cohort. *J Invest Dermatol* 2018; 138(2): 265–272. DOI: 10.1016/j.jid.2017.08.039
42. Frisch S., Siegfried E.C. The clinical spectrum and therapeutic challenge of eczema herpeticum. *Pediatr Dermatol* 2011; 28(1): 46–52. DOI: 10.1111/j.1525-1470.2010.01356.x
43. Beck L.A., Boguniewicz M., Hata T., Schneider L.C., Hanifin J., Gallo R. Phenotype of atopic dermatitis subjects with a history of eczema herpeticum. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124(2): 260–269. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.05.020
44. Bin L., Kim B.E., Brauweiler A., Goleva E., Streib J., Ji Y. *et al.* Staphylococcus aureus alpha-toxin modulates skin host response to viral infection. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130(3): 683–691. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.06.019
45. Broccardo C.J., Mahaffey S., Schwarz J., Wruck L., David G., Schlievert P.M. *et al.* Comparative proteomic profiling of patients with atopic dermatitis based on history of eczema herpeticum infection and Staphylococcus aureus colonization. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127(1): 186–193. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.10.033
46. Bauer A., Lange N., Mattered U., Meurer M., Braeutigam M., Diepgen T.L. Efficacy of pimecrolimus 1% cream in the long term management of atopic hand dermatitis. A double-blind RCT. *J Dtsch Dermatol Ges* 2012; 10(6): 426–433. DOI: 10.1111/j.1610-0387.2011.07832.x
47. Lubbe J., Pournaras C.C., Saurat J.H. Eczema herpeticum during treatment of atopic dermatitis with 0.1% tacrolimus ointment. *Dermatol* 2000; 201(3): 249–251.
48. Wheeler C.Jr., Abele D.C. Eczema herpeticum, primary and recurrent. *Arch Dermatol* 1966; 93: 162–173.

Поступила 28.09.2018

Received on 2018.09.28

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.

Речевые нарушения у детей раннего и дошкольного возраста

К.В. Ягунова, Д.Д. Гайнетдинова

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, г. Казань, Россия

Speech disorders in young and preschool children

K.V. Yagunova, D.D. Gaynetdinova

Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Проблемы с речью у детей с каждым годом становятся все более частой причиной обращения родителей к специалистам (педиатру, неврологу, логопеду, дефектологу), которые применяют свои диагностические методики для выявления речевых нарушений. Отсутствие единой системы классификации и постановки диагноза ведет к позднему началу коррекции речевых расстройств. Рассматриваются основные причины возникновения нарушений нормального речевого развития, факторы риска формирования речевой патологии, клинические проявления некоторых видов речевых расстройств, различные подходы к диагностике и систематизации нарушений речи.

Ключевые слова: дети, нарушения речи, дисфазия развития, апраксия речи, алалия.

Для цитирования: Ягунова К.В., Гайнетдинова Д.Д. Речевые нарушения у детей раннего и дошкольного возраста. Рос вестн перинатол и педиатр 2018; 63:(6): 23–30. DOI: 10.21508/1027–4065–2018–63–5–23–30

With every coming year more and more children suffer from speech problems, making their parents visit various specialists (pediatrician, neurologist, speech therapist, defectologist), who use their diagnostic techniques to detect speech disorders. The absence of a unified classification system and diagnostics leads to the late correction of speech disorders. The article considers main reasons for disturbances in normal speech development, risk factors of speech pathology, clinical manifestations of some types of speech disorders, various approaches to diagnosis and systematization of speech disorders.

Key words: children, speech disorders, developmental dysphasia, speech aphasia, alalia.

For citation: Yagunova K.V., Gaynetdinova D.D. Diagnostics and systematization of speech disorders in young and preschool children. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2018; 63:(6): 23–30 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2018–63–5–23–30

Специалисты разных областей медицины с каждым годом все больший интерес проявляют к вопросам психоречевого развития детей, нарушениям речи, темпам ее формирования с самого рождения. В структуре перинатальных поражений ЦНС 47% случаев составляет гипоксически-ишемическое повреждение мозга, 28% приходится на аномалии и дисплазии мозга, 19% обусловлены перенесенными нейроинфекциями (преимущественно TORCH-группы), 4% составляет родовой травматизм и 2% — наследственные болезни обмена [1]. Наиболее распространенной инвалидизирующей патологией являются гипоксические поражения ЦНС в неонатальном периоде. Это связано с увеличением количества преждевременных родов, нарушением состояния здоровья матерей и множеством других комбинированных факторов. В исходе тяжелых случаев формируются детский церебральный паралич, эпилепсия, расстройства формирования и раз-

вития речи [2, 3]. В России в среднем 5–10% детей имеют проблемы с речью, а в некоторых странах этот показатель достигает до 30% [4, 5]. В эту группу расстройств входят как трудности с артикуляцией центрального и периферического генеза, так и проблемы с пониманием и правильным построением речевого высказывания. К нарушениям устной речи в дошкольном возрасте в последующем могут присоединиться проблемы с чтением и письмом [6, 7], что влечет за собой сложности в усвоении школьного материала и плохую успеваемость [3].

Обратив внимание на тесную взаимосвязь неврологических и речевых нарушений, исследователи определили, что у 95,5% детей дошкольного возраста с нарушениями речи имеет место неврологическая патология и только 4,5% детей неврологически здоровы [8]. До 10% обращений к неврологу поликлиники связаны с нарушениями речевого развития; на нарушения речи у детей дошкольного возраста предъявляют жалобы 40–50% родителей [9].

При обследовании детей в специализированных логопедических садах у 14% зарегистрированы пароксизмальные и судорожные состояния, у 18,7% выявлена мышечная гипотония, у 20,4% — невротические расстройства, у 22% — синдром гиперактивности с дефицитом внимания, у 7% — астенические и астеноневротические проявления. В учреждениях ясельного типа у 15% детей в возрасте от 36 до 47 мес

© К.В. Ягунова, Д.Д. Гайнетдинова, 2018

Адрес для корреспонденции: Ягунова Ксения Викторовна — аспирант кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-5364-987X
E-mail: yagunova.ks@gmail.com

Гайнетдинова Дина Дамировна — д.м.н., проф. кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-4255-9107
E-mail: anetdina@mail.ru

420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

в разговорной речи наблюдаются те или иные нарушения — преимущественно дислалия [9, 10].

Таким образом, не вызывает сомнения актуальность изучения проблем нарушения речевого развития, их взаимосвязи с неврологической патологией, что позволит правильно их диагностировать и проводить своевременную коррекцию.

Речь — это совокупность нервных процессов, которые осуществляются при совместной деятельности различных участков головного мозга. Сами по себе речевые процессы (в узком смысле этого слова) являются сложнейшей системой сенсомоторной координации со своей специфической организацией [11]. Восприятие речи основывается на анализе и синтезе элементов звукового потока при совместной работе слухового и кинестетического анализаторов. В процессе произношения слов происходит координирование артикуляторных движений, сформированных в прежнем опыте и имеющих в качестве своей афферентной основы работу того же кинестетического и слухового анализаторов [12].

Становление речи в онтогенезе представляет собой непрерывный и нелинейный процесс, обусловленный формированием систем восприятия и произнесения речи. Речевое развитие связано с накоплением, хранением, отбором значимой информации и структурированием артикуляций от физиологических к функциональным, приводящим к соответствию поверхностной звуковой формы ее значению [11].

Речевое развитие рассматривается как совокупность последовательных морфологических, физиологических, биохимических преобразований организма, являющихся предикторами овладения ребенком речевой функцией [13]. Согласно многим наблюдениям и исследованиям, важную роль в формировании речевых нарушений играют наследственные, перинатальные факторы, а также факторы внешней среды и социальное окружение ребенка [14]. В перинатальном периоде в зависимости от вида, сочетания, продолжи-

тельности, силы и гестационного срока воздействия неблагоприятных факторов закладываются механизмы, нарушающие нормальное становление высших психических функций организма и, в частности, речи [3, 15]. Характер речевых синдромов зависит от соотношения внутриутробных и интранатальных осложнений, а тяжесть определяется в первую очередь антенатальными факторами риска [1, 2].

Важная роль в формировании речевых нарушений отводится генетической предрасположенности. В 1998 г. S. Fisher и соавт. впервые выделили на хромосоме 7q31 ген *FOXP2*, мутации которого ассоциированы с развитием вербальной диспраксии (затруднения в контроле движений орофациальной мускулатуры, приводящие к нарушению плавности и скорости речи). *FOXP2* ответственен за развитие двигательной коры, стриатума, мозжечка, повреждение которых имеет непосредственное влияние на тяжесть нарушения развития речи и мелкой моторики. Обнаружено, что *FOXP2* протеин в нервной системе деактивирует около 300–400 генов-кандидатов, при мутациях в которых возникают речевые расстройства (табл.1) [5, 7, 16]. Широко известны гендерные различия при нарушениях речи у детей — мужской пол выделяется как фактор риска развития речевой патологии [9].

Возможной причиной проблем с речью служит ослабление соматического здоровья детей: отставание в физическом развитии, неполноценное питание, тяжелые заболевания в раннем возрасте, более 4 эпизодов острых инфекций верхних дыхательных путей на первом году жизни ребенка [17].

Социальные факторы оказывают значимое влияние на правильное формирование речевого поведения ребенка [12, 18]. Материнская речь для ребенка является главным источником информации об основах родного языка [12]. У детей, матери которых активно разговаривают с ними на первом и втором году жизни (на этапе становления речи), не отмечается задержки речевого

Таблица 1. Гены, мутации в которых отвечают за формирование речевых расстройств

Table 1. Genes, whose mutations are responsible for the formation of speech disorders

Ген	Функция/нарушения
<i>CNTNAP2</i>	Формирование экспрессивной/рецептивной речи Фонологическая кратковременная память Болезни нарушения развития нервной системы (аутизм, эпилепсия, синдром дефицита внимания с гиперактивностью, проблемы с обучением)
<i>FOXP1</i>	Общая задержка развития Речевые нарушения
Участки <i>DYX1</i> , <i>DYX2</i> , <i>DYX5</i> , <i>DYX8</i> на хромосомах 1p, 3, 6p и 15q	Фонетико-фонематическое расстройство Дислексия
<i>DYX1</i>	Оральный двигательный контроль Фонологическая краткосрочная память
Мутации на хромосомах 13 (<i>SLI3</i>), 16 (<i>SLI1</i>) и 19(<i>SLI2</i>)	Развитие специфических расстройств речи

развития или же отставание бывает незначительным, и к трехлетнему возрасту такие дети выравниваются по развитию со своими сверстниками. В отличие от них у детей с материнской депривацией наблюдается значительная задержка речевого развития, проблемы с выражением своих мыслей при помощи устной и письменной речи, а также в целом трудности с социализацией [14].

Согласно последним клиническим рекомендациям, подготовленным Российской ассоциацией специалистов перинатальной медицины и одобренным Союзом педиатров России в 2015 г., речевое развитие детей в норме имеет определенные возрастные рамки [3]. Исследование показателей возрастного развития рекомендовано проводить при помощи различных шкал и методик, например методики DP-3 (Developmental Profile 3), шкалы Гриффитс, Мюнхенской функциональной диагностики развития, шкалы развития младенцев Бейли, адаптированных опросников — KID-Scale и Child Development Inventory, которые ориентированы не только на речь ребенка, но и его социальное развитие, навыки самообслуживания, формирование крупной и мелкой моторики [10, 14].

В последние годы возрос интерес к речевому развитию детей раннего возраста и ранней диагностике нарушений [19]. Коммуникативное и речевое развитие ребенка оценивается специалистами разного профиля: педагогами дошкольных учреждений, логопедами, психологами, врачами. Понятно, что раннее выявление нарушений речевого развития очень важно, однако велик риск гипердиагностики патологии речи у детей этого возраста. Нередко мнения специалистов противоречат друг другу; это связано с тем, что в России до сих пор не существует нормированных шкал для оценки речевого и коммуникативного развития детей до трех лет.

Наиболее широко применяемым методом диагностики на ранних этапах речевого развития в настоящее время является «The MacArthur Communicative Development Inventory» (MacArthur CDI) — МакАртуровский тест речевого и коммуникативного развития детей раннего возраста. Указанный тест в 2002 г., с разрешения авторов американской версии Л. Фенсона и Ф. Дейла, адаптирован и для русского языка [20].

Важным инструментом для диагностики ограничений в речевой функции может стать Международная классификация функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья детей и подростков до 18 лет (МКФ-ДП, 2007). МКФ-ДП шире, чем версия МКФ для взрослого населения (2001 г.), за счет добавления в содержание описания структур и функций организма, деятельности, участия и окружающей среды, специфичных для младенцев, детей и подростков [21]. В настоящее время это наиболее универсальный классификатор комплексной оценки функций, учитывающий, что у де-

тей и подростков существуют различия во времени созревания различных структур и функций организма, приобретения навыков, связанные с индивидуальными особенностями в росте и развитии, что задержки в формировании функций, структур или способностей могут быть непостоянными и отражают замедленное развитие. Такие отклонения проявляются в каждом домене (например, когнитивные функции, речевые функции, мобильность и коммуникации), характерны для конкретных возрастных групп и находятся под влиянием физических, психологических факторов и факторов окружающей среды. Эти вариации формирования структур, появления функций или навыков определяют понятие задержки в развитии и часто служат основой для выявления детей с повышенным риском инвалидности. МКФ-ДП составлена таким образом, что позволяет зафиксировать степень и величину задержки, признавая, что указанные параметры могут изменяться по мере взросления ребенка. Это позволяет четко фиксировать динамику развития [21]. Однако, несмотря на значимые преимущества, МКФ-ДП широкого применения в детской практике пока не получила.

Для обозначения величины и выраженности нарушения используют общий определитель с негативной шкалой, градация в котором выглядит следующим образом:

- xxx.0 Нет проблем 0–4%;
- xxx.1 Легкие ограничения 5–24%;
- xxx.2 Умеренные ограничения 25–49%;
- xxx.3 Тяжелые ограничения 50–95%;
- xxx.4 Абсолютные ограничения 96–100%.

Например, при описании состояния ребенка Д., 3 лет с диагнозом: дисфазия развития, моторная алалия (МКБ-10 F80.1) с использованием МКФ-ДП особое внимание необходимо уделить доменам b.xxx «Функции организма» и d.xxx «Активность и участие» (табл. 2).

Вопросами систематизации речевых нарушений занимаются специалисты различных областей (медицина, педагогика, лингвистика). Современная клинико-педагогическая классификация основана на принципе «от общего к частному» и ориентирована на детализацию видов и форм речевых нарушений, с учетом которых применяются дифференцированные подходы к их преодолению [22].

Согласно этой классификации выделяют:

I. Нарушения устной речи

- нарушения фонационного (внешнего) оформления высказывания: дисфония (афония), брадилалия, тахилалия, заикание, дислалия, ринолалия, дизартрия;
- нарушения структурно-семантического (внутреннего) оформления высказывания: алалия, афазия.

II. Нарушения письменной речи: дислексия, дисграфия.

Психолого-педагогическая классификация построена на принципе «от частного к общему» и ориен-

Таблица 2. Кодирование информации в соответствии с МКФ-ДП
Table 2. Coding the information according to ICF-CY

Функция организма	Активность и участие
b1400.0 – Устойчивость внимания	d131.0 – Познавание (изучение) через действия с предметами
b1401.1 – Переключение внимания	d133.2 – Овладение языком
b1402.1 – Распределение внимания	d160.0 – Концентрация внимания
b1470.0 – Психомоторный контроль	d161.0 – Устойчивость внимания
b1471.0 – Качество психомоторных функций	d310.0 – Восприятие устных сообщений при общении
b1472.0 – Организация психомоторных функций	d315.0 – Восприятие сообщений при невербальном общении
b163.0 – Познавательная функция	d330.3 – Речь
b1670.0 – Восприятие речи (устной, письменной, языка знаков и жестов)	d331.2 – Предварительное общение (доречевое развитие)
b1671.3 – Выражение посредством языка	d335.0 – Составление и изложение сообщений в невербальной форме
b176.1 – Умственные функции последовательных сложных движений	d880.0 – Занятия игрой
b320.1 – Артикуляция	
b330.3 – Беглость и ритм речи	

тирована на логопедическое воздействие как педагогический процесс, разработку методов логопедической коррекции [8]. Согласно этой классификации специалисты выделяют:

I. Нарушение средств общения:

- фонетическое недоразвитие речи;
- фонетико-фонематическое недоразвитие речи: замена одних звуков другими; смешение звуков;
- общее недоразвитие речи:

I уровень – полное или почти полное отсутствие словесных средств общения в возрасте, когда у нормально развивающихся детей речь в основном сформирована;

II уровень – речевые возможности детей значительно шире, чем при I уровне, общение осуществляется не только с помощью жестов, сопровождаемых лепетными обрывками слов, но и посредством достаточно постоянных, хотя и очень искаженных в фонетическом и грамматическом отношении, речевых средств;

III уровень – обиходная речь детей оказывается более или менее развернутой, грубых лексико-грамматических и фонетических отклонений нет, имеются лишь отдельные пробелы в развитии фонетики, лексики и грамматического строя;

IV уровень – самые легкие расстройства.

II. Нарушения в применении средств общения: заикание.

В зависимости от ведущих нарушений, лежащих в основе речевой патологии у детей, Л.О. Бадалян в 1986 г. предложил неврологическую классификацию. Он выделил речевые расстройства, вызванные поражением центральной и периферической нервной системы, как органического, так и функционального характера [3].

Примечание. ¹Афазии – распад всех компонентов речи в результате поражения корковых речевых зон.

²Алалии (по современным международным классификациям – «дисфазия» или «дисфазия развития») – системное недоразвитие речи в результате поражения корковых речевых зон в доречевом периоде.

³Дизартрии – нарушение звукопроизводительной стороны речи в результате нарушения иннервации речевой мускулатуры.

Неврологическая классификация нарушений речи [3]

I. Речевые расстройства, связанные с органическим поражением центральной нервной системы:

- афазии¹;
- алалии²;
- дизартрии³.

II. Речевые нарушения, связанные с функциональными изменениями центральной нервной системы:

- заикание;
- мутизм;
- сурдомутизм.

III. Речевые нарушения, связанные с дефектами строения артикуляционного аппарата:

- механические дислалии;
- ринолалия.

IV. Задержки речевого развития различного происхождения (при недоношенности, при тяжелых заболеваниях внутренних органов, педагогической запущенности и т. д.).

Последние несколько лет в литературе в качестве синонима таких определений, как «алалия экспрессивная или моторная», «идиопатическая алалия», «первичное недоразвитие устной речи», «врожденная афазия», «нарушение языкового развития», можно встретить термин «дисфазия развития», которым исследователи описывают одну из тяжелых и стойких форм речевой патологии у детей [8]. В качестве основной причины дисфазии развития традиционно рассматривают раннее органическое повреждение ЦНС в связи с патологией течения беременности и родов [9, 23]. При этом в первую очередь у детей страдает способность говорить, экспрессивная речь характеризуется значительными отклонениями, тогда как понимание речи может варьировать, но, по определению, развито значительно лучше [24]. Наиболее

часто встречающиеся варианты (экспрессивное и смешанное экспрессивно-рецептивное расстройства) проявляются значительным запаздыванием развития экспрессивной речи по сравнению с развитием понимания. В связи с затруднениями организации речевых движений и их координации самостоятельная речь долго не формируется либо остается на уровне отдельных звуков и слов. Речь замедлена, бедна, словарный запас ограничен. В речи много оговорок (парафазий), перестановок, персевераций. Взрослея, дети понимают эти ошибки, пытаются их исправлять [8].

Особое внимание детские неврологи уделяют дизартрическим расстройствам речи у детей. Дизартрия относится к моторным (двигательным) речевым нарушениям, затрагивающим моторное (двигательное) программирование или нервно-мышечную часть реализации высказывания [25]. На основании топической локализации очага поражения выделяют [26]: псевдобульбарную, бульбарную, подкорковую (экстрапирамидную), корковую, мозжечковую и смешанную формы дизартрий. При сопоставлении синдронологического подхода с топическим И.И. Панченко выделила пять форм дизартрий [22]:

1. Спастико-паретическая форма (чаще встречается при псевдобульбарной дизартрии);
2. Спастико-ригидная форма (чаще встречается также при псевдобульбарной дизартрии, но имеет более тяжелую степень выраженности);
3. Спастико-атактическая (мозжечковая дизартрия);
4. Спастико гиперкинетическая (подкорковая дизартрия);
5. Спастико-атактико-гиперкинетическая (тяжелые формы подкорковой дизартрии; не исключено и поражение связей с мозжечком).

Подход к систематизации форм дизартрий у зарубежных специалистов имеет некоторые отличия [23]: 1) паретическая (бульбарная); 2) спастическая (псевдобульбарная); 3) атактическая (мозжечковая); 4) гипокинетическая (подкорковая); 5) гиперкинетическая (подкорковая); 6) односторонняя верхнего моторного нейрона (выделение данной формы является достаточно дискуссионным и редко встречается в научных статьях); 7) смешанная.

В настоящее время применяется и предложенная G.Tardier классификация речевых расстройств у детей, основанная на определении степени понятности речи для окружающих [27]:

- первая степень — нарушения звукопроизношения выявляются только специалистом в процессе обследования ребенка;
- вторая степень — нарушения произношения заметны каждому, но речь понятна для окружающих;
- третья степень — речь понятна только близким ребенка;
- четвертая степень — речь отсутствует или непонятна даже близким ребенка (по-существу представляет собой анатрию).

При некоторых расстройствах приобретения языковых навыков в раннем возрасте патологию речи относят к нарушениям психического развития. В Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) они располагаются под кодом F80 «Специфические расстройства развития речи и языка». Эти состояния непосредственно не соотносятся с нарушениями неврологических или речевых механизмов, сенсорной недостаточностью, умственной отсталостью или факторами окружающей среды. Специфические расстройства развития речи и языка часто сопровождаются смежными проблемами, такими как трудности при чтении, правописании и произношении слов, нарушения межличностных отношений, эмоциональные и поведенческие расстройства [28]. Помимо этого, речевые нарушения сопровождают общие расстройства психологического развития — F84.

Нарушения речи в МКБ-10

R 47 Речевые расстройства, нигде не классифицированные:

R 47.0 Дисфазия и афазия;

R 47.1 Дизартрия и анатрия;

R 47.8 Другие неспецифические расстройства речи.

F80 Специфические расстройства развития речи и языка:

F80.0 Специфическое расстройство речевой артикуляции;

F80.1 Расстройство экспрессивной речи;

F80.2 Расстройство рецептивной речи;

F80.3 Приобретенная афазия с эпилепсией [Ландау—Клефнера];

F80.8 Другие расстройства развития речи и языка;

F80.9 Расстройства развития речи и языка неуточненные.

F84 Общие расстройства психологического развития:

F84.0 Детский аутизм;

F84.1 Атипичный аутизм;

F84.2 Синдром Ретта;

F84.3 Другое дезинтегративное расстройство детского возраста: детская деменция, дезинтегративный психоз, синдром Геллера, симбиотный психоз;

F84.4 Гиперактивное расстройство, сочетающееся с умственной отсталостью и стереотипными движениями;

F84.5 Синдром Аспергера;

F84.8 Другие общие расстройства развития;

F84.9 Общее расстройство развития неуточненное.

В зарубежной литературе встречается деление речевых нарушений на расстройства речи (speech disorders) и расстройства языка (language disorders) [29]. К расстройствам речи относят нарушения правильного произношения слов (артикуляция, беглость речи, голос), а к расстройствам языка — нарушения узнавания и использования слов, затруднение эф-

фективного общения с окружающими через произнесение слов, жесты или письменные знаки. При расстройствах языка нарушается форма (фонетика, морфология, синтаксис), содержание (семантика) и использование слов (связный текст, прагматика). По происхождению расстройства речи и языка могут быть первичными — нарушения формирования тех или иных структур головного мозга и органов артикуляции и звукообразования, участвующих в понимании и воспроизведении речи, и вторичными — следствия перенесенных заболеваний, которые приводят к нарушению правильного функционирования речевой системы [23]. Первичные расстройства речи: фонологические расстройства (выпадение/замена звуков в словах); артикуляционные расстройства (замена/искажение отдельных звуков); детская апраксия речи; структурные аномалии речевого аппарата (узелки на голосовых связках, расщелина твердого неба); нарушение механизма звукопроизношения (дизартрия). Первичные расстройства языка: специфическое расстройство речи (Specific language impairment, SLI) — с ним может быть ассоциирован дефицит мелкой моторики; нарушение развития речи (Developmental language disorder, DLD); смешанное экспрессивно-рецептивное расстройство речи; изолированная задержка экспрессивной речи; расстройства речи высокого уровня (нарушение понимания и способности делать выводы из абстрактных или образных понятий: сленг, сарказм, юмор, метафора, ирония; неспособность придумывать истории с четкой структурой повествования).

Детская апраксия речи, также известная как вербальная апраксия или диспраксия развития, артикуляторная апраксия, является расстройством речи, при котором у ребенка возникают проблемы с тем, что он хочет сказать правильно и последовательно [30]. Это происходит не из-за слабости или паралича речевых мышц (мышц лица, языка и губ) и отличается от так называемой задержки развития речи, когда ребенок следует «типичному» пути развития речи, но делает это медленнее, чем обычно. Причины возникновения детской апраксии речи не известны [31]. При нейровизуализации и других исследованиях головного мозга не обнаруживаются признаки специфических поражений или различий в структуре мозга у детей с детской апраксией речи [23]. Часто у таких детей есть члены семьи, у которых в анамнезе были проблемы в общении или в обучении. Это наблюдение и недавние исследования показывают, что генетические факторы также могут играть определенную роль в появлении данного расстройства [29].

Признаки детской апраксии речи:

У детей до 3 лет:

- не гулит, не лепечет;
- первые слова появляются позже, чем у сверстников;
- в речи только несколько разных звуков;

- трудности с артикуляцией звуков;
- длинные паузы между звуками, которые ребенок произносит;

- не всегда одинаково говорит одно и то же слово.

У детей старше 3 лет:

- не всегда говорит слова одинаково каждый раз, когда их произносит;
- понимание обращенной речи лучше, чем он сам может произнести;
- при подражании речи окружающих произнесение слов гораздо лучше, чем при самостоятельном произнесении;
- по несколько раз двигает губами, языком или челюстью, прежде чем произнести звуки («нащупывает» правильную артикулему);
- сложнее проговаривать более длинные слова, чем короткие;
- трудности с артикулированием усиливаются при волнении, эмоциональном возбуждении;
- речь малопонятна для окружающих, в особенности для тех, кто разговаривает с ребенком в первый раз;
- страдает просодическая сторона речи: трудности с модуляцией голоса, ребенок может поставить ударение на неправильный слог или слово.

Одним из наиболее заметных симптомов детской апраксии речи является трудность сложения звуков и слогов в правильном порядке для формирования слов. Более длинные или более сложные слова обычно труднее произнести, чем более короткие или простые [29]. Дети с апраксией речи делают непоследовательные ошибки во время разговора. Например, они говорят трудное слово правильно, но потом не могут повторить его или произносят какой-то конкретный звук в один день и имеют проблемы с тем же звуком на следующий день. При произнесении слов дети словно каждый раз нащупывают правильный звук или их сочетание, и чтобы сказать слово правильно, им необходимо несколько раз его повторить. Другой общей характеристикой апраксии речи служит неправильное использование просодии, т. е. различных ритмов, ударений в словах и речевых интонаций, которые применяются для передачи смысла высказывания [32].

Дети с апраксией речи обычно могут понимать обращенную речь намного лучше, чем использовать язык для выражения собственных мыслей. У некоторых детей имеются и другие нарушения: дизартрия; языковые проблемы, такие как плохая лексика, неправильная грамматика и трудности в четкой организации устной речи; проблемы с чтением, письмом, орфографией или математикой; нечеткость координации или недостаточность моторных навыков [23]. Степень тяжести детской апраксии речи варьирует от легкой, при которой у ребенка возникают незначительные трудности с произнесением небольшого количества речевых звуков или они встречаются эпизодически при воспроизведении слов со многими слогами, до самой тяжелой, когда ребенок не может

эффективно общаться при помощи устной речи. В таких случаях необходимо применение альтернативных или дополнительных методов общения [29, 33].

Таким образом, речь — сложная когнитивная функция, имеющая взаимосвязи с сенсорным и кинетическим аппаратом. Речевое развитие нельзя рассматривать изолированно от общего функционирования организма: если нарушения возникают в какой-либо системе организма ребенка, то отклонения в развитии формируются и в других областях. Поэтому речевые расстройства у детей становятся с каждым годом все более частой причиной обращения роди-

телей к специалистам (педиатру, неврологу, логопеду, дефектологу).

В настоящее время не существует единой систематизации речевых нарушений: специалисты разных областей применяют свои классификации. Разработка и внедрение единых диагностических подходов и классификаций речевых расстройств у детей раннего возраста позволят своевременно выявлять группы риска по возникновению той или иной патологии речи и проводить детям своевременную комплексную психолого-педагогическую, логопедическую и клиническую коррекцию.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Белоусова М.В., Уткузова М.А., Гамирова Р.Г., Прусаков В.Ф. Перинатальные факторы в генезе речевых нарушений у детей. *Практическая медицина* 2013; 1 (66): 117–121. [Belousova M.V., Utkuzova M.A., Gamirova R.G., Prusakov V.F. Perinatal factors in the genesis of speech disorders in children. *Prakticheskaya meditsina* 2013; 1 (66): 117–121. (in Russ)]
2. Гайнетдинова Д.Д., Каримова Л.К. Перивентрикулярный неонатальный инсульт. *Неврологический вестник* 2014; 3: 71–75. [Gaynetdinova D.D., Karimova L.K. Periventricular neonatal stroke. *Nevrologicheskij vestnik* 2014; 3: 71–75. (in Russ)]
3. Ранняя диагностика нарушений развития речи. Особенности речевого развития детей с последствиями перинатальной патологии нервной системы. Клинические рекомендации. Под ред. Н.Н. Володина, В.М. Шкловского. М 2015; 57. [Early diagnostics of speech development disorders. Features of speech development of children with consequences of perinatal pathology of the nervous system. Clinical recommendations. N.N. Volodin, V.M. Shklovsky (eds). Moscow 2015; 57. (in Russ)]
4. Делягин В.М. Задержка речевого развития у детей. *Русский медицинский журнал* 2013; 24: 1174. [Delyagin V.M. Delayed speech development in children. *Russkij medicinskij zhurnal* 2013; 24: 1174. (in Russ)]
5. Eicher J.D., Powers N.R., Miller L.L., Mueller K.L., Mascheretti S., Marino C. et al. Characterization of the DYX2 locus on chromosome 6p22 with reading disability, language impairment, and IQ. *Hum Genet* 2014; 133 (7): 869–881. DOI: 10.1007/s00439-014-1427-3
6. Корнев А.Н. Основы логопатологии детского возраста: клинические и психологические аспекты. СПб.: Речь 2006; 380. [Kornev A.N. Fundamentals of logopathology of childhood: clinical and psychological aspects. SPb.: Rech' 2006; 380. (in Russ)]
7. Gibson C.J., Gruen J.R. The human lexinome: Genes of language and reading. *J Commun Disord* 2008; 41 (5): 409–420. DOI: 10.1016/j.jcomdis.2008.03.003
8. Заваденко Н.Н., Суворинова Н.Ю. Задержки развития речи у детей: причины, диагностика и лечение. *Русский медицинский журнал* 2016; 6: 362–366. [Zavadenko N.N., Suvorinova N.Yu. Delays in speech development in children: causes, diagnostics and treatment. *Russkij medicinskij zhurnal* 2016; 6: 362–366. (in Russ)]
9. Скоромец А., Семичева И., Фомина Т. Неврологическое сопровождение и медикаментозная коррекция у детей с нарушениями речи. *Врач* 2011; 1: 40–44. [Skoromec A., Semicheva I., Fomina T. Neurological support and medication correction in children with speech disorders. *Vrach* 2011; 1: 40–44. (in Russ)]
10. Alpern G.D. Developmental Profile 3, DP-3 Manual. Los Angeles: Western Psychological Services, 2009; 195.
11. Гвоздев А.Н. Вопросы изучения детской речи. М 1961; 471. [Gvozdev A. N. Questions of studying children's speech. Moscow 1961; 471. (in Russ)]
12. Ляко Е.Е. Становление звукового состава речи ребенка: лонгитюдное исследование. Речь ребенка: Проблемы и решения. Под ред. Т.Н. Ушаковой. М: Институт психологии РАН 2008; 352. [Lyakso E.E. Formation of the sound composition of the child's speech: a longitudinal study. T.N. Ushakova (ed.). Moscow: Institut psihologii RAN 2008; 352. (in Russ)]
13. Александрова Л.Ю. Речевые затруднения детей младенческого и раннего возраста в условиях материнской депривации различной степени выраженности. *Известия РГПУ им. А.И. Герцена* 2010; 121. [Aleksandrova L.Yu. Speech difficulties of infants and young children in conditions of maternal deprivation of varying severity. *Izvestiya RGPU im. A.I. Gertsena* 2010; 121. (in Russ)]
14. Козлова Е.В., Заваденко Н.Н., Шедеркина И.О. Дисфазия (алалия): изучение роли нейробиологических факторов и особенностей развития. *Детская больница* 2013; 4: 13–17. [Kozlova E.V., Zavadenko N.N., Shchederkina I.O. Dysphasia (alalia): a study of the role of neurobiological factors and developmental features. *Detskaya bol'nica* 2013; 4: 13–17. (in Russ)]
15. Парцалис Е.М. Факторы риска нарушения когнитивного развития у детей (обзор). *Новые исследования* 2013; 2 (35): 4–22. [Parcalis E. M. Risk factors for cognitive development disorders in children (review). *Novye issledovaniya* 2013; 2 (35): 4–22. (in Russ)]
16. Newbury D.F., Winchester L., Addis L., Paracchini S., Buckingham L.L., Clark A. et al. CMIP and ATP2C2 modulate phonological short-term memory in language impairment. *Am J Hum Genet* 2009; 85: 264–272. DOI: 10.1016/j.ajhg.2009.07.004
17. Лазебник Т.А., Румянцев В.Н., Шейде Н.А., Назаренко Т.В., Красавцева О.Ф. Коррекция речевых нарушений у детей дошкольного возраста с использованием Пантокальцина. Эффективная фармакотерапия в педиатрии 2010; 1: 12–16. [Lazebnik T.A., Rumyancheva V.N., Shejde N.A., Nazarenko T.V., Krasavceva O.F. Correction of speech disorders in preschool children using Pantocalcin. *Effektivnaya farmakoterapiya v pediatrii* 2010; 1: 12–16. (in Russ)]
18. Ваторопина С.В., Александрова Л.Ю. Дифференциальная диагностика задержки речевого развития и индивидуальных речевых различий у детей из замещающих семей. *Концепт* 2014; 3: 26–30. [Vatoropina S.V., Aleksandrova L.Yu. Differential diagnosis of delayed speech development

- and individual speech differences in children from substituting families. *Koncept* 2014; 3: 26–30. (in Russ)]
19. Горлова О.А. Профилактика коммуникативно-речевых отклонений у детей раннего возраста. Специальное образование 2012; 1: 27–34. [Gorlova O.A. Prevention of communicative and verbal abnormalities in young children. *Special'noe obrazovanie* 2012; 1: 27–34. (in Russ)]
 20. Свидетельство о государственной регистрации базы данных №2013620489 База данных МАККАРТ-РУС от 10.04.2013 г. <http://www.cdi-clex.org/vocabulary/about/index/corpora/16> [Certificate of state registration of the database №2013620489 Database МАККАРТ-RUS of 10.04.2013. <http://www.cdi-clex.org/vocabulary/about/index/corpora/16> (in Russ)]
 21. Международная классификация функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья детей и подростков. Всемирная организация здравоохранения, 2016; 241. [The International Classification of Functioning, Disability and Health for Children and Youth. WHO, 2016; 241. (in Russ)]
 22. Степаненко Д.Г., Сагутдинова Э.Ш. О классификациях нарушений речи в детском возрасте. Системная интеграция в здравоохранении 2010; 2: 32–43. [Stepanenko D.G., Sagutdinova E.Sh. About classifications of speech disorders in childhood. *Sistemnaya integraciya v zdravooxranenii* 2010; 2: 32–43. (in Russ)]
 23. Comprehensive Overview of Speech and Language Impairments. National Association of Special Education Teachers. www.naset.org/speechandlanguage2.0.html
 24. Ньюкиктен Ч. Детская поведенческая неврология. Москва.: Теревинф, 2010; 2: 336. [N'okikt'en Ch. Children's behavioral neurology. Moscow.: Terevinf, 2010; 2: 336. (in Russ)]
 25. Максимов О.Г., Лаврик С.Ю., Домитрак С.В. Нейропротекторы в лечении и реабилитации детей с детским церебральным параличом и минимальной мозговой дисфункцией. Сиб мед журн (Иркутск) 2009; 7: 90–92. [Maksimov O.G., Lavrik S.Yu., Domitrak S.V. Neuroprotectors in the treatment and rehabilitation of children with infantile cerebral palsy and minimal brain dysfunction. *Sib med zhurn* (Irkutsk) 2009; 7: 90–92. (in Russ)]
 26. Самосюк И.З., Самосюк Н.И., Думин П.В., Владимиров А.А., Губенко В.П. и др. Медицинская реабилитация постинсультных больных. Под ред. Самосюка И.З., Козьявкина В.И., Лободы М.В. К.: Здоров'я 2010; 424. [Medical rehabilitation of post-stroke patients. I.Z. Samosyuk, N.I. Samosyuk, P.V. Dumin, A.A. Vladimirov, V.P. Gubenko et al. Samosyuk I.Z., Kozyavkin V.I., Loboda M.V. (eds). Kiev: Zdorov'ya 2010; 424. (Ukr)]
 27. Немкова С.А., Заваденко Н.Н., Маслова О.И., Каркашадзе Г.А. Диагностика и коррекция когнитивных нарушений у детей с последствиями черепно-мозговой травмы. Педиатрическая фармакология 2014; 3: 54–60. [Nemkova S.A., Zavadenko N.N., Maslova O.I., Karkashadze G.A. Diagnostics and correction of cognitive impairment in children with traumatic brain injury. *Pediatricheskaya farmakologiya* 2014; 3: 54–60. (in Russ)]
 28. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем 10-го пересмотра (МКБ-10). <http://mkb-10.com/> [International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. <http://mkb-10.com/> (in Russ)]
 29. Morgan A.T., Vogel A.P. Intervention for childhood apraxia of speech. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 3. DOI: 10.1002/14651858.CD006278.pub2
 30. Pennington L., Parker N.K., Kelly H., Miller N. Speech therapy for children with dysarthria acquired before three years of age. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 7. DOI: 10.1002/14651858.CD006937.pub3
 31. Vogel A.P., Folker J., Poole M.L. Treatment for speech disorder in Friedreich ataxia and other hereditary ataxia syndromes. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 10. DOI: 10.1002/14651858.CD008953.pub2
 32. Eve V. Clark First Language Acquisition. 2nd edition. Cambridge: Cambridge University Press 2009; 596.
 33. Childhood Apraxia of Speech. American Speech-Language-Hearing Association. www.asha.org/public/speech/disorders/ChildhoodApraxia.htm

Поступила 10.05.2018

Received on 2018.05.10

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.

Смеси на основе козьего молока в питании детей раннего возраста: что мы знаем о них сегодня?

И.Н. Захарова¹, Т.Э. Боровик², А.Н. Касьянова¹, Н.Г. Сугян¹, И.В. Бережная¹

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава РФ, г. Москва, Россия;

²ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава РФ, г. Москва, Россия

Goat's milk-based formulas in the nutrition of early infants: what do we know today?

I.N. Zakharova¹, T.E. Borovik², A.N. Kasyanova¹, N.G. Sugyan¹, I.V. Berezhnaya¹

¹Russian Medical Academy of Post-Graduate Professional Education, Moscow, Russia;

²National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russia

Все большее распространение в России и Европе приобретают смеси, изготовленные на основе козьего молока. Рассмотрены известные на сегодняшний момент сведения о составе и свойствах козьего молока. Представлены данные о содержании в козьем молоке функциональных компонентов, включая лактоферрин и другие биоактивные пептиды, олигосахариды, нуклеотиды, полиамины, таурин. Дана оценка адаптированных молочных смесей на основе козьего молока в сравнении со смесями на коровьем молоке. Приведены исследования, демонстрирующие положительное влияние смесей на основе козьего молока на физическое развитие детей раннего возраста. Представлены данные исследования, демонстрирующие эффективность смеси Kabrita® Gold у детей раннего возраста с функциональными гастроинтестинальными расстройствами.

Ключевые слова: дети, грудное, искусственное вскармливание, коровье, козье молоко, искусственные смеси (формулы), нуклеотиды, галактоолигосахариды, фруктоолигосахариды, жировые глобулы козьего молока, комплексом DigestX®, β-пальмитат.

Для цитирования: Захарова И.Н., Боровик Т.Э., Касьянова А.Н., Сугян Н.Г., Бережная И.В. Смеси на основе козьего молока в питании детей раннего возраста: что мы знаем о них сегодня? Рос вестн перинатол и педиатр 2018; 63:(6): 31–36. DOI: 10.21508/1027–4065–2018–63–5–31–36

Goat's milk-based formulas are becoming more and more widespread in Europe and Russia. The article discusses the latest data on the composition and properties of goat's milk. The article presents data on the content of functional components in goat's milk, including lactoferrin and other bioactive peptides, oligosaccharides, nucleotides, polyamines and taurine. The authors assess adapted goat's milk-based formulas and compare with cow's milk-based formulas. The research described in the article demonstrates the positive effect of goat's milk-based formulas on the physical development of young children. The article presents the study demonstrating the effectiveness of Kabrita® Gold formula in young children with functional gastrointestinal disorders.

Key words: children, breastfeeding, bottle feeding, cow's milk, goat's milk, formulas, nucleotides, galacto-oligosaccharides, fructooligosaccharides, goat milk's fat globules, DigestX® complex, β-palmitate.

For citation: Zakharova I.N., Borovik T.E., Kasyanova A.N., Sugyan N.G., Berezhnaya I.V. Goat's milk-based formulas in the nutrition of early infants: what do we know today? Ros Vestn Perinatol i Peditr 2018; 63:(6): 31–36 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2018–63–5–31–36

Важным направлением работы педиатра является организация рационального вскармливания детей раннего возраста, соответствующего их потребностям

© Коллектив авторов, 2018

Адрес для корреспонденции: Захарова Ирина Николаевна — д.м.н., проф., зав. кафедрой педиатрии с курсом поликлинической педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования

Касьянова Анна Николаевна — кл. ординатор кафедры педиатрии с курсом поликлинической педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования

Сугян Нарине Григорьевна — к.м.н., доцент кафедры педиатрии с курсом поликлинической педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования

Бережная Ирина Владимировна — к.м.н., доцент кафедры педиатрии с курсом поликлинической педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования

125993 Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

Боровик Татьяна Эдуардовна — д.м.н., проф., рук. лаборатории питания здорового и больного ребенка ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России

119991 Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр.1

с учетом возрастных и нутритивных особенностей, а также состояния здоровья. Сказанное не только обеспечивает оптимальный рост и развитие ребенка на данном этапе жизни, но также и является залогом его будущего здоровья [1–3]. Грудное вскармливание способствует удовлетворению всех потребностей растущего организма ребенка в белках, жирах, углеводах, витаминах, макро- и микроэлементах. На сегодняшний день неопровержимым считается факт преимуществ естественного вскармливания, что делает вопросы его поддержки приоритетными в детской нутрициологии и педиатрии [3, 4].

Естественно, в жизни матери и ребенка могут возникнуть обстоятельства, из-за которых приходится прервать грудное и перейти на искусственное вскармливание. В таком случае очень важным является рациональный, качественный и всесторонне обоснованный подход к выбору смеси. Наиболее привычны в качестве альтернативы грудному молоку формулы на основе коровьего молока. Однако все большее распространение в России

и Европе приобретают смеси, изготовленные на основе козьего молока [5-7]. Последние представляют собой продукты с высокой пищевой ценностью, обладают особенным белковым составом, а также являются источником коротко- и среднецепочечных жирных кислот, минералов и витаминов [8, 9]. В табл. 1 представлена сравнительная характеристика состава грудного, коровьего и козьего молока [10].

Особенностью белкового компонента козьего молока является то, что по сравнению с коровьим оно содержит более крупные и гидратированные мицеллы казеина, что делает его более приближенным по белковому составу к грудному молоку [8, 9, 11]. Это способствует лучшему усвоению белка козьего молока в пищеварительном тракте ребенка [11, 12]. Кроме того, основу казеиновой фракции козьего молока составляет β -казеин, содержание которого более чем в 10

Таблица 1. Сравнительная характеристика составов различных видов молока [10]

Table 1. Comparative characteristics of the compositions of different types of milk [10]

Компонент	Козье молоко	Коровье молоко	Женское молоко
Энергия:			
ккал	65,5	64,8	70,0
кДж	274,0	271,0	291,0
Белки, г	2,0	2,1	1,0
Жиры, г	5,3	5,2	4,4
Углеводы, г	11,0	11,0	6,9
Витамины, мг:			
Витамин А	141,0	87,8	61,0
Витамин D ₃	1,8	2,1	0,1
Витамин Е	2,6	1,1	0,08
Витамин К ₁	12,0	8,8	—
Витамин С	20,0	12,0	5,0
Тиамин	118,0	58,0	10,0
Рибофлавин	226,0	250,0	40,0
Ниацин	1,3	0,8	0,18
Витамин В ₆	80,0	65,0	—
Фолиевая кислота	12,0	21,0	5,0
Витамин В ₁₂	0,3	0,5	0,22
Биотин	3,8	4,7	—
Минералы (мг):			
Кальций	98,0	81,0	32,0
Фосфор	73,0	53,0	14,0
Натрий	31,0	31,0	17,0
Калий	133,0	116,0	51,0
Хлор	116,0	71,0	—
Магний	10,0	10,0	3
Железо	1,0	1,3	Следы
Цинк	0,9	0,7	0,2
Йод	15,0	17,0	—
Медь	76,0	70,0	0,1
Марганец	16,0	12,0	—
Селен	1,9	3,7	1,8
Инозитол	6,8	5,1	—
Холин	27,0	19,0	—
Таурин	8,9	6,6	—
Карнитин	1,2	3,3	—

раз выше по сравнению с грудным молоком [13, 14]. Благодаря такому соотношению казеиновой фракции, когда β -казеин преобладает над α_1 -казеином, происходит более равномерное формирование мягкого белкового сгустка в желудке ребенка [14–16].

В исследовании Z. Wang и соавт. (2018) сравнивалось влияние коровьего и козьего молока, в частности белковых фракций, на формирование микробиоты кишечника у мышей с использованием метода секвенирования гена 16S рРНК. Показано, что содержание β -казеина напрямую коррелирует с уровнем бактерий родов *Enterococcus* и *Allobaculum*, в то время как α_1 -казеин способствует росту таких микроорганизмов, как *Akkermansia*, *Bifidobacterium* и *Eubacterium* [17].

Помимо влияния белкового компонента, в данном исследовании оценивался вклад других ингредиентов смеси. Авторы установили, что при применении козьего молока формирование микробиоты кишечника у младенцев происходит быстрее, нежели чем при вскармливании коровьим молоком. Колонизация кишечника такими бактериями, как *Bifidobacterium*, *Allobaculum*, *Olsenella* и *Akkermansia*, значительно возросла при использовании как коровьего, так и козьего молока. Авторы отметили, что мыши, которых кормили козьим молоком, имели лучшие показатели метаболизма пирувата, нуклеотидов и линолевой кислоты по сравнению с группой получавших коровье молоко [17].

Жировой профиль козьего молока также является более оптимальным для переваривания с учетом морфофункциональной незрелости пищеварительного тракта ребенка [14]. Жировые глобулы козьего молока имеют значительно меньший

Таблица 2. Жирные кислоты различных видов молока [14]

Table 2. Fatty acids of various types of milk [14]

Жирная кислота	Процент от общего количества жира		
	женское молоко	коровье молоко	козье молоко
Докозгексаеновая	0,19	—	—
Каприловая	0,21	1,68	3,68
Каприновая	1,04–1,39	3,36	11,07
Капроновая	0,07	2,28	3,28
Лауриновая	6,48–4,71	3,83	4,45
Линолевая	16,29–17,73	2,41	2,72
Линоленовая	0,6–1,36	0,25	0,53
Масляная	0,6	3,84	1,27
Миристиновая	7,44–3,92	11,24	9,92
Олеиновая	32,78–31,26	21,72	23,8
Пальмитиновая	22,24–18,68	32,24	25,64
Стеариновая	6,45–5,63	11,06	9,92
Эйкозапентаеновая	0,1	—	—

размер по сравнению с глобулами коровьего молока, что обеспечивает лучшее переваривание с помощью панкреатической липазы [8, 14]. Особенности жирнокислотного состава козьего молока по сравнению с коровьим и женским молоком представлены в табл. 2 [14]. Как видно, козье молоко содержит больше коротко- и среднецепочечных жирных кислот — капроновой, каприловой, каприновой, лауриновой и миристиновой, которые всасываются в кишечнике непосредственно в венозную сеть, что облегчает усвоение жира.

Использование козьего молока способствует лучшему усвоению железа по сравнению с коровьим молоком. В исследовании Т. Nestares и соавт. (2008) показано, что коэффициент усвоения железа выше в группе мышей с анемией, находившихся на питании козьим молоком, по сравнению с группой мышей, получавших коровье молоко, независимо от того, получали ли мыши дополнительно кальций или нет [18]. Этот факт очень важен, поскольку известно, что кальций препятствует всасыванию железа в желудочно-кишечном тракте, являясь его антагонистом [19]. Помимо этого, показано, что концентрация сывороточного ферритина у мышей, получавших козье молоко, также выше. Таким образом, авторы пришли к выводу, что использование козьего молока улучшает всасывание железа, способствуя восстановлению его запасов при анемии, независимо от наличия/отсутствия кальция в диете [18].

Помимо основных ингредиентов, в козьем молоке присутствует множество функциональных компонентов, включая лактоферрин и другие биоактивные пептиды, олигосахариды, нуклеотиды, полиамины, таурин [8, 20–23]. Содержание этих компонентов создает большее преимущество козьего молока.

Большой интерес представляют исследования, изучающие содержание нуклеотидов в козьем молоке. Последние служат строительным материалом для нуклеиновых кислот, коферментов и многих других биологических соединений, которые крайне необходимы клетке в процессе ее жизнедеятельности [24, 25]. Немаловажным является также вопрос о содержании нуклеотидов в сухих смесях на основе

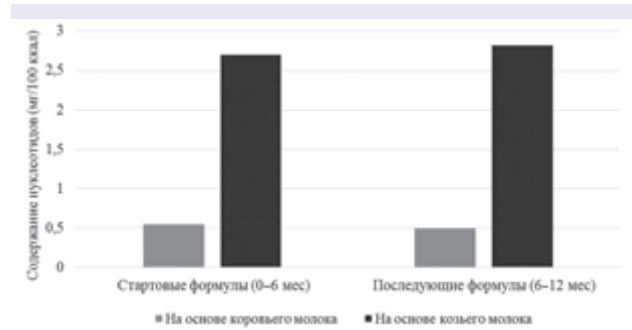


Рис. 1. Содержание нуклеотидов в смесях на основе коровьего и козьего молока [23]

Fig. 1. The content of nucleotides in formulas based on cow and goat milk [23]

козьего молока. Так, L. Pellis и соавт. (2018) методом жидкостной хроматографии изучали уровень нуклеотидов в сухом козьем молоке, в смесях на основе козьего молока для новорожденных, а также в последующих молочных формулах в сравнении с аналогичными формулами на основе коровьего молока. Показано, что формулы на основе козьего молока имеют на 40–50% более высокий уровень нуклеотидов по сравнению со смесями на основе коровьего молока (рис. 1). Также было определено, что основной нуклеотид козьего молока — уридин-5'-монофосфат, играющий важную роль в биосинтезе белка и являющийся частью коэнзимов, которые вовлекаются в процессы метаболизма [23].

На российском рынке среди формул на основе козьего молока привлекают внимание смеси компании Kabrita®, которые соответствуют всем стандартам, принятым для детских молочных смесей. Данные формулы характеризуются всеми известными преимуществами козьего молока. Кроме того, их состав дополнен запатентованным комплексом DigestX®, что выделяет их среди смесей на основе козьего молока. Смеси Kabrita® Gold отличаются высоким содержанием β-пальмитата, что оказывает влияние на пищеварение младенца, способствует формированию более мягкого стула и снижает вероятность возникновения запоров. В состав смесей входят пребиотики — олигосахариды — галактоолиго-

Таблица 3. Сравнительная характеристика молочных смесей для питания детей

Table 3. Comparative characteristics of milk formulas for feeding children.

Характеристика	Kabrita® Gold	Другие смеси на основе козьего молока	Современные смеси на основе коровьего молока	Смеси «Комфорт»
Гидролиз белка	—	—	—	+
Дополнительный сывороточный белок	+	—	+	+
Высокое содержание β-пальмитата	+	—	+	+
Докозгексаеновая (DHA) и арахидоновая (AA) кислоты	+	—	+	+
Пребиотики (ГОС/ФОС)	+	—	+	+
Высокое содержание нуклеотидов	+	+	—	—

сахариды (ГОС) и фруктоолигосахариды (ФОС), благодаря наличию которых обеспечивается развитие оптимальной микробиоты кишечника и снижается риск появления младенческих колик. Особенности состава смесей на основе козьего молока Kabrita® Gold представлены в табл. 3.

На сегодняшний день имеются рандомизированные исследования, в которых оценивалось влияние смесей на основе козьего молока на развитие ребенка. Проведено двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование с охватом 200 новорожденных детей, которые были разделены на группы, получавшие формулы на основе козьего и коровьего молока в течение 4 мес. Группу контроля составил 101 младенец, находящийся на грудном вскармливании. Физическое развитие детей оценивали по приросту массы и длины тела, окружности головы через 2 нед и на 1, 2, 3, 4, 6, 12-м месяцах жизни. Проводилась оценка нутритивного статуса по биохимическим параметрам, включая альбумин, мочевины, креатинин, ферритин и др. Показано, что Z-score для массы, длины, окружности головы и отношения массы к росту не различались в группах детей, получавших формулу на основе козьего молока, и детей вскармливаемых грудным молоком. Отмечены различия в содержании в крови некоторых аминокислот и биомаркеров, но средние их значения находились в пределах нормального контрольного диапазона. Таким образом, было продемонстрировано, что кормление детей формулами на основе козьего молока способно обеспечить рост и прибавку массы тела у детей грудного возраста аналогично грудному вскармливанию [10].

Клиническая эффективность смеси на основе козьего молока Kabrita® Gold оценена и российскими исследователями. Т.Э. Боровик и соавт. (2014) в своем исследовании с включением 73 практически здоровых детей в возрасте от 1 до 4 мес установили, что кормление смесью на основе козьего молока Kabrita® Gold способствует нормальному физическому развитию и обеспечивает все потребности грудных детей в основных пищевых веществах и энергии. Авторы продемонстрировали, что показатели физического развития детей, получавших исследуемую смесь, и детей, находившихся на грудном вскармливании, были сопоставимы между собой и достоверно не различались. Исследователи рассчитывали коэффициент эффективности белка (КЭБ — прибавка массы тела на 1 г потребленного белка за сутки). По их расчетам, КЭБ детей, получавших смесь на основе козьего молока, приближался к таковому у здоровых детей, находящихся на грудном вскармливании, — $1,76 \pm 0,04$ и $1,80 \pm 0,07$ соответственно, что указывает на достаточно высокую степень усвоения и утилизации белка у наблюдавшихся детей. Кроме того, качественный анализ концентрации

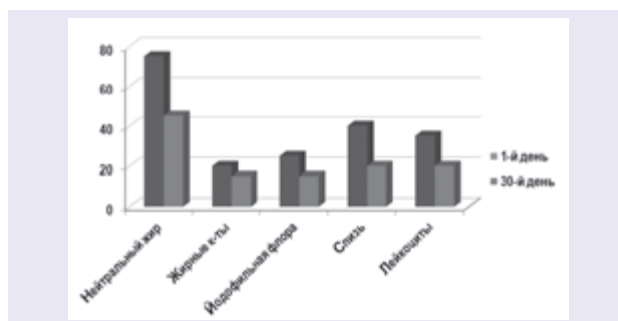


Рис. 2. Данные копрологического исследования у наблюдавшихся детей

Fig. 2. Data on the chemical composition of stool in the children

специфических иммуноглобулинов класса Е к белкам козьего молока в сыворотке крови детей, проведенный экспресс-методом, не выявил сенсibilизации детей как в начале исследования, так и через 30–40 сут приема исследуемой смеси на основе козьего молока ни у одного ребенка [26].

На кафедре педиатрии РМАНПО проводилась оценка переносимости и эффективности смеси Kabrita® Gold у детей раннего возраста с функциональными нарушениями желудочно-кишечного тракта [27]. При динамическом наблюдении продолжительностью 8 нед нами зарегистрировано значительное снижение доли детей с синдромом срыгивания через месяц после введения продукта (50% детей в начале приема смеси против 30% детей на 30-й день приема смеси). На фоне кормления младенцев смесью на основе козьего молока происходило улучшение консистенции стула, что скорее всего было обусловлено наличием в составе смеси Kabrita® Gold комплекса DigestX® — растительные масла с включением триглицеридов специальной структуры с высоким (40–42%) содержанием пальмитиновой кислоты в sn-2-положении в молекуле триглицерида. Данная комбинация позволяет повысить усвоение жира и оптимизировать всасывание кальция, тем самым улучшить пищеварение и предупредить возникновение запоров у младенцев.

Оценка состояния процессов пищеварения у младенцев проводилась нами на основании анализа копрограммы в динамике. На фоне приема смеси Kabrita® Gold установлено значительное уменьшение доли детей со стеатореей 1-го типа. Выявленные особенности могут быть связаны с меньшим размером жировых глобул в смесях на основе козьего молока по сравнению с коровьим, благодаря чему увеличивается поверхность воздействия панкреатической липазы. Следует отметить, что в ходе нашего наблюдения значительно снизилась доля детей с наличием в кале слизи и лейкоцитов (рис. 2). Таким образом, смесь Kabrita® Gold, созданную на основе козьего молока, можно рекомендовать детям с минимальными пищеварительными дисфункциями, находящимся на искусственном вскармливании.

Заключение

На сегодняшний день появляется все больше данных о составе и свойствах козьего молока как одного из видов сырья, используемого при производстве искусственных смесей. Клинические исследования показывают, что при отсутствии грудного молока возможно использование смесей на основе

как козьего, так и коровьего молока, которые одинаково благоприятно влияют на рост и развитие здоровых детей раннего возраста. Среди смесей на основе козьего молока в последнее время привлекают внимание смеси Kabrita® Gold, которые соответствуют всем стандартам, принятым для детских молочных смесей, и подходят для питания здоровых детей раннего возраста.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Захарова И.Н., Бережная И.В., Мачнева Е.Б., Кучина А.Е., Облогина И.С. Грудное молоко — первый шаг к программированию здоровья в течение последующей жизни. Вестник Росздравнадзора 2018; 1: 28–33. [Zakharova I.N., Berezhnaya I.V., Machneva E.B., Kuchina A.E., Oblogina I.S. Breast milk is the first step to programming health in the after-life. Vestnik Roszdravnadzora 2018; 1: 28–33. (in Russ)]
2. Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации. Баранов А.А., Тутельян В.А., Чумакова О.В., Конь И.Я., Боровик Т.Э., Аболян Л.В., Булатова Е.М., Болотова Н.В., Вялкова А.А., Гмошинская М.В., Грибакин С.Г., Захарова И.Н., Ладодо К.С., Яцык Г.В. Утверждена на XVI Съезде педиатров России (февраль 2009 г.). Москва 2011. <http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/nacprog.pdf> [National program for the optimization of feeding of children of the first year of life in the Russian Federation. Baranov A.A., Tutelyan V.A., Chumakova O.V., Kon I.Y., Borovik T.E., Abolyan L.V., Bulatova E.M., Bolotova N.V., Vialkova A.A., Gmoshinskaya M.V., Gribakin S.G., Zakharova I.N., Ladodo K.S., Yatsyk G.V. Approved at the XVI Congress of Pediatricians in Russia (February 2009). Moscow 2011. (in Russ)]
3. Захарова И.Н., Мачнева Е.Б., Облогина И.С. Грудное молоко — живая ткань! Как сохранить грудное вскармливание? Медицинский совет 2017; 19: 24–29. [Zakharova I.N., Machneva E.B., Oblogina I.S. Breast milk is a living tissue! How to keep breastfeeding? Medicinsky sovet 2017; 19: 24–29. (in Russ)]
4. Украинцев С.Е., Самаль Т.Н. Грудное молоко, каким мы его не знали: хронобиология грудного молока. Вopr соврем педиатр 2018; 17(2): 148–151. [Ukrainetsev S.E., Samal T.N. Breast milk, as we did not know it: chronobiology breast milk. Vopr sovrem pediatri 2018; 17(2): 148–151. (in Russ)]
5. Симоненко С.В., Фелик С.В., Симоненко Е.С., Антипова Т.А., Шувариов А.С., Пастух О.Н. Козье молоко — ценное сырье для производства детских молочных продуктов. Овцы, козы, шерстяное дело 2017; 4: 35–36. [Simonenko S.V., Felik S.V., Simonenko E.S., Antipova T.A., Shuvarikov A.S., Pastukh O.N. Goat's milk is a valuable raw material for the production of children's dairy products. Ovtsy, kosy, sherstyanoie delo 2017; 4: 35–36. (in Russ)]
6. Казюкова Т.В., Ильенко Л.И., Котлюков В.К. Козье молоко в питании детей грудного и раннего возраста. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского 2017; 96(1): 75–82. [Kazyukova T.V., Ilenko L.I., Kotlukov V.K. The milk of milk in the nutrition of infants and young children. Peditriya. Journal G.N. Speranskogo 2017; 96(1): 75–82. (in Russ)]
7. Turck D. Cow's milk and goat's milk. World Rev Nutr Diet 2013; 108: 56–62. DOI: 10.1159/000351485
8. Haenlein G. Goat milk in human nutrition. Small Rumin Res 2004; 51: 155–163.
9. Xu M., Wei L., Dai Z., Zhang Y., Li Y., Wang J. Effects of goat milk-based formula on development in weaned rats. Food Nutr Res 2015; 59: 28610. DOI: 10.3402/fnr.v59.28610
10. Zhou S.J., Sullivan T., Gibson R.A., Lönnerdal B., Prosser C.G., Lowry D.J., Makrides M. Nutritional adequacy of goat milk infant formulas for term infants: a double blind randomized controlled trial. Br J Nutr 2014; 111(9): 1641–1651. DOI: 10.1017/S0007114513004212
11. Maathuis A., Havenaar R., He T., Bellmann S. Protein Digestion and Quality of Goat and Cow Milk Infant Formula and Human Milk Under Simulated Infant Conditions. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2017; 65(6): 661–666. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001740
12. Zhou S.J., Sullivan T., Gibson R.A., Lönnerdal B., Prosser C.G., Lowry D.J., Makrides M. Nutritional adequacy of goat milk infant formulas for term infants: a double blind randomized controlled trial. Br J Nutr 2014; 111: 1641–1651. DOI: 10.1017/S0007114513004212
13. Park W., Park Y.W., Haenlein G.F.W. (eds). Goat milk—chemistry and nutrition. Handbook of Milk of Non-bovine Mammals. Oxford, UK: Blackwell Publishing 2006; 34–58.
14. Детское питание. Руководство для врачей. Под ред. В.А. Тутельяна, И.Я. Коня. М: ООО «Медицинское информационное агентство» 2017; 784. [Baby food. A guide for doctors. V.A. Tutelyan, I.Ya. Kon' (eds). Moscow: ООО «Medicinscoe infomacionnoe agentstvo» 2017; 784. (in Russ)]
15. Inglingstad R.A., Devold T.G., Eriksen E.K. Comparison of the digestion of caseins and whey proteins in equine, bovine, caprine and human milks by human gastrointestinal enzymes. Dairy Sci Techno 2010; 90: 549–563.
16. Ingham B., Smialowska A., Kirby N.M., Wang C., Carr A.J. A structural comparison of casein micelles in cow, goat and sheep milk using X-ray scattering. Soft Matter 2018; 14(17): 3336–3343. DOI: 10.1039/c8sm00458g
17. Wang Z., Jiang S., Ma C., Huo D., Peng Q., Shao Y., Zhang J. Evaluation of the nutrition and function of cow and goat milk based on intestinal microbiota by metagenomic analysis. Food Funct 2018; 9(4): 2320–2327. DOI: 10.1039/c7fo01780d
18. Nestares T., Barrionuevo M., Díaz-Castro J., López-Aliaga I., Alferez M.J., Campos M.S. Calcium-enriched goats' milk aids recovery of iron status better than calcium-enriched cows' milk, in rats with nutritional ferropenic anaemia. J Dairy Res 2008; 75(2): 153–159. DOI: 10.1017/S0022029908003178
19. Холлберг Л. Препятствует ли кальций всасыванию железа? Вopr соврем педиатр 2007; 6(1): 140–143. [Hollberg L. Does calcium interfere with iron absorption? Voprosy sovremennoi pediatrii 2007; 6(1): 140–143. (in Russ)]
20. Le Parc A., Dallas D.C., Duaut S., Leonil J., Martin P., Barile D. Characterization of goat milk lactoferrin N-glycans and comparison with the N-glycomes of human and bovine milk. Electrophoresis 2014; 35(11): 1560–1570. DOI: 10.1002/elps.201300619
21. Kiskini A., Difilippo E. Oligosaccharides in goat milk: structure, health effects and isolation. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand) 2013; 59: 25–30.
22. Tannock G.W., Lawley B., Munro K., Gowri Pathmanathan S., Zhou S.J., Makrides M., Gibson R.A., Sullivan T., Prosser C.G., Lowry D., Hodgkinson A.J. Comparison of the compositions

- of the stool microbiotas of infants fed goat milk formula, cow milk-based formula, or breast milk. *Appl Environ Microbiol* 2013; 79(9): 3040–3048. DOI: 10.1128/AEM.03910-12
23. Linette P., Tao H., Hanneke B. Naturally high content of nucleotides in goat milk based infant formula. Abstracts of ESPGHAN 51st Annual Meeting, 2018; 1091.
 24. Леконцева Н.В., Немчинова М.С., Балобанов В.А., Мурина В.Н., Никулин А.Д. Структурные исследования нуклеотид- и РНК-связывающих свойств белков- регуляторов транскрипции. Актуальные вопросы биологической физики и химии 2016; 1(1): 246–250. [Lekontseva N.V., Nemchinova M.S., Balobanov V.A., Murina V.N., Nikulin A.D. Structural studies of nucleotide and RNA-binding properties of transcriptional proteins. *Aktualnye voprosy biologicheskoy fiziki i himii* 2016; 1(1): 246–250. (in Russ)]
 25. Балым Е.В. Нуклеотиды в современной эстетической медицине. Дерматовенерология. Косметология 2016; 1(5): 75–79. [Balym E.V. Nucleotides in modern aesthetic medicine. *Dermatovenereologiya. Cosmetologiya* 2016; 1(5): 75–79. (in Russ)]
 26. Боровик Т.Э., Лукьянова О.Л., Семенова Н.Н., Звонкова Н.Г., Бушуева Т.В., Степанова Т.Н., Копыльцова Е.А., Мельничук О.С. Опыт применения детской адаптированной смеси на основе козьего молока в питании здоровых детей первого полугодия жизни. *Вопр соврем педиатр* 2014; 13(2): 44–54. [Borovik T.E., Lukyanova O.L., Semenova N.N., Zvonkova N.G., Bushueva T.V., Stepanova T.N., Kopyltsova E.A., Melnichuk O.S. The experience of using a child's adapted formula based on goat's milk in the diet of healthy children of the first half of life. *Vopr sovrem pediatri* 2014; 13(2): 44–54. (in Russ)]
 27. Захарова И.Н., Сугян Н.Г., Бережная И.В. Функциональные гастроинтестинальные расстройства у детей раннего возраста: критерии диагностики и подходы к диетотерапии. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2018; 63(1): 113–121. DOI: 10.21508/1027–4065–2018–63–1–113–121. [Zakharova I.N., Sugyan N.G., Berezhnaya I.V. Functional gastrointestinal disorders in young children: diagnostic criteria and approaches to diet therapy. *Ros vestn perinatol i pediatri* (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2018; 63(1): 113–121. (in Russ)]

Поступила 25.09.2018

Received on 2018.09.25

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие иного возможного конфликта интересов.

Статья поддержана компанией Кабрита

Conflict of interest:

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

The article is sponsored by the company Kabrita

Эффективность прогнозирования и ранней диагностики задержки роста плода

Е.А. Дегтярева^{1,2}, О.А. Захарова², М.А. Куфа^{1,2}, М.Г. Кантемирова¹, В.Е. Радзинский¹

¹ФГАОУ высшего образования «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Россия;

²Центр врожденных и постнатальных инфекций новорожденных ГБУЗ «Детская клиническая инфекционная больница № 6 Департамента здравоохранения г. Москвы», г. Москва, Россия

The efficacy of prognosis and early diagnostics of fetal growth retardation

E.A. Degtyareva^{1,2}, O.A. Zakharova², M.A. Kufa^{1,2}, M.G. Kantemirova¹, V.E. Radzinskiy¹

¹People's Friendship University, Moscow, Russia;

²Center for Congenital and Postnatal Infections in the Newborns;

³Children's Clinical Infectious Diseases Hospital No. 6, Moscow, Russia

Задержка роста плода занимает одно из ведущих мест в структуре перинатальной заболеваемости и смертности. В России частота данного осложнения беременности велика — от 3 до 24% среди доношенных и от 18 до 46% среди недоношенных новорожденных. В обзоре анализируются возможности различных диагностических методов прогнозирования задержки роста плода. Включение в анализ одновременно большего количества показателей повышает достоверность при формировании групп риска по этой патологии и делает мероприятия по профилактике задержки роста плода более эффективными.

Ключевые слова: дети, задержка роста плода, факторы риска, прогнозирование, диагностика.

Для цитирования: Дегтярева Е.А., Захарова О.А., Куфа М.А., Кантемирова М.Г., Радзинский В.Е. Эффективность прогнозирования и ранней диагностики задержки роста плода. Рос вестн перинатол и педиатр 2018; 63:(6): 37–45. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-37-45

The fetal growth retardation takes one of the leading places in the structure of perinatal morbidity and mortality. The frequency of this pregnancy complication in Russia is high — from 3% to 24% among full-term infants and from 18% to 46% among premature newborns. The article analyzes the capabilities of various diagnostic methods for predicting fetal growth retardation. The more indicators are included in the review the more effective is its reliability in the formation of risk groups for this pathology and more effective measures to prevent fetal growth retardation can be taken.

Key words: children, fetal growth retardation, risk factors, prognosis, diagnostics.

For citation: Degtyareva E.A., Zakharova O.A., Kufa M.A., Kantemirova M.G., Radzinskiy V.E. The efficacy of prognosis and early diagnostics of fetal growth retardation. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2018; 63:(6): 37–45 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-37-45

В последние годы наметилась постоянная тенденция к увеличению числа заболеваний, связанных с нарушениями в фетоплацентарной системе [1, 2]. Среди них ведущее значение принадлежит плацентарной недостаточности, которая сопровождается гипоксией и задержкой роста плода. Эта проблема является актуальной для акушерства и неонатологии, так как данная патология играет важную роль в неблагоприятном течении раннего неонатального периода,

а также в структуре перинатальной заболеваемости и смертности как одного из основных качественных показателей здоровья поколения, характеризующего состояние неонатальной и акушерской помощи [3, 4]. Задержка роста плода не является самостоятельной нозологической формой, а представляет собой «совокупность нарушений состояния плода в результате изменений обменных процессов в фетоплацентарном комплексе, когда плод не в состоянии достигнуть необходимых массоростовых параметров к определенному гестационному возрасту» [5]. В России частота данного осложнения беременности достаточно велика и составляет от 3 до 24% среди доношенных и от 18 до 40% среди недоношенных новорожденных [6]. Последствиями длительного страдания плода при задержке роста плода в постнатальном периоде становятся нарушение адаптации, снижение сопротивляемости организма, отклонения в физическом, соматическом и нервно-психическом развитии ребенка [2, 7]. Дети с задержкой роста плода находятся в группе повышенного риска осложнений неонатального периода, у них чаще наблюдаются гипотермия, гипогликемия, высокая вязкость крови, желтуха, некротический энтероколит, тромбоцитопения и почечная недостаточность [8]. У маловесных недоношенных детей выше риск формирования тя-

© Коллектив авторов, 2018

Адрес для корреспонденции: Дегтярева Елена Александровна — д.м.н., проф., зав. кафедрой детской кардиологии Российского университета дружбы народов, профессор кафедры педиатрии Медицинского института РУДН и РНИМУ, президент центра врожденных и постнатальных инфекций новорожденных ГБУЗ «Детская клиническая инфекционная больница № 6» Кантемирова Марина Григорьевна — к.м.н., доцент, зам. директора Медицинского института РУДН, доцент кафедры педиатрии Медицинского института РУДН

Радзинский Виктор Евсеевич — д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, зав. кафедрой акушерства и гинекологии с курсом перинатологии РУДН 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 21, кор. 3

Захарова Ольга Аркадьевна — врач акушер-гинеколог центра врожденных и постнатальных инфекций новорожденных ГБУЗ «Детская клиническая инфекционная больница № 6 Департамента здравоохранения Москвы» 125480 Москва, ул. Виллиса Лациса, д. 4

Куфа Мария Анатольевна — зам. гл.врача по лечебной работе Детской инфекционной клинической больницы № 6 125438 Москва, 3-й Лихачевский переулок, д. 2Б, с.1

желых форм бронхолегочной дисплазии, и впоследствии доля детей с хроническими заболеваниями легких при наличии задержки роста плода составляет 74% против 49% при ее отсутствии [9]. Не менее 75% детей с задержкой роста плода имеют признаки энтеральной недостаточности в форме панкреатической недостаточности, билиарной недостаточности и колдистального синдрома. У каждого пятого ребенка на первом году жизни медленно регрессируют последствия перинатальных поражений центральной нервной системы. Обнаружено, что отличительной особенностью мозговой гемодинамики у детей с задержкой роста плода в неонатальном периоде являлось снижение линейной скорости кровотока и высокое цереброваскулярное сопротивление, которое постепенно снижалось к концу первого года жизни, но тем не менее не достигало нормальных значений [10]. Установлено, что в дальнейшем такие дети в 2,4 раза чаще имеют признаки минимальных мозговых дисфункций, детский церебральный паралич, двигательные нарушения и когнитивные расстройства [9]. Порядка 32% детей с тяжелой формой задержки роста плода в школьном возрасте имеют проблемы с обучением и даже не могут окончить полный курс общеобразовательной школы [9].

Большинство детей, родившихся с задержкой роста плода, в течение первых двух лет жизни ликвидируют отставание в росте, возвращаясь на свою генетически детерминированную кривую роста. Повышенная скорость увеличения длины и/или массы тела, так называемый «ростовой скачок», (catch-up growth) отмечается у 80–85 % детей, рожденных с задержкой роста плода, преимущественно в первые 6 мес жизни и обычно завершается к 2 годам. Впервые термин «ростовой скачок» (catch-up growth) был предложен J.P.G. Williams, J. Tanner и соавт. (1974) [11]. Однако именно в настоящее время этот феномен активно изучается в аспекте оценки роли соотношений соматотропного гормона и инсулиноподобных факторов роста (IGF-1, IGF-2), пептидов, структурно схожих с инсулином и играющих центральную роль в эмбриогенезе, росте и развитии плода, в формировании отдаленных гормонально-метаболических нарушений, в частности, инсулинорезистентности у детей, родившихся с задержкой роста плода. Установлено, что IGF-2 оказывает влияние на рост эмбриона на ранних сроках, тогда как IGF-1 (или соматомедин C) первично влияет на темпы роста плода на поздних стадиях беременности и в раннем постнатальном периоде.

Недостаточное поступление питательных веществ к плоду при задержке роста плода сопровождается снижением секреции IGF-1, что в свою очередь приводит к замедлению белкового синтеза и роста плода в целом, изменению метаболического/физиологического профиля, т.е. формированию «экономного фенотипа» [12]. Если внутриутробно

это имеет некое компенсаторное значение, то в дальнейшем, постнатально, может ассоциироваться с развитием соответствующих болезней и метаболических расстройств [13], в частности с изменением инсулиновой секреции и чувствительности тканей к инсулину. В более старшем возрасте это ведет к развитию синдрома гипергликемии различной степени: от нарушения толерантности к глюкозе до сахарного диабета 2-го типа [12, 14].

Изменение индекса катаболизма белка, рассчитываемого как отношение содержания в крови α_1 -анти-трипсина к концентрации трансферрина, свидетельствует о катаболической направленности белкового обмена на фоне снижения интенсивности синтеза белка у детей с задержкой роста плода [15]. Опасным метаболическим нарушением минерального обмена является гипокальциемия, которая наблюдается у каждого пятого ребенка и сочетается с повышением содержания паратгормона и снижением концентрации кальцитонина, коррелирующих с тяжестью дефицита питания [16]. Нарушение метаболизма костной ткани клинически проявляется низкими темпами ремоделирования кости [16], изменением соотношения жировой массы и минеральной плотности кости по сравнению с детьми с идентичным гестационным сроком [13].

С начала 1990-х годов новым направлением исследований, получившим впоследствии широкое признание, стала «гипотеза фетального происхождения» болезней взрослого населения [17]. Установлено, что низкая масса тела при рождении и в возрасте одного года ассоциируется с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний у взрослых, атеросклероза, ишемической болезни сердца, гипертонической болезни, инфаркта миокарда, с нарушением толерантности к глюкозе, риском сахарного диабета 2-го типа, метаболического синдрома, гиперхолестеринемии, повышения уровня фактора VII свертывания в крови [14, 18–21].

Исследованиями последних лет показано, что у детей, рожденных с задержкой роста плода, формируются особенности морфологии и функции внутренних органов, предрасполагающие к развитию сердечно-сосудистых заболеваний [10, 22]. В исследованиях A. Seghal в 2013 г. выявлены нарушения сердечной функции и артериальных биофизических свойств у детей, рожденных с задержкой роста плода, по сравнению с новорожденными, соответствующими гестационному сроку. Изменения касались повышения артериального давления, нарушения функции левого желудочка сердца, уменьшения скорости кровотока и увеличения времени изоволюметрического расслабления (73 ± 6.2 и 62.6 ± 3.6 мс соответственно) [23]. Авторы считают это следствием «программирования» в наиболее чувствительном периоде внутриутробного развития, результатом адаптации к состоянию, когда плацентарное снабжение питательными

веществами не соответствует потребностям плода, что оказывает влияние на структуру, физиологию и метаболизм в дальнейшем. Значение при задержке роста плода придается и компенсаторной фетоплацентарной регуляции уровня оксида азота, в частности повышению уровня нитритов и уменьшению уровня асимметричного диметиларгинина при гипоксии плода, что может иметь значение в развитии сердечно-сосудистых заболеваний [20].

Таким образом, возможность диагностики задержки роста плода на раннем сроке беременности имеет важное социальное значение для рождения будущих здоровых поколений и во многом определяет пути профилактики [3, 24].

Существуют различные методы прогнозирования и ранней диагностики задержки роста плода, основанные на раннем выявлении факторов риска [7, 25], а также различных генетических [26, 27], лабораторных и ультразвуковых маркерах [4, 28, 29], что в комплексе обеспечивает получение максимальной информации о состоянии плода. К сожалению, диагностировать задержку роста со 100% вероятностью на сегодняшний день можно только после рождения ребенка на основании комплексных данных, учитывающих длину и массу тела новорожденного, соответствие морфологической зрелости гестационному сроку, т.е. пропорциональность телосложения, признаки гипотрофии и трофических нарушений кожи и слизистых оболочек [7, 30].

Мы провели анализ доступных литературных источников, рассматривающих данный вопрос для выявления наиболее информативных методов прогнозирования и ранней диагностики задержки роста плода.

1. Прогнозирование задержки роста плода на основании клинико-анамнестических данных

Задержка роста плода является многофакторным заболеванием [31]. Авторы выделяют материнские и плодовые факторы риска развития. Анализируя клинико-анамнестические материнские факторы риска, большинство авторов выделяют экстрагенитальные факторы, к которым относятся артериальная гипертензия, перенесенная во время беременности, острая респираторная инфекция [25], наличие хронических заболеваний носоглотки, таких как ринит, фарингит, тонзиллит [7], хронический гломерулонефрит, хронический пиелонефрит, трахеобронхит, пневмония [32], а также факторы, связанные с образом жизни: никотиновая интоксикация [25, 33], алкоголизм, нарко- и токсикомании [34]. Акушерско-гинекологическими факторами считают первую беременность, беременность плодом женского пола, первую беременность плодом женского пола, воспалительные заболевания органов малого таза, шейки матки, привычное невынашивание, двурогую матку, преждевременные роды и мертворождение в анамнезе, диагностированную плацентарную недостаточность, маловодие, преэклампсию, хроническую гипоксию плода [7, 25].

Плодовыми факторами риска развития задержки роста плода являются: анеуплоидии (трисомии 13, 18 и 21), врожденные пороки развития плода и трансплацентарные инфекции (краснуха, цитомегаловирусная инфекция, токсоплазмоз и др.), многоплодие [34].

2. Морфологические исследования плаценты и околоплодных вод в оценке задержки роста плода

Патофизиологические процессы, происходящие на клеточном и молекулярном уровнях при задержке роста плода, изучены неполно. Однако авторы единодушно считают, что в основе плацентарной недостаточности любой этиологии лежат нарушения гемодинамики, микроциркуляции и обменных процессов в системе мать—плацента—плод, которые тесно связаны между собой, а также нарушение проницаемости плацентарного барьера. Последнее может быть обусловлено гипоплазией плаценты, недостаточностью инвазии цитотрофобласта в стенки маточно-плацентарных сосудов, ранней незрелостью ворсин и развитием склероза с редукцией просвета сосудов [35, 36].

Послеродовое исследование плаценты позволяет уточнить этиологию и патогенез развития плацентарной недостаточности. При морфологическом исследовании последа у беременных с диагнозом задержки роста плода в 60% случаев обнаруживается плацентит (в виде базального децидуита, мембранита, интервиллусита), что, как известно, характерно для всех антенатальных инфекций и приводит к развитию фетоплацентарной недостаточности и задержке роста плода [37, 38]. При гистологическом исследовании плаценты выявляются патологические изменения в виде гипоплазии плаценты, хронической плацентарной недостаточности, облитерирующей ангиопатии [38].

Еще одним важным фактором формирования беременности, осложненной задержкой роста плода, является модификация состава и свойств белков плазмы и околоплодных вод, которым принадлежит немаловажное значение в ее формировании [39, 40]. Динамика протеомного спектра околоплодных вод является следствием негативных воздействий в процессе течения патологической беременности, что выражается в модификации экспрессии генов на транскрипционном, трансляционном и посттрансляционном уровнях, а также в изменении секреции и активности разнообразных белков. Все эти процессы определяют возникновение метаболического дисбаланса в организмах матери и плода [41]. Исследования, использующие протеомный анализ околоплодных вод для изучения дисбаланса дифференциально-экспрессирующихся белков при задержке роста плода, весьма малочисленны, и результаты их противоречивы, что ограничивает возможности своевременного прогнозирования данной патологии на основании такого анализа [40].

Тем не менее при задержке роста плода обнаружено отсутствие 6 белков в околоплодных водах во II и III триместрах беременности, а также появление

5 белков, отсутствующих при нормальной беременности, таких как цинк- α_2 -гликопротеин, β -цепь фибриногена, фрагмент белка-1, связывающего инсулиноподобный фактор роста (insulin-like growth factor-binding protein-1), CDC37-подобный белок и NKG2D лиганда. Наиболее информативным является определение методом иммуноферментного анализа цинк- α_2 -гликопротеина, так как его содержание увеличивается практически в 2 раза при беременности с диагнозом задержки роста плода по сравнению с нормально протекающей беременностью. Поэтому данный показатель авторы рекомендуют в качестве информативного маркера задержки роста плода [41].

3. Инструментальные, ультразвуковые и иммунобиохимические методы диагностики задержки роста плода

3.1. Для оценки функционального состояния фетоплацентарной системы применяют кардиотокографию, ультразвуковое исследование и доплерометрию сосудов фетоплацентарного комплекса, определение биофизического профиля плода. Антенатальная ультразвуковая диагностика является эффективным методом исследования в акушерстве [37, 42]. При ультразвуковом исследовании оцениваются сердечная деятельность, двигательная активность, дыхательные движения, мышечный тонус плода, объем околоплодных вод и состояние плаценты. К основным фетометрическим параметрам плода относятся: бипариетальный размер головки плода, окружность живота и длина бедра; к параметрам расширенной фетометрии — окружность головы, отношения между окружностью головы и живота, длиной бедра и окружностью живота [42]. Прогностически неблагоприятными признаками при ультразвуковом исследовании считаются: предлежание плаценты и низкая плацентация, гипер- или гипоплазия плаценты, преждевременное ее созревание, расширение межворсинчатого пространства, инфаркты, множественные кальцинаты, маловодие или многоводие. Исследования И.О. Макарова (2012) показали, что чувствительность выявления маловодия составляет 60–80%, а прогностическая значимость — 79–100%, что говорит об ухудшении прогноза для здоровья плода при задержке роста плода с присоединением маловодия.

Определение биофизического профиля плода [43] представляет собой комплексную оценку данных кардиотокографии и ультразвукового исследования в масштабе реального времени, позволяющую судить о состоянии плода, и широко используется в современном акушерстве. По данным литературы, в США этот метод оценки состояния плода применяется наиболее часто [43]. Допплерометрия сосудов фетоплацентарного комплекса обладает высокой информативностью и, являясь одним из наиболее важных методов исследования при беременности высокого риска, позволяет оценить гемодинамические изменения фетоплацентарного комплекса [44]. Однако

в настоящее время для повышения информативности прогнозирования и ранней диагностики задержки роста плода большинство авторов исследуют взаимосвязь ультразвуковых и биохимических методов исследования, что обусловлено разноречивостью работ, посвященных оценке риска развития осложнений беременности у пациенток с измененными показателями биохимического скрининга. Это подтверждает низкую чувствительность и специфичность любого изолированного показателя для прогноза того или иного осложнения [5].

3.2. В последние годы в России повсеместно внедрена программа пренатального скрининга I триместра с целью выявления групп риска генетической патологии плода [45]. Данное обследование включает ультразвуковое исследование с определением толщины воротникового пространства, пульсационного индекса маточных артерий (ПИ-МА), а также определение содержания ассоциированного с беременностью плацентарного протеина-A плазмы (РАРР-А) и свободной фракции хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) на сроках гестации 11–14 нед. Активно проводятся исследования по использованию данных первого скрининга не только для раннего выявления генетической патологии плода, но и для прогнозирования акушерских осложнений, таких как хроническая плацентарная недостаточность, преждевременные роды, задержка роста плода [1, 29, 46]. Считается, что ПИ-МА, где пульсационный индекс является отношением разницы между максимальной систолической и конечной диастолической скоростью к средней скорости кровотока, отражает степень инвазии трофобласта в спиральные артерии [46, 47].

Н.А. Черепановой и соавт. (2016) проведен комплексный анализ значений РАРР-А, ХГЧ и ПИ-МА в рамках скрининга I триместра, а также определение сывороточного содержания регуляторных аутоантител класса IgG, связывающихся с двуспиральной ДНК, β_2 -гликопротеином, суммарными фосфолипидами, ХГЧ, маркером васкулопатий, коллагеном, РАРР-А и инсулином в I триместре беременности у женщин группы риска по возникновению задержки роста плода. При изучении специфичности и чувствительности двух показателей (снижение уровня РАРР-А и повышение ПИ-МА) чувствительность составила 68%, специфичность — 61%. Однако при совместном рассмотрении трех показателей снижение уровня РАРР-А, повышение ПИ-МА и уровня патологических аутоантител к РАРР-А чувствительность и специфичность значительно возрастали (91 и 88% соответственно). Включение в вышеописанный анализ (ПИ-МА и РАРР-А) значений уровня патологических аутоантител к инсулину и коллагену повышало чувствительность и специфичность метода в несколько меньшей степени (78–81 и 79% соответственно) [46].

3.3. Исследования показали, что в патогенезе задержки роста плода важную роль играют иммуноопосредованные механизмы, связанные с иммунитетом матери [28, 48, 49]. Анализируя показатели врожденного и адаптивного иммунитета беременных, авторы отметили увеличение экспрессии Fas-рецептора на Т-хелперах и цитотоксических Т-лимфоцитах в 1,6 и 6,3 раза соответственно, а также снижение абсолютного содержания клеток CD3+CD4+ и CD3+CD8+, повышение содержания клеток CD3+CD95+ по сравнению с физиологически протекающей беременностью. Как полагают авторы, данные показатели могут служить лабораторным критерием развития задержки роста плода [28].

Особенности функционального состояния В-лимфоцитов при беременности, осложненной задержкой роста плода, практически не изучены [48–50]. Согласно существующим представлениям, основными эффекторными клетками В-звена иммунитета являются плазматические клетки – продуценты иммуноглобулинов, которые в норме обеспечивают антителозависимые механизмы защиты от патогена. Антитела реализуют свою защитную функцию путем прямого воздействия на патогены или с вовлечением дополнительных механизмов и формированием иммунных комплексов. При исследовании количества и функциональной активности периферических В-лимфоцитов у женщин с различной степенью тяжести задержки роста плода установлено повышение уровня плазматических клеток крови и циркулирующих иммунных комплексов в периферической крови беременных женщин, выраженное в большей мере при наиболее тяжелых проявлениях задержки роста плода у детей при рождении. Анализ содержания плазматических клеток в периферической крови в зависимости от тяжести задержки роста плода при рождении показал, что существенное повышение данного показателя имело место только при умеренной или тяжелой степени задержки роста плода [51].

Известно, что функциональная активность различных типов клеток опосредуется цитокинами. Показана роль цитокинов в процессах имплантации бластоцисты в ранние сроки беременности, в регуляции роста трофобласта и ангиогенеза в плаценте, в патогенезе развития преэклампсии. Большинство исследователей считают ведущей причиной возникновения осложнений беременности нарушения в работе иммунной системы, обусловленные изменением уровня и соотношения цитокинов, в том числе снижение концентрации противовоспалительного цитокина интерлейкина-10 (IL-10) [52]. При исследовании внутриклеточной продукции IL-10 моноцитами периферической крови у женщин с задержкой роста плода отмечалось достоверное снижение его уровня по сравнению с показателями у женщин с физиологически протекающей беременностью [53].

3.4. Информативным для диагностики задержки роста плода, по мнению исследователей, является метод определения плацентарных белков, представляющий большую ценность в диагностике нарушений состояний плода. Известно, что такие белки, как плацентарный лактоген и трофобластический β_1 -гликопротеин, синтезируются в плаценте и изменение их уровня является прямым показателем состояния плаценты [54, 55]. Плацентарный лактоген – особый пептидный гормон, производимый только плацентой плода. По аминокислотной последовательности данный белок близок соматотропному гормону передней доли гипофиза и пролактину. Он обладает как соматотропным, так и лактотропным свойством. Известно, что снижение уровня плацентарного лактогена может свидетельствовать о дисфункции и дистрофическом изменении плаценты и быть предиктором задержки роста плода. В литературе имеются данные о том, что снижение концентрации плацентарного лактогена более чем на 50% приводит к антенатальной гибели плода [55].

Трофобластический β_1 -гликопротеин является иммуносупрессорным агентом, воздействующим на зрелые лимфоциты и макрофаги, и, таким образом, защищает плодово-плацентарный комплекс от неблагоприятного влияния клеточных и гуморальных компонентов иммунной системы матери. Предполагается, что, не обладая гормональной и ферментативной активностью, трофобластический β_1 -гликопротеин участвует в утилизации глюкозы и, следовательно, в регуляции роста плода. В литературе имеются данные о связи между низкой концентрацией указанного гликопротеина в сыворотке крови и развитием задержки роста плода [54, 55].

Также для определения белково-синтетической функции плаценты имеет значение изменение уровня плацентарного α_1 -микроглобулина, одного из основных секреторных белков децидуальной части плаценты, идентичного семейству белков, связывающих инсулиноподобные факторы роста. Установлено, что основной функцией плацентарного α_1 -микроглобулина является регуляция митогенной и метаболической активности инсулиноподобных факторов роста [55]. При изучении изменений содержания плацентарных белков Е.В. Казанцевой в 2016 г. было выявлено, что у женщин с диагнозом задержки роста плода уровень плацентарного α_1 -микроглобулина был в 2,4 раза выше, а уровень трофобластического β_1 -гликопротеина и плацентарного лактогена – значимо ниже (в 3 и 24 раза соответственно) по сравнению с показателями у женщин с нормально протекающей беременностью.

Особую роль в генезе развития плацентарной недостаточности и задержки роста плода отводят недостаточной выработке плацентой белка PP-13. Исследования в этом направлении, приводящие к обнаружению внеклеточных агрегатов PP-13 вокруг децидуальной

вены, позволили предположить, что PP-13 выделяется в межклеточное пространство и участвует в создании некой зоны, которая облегчает вторжение трофобласта и преобразование материнской спиральной артерии. Также была установлена корреляционная связь между нарастанием степени тяжести задержки роста плода и снижением экспрессии плацентарного белка PP-13 с минимальными значениями 1,02–2,0 пг/мл при задержке роста плода III степени [56]. При исследовании изменения уровня плацентарного белка PP-13 у беременных с задержкой роста плода Е.И. Кудиновой (2016) были установлены корреляционные связи с изменениями показателей ангиогенных факторов роста и маточно-плацентарного кровотока. Так, в I триместре обнаружены межсистемные положительные корреляции между уровнем плацентарного белка PP-13 и содержанием прогестерона ($r=0,62$), уровнем плацентарного белка PP-13 и продукцией фактора роста плаценты ($r=0,61$), а во II триместре – между уровнем плацентарного белка PP-13 и уровнем эндоглина ($r=0,64$), между показателями кровотока в левой маточной артерии и уровнем фактора, ингибирующего лейкемию ($r=0,61$), между уровнем плацентарного белка PP-13 и концентрацией эстриола ($r=0,62$). У беременных с плацентарной недостаточностью и задержкой роста плода на фоне снижения уровня плацентарного белка PP-13 (на 52 и 67% соответственно), недостаточной продукции сосудисто-эндотелиального фактора (на 87 и 96%) и фактора роста плаценты (на 60 и 70%) регистрировалось снижение интенсивности маточно-плацентарного кровотока в левой и правой маточных артериях в I триместре на 9%, во II триместре – на 58% [56].

3.5. В последнее десятилетие ряд исследований был посвящен изучению изменений в продукции и функционировании факторов роста и их рецепторов. Факторы роста являются биологически активными соединениями, оказывающими влияние на рост и развитие плаценты. Участвуя в процессах формирования плаценты, они способствуют нормальному функционированию маточно-плацентарного комплекса [4, 57, 58]. Задержка роста плода ассоциируется с дисбалансом в выработке и циркуляции ангиогенных факторов роста, таких как фактор роста плаценты (Placental Growth Factor), сосудисто-эндотелиальный фактор роста (Vascular Endothe-

lial Growth Factor, VEGF), а также антиангиогенных факторов роста – растворимого рецептора VEGF-R1 и растворимого эндоглина.

При исследовании фактора роста плаценты у беременных с задержкой роста плода отмечено снижение его продукции на протяжении всего периода гестации с минимальными значениями на 73% ниже нормы при развитии задержки роста плода III степени. Определялась корреляционная связь между снижением уровня инсулиноподобного фактора роста у женщин, беременность которых впоследствии осложнилась задержкой роста плода, и степенью тяжести задержки роста плода. В исследованиях отечественных ученых обнаружена корреляционная связь между повышением уровня сосудисто-эндотелиального фактора роста и степенью тяжести задержки роста плода у беременных. Уже на сроке 16–22 нед гестации его средние значения на 90,46% превышали физиологические, и в III триместре его концентрация достигала своих максимальных значений и превышала физиологические показатели более чем в 10 раз [4].

Эти данные подтверждены результатам и исследований других авторов. Так, по данным Е.В. Роговой и соавт. (2012), уровень фактора роста плаценты снижается практически в 2 раза при многоплодной беременности с плацентарной недостаточностью, что является прогностически значимым для развития задержки роста плода [57]. В исследовании А.Н. Стрижакова и соавт. (2014 г.) отмечалось снижение уровня фактора роста плаценты на 52–72% у беременных с задержкой роста плода в случаях критического состояния плода по сравнению с физиологически протекающей беременностью [58]. В работе Н.Е. Кан (2014) в качестве маркера раннего прогнозирования задержки роста плода рассматривались значения коэффициента отношения инсулиноподобного фактора роста к сосудисто-эндотелиальному фактору роста менее 28,5 [59].

Резюмируя вышеизложенное, очевидно, что для прогнозирования и ранней диагностики задержки роста плода, для выявления детей группы риска возможной впоследствии патологии [60] необходима комплексная оценка инструментальных и иммуно-биохимических данных, поиск наиболее информативных критериев и их сочетаний.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. *Игнатко И.В., Мирющенко М.М.* Прогностические маркеры синдрома задержки роста плода. Журнал научных статей: Здоровье и образование в XXI веке 2016; 18 (1): 1–4. [Ignatko I.V., Miryushhenko M.M. Predictive factors for intrauterine fetal growth restriction. Zhurnal nauchnykh statej: Zdorov'e i obrazovanie 2016; 18(1): 1–4 (in Russ)]
2. *Morsing E., Asard M., Ley D., Sjernqvist K., Marsal K.* Cognitive function after intrauterine growth restriction and very preterm birth. Pediatrics 2011; 127(4): 874–882. DOI: 10.1542/peds.2010-1821
3. *Акушерская агрессия.* Под ред. В.Е. Радзинского. М: Status praesens 2011; 683. [Obstetric aggression. V.E. Radzinskij (ed.). Moscow: Status praesens 2011; 683. (in Russ)]
4. *Тимохина Е.В., Тарабрина Т.В.* Значение ангиогенных факторов роста в диагностике плацентарной недостаточности. Материалы X Всероссийского форума «Мать и дитя». М 2009; 213. [Timokhina E.V., Tarabrina T.V. The importance of angiogenic growth factors in diagnosis of placental insufficiency. Materials of the X All-Russian Forum "Mother and Child". Moscow 2009; 213. (in Russ)]

5. Задержка роста плода: врачебная тактика. Учебное пособие. Под ред. И.О. Макарова, Е.В. Юдиной, Е.И. Боровковой. М: МЕДпресс-информ 2012; 22. [Intrauterine fetal growth restriction: medical tactics. Manual. I.O. Makarov, E.V. Yudina, E.I. Borovkova (eds). Moscow: MEDpress-inform 2012; 22. (in Russ)]
6. Синдром задержки роста плода: патогенез, диагностика, лечение, акушерская тактика. Под ред. А.Н. Стрижакова, И.В. Игнатко, Е.В. Тимохиной, Л.Д. Белоцерковцевой. М: ГЭОТАР-Медиа 2013; 120. [Intrauterine fetal growth restriction: pathogenesis, diagnostic, management, obstetric tactics. A.N. Strizhakov, I.V. Ignatko, E.V. Timokhina, L.D. Belotserkovtseva (eds). Moscow: GEOTAR-media 2013; 120. (in Russ)]
7. Бикметова Е.С., Артымук Н.В., Тришкин А.Г. Факторы риска задержки развития плода. Обзор литературы. Вестник Кузбасского научного центра 2012; 15: 24–25. [Bikmetova E.S., Artymuk N.V., Trishkin A.G. Risk factors for fetal growth retardation. Literature review. Vestnik Kuzbasskogo nauchnogo tsentra 2012; 15: 24–25. (in Russ)]
8. Ross M.G., Smith C.V. Fetal Growth Restriction. Update 2013. Available at: <http://emedicine.medscape.com/article/261226-overview> (accessed: 02.11.14)
9. Bose C., Van Marter L.J., Laughon M., O'Shea T.M., Allred E.N., Karna P., Ehrenkranz R.A., Bogges K., Leviton A. Fetal Growth Restriction and Chronic Lung Disease Among Infants Born Before the 28th Week of Gestation. Pediatrics 2009; 124(3): 450–458. DOI: 10.1542/peds.2008-3249
10. Ожегов А.М., Трубаев Е.А., Петрова И.Н. Мозговая и сердечная гемодинамика у детей первого года жизни, родившихся с задержкой внутриутробного развития. Детская больница 2012; 48(2): 34–36. [Ozhegov A.M., Trubachev E.A., Petrova I.N. Cardio-cerebral hemodynamics in children of the first year of life born with intrauterine growth restriction. Detskaya bol'nitsa 2012; 48(2): 34–36. (in Russ)]
11. Williams J.P.G., Tanner J.M., Hughes P.C.R. Catch-up growth in male rats after growth retardation during the suckling period. Pediatric Research 1974; 8(3): 149–156. DOI: 10.1203/00006450-197403000-00001
12. Langley-Evans S.C. Nutritional programming of disease: unravelling the mechanism. J. Anat 2009; 215(1): 36–51. DOI: 10.1111/j.1469 7580.2008.00977.x
13. Verkauskiene R., Beltrand J., Claris O., Chevenne D., Deghmoun S., Dorgeret S., Alison M., Gaucherand P., Sibony O., Lévy-Marchal C. Impact of fetal growth restriction on body composition and hormonal status at birth in infants of small and appropriate weight for gestational age. Eur. J. Endocrinol 2007; 157(5): 605–612. DOI: 10.1530/EJE-07-0286
14. Исламова К.Ф., Петренко Ю.В., Иванов Д.О., Филиппова С.Н. Изменения в оси «соматотропный гормон (СТГ) – инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF-1)» и инсулиновой чувствительности тканей у детей, родившихся с задержкой роста плода. Вестник современной клинической медицины 2014; 7(6): 32–38. [Islamova K.F., Petrenko Yu.V., Ivanov D.O., Filippova S.N. Changes in “insulin-like growth factor-1-growth hormone” axis and insulin sensitivity in children with intrauterine growth retardation. Vestnik sovremennoj klinicheskoy meditsiny 2014; 7(6): 32–38. (in Russ)]
15. Печкуров Д.В., Володина Н.А., Липатова Е.С. Содержание α_1 -антитрипсина и трансферрина в сыворотке крови детей раннего возраста с гипотрофией. Педиатрия 2011; 90: 43–47. [Pechkurov D.V., Volodina N.A., Lipatova E.S. Serum levels of α_1 -antitrypsin and transferrin in infants with malnutrition. Pediatra 2011; 90: 43–47. (in Russ)]
16. Щеплягина Л.В., Нетребенко О.К. Питание беременной женщины и программирование заболеваний ребенка на разных этапах онтогенеза (теоретические и практические вопросы). Лечение и профилактика 2012; 1(2): 7–15. [Shcheplyagina L.V., Netrebenco O.K. The role of mother's diet in programming child's morbidity in ontogenesis (fundamental and practical aspects). Lechenie i profilaktika 2012; 1(2): 7–15. (in Russ)]
17. Belbasis L., Savvidou M.D., Kanu C., Evangelou E., Tzoulaki I. Birth weight in relation to health and disease in later life: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. BMC Medicine 2016; 14(1): 147. DOI: 10.1186/s12916-016-0692-5
18. Кененбаева С.М., Нарымбаева Д.Т., Тикунова Е.В., Оспанова Ж.Б., Каримханова А.Т. Особенности неонатального периода у доношенных новорожденных с задержкой внутриутробного развития. Вестник КазНМУ 2013; 1: 35–38. [Kenenbaeva S.M., Narymbaeva D.T., Tikunova E.V., Ospanova Zh. B., Karimkhanova A.T. Features of the neonatal period in term infants with intrauterine growth restriction. Vestnik KazNMU 2013; 1: 35–38. (in Russ)]
19. Pereira J.A., Rondo P.H.C., Lemos J.O., de Pacheco S.J.M., Dias R.S.C. The influence of birthweight on arterial blood pressure of children. ClinNutr 2010; 29(3): 337–340. DOI: 10.1016/j.clnu.2010.01.005
20. Pisaneschi S., Boldrini A., Genazzani A.R., Cocceani F., Simoncini T. Feto-placental vascular dysfunction as a prenatal determinant of adult cardiovascular disease. Intern Emerg Med 2013; 1: 41–45. DOI: 10.1007/s11739-013-0925-y
21. Visentin S., Grumolato F., Nardelli G., Di Camillo B., Grisan E., Cosmi E. Early origins of adult disease: low birth weight and vascular remodeling. Atherosclerosis 2014; 237(2): 391–399. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.09.027
22. Борисова Л.Г., Захарова С.Ю., Краева О.А. Особенности функциональных показателей сердца у новорожденных с синдромом задержки роста плода в раннем неонатальном периоде. Рос вестн перинатол и педиатр 2014; 2: 57–60. [Borisova L.G., Zakharova S.Yu., Kraeva O.A. Cardiac functional features in newborns with fetal growth retardation syndrome in the early neonatal period. Ros vestn perinatol i pediatri. 2014; 2: 57–60. (in Russ)]
23. Sehgal A., Doctor T., Menahem S. Cardiac function and arterial biophysical properties in small for gestational age infants: postnatal manifestations of fetal programming. J Pediatr 2013; 163(5): 1296–1300. DOI: 10.1016/j.jpeds.2013.06.03
24. Vijgen S.M., Boers K.E., Opmeer B.C., Bijlenga D., Beke-dam D.J., Bloemenkamp K.W., De Boer K., Bremer H.A., le Cessie S., Delemarre F.M. et al. Economic analysis comparing induction of labour and expectant management for intrauterine growth restriction at term (DIGITAT trial). Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2013; 170(2): 358–363. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2013.07.017
25. Ковалев Е.В., Занько Ю.В., Трубкина Т.Ю. Факторы риска задержки роста плода, связанные с состоянием здоровья и образом жизни беременной женщины. Оригинальные статьи. Мать и Дитя в Кузбассе 2014; 4 (59): 24–28. [Kovalyov E.V., Zan'ko Yu.V., Trubkina T.Yu. Pregnant women's health- and lifestyle-related risk factors of fetal growth retardation. Original'nye stat'i. Mat' i Ditya v Kuzbasse 2014; 4(59): 24–28. (in Russ)]
26. Носкова И.Н., Артымук Н.В., Масенко Я.Л. Медицинские и социальные аспекты неблагоприятных исходов беременности у женщин сельской местности. Медицина в Кузбассе 2008; 1: 65–67. [Noskova I.N., Artymuk N.V., Masenko Ya.L. Medical and social aspects of adverse pregnancy outcomes in rural women. Meditsina v Kuzbasse 2008; 1: 65–67. (in Russ)]
27. Loubière L.S., Vasilopoulou E., Bulmer J.N., Taylor P.M., Stieger B., Verrey F., McCabe C.J., Franklyn J.A., Kilby M.D., Chan S.Y. Expression of thyroid hormone transporters in the human placenta and changes associated with intrauterine growth restriction. Placenta 2010; 31(4): 295–304. DOI: 10.1016/j.placenta.2010.01.013
28. Казанцева Е.В., Долгушина Н.В., Терешков П.П. Экспрессия FAS-рецептора на лимфоцитах и моноцитах

- периферической крови у беременных с задержкой роста плода. Казанский медицинский журнал 2014; 95(4): 511–515. [Kazantseva E.V., Dolgushina N.V., Tereshkov P.P. FAS-receptor expression in peripheral blood lymphocytes and monocytes in pregnant women with fetal growth restriction. Kazanskij meditsinskij zhurnal 2014; 95(4): 511–515. (in Russ)]
29. Dall'Asta A., Brunelli V., Prefumo F., Frusca T., Lees C. Early onset fetal growth restriction. *Maternal Health Neonatol Perinatol* 2017; 3(2): 1–12. DOI: 10.1186/s40748-016-0041-x
 30. O'Neill E., Thorp J. Antepartum Evaluation of the Fetus and Fetal Well Being. *Clin Obstet Gynecol* 2012; 55(3): 722–730. DOI: 10.1097/GRF.0b013e318253b318
 31. Grote N.K., Bridge J.A., Gavin A.R., Melville J.L., Iyengar S., Katon W.J. A Meta-analysis of Depression During Pregnancy and the Risk of Preterm Birth, Low Birth Weight, and Intrauterine Growth Restriction. *Arch. Gen. Psychiatry* 2010; 67(10): 1012–1024. DOI: 10.1001/archgenpsychiatry.2010.111
 32. Harita N., Kariya M., Hayashi T., Sato K.K., Nakamura K., Endo G., Narimoto K. Increment of absolute neutrophil count in the third trimester and increased risk of small-for-gestational-age birth: HIRAKATA Risk Associated with Pregnancy Assessment Research (HIRAPAR). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012; 164(1): 30–34. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2012.05.039
 33. Rode Weight L., Kjrgaard H., Damm P., Ottesen B., Hegaard H. Effect of Smoking Cessation on Gestational and Postpartum Weight Gain and Neonatal Birth. *Obstet Gynecol* 2013; 122(3): 618–625. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3182a10836
 34. Figueras F., Gardosi J. Intrauterine growth restriction: new concepts in antenatal surveillance, diagnosis, and management. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204(4): 288–300. DOI: 10.1016/j.ajog.2010.08.055
 35. Магомедова Ш.М. Современные аспекты этиологии и патогенеза плацентарной недостаточности. *Акушерство и гинекология* 2013; 4(9): 60–64. [Magomedova Sh.M. Modern aspects of etiology and pathogenesis of placental insufficiency. *Akusherstvo i ginekologiya* 2013; 4(9): 60–64. (in Russ)]
 36. Tomas S.Z., Roje D., Prusac I.K., Tadin I., Capkun V. Morphological characteristics of placentas associated with idiopathic intrauterine growth retardation: a clinic pathologic study. *Europ J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010; 152(1): 39–43. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2010.05.006
 37. Воеводин С.М., Шеманаева Т.В., Шеголев А.И. Эхографические предикторы критического состояния у плода. *Акушерство и гинекология* 2016; 6: 62–66. [Voevodin S.M., Shemanaeva T.V., Shhyogolev A.I. Echographic predictors for fetal critical condition. *Akusherstvo i ginekologiya* 2016; 6: 62–66. (in Russ)]
 38. Ульянина Е.В., Ахмадеев Н.Р., Хайруллина Г.Р. Патология плаценты при задержке роста плода — эхографические и морфологические признаки критического состояния. Казанский медицинский журнал 2016; 97(6): 869–872. [Ul'yanina E.V., Akhmadeev N.R., Khajrullina G.R. Placental pathology in case of fetal growth restriction — sonographic and morphological indicators of the critical condition. *Kazanskij meditsinskij zhurnal* 2016; 97(6): 869–872. (in Russ)]
 39. Биохимия амниотической жидкости. Под ред. Т.Н. Погореловой, И.И. Крукиера, В.А. Линде. Саарбрюккен: LAP LAMBERT Academic Publishing 2012; 148. [Biochemistry of amniotic fluid. T.N. Pogorelova, I.I. Krukiyer, V.A. Linde (eds). Saarbrücken: LAP LAMBERT Academic Publishing 2012; 148. (in Russ)]
 40. Cecconi D., Lonardoni F., Favretto D., Cosmi E., Tucci M., Visentin S., Cecchetto G., Fais P., Viel G., Ferrara S.D. Changes in amniotic fluid and umbilical cord serum proteomic profiles of fetuses with intrauterine growth retardation. *Electrophoresis* 2011; 32(24): 3630–3637. DOI: 10.1002/elps.201100256
 41. Гунько В.О., Погорелова Т.Н., Линде В.А. Протеомные исследования околоплодных вод — новый подход к поиску маркеров задержки роста плода. *Журнал фундаментальной медицины и биологии* 2013; 4: 10–17. [Gun'ko V.O., Pogorelova T.N., Linde V.A. Proteomic studies of amniotic fluid — new approach to search of markers of fetal growth retardation. *Zhurnal fundamental'noj meditsiny i biologii* 2013; 4: 10–17. (in Russ)]
 42. March M.I., Warsof S.L., Chauhan S.P. Fetal Biometry: Relevance in Obstetrical Practice. *Clin. Obstet. Gynecol* 2012; 55(1): 281–287. DOI: 10.1097/GRF.0b013e3182446e9b
 43. Oyelese Y., Vintzileos A.M. The uses and limitations of the fetal biophysical profile. *Clin. Perinatol* 2011; 38(1): 47–64. DOI: 10.1016/j.clp.2010.12.008
 44. Alfirevic Z., Stampalija T., Gyte G.M. Fetal and umbilical Doppler ultrasound in high-risk pregnancies. *Cochrane Database Syst. Rev* 2013; 11. DOI: 10.1002/14651858. CD007529.pub3
 45. Приказ Департамента здравоохранения г. Москвы от 14.06.2013 N 600 (ред. от 12.03.2015) «О совершенствовании организации пренатальной (дородовой) диагностики нарушений развития плода/ребенка». Режим доступа: <http://pravo-med.ru/legislation/rz/5298/>. [Moscow Healthcare Department. Guideline N 600 14.06.2013 (Edited on 12.03.2015) «About improving the organization of prenatal diagnosis of fetal/newborn development disorders». <http://pravo-med.ru/legislation/rz/5298/>. (in Russ)]
 46. Черепанова Н.А., Замалева Р.С., Мальцева Л.И., Фризина А.В., Лазарева В.К., Зефирова Т.П., Железова М.Е. Новые возможности прогнозирования задержки развития плода у женщин. *Акушерство и гинекология* 2016; 1(93): 63–67. [Cherepanova N.A., Zamaleeva R.S., Mal'tseva L.I., Frizina A.V., Lazareva V.K., Zefirova T.P., Zhelezova M.E. New forecasting capabilities the fetal growth retardation in women. *Akusherstvo i ginekologiya* 2016; 1(93): 63–67. (in Russ)]
 47. Савельева Г.М., Бугеренко Е.Ю., Панина О.Б. Прогностическая значимость нарушения маточно-плацентарного кровообращения в I триместре беременности у пациенток с отягощенным акушерским анамнезом. *Вестник РАМН* 2013; 7: 4–8. [Savel'eva G.M., Bugerenco E.Yu., Panina O.B. Prognostic Value of Uteroplacental Circulation Impairment in 1st Trimester of Pregnancy in Patients with Complicated Obstetric History. *Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk* 2013; 7: 4–8. (in Russ)]
 48. Фролова М.В., Сотникова Н.Ю. Особенности функциональной активности периферических В-лимфоцитов у женщин при беременности, осложненной задержкой роста плода. *Вестник Ивановской медицинской академии* 2016; 21(4): 15–19. [Frolova M.V., Sotnikova N.Yu. Peculiarities of functional activity of peripheric b-lymphocytes in women in pregnancy complicated by fetus growth inhibition. *Vestnik Ivanovskoj meditsinskoj akademii* 2016; 21(4): 15–19. (in Russ)]
 49. Salam R.A., Das J.K., Bhutta Z.A. Impact of intrauterine growth restriction on long-term health. *J Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2014; 17(3): 249–254. DOI: 10.1097/MCO.0000000000000051
 50. Sharma D., Shastri S., Sharma P. Intrauterine Growth Restriction: Antenatal and Postnatal Aspects. *Clin Med. Insights Pediatr* 2016; 10: 67–83. DOI: 10.4137/CMPed.S40070
 51. Фролова М.В. Характер дифференцировки В-лимфоцитов и особенности инфекционного статуса женщин с задержкой роста плода. *Журнал акушерства и женских болезней* 2016; LXV: 29–30. [Frolova M.V. Parameters of b-lymphocytes differentiation and peculiarities of infectious status in women with intrauterine fetal growth restriction. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznej* 2016; LXV: 29–30. (in Russ)]
 52. Black R.E. Patterns of growth in early childhood and infectious disease and nutritional determinants. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser* 2017; 87: 63–72. DOI: 10.1159/000448938

53. Бойко Е.Л., Сотникова Н.Ю., Милеева П.Л. Характер продукции моноцитами периферической крови интерлейкина-10 при задержке роста плода. Таврический медико-биологический вестник 2017; 20(2): 13–16. [Bojko E.L., Sotnikova N.Yu., Mileeva P.L., Voronin D.N. The character of interleukin-10 production by peripheral monocytes during intrauterine growth retardation. Tavricheskij mediko-biologicheskij vestnik 2017; 20 (2): 13–16. (in Russ)]
54. Казанцева Е.В. Содержание плацентарных белков у беременных с задержкой роста плода в зависимости от экспозиции к антропогенным химическим веществам. Забайкальский медицинский вестник 2016; 4: 89–93. [Kazantseva E.V. The contents of the placental proteins (placental lactogen, pampg-1, tbg, hcg) in pregnant women with growth retardation depending on the exposure to anthropogenic chemicals. Zabajkal'skij meditsinskij vestnik 2016; 4: 89–93. (in Russ)]
55. Couloures K., Vasan R. Prenatal lead poisoning due to maternal exposure results in developmental delay. Pediatr Inter 2011;53(2): 242–244. DOI: 10.1111/j.1442-200X.2010.03236.x
56. Кудинова Е.И., Боташева Т.Л., Орлов А.В., Палиева Н.В., Авруцкая, В.В., Капустин Е.А., Барина В.В. Особенности межсистемной интеграции между гормональным статусом, системой ангиогенных факторов, продукцией плацентарного белка PP-13 и гемодинамическими процессами в маточно-плацентарно-плодовом комплексе при физиологической и осложненной беременности. Современные проблемы науки и образования 2015; 4:400–409. [Kudinova E.I., Botasheva T.L., Orlov A.V., Palieva N.V., Avrutskaya, V.V., Kapustin E.A., Barinova V.V. Features of inter-system integration between hormonal status, system of angiogenic factors, production placental protein PP 13 and hemodynamic processes in utero- placental complex in physiological and complicated pregnancies. Sovremennye problem nauki i obrazovaniya 2015; 4:400–409. (in Russ)]
57. Рогова Е.В., Барин С.В., Долгих Т.И. Значение фактора роста в генезе осложнений при многоплодной беременности. Рос вестн акушера-гинеколога 2012; 6: 7–9. [Rogova E.V., Barinov S.V., Dolgikh T.I. Significance of placental growth factor in the genesis of complications in multiple pregnancy. Ros vestn akushera-ginekologa 2012; 6: 7–9. (in Russ)]
58. Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., Давыдов А.И., Тимохина Е.В., Карданова М.А., Мирющенко М.М. Прогнозирование и ранняя диагностика синдрома задержки развития плода. Вopr гинекол, акуш и перинатол 2014; 13(4): 5–11. [Strizhakov A.N., Ignatko I.V., Davydov A.I., Timokhina E.V., Kardanova M.A., Miryushhenko M.M. The modern approach to the prognosis and early detection of the intrauterine growth retardation. Vopr ginekoli, akush i perinatol 2014; 13 (4): 5–11. (in Russ)]
59. Кан Н.Е., Амирасланов Э.Ю., Тютюнник В.Л., Донников А.Е., Тютюнник Н.В. Прогнозирование задержки роста плода у беременных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. Акушерство и гинекология 2014; 10: 22–6. [Kan N.E., Amiraslanov E.Y., Tyutyunnik V.L., Donnikov A.E., Tyutyunnik N.V. Prediction of fetal growth retardation in pregnant women with undifferentiated connective tissue dysplasia. Akusherstvo i ginekologiya 2014; 10: 22–26. (in Russ)]
60. Дегтярева Е.А., Куфа М.А., Кантемирова. М.Г. Возможности прогнозирования последствий внутриутробной инфекции у новорожденных. Вестник РАЕН 2014; 6: 116–120. [Degtyareva E.A., Kufa M.A., Kantemirova M.G. The possibility to prognosis the effects of prenatal infection in newborns. Vestnik Rossijskoj akademii estestvennykh nauk 2014; 6: 116–120. (in Russ)]

Поступила 21.09.2018

Received on 2018.09.21

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.

Характеристика клинических синдромов у пациентов с первичными дефектами антителообразования

Р.Ф. Хакимова¹, А.В. Лунцов², О.В. Скороходкина¹

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, г. Казань, Россия;

²ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан, г. Казань, Россия

Characteristic of clinical syndromes in patients with primary defects in antibody production

R.F. Khakimova¹, A.V. Luntsov², O.V. Skorokhodkina¹

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

²Republican Clinical Hospital, Kazan, Russia

Первичные иммунодефициты — редкие заболевания, имеющие высокую медико-социальную значимость. Цель: характеристика ведущих клинических синдромов у 35 пациентов в возрасте от 12 до 37 лет с первичным иммунодефицитом, связанным с нарушением антителообразования. Наиболее значимым является инфекционный синдром, который отмечался у всех пациентов, в ряде случаев сочетался с аутоиммунным, атопическим и лимфопролиферативным синдромами, что подчеркивает необходимость информированности врачей различных специальностей о данной патологии.

Ключевые слова: дети, первичный иммунодефицит, инфекционный синдром, общая переменная иммунная недостаточность.

Для цитирования: Хакимова Р.Ф., Лунцов А.В., Скороходкина О.В. Характеристика клинических синдромов у пациентов с первичными дефектами антителообразования. Рос вестн перинатол и педиатр 2018; 63:(6): 46–50. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-46-50

Primary immunodeficiency is a rare disease with a high medico-social significance. **Objective:** to characterize principal clinical syndromes in 35 patients from 12 to 37 years old with primary immunodeficiency associated with an abnormal antibody production. The infectious syndrome is the most significant syndrome, it was revealed in all the patients, in some cases it was combined with autoimmune, atopic and lymphoproliferative syndrome. Thus, there is the need to inform physicians of various specialties about this pathology.

Key words: children, primary immunodeficiency, infectious syndrome, general variable immune deficiency.

For citation: Khakimova R.F., Luntsov A.V., Skorokhodkina O.V. Characteristic of clinical syndromes in patients with primary defects in antibody production. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2018; 63:(6): 46–50 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-46-50

Первичные иммунодефициты — врожденные нарушения системы иммунитета, связанные с генетическими дефектами одного или нескольких компонентов иммунной системы, а именно факторов врожденного иммунитета и/или клеточного, гуморального звеньев иммунного ответа [1–3]. Первичные иммунодефициты манифестируют преимущественно в детском возрасте и, несмотря на то, что встречаются относительно редко (их частота в среднем составляет 1/25 000–1/100 000), совокупность клинических проявлений, частота и тяжесть рецидивов инфекционного синдрома определяют эту проблему как весьма актуальную, в первую очередь для врачей педиатров.

В структуре первичных иммунодефицитов одно из ведущих мест по частоте возникновения и перспективности лечения занимают иммунодефициты

с нарушением антителообразования (общая переменная иммунная недостаточность; агаммаглобулинемия, или болезнь Брутона; селективный дефицит иммуноглобулина А, IgA). Общий переменный иммунодефицит представляет собой иммунодефицитное состояние, которое имеет различные типы наследования и проявляется у лиц любого пола повторными бактериальными инфекциями. Лабораторным критерием диагностики служит выявление снижения сыровоточной концентрации IgG (минимум двукратное) в сочетании со снижением уровня хотя бы еще одного изотипа иммуноглобулинов, как правило, IgA, реже IgM. Частота общей переменной иммунной недостаточности в общей популяции колеблется от 1:50 000 до 1:200 000, при этом возрастные пики манифестации дебюта заболевания отмечаются между 1–5-м и 18–25-м годами [1, 4, 5].

Агаммаглобулинемия (болезнь Брутона) представляет собой иммунодефицит, в основе которого лежит нарушение процессов дифференцировки и созревания В-лимфоцитов. Причиной X-сцепленной формы заболевания является мутация гена *ВТК*, расположенного на X-хромосоме и кодирующего специфическую для В-лимфоцитов протеинкиназу (названную в честь Брутона брутоновской тирозинкиназой — *Btk*). Болезнь Брутона встречается с частотой 1–5:1 000 000 новорожденных [4].

© Коллектив авторов, 2018

Адрес для корреспонденции: Хакимова Резеда Фидайловна — д.м.н., проф. кафедры клинической иммунологии с аллергологией Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0003-0754-9605
Скороходкина Олеся Валерьевна — д.м.н., проф., зав. кафедрой клинической иммунологии с аллергологией Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0001-5793-5753

420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Лунцов Алексей Владимирович — к.м.н., зав. Республиканским центром клинической иммунологии Республиканской клинической больницы Минздрава Республики Татарстан, ORCID: 0000-0003-2552-2107420064
420064 Казань, ул. Оренбургский тракт, д.138

Селективный (избирательный) дефицит IgA выявляется с частотой 1:100–1:700 (одна из наиболее частых форм первичных иммунодефицитов), при этом у 2/3 лиц протекает бессимптомно, а среди часто и длительно болеющих детей встречается в 6–20% случаев. В основе заболевания лежит блок дифференцировки В-лимфоцитов в продуцирующие IgA плазматические клетки.

Известно, что основными синдромами, клинически характеризующими первичные иммунодефициты, являются: инфекционный, атопический, аутоиммунный, лимфопролиферативный. Среди них особое место занимает инфекционный синдром, который в той или иной форме наблюдается у всех больных. Европейским обществом по изучению иммунодефицитов предложены признаки, настораживающие в отношении первичных иммунодефицитов: частые заболевания отитом (не менее 6–8 раз в течение года); несколько подтвержденных серьезных синуситов (4–6 раз в течение года); не менее двух глубоких инфекций (менингит, целлюлит, остеомиелит, сепсис); более двух подтвержденных случаев пневмонии; персистирующая молочница или грибковое поражение кожи в возрасте старше 1 года; потребность в длительной антибиотикотерапии для купирования инфекции (до 2 мес и более), потребность во внутривенном введении антибиотиков для купирования инфекции, отставание грудного ребенка в росте и массе; наличие случаев первичных иммунодефицитов в семье [2, 4]. Таким образом, характеристика инфекционного синдрома, анализ особенностей его клинического течения позволяют врачу заподозрить иммунодефицит, своевременно установить диагноз и назначить адекватную комплексную терапию.

Общепринятым подходом к лечению пациентов, страдающих первичным иммунодефицитом с дефектом антителообразования, является назначение заместительной терапии препаратами человеческого иммуноглобулина. Многочисленные исследования, основанные на принципах доказательной медицины, и клинические наблюдения убедительно показали эффективность этого способа лечения, продемонстрировали возможность достижения хорошего контроля инфекционного синдрома, профилактики развития осложнений инфекционных процессов (сепсис, бронхоэктатическая болезнь).

Заместительная терапия больным с первичным иммунодефицитом назначается незамедлительно после установления диагноза и проводится пожизненно. Важно отметить, что целью заместительной терапии является достижение претрансфузионного уровня IgG в сыворотке крови более 5 г/л. Протокол заместительной терапии предполагает введение препарата в начале лечения в дозе 1–1,5 г/кг (режим насыщения), в последующем поддерживающая доза составляет 0,3–0,5 г/кг 1 раз в 3–4 нед. При перерывах в лечении более 2 мес, а также во время или после тяжелых эпизодов обострения инфекционного

синдрома следует рассмотреть вопрос о возобновлении терапии в режиме насыщения. Современные исследования эффективности заместительной терапии, а также собственные клинические наблюдения продемонстрировали возможность достижения контроля проявлений инфекционного синдрома у ряда пациентов с первичным иммунодефицитом и при более низких значениях претрансфузионного уровня IgG. Тем не менее в настоящее время рекомендуется соблюдение вышепредставленного протокола лечения во всех случаях [5]. В то же время, вследствие широкого внедрения заместительной терапии препаратами внутривенных иммуноглобулинов, приводящей к нивелированию инфекционного синдрома, в дальнейшем около половины пациентов с общей вариабельной иммунной недостаточностью могут иметь симптоматику аутоиммунного генеза, а также злокачественные новообразования, что может являться причиной смерти [6, 7]. Подобные проявления также требуют пристального внимания врача и назначения своевременной адекватной терапии.

Цель настоящей работы: охарактеризовать ведущие клинические синдромы у больных с первичным иммунодефицитом, связанным с нарушением антителообразования.

Характеристика больных и методы исследования

Под наблюдением в Республиканском центре клинической иммунологии Республиканской клинической больницы с 2008 г. находились 35 пациентов в возрасте от 12 до 37 лет с первичным иммунодефицитом, в основе которого лежит тот или иной дефект антителообразования. Среди них 25 пациентов с диагнозом общей вариабельной иммунной недостаточности, у 1 диагностирована X-сцепленная агаммаглобулинемия (болезнь Брутона), у 9 – селективный дефицит IgA.

Общеклиническое обследование пациентов включало: детальный сбор анамнеза, физикальное обследование, лабораторные методы исследования (общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы, биохимический анализ крови и др.). Инструментальные методы исследования применялись в соответствии с нозологической формой заболевания, по поводу которого больной находился в стационаре (рентгенография органов грудной клетки при наличии пневмонии и т.д.). Наряду с этим проведено исследование иммунного статуса с использованием тестов первого уровня: подсчет относительного и абсолютного количества CD3+, CD19+, CD16+CD56+ лимфоцитов, основных субпопуляций Т-лимфоцитов (CD4+ и CD8+ клеток), определение уровня иммуноглобулинов классов А, М, G в сыворотке крови методом радиальной иммунодиффузии в геле по Манчини, определение гемолитической активности системы комплемента и показателей фагоцитоза с подсчетом фагоцитарного индекса и фагоцитарного числа.

Результаты и обсуждение

Анализ клинико-анамнестических данных показал, что инфекционный синдром является ведущим в клинической картине заболевания у всех пациентов. При этом инфекционные проявления со стороны респираторной системы у всех больных отмечались как в дебюте, так и в последующем. Следует подчеркнуть, что у подавляющего большинства пациентов — у 26 (74,3%) в клинической картине наблюдались тяжелые инфекционные проявления в виде рецидивирующих ежегодно пневмоний, а эпизоды острых респираторных инфекций в виде рецидивирующего бронхита, синусита у всех обследованных отмечались с частотой более 4 раз в год. Соответственно характерной особенностью течения заболевания была частая потребность в применении антибактериальных препаратов. В свою очередь результатом повторных воспалительных процессов легочной ткани является формирование деформации бронхиального дерева и развитие бронхоэктатической болезни, которая была выявлена у 5 (19,2%) пациентов. Наличие бронхоэктатической болезни повышает тяжесть клинических проявлений и ассоциируется с непрерывным рецидивированием инфекционного процесса, развитием пневмосклероза, снижением функциональных способностей легких и в настоящее время рассматривается как маркер поздней диагностики первичного иммунодефицита.

Инфекционный синдром с поражением кожи и подкожной клетчатки в виде рецидивирующего фурункулеза, пиодермии наблюдался у 7 пациентов, у 4 из них отмечались осложнения в виде флегмон, лимфаденита. Кроме того, в анамнезе заболевания у 2 пациентов были эпизоды септических состояний, у 1 — развитие гнойного артрита, 1 пациент перенес гнойный менингоэнцефалит.

Таким образом, как показал анализ клинических проявлений инфекционного синдрома, у подавляющего большинства пациентов наблюдался как минимум один или более эпизод серьезных глубоких инфекций или осложненное течение респираторных инфекционных процессов.

Несомненно, инфекционный синдром в клинической картине первичного иммунодефицита является ведущим симптомом, определяющим тяжесть заболевания, и служит основным критерием постановки диагноза. С другой стороны, у пациентов отмечались неинфекционные проявления в виде аутоиммунного и лимфопролиферативного синдромов. Так, 5 (19,2%) больных страдали хроническим артритом. Тяжесть суставного синдрома превалировала над инфекционным у 2 больных, которым по этому поводу дополнительно назначалась иммуносупрессивная терапия сульфасалазином. Наблюдались другие клинические признаки аутоиммунного синдрома, такие как полирадикулонейропатия (1 случай), цитопения (3 случая), склеродермия (1 случай). У 2 больных с дебю-

том общей вариабельной иммунной недостаточности имела место алопеция, которая в настоящее время рассматривается как признак аутоиммунного синдрома. Следует отметить, что синдром лимфоидной пролиферации, описанный в клинике общей вариабельной иммунной недостаточности, наряду с инфекционным синдромом в ряде случаев может быть ведущим и определять тяжесть заболевания. Неинфекционные поражения легких, манифестирующие интерстициальным легочным процессом и дыхательной недостаточностью, наблюдались у 2 больных, а клинические проявления поражения кишечника с синдромом мальабсорбции — у 3. У 2 пациентов с селективной недостаточностью IgA atopический синдром характеризовался наличием atopического дерматита, atopической бронхиальной астмы. Таким образом, у 16 (45,7%) пациентов наряду с инфекционным синдромом в клинической картине первичного иммунодефицита присутствовали неинфекционные проявления.

Клинические признаки инфекционного синдрома явились основанием для проведения исследования иммунного статуса. Анализ полученных результатов показал, что у 26 пациентов наблюдалось снижение уровня иммуноглобулинов классов А, М, G в сыворотке крови до следовых значений, при этом в 3 случаях дополнительно было отмечено снижение относительного (менее 2%) и абсолютного количества В-лимфоцитов. У 9 больных выявлен дефицит IgA в сыворотке крови при нормальном содержании других классов иммуноглобулинов и нормальном абсолютном количестве В-лимфоцитов в периферической крови. Кроме того, у 8 пациентов наблюдалась некоторая депрессия фагоцитарного звена иммунной системы.

Таким образом, совокупность клинико-лабораторных данных позволила установить диагноз первичного иммунодефицита у 35 пациентов: общая вариабельная иммунная недостаточность диагностирована у 25, агаммаглобулинемия (болезнь Брутона) — у 1, селективный дефицит IgA — у 9 больных. Следует отметить, что период с момента развития инфекционного синдрома до установления диагноза варьировал от 1 года до 30 лет в одном случае.

В качестве примера, демонстрирующего особенности клинических проявлений инфекционного синдрома при первичном иммунодефиците и возможности терапии, приводим описание следующего клинического случая.

Пациент Ш., 1981 г. рождения, находится под наблюдением в Республиканском центре клинической иммунологии с 1993 г. Впервые консультирован аллергологом-иммунологом в возрасте 12 лет после перенесенного менингоэнцефалита. Согласно анамнезу дебют инфекционного синдрома наблюдался в возрасте 8 мес в виде ОРВИ, осложненного сепсисом, что явилось основанием для включения в комплексную терапию наряду с антибактериальными

препаратами, заместительной терапии (нативная плазма, иммуноглобулин человека нормальный, антистафилококковый иммуноглобулин). В 2 года 7 мес впервые перенес катаральный отит, в 2 года 9 мес — двусторонний гнойный отит, который осложнился сепсисом. В последующем двусторонний гнойный отит рецидивировал практически ежемесячно, с присоединением в возрасте 5 лет двустороннего гнойного гайморита и фронтита. В возрасте 9 лет по жизненным показаниям проведена радикальная операция правого уха. Рецидивы заболеваний ЛОР-органов характеризовались необычным течением, необходимостью проведения неоднократных курсов антибактериальной, в ряде случаев — противогрибковой терапии.

В связи с тяжестью течения каждый эпизод инфекционного синдрома требовал подключения заместительной терапии: ребенок получал препараты свежемороженой плазмы и иммуноглобулиновые препараты с частотой до 1–2 раз в месяц. Несмотря на это, мальчик дважды (в возрасте 9 и 12 лет) перенес отогенный менингоэнцефалит, который привел к формированию атрофических изменений в теменно-затылочной области правого полушария и ишемических очагов в стволе мозга, что привело к левостороннему гемипарезу, глазодвигательным нарушениям. Параллельно рецидивам заболеваний ЛОР-органов, впервые в возрасте 6 лет ребенок перенес правостороннюю очагово-сливную, пневмонию, в дальнейшем повторные пневмонии — в возрасте 7 лет (дважды), 8 лет (однократно), 10 лет (трехкратно), 12 лет (однократно). После 10-летнего перерыва (в 22 и 24 года) на фоне нарушения кратности проведения заместительной терапии наблюдались повторные эпизоды пневмонии правосторонней средненижнедолевой с исходом в фиброателектаз средней доли легкого. Наряду с этим с 14 лет отмечались эпизоды рецидивирующего фурункулеза.

Таким образом, с 8-месячного возраста у пациента четко прослеживался рецидивирующий инфекционный синдром, характеризовавшийся наличием повторных глубоких инфекций различной локализации и отсутствием эффекта от адекватной терапии. Учитывая особенности клинико-anamnestических данных, принято решение для проведения иммунологического исследования с целью исключения первичного иммунодефицита. Выявлено резкое снижение уровня сывороточных иммуноглобулинов всех классов (IgA — не определялся, IgM — 0,17 г/л, IgG — 1,95 г/л)

при снижении содержания CD19+ лимфоцитов в периферической крови (1%, $0,07 \cdot 10^9$ /л). Клиническое наблюдение ребенка и динамический мониторинг уровня сывороточных иммуноглобулинов явились основанием для установления клинического диагноза: первичный иммунодефицит; агаммаглобулинемия (болезнь Брутона). При этом четко прослеживалась связь уровня сывороточных иммуноглобулинов и выраженности инфекционного синдрома при нарушении кратности проведения заместительной терапии. Необходимо отметить, что диагноз был установлен в возрасте 12 лет, что подтверждает отсутствие настороженности врачей различных специальностей (педиатры, оториноларингологи, инфекционисты, пульмонологи) в отношении первичных иммунодефицитов.

Наблюдение пациента в динамике показало, что адекватная заместительная терапия позволяет эффективно контролировать инфекционный синдром и достичь хорошего качества жизни. В течение последних трех лет у него не отмечалось тяжелых инфекционных проявлений, которые требовали бы подключения длительной антибактериальной терапии. Кроме того, после выявления вирусного гепатита С в 2017 г. проведена противовирусная терапия, которую пациент перенес хорошо, без побочных реакций. На фоне противовирусной терапии не наблюдалось ухудшения течения инфекционного синдрома.

Заключение

Обобщая приведенные данные, можно сделать следующий вывод: при первичных иммунодефицитах клиническими признаками инфекционного синдрома в подавляющем большинстве случаев являются заболевания бронхолегочной системы, а также патология ЛОР-органов. Тяжесть и упорность инфекционного синдрома, склонность к осложнениям, сочетание в ряде случаев с аутоиммунными, атопическими заболеваниями и синдромом лимфоидной пролиферации, резистентность к проводимой стандартной терапии должны фокусировать внимание врача на возможности наличия у пациента иммунодефицита. Установление диагноза, назначение заместительной терапии внутривенными иммуноглобулинами в соответствии с рекомендациями обеспечивает профилактику манифестации в первую очередь инфекционного синдрома и, как следствие, улучшение качества жизни пациентов с первичным иммунодефицитом.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Хаитов Р.М., Ильина Н.И. Аллергология и иммунология. Национальное руководство. М: ГЭОТАР-Медиа 2009; 656. [Haitov R.M., Ilyina N.I. Allergology and Immunology. National Recommendations. Moscow: GEOTAR-Media 2009; 656 (in Russ)]
2. www. European Society for Immunodeficiencies esid.org/ Ссылка активна на 07.09.2018.
3. Колхир П.В. Доказательная иммунология-аллергология. Практическая медицина 2010; 528. [Kolhir P.V. Evidence-based Immunology-Allergology. Prakticheskaya meditsina 2010; 528. (in Russ)]
4. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Мешкова Р.Я. Клиническая иммунология и аллергология с основами общей иммунологии. М: ГЭОТАР-Медиа 2011; 640. [Kovalchuk L.V.,

- Gankovskaya L.V., Meshkova R.Y. Clinical Immunology and Allergology with the Basics of General Immunology. Moscow: GEOTAR-Media 2011; 640. (in Russ)]
5. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению больных первичными иммунодефицитами с нарушением гуморального звена. Москва 2014; 35. [Federal clinical guidelines for diagnosis and treatment of patients with humoral primary immunodeficiency. Moscow 2014; 35. (in Russ)]
 6. Orange J.S., Grossman W.J., Navickis R.J., Wilkes M.M. Impact of trough IgG on pneumonia incidence in primary immunodeficiency: a meta-analysis of clinical studies. Clin Immunol 2010; 137(1): 21–30. DOI: 10.1016/j.clim.2010.06.012
 7. Resnick E.S., Moshier E.L., Godbold J.H., Cunningham-Rundles C. Morbidity and mortality in common variable immune deficiency over 4 decades. Blood 2012; 119(7): 1650–1657. DOI: 10.1182/blood-2011-09-377945

Поступила 11.09.2018

Received on 2018.09.11

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.

Варианты патологических изменений полости носа и носоглотки у недоношенных детей в первом полугодии жизни по данным современной эндоскопии

Р.В. Котов¹, И.В. Рахманова¹, В.Н. Шеламова¹, А.Г. Матроскин¹, С.Л. Морозов², О.И. Милева³

¹ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава РФ, г. Москва, Россия;

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

³Филиал 2 ГБУЗ «Городская клиническая больница № 24» Департамента здравоохранения г. Москвы, г. Москва, Россия

Modern endoscopy: variants of pathological changes in the nasal cavity and nasopharynx in premature infants during the first six months of life

R.V. Kotov¹, I.V. Rakhmanova¹, V.N. Shelamova¹, A.G. Matroskin¹, S.L. Morozov², O.I. Mileva³

¹Pirogov Russian National Research Medical Institute, Moscow, Russia;

²Veltitshev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical Institute, Moscow, Russia;

³Branch 2 of the City Clinical Hospital No. 24, Moscow, Russia

Реанимационные пособия с применением инспираторной поддержки в течение длительного времени приводят к изменениям со стороны полости носа и носоглотки у недоношенных детей, что в дальнейшем может привести к длительным стойким нарушениям носового дыхания. Цель работы: выявление возможных патологических изменений в полости носа и носоглотки у недоношенных детей различного гестационного возраста в первом полугодии жизни.

Проведено поперечное исследование 178 недоношенных детей в возрасте 3 мес жизни (гестационный возраст от 25 до 36 нед). Обследование включало осмотр ЛОР-органов и эндоскопическое исследование полости носа и носоглотки. Результаты: выявлен высокий процент искривления перегородки носа (84,9%), тубарного рефлюкса слизи (44,6%) и их комбинации у недоношенных детей. По нашему мнению, это связано как с особенностью строения перегородки носа у новорожденных, так и с длительным механическим воздействием назогастрального зонда и/или назотрахеальной интубационной трубки.

Заключение: частота встречаемости и характер патологических процессов в полости носа и носоглотки зависят от гестационного возраста детей, в связи с чем всем недоношенным детям, кроме осмотра ЛОР-врача, необходимо проводить диагностическую эндоскопию полости носа и носоглотки в течение первого полугодия жизни.

Ключевые слова: дети, недоношенные, патология полости носа и носоглотки, диагностическая эндоскопия.

Для цитирования: Котов Р.В., Рахманова И.В., Матроскин А.Г., Шеламова В.Н., Морозов С.Л., Милева О.И. Варианты патологических изменений полости носа и носоглотки у недоношенных детей в первом полугодии жизни по данным современной эндоскопии. Рос вестн перинатол и педиатр 2018; 63:(6): 51–54. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-51-54

The resuscitation aids using inspiratory support for a long time lead to changes of the nasal cavity and nasopharynx in premature infants, which can later lead to long-term persistent violations of nasal breathing. Objective: to identify possible pathological changes in the nasal cavity and nasopharynx in premature infants of different gestational age in the first six months of life.

The authors carried out a cross-sectional study of 178 premature infants of 3 months old (gestational age from 25 to 36 weeks). There were examined upper respiratory tract, the nasal cavity and nasopharynx by endoscopic method. Results: a high percentage of curvature of the nasal septum (84.9%), tubular mucus reflux (44.6%) and their combinations in premature infants. In our opinion, these defects are connected both with the peculiarity of the structure of the nasal septum in newborns, and long-term mechanical impact of the nasogastric tube and / or nasotracheal intubation tube.

Conclusion: the frequency and nature of pathological processes in the nasal cavity and nasopharynx depend on the gestational age of children, and therefore all premature infants, in addition to examination by ENT doctor, need to undergo diagnostic endoscopy of the nasal cavity and nasopharynx during the first six months of life.

Key words: children, premature, pathology of the nasal cavity and nasopharynx, diagnostic endoscopy.

For citation: Kotov R.V., Rakhmanova I.V., Matroskin A.G., Shelamova V.N., Morozov S.L., Mileva O.I. Modern endoscopy: variants of pathological changes in the nasal cavity and nasopharynx in premature infants during the first six months of life. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2018; 63:(6): 51–54 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-51-54

© Коллектив авторов, 2018

Адрес для корреспонденции: Котов Роман Владимирович — к.м.н., вед. научн. сотр. НИЛ клинической и экспериментальной детской оториноларингологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000-0003-0564-1635
Рахманова Ирина Викторовна — д.м.н., проф. кафедры оториноларингологии педиатрического факультета, зав. НИЛ клинической и экспериментальной детской оториноларингологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000-0003-3002-7660

Матроскин Александр Геннадьевич — к.м.н., научн. сотр. лаборатории НИЛ клинической и экспериментальной детской оториноларингологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000-0003-3692-7660

Шеламова Валентина Николаевна — врач-оториноларинголог, аспирант кафедры оториноларингологии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000-0002-1101-3478
117997 Москва, ул. Островитянова, д.1

Морозов Сергей Леонидович — к.м.н., ст. научн. сотр. Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева РНИМУ им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000-0002-0942-0103

Милева Ольга Ивановна — зав. отделением реанимации №1 Городской клинической больницы № 24 (филиал 2), ORCID: 0000-0003-0489-5609
127287 Москва, 4-й Вятский пер., д. 39

В настоящее время от 4 до 16% всех родов происходит преждевременно [1]. Проблема преждевременных родов остается в центре внимания не только акушеров, но и других специалистов в связи с высокой перинатальной заболеваемостью и смертностью недоношенных новорожденных и акушерскими осложнениями.

Исход преждевременных родов для новорожденного зависит от многих факторов: срока гестации, тяжести и характера осложнений течения беременности, вида предлежания плода, степени тяжести хронической гипоксии плода, а также характера осложнений в течении родов [2]. Смертность детей резко снижается, начиная со срока 26 нед гестации и при массе тела более 750 г, тогда как при меньших показателях массы летальность достигает 80%. В случае экстремальной недоношенности использование реанимации и интенсивной терапии оправдано при 26-недельной беременности, возможно при 24–25 нед и не имеет успеха при сроке гестации 23 нед и менее [3].

Ребенок, рожденный раньше срока физиологических родов, имеет множество проблем. Важной проблемой служит развитие дыхательных нарушений, требующее практически с первых минут жизни проведения продолжительной искусственной вентиляции легких (ИВЛ) в режиме постоянного положительного давления (Constant Positive Airway Pressure, CPAP), а также незрелость отделов головного мозга, что часто приводит к бульбарным расстройствам с нарушением акта глотания и, как следствие, к длительному зондовому питанию [4]. О ятрогенных травматических изменениях вследствие длительного использования канюли CPAP имеется достаточно информации [5–7]. Однако практически отсутствуют сведения о патологии полости носа и носоглотки после продолжительной ИВЛ с назотрахеальной интубацией, а также после пролонгированного назогастрального кормления у недоношенных детей.

Указанные факты побудили нас провести научное исследование с целью определения характера и вида ятрогенных патологических изменений в полости носа и носоглотки, возникших вследствие длительного применения назотрахеальной интубации и зондового кормления недоношенных детей.

Характеристика детей и методы исследования

В период с января 2014 г. по июнь 2016 г. на базе Морозовской больницы проведено кросс-секционное исследование состояния полости носа и носоглотки у 223 детей в возрасте 3 мес жизни. Гестационный возраст детей составил от 25 до 40 нед, масса тела на момент рождения варьировала от 570 до 3500 г. Все дети рандомизированы относительно сроков гестации на две группы: основную (178 недоношенных детей) и контрольную (45 доношенных детей).

Критериями включения детей в основную группу явились: рождение ребенка раньше срока физиоло-

гических родов (до 37-й недели), получение вспомогательной респираторной поддержки методом ИВЛ с назотрахеальной интубацией сроком от 5 дней до 1 мес, нахождение ребенка на назогастральном кормлении более 1 нед, а также отсутствие аномалий развития лицевого скелета (расщелина твердого и/или мягкого неба, верхней губы и др.). Критерии включения в группу контроля: рождение в срок гестации 37 – 40 нед, отсутствие пребывания в отделении реанимации (отсутствие проведения ИВЛ, CPAP-терапии, установки назогастрального зонда), отсутствие врожденных аномалий лицевого скелета.

Основной жалобой всех родителей детей основной и контрольной групп на момент обращения было одно- или двустороннее нарушение носового дыхания в течение более 10 дней, наличие ринита. После получения добровольного информированного согласия родителей/законных представителей всем детям в условиях стационара проводили обследование, включавшее осмотр ЛОР-органов, а также исследование полости носа и носоглотки фиброэндоскопом фирмы Karl Storz (с углом обзора 0°, диаметром 2,5 мм).

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась путем применения пакета статистической программы Epi info. Для выяснения значимости различий качественных и ранговых признаков использовали критерий χ^2 с поправкой на Yates. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

У детей основной группы при эндоскопии полости носа и носоглотки патологические изменения были выявлены в 93% случаев (у 166 детей), а в группе контроля – в 69% (у 31 ребенка). Проведенный анализ полученных данных показал, что спектр выявленной патологии был одинаковым в двух группах, т.е. не зависел от гестационного возраста детей, однако имелись различия в частоте встречаемости той или иной патологии (см. таблицу).

Нами установлен большой процент встречаемости искривления перегородки носа как у доношенных детей (51,6 %), так и у недоношенных (84,9%), что у детей основной группы, на наш взгляд, связано с использованием назотрахеальной интубации как одного из методов респираторной поддержки, а также назогастрального зонда (рис. 1). Кроме того, выявлено ятрогенное изменение полости носа, встречавшееся только у недоношенных и ранее не описанное – «тунелеобразное искривление» перегородки носа. Оно заключается в формировании изогнутого канала по ходу назогастрального зонда/назотрахеальной трубки на протяжении всего общего носового хода, образованного гребнями перегородки носа и нижней носовой раковины. При этом сохранялась узость общего носового хода на всем его протяжении (рис. 2).

Тубарный рефлюкс слизи присутствовал в основном у недоношенных детей, и чем ниже был

срок гестации, тем процент рефлюкса был достоверно выше. Синехии слизистой полости носа также встречались в группе недоношенных. При этом процент случаев их выявления был достоверно самым высоким у детей, рожденных в срок до 28 нед гестации ($\chi^2=3,9$; $p=0,04$), далее он уменьшался, а у доношенных был равен нулю.

Частота гипертрофии аденоидов и трубных миндалин у недоношенных и доношенных детей достоверно не различалась ($\chi^2=0,24-0,1$; $p=0,6-0,1$).

Анализ встречаемости различных видов травматических изменений носа и носоглотки (см. таблицу) показал высокий процент случаев изолированного ($\chi^2=4,8$; $p=0,02$), поражения полости носа (55,0%)

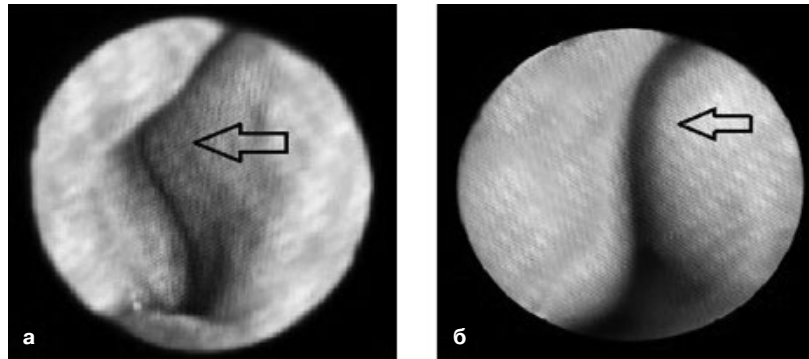


Рис. 1. Искривление перегородки носа у недоношенных детей 32 нед (а) и 34 нед (б) гестации
Fig. 1. Deviated nasal septum in a premature babies with 32 weeks of gestation (a) and 34 weeks of gestation (b)

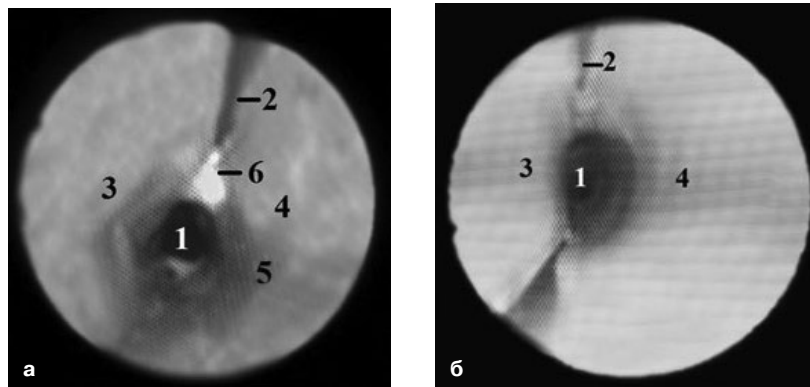


Рис. 2. «Тунелеобразное» искривление перегородки носа.
а — у ребенка 3 мес жизни, рожденного в срок 29 нед гестации; б — у ребенка 2 мес жизни, рожденного в срок 32 нед гестации
1 — канал по ходу назогастрального зонда; 2 — сужение общего носового хода; 3 — нижняя носовая раковина справа; 4 — перегородка носа; 5 — травма слизистой оболочки перегородки носа; 6 — слизистое отделяемое в полости носа

Fig. 2. «Tunnel-visible» curvature of nose septum.
а — the child of 3 months born in time 29 weeks; б — the child of 4 months born in time 26 weeks
1 — channel on the course of the nazogastralny probe; 2 — narrowing of the general nasal course; 3 — lower nasal concha on the right; 4 — nose septum; 5 — trauma of a mucosa of a septum of a nose; 6 — mucous discharge in a nasal cavity

Таблица. Патология полости носа и носоглотки, выявленная у детей различного гестационного возраста при эндоскопическом исследовании, абс (%)

Table. Pathology of the nasal cavity and nasopharynx, revealed in children of different gestational age with endoscopy

Патология	Гестационный возраст				Всего
	до 28 нед $n=68$	29–32 нед $n=58$	33–36 нед $n=40$	37–40 нед $n=31$	
Искривление перегородки носа	60 (88,2)	50 (86,2)	31 (77,5)	16 (51,6)	157,0
Синехии слизистой полости носа	8 (11,8)	5 (5,8)	2 (5,0)	0 (0)	15,0
Подвывих четырехугольного хряща	4 (5,9)	2 (3,4)	2 (0)	0 (0)	8,0
Гипертрофия трубных миндалин	8 (11,8)	8 (13,7)	2 (5,0)	4 (9,7)	22,0
Гипертрофия аденоидов	9 (13,2)	6 (10,3)	4 (10,0)	3 (3,2)	22,0
Тубарный рефлюкс слизи	36 (53,0)	26 (44,8)	12 (30,0)	4 (12,9)	78,0

или носоглотки (52,8%). Сочетанные изменения за счет двух различных повреждений встречались достоверно реже, чем изолированные, но чаще, чем одновременное повреждение трех и более различных анатомических образований носа и носоглотки ($\chi^2=5,4$; $p=0,02$).

Анализ рисков возникновения травм носа и носоглотки выявил протективный (закономерный) характер изолированного поражения (OR = 0,3; RD = -22,90) и больший риск возникновения сочетанной патологии (OR = 3,4; RD = 23,69) у недоношенных детей со сроком гестации до 30 нед.

Обсуждение и заключение

Высокий процент искривления перегородки носа у недоношенных детей связан, по нашему мнению, как с особенностью строения перегородки носа у новорожденных (отсутствие перпендикулярной пластинки решетчатой кости, наличие подсошниковой и межжелудочной костей и множества зон роста), так и с длительным механическим воздействием назо-

гастрального зонда и/или назотрахеальной трубки. Этот же факт может стать причиной тубарного рефлюкса слизи области носоглотки.

Учитывая, что причиной любых патологических изменений со стороны среднего уха у детей является дисфункция слуховой трубы, обусловленная патологическими изменениями полости носа и носоглотки [8–10], настоящая работа в практическом плане очень важна, так как полученные в ней данные могут иметь важное значение при разработке профилактических мер, направленных на предупреждение хронических патологий, касающихся не только носа, носоглотки, но и среднего уха у недоношенных детей.

Таким образом, недоношенным детям (особенно до 32 нед гестации включительно), находящимся длительное время на ИВЛ с назотрахеальной интубацией и назогастральным зондовым питанием, требуется динамическое наблюдение за состоянием полости носа, носоглотки уже с первых дней жизни с применением эндоскопического обследования.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. Невынашивание беременности. Руководство для практикующих врачей. М: МИА 2010; 536. [Sidel'nikova V.M., Suhikh G.T. Unintention of pregnancy. Guide for practicing physicians. Moscow: MIA 2010; 536. (in Russ)]
2. Малдыбаева Э.К., Долгая Г.В., Турдиева А.С., Сарымсакова Т.А. Ретроспективный анализ перинатальных исходов у женщин с преждевременными родами. Вестник Кыргызско-Российского славянского университета 2015; 15(4): 67–69. [Maldybaeva Je.K., Dolgaja G.V., Turdieva A.S., Sarymsakova T.A. A retrospective analysis of perinatal outcomes in women with preterm labor. Vestnik Kyrgyzsko-Rossiiskogo slavyanskogo universiteta 2015; 15(4): 67–69. (in Russ)]
3. Черных Н.М. Функциональная диагностика степени нарушения носового дыхания. Рос оториноларингол 2011; 1(50): 146–147. [Chernyh N.M. Functional diagnosis of the degree of nasal breathing disorder. Ros otorinolaringol 2011; 1(50): 146–147. (in Russ)]
4. Mavalankar D.V., Gray R.H., Trivedi C.R. Risk factors for preterm and term low birth weight in Ahmedabad, India. J Epidemiol 1992; 29: 263–272.
5. Раш В.В., Володин Н.Н., Богомилский М.Р., Рахманова И.В., Котов Р.В., Воронцова Ю.Н. и др. Профилактика ятрогенных повреждений биназальными канюлями мягких тканей носа на фоне поддержки СРАР. Вopr гинекол, акуш 2011; 3: 38–43. [Rash V.V., Volodin N.N., Bogomil'skij M.R., Rakhmanova I.V., Kotov R.V., Vorontsova Yu.N et al. Prophylaxis of iatrogenic lesions with binaural cannulas of soft tissues of the nose against the background of CPAP support. Vopr ginekolog, akush 2011; 3: 38–43. (in Russ)]
6. Shanmugananda K., Rawal J. Nasal trauma due to nasal continuous positive airway pressure in newborn. Arch Fetal Neonatal Ed 2007; 92(1): F18. DOI: 10.1136/adc.2006.095034
7. Богомилский М.Р., Рахманова И.В., Матроскин А.Г., Морозов С.Л., Шабельникова Е.И. Профилактика инвадизации недоношенных детей в оториноларингологии. Рос вестн перинатол и педиатр 2016; 61(5): 30–33. DOI: 10.21508/1027–4065–2016–61–5–30–33 [Bogomil'skij M.R., Rahmanova I.V., Matroskin A.G., Morozov S.L., Shabelnikova E.I. Prevention of disability of premature babies in otorhinolaryngology. Ros vestn perinatol i pediatri (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2016; 61(5): 30–33. (in Russ)]
8. Рахманова И.В., Зинкер Г.М., Матроскин А.Г., Котов Р.В., Донин И.М. Патология среднего уха у недоношенных детей различного гестационного возраста. Вестник РГМУ 2015; 1: 21–25. (Rahmanova I.V., Zinker G.M., Matroskin A.G., Kotov R.V., Donin I.M. The pathology of the middle ear in preterm infants of different gestational age. Vestnik RGMU 2015; 1: 21–25. (in Russ.))
9. Бобошко М.Э., Савенко И. Экссудативный отит у недоношенных детей первых 3 лет жизни. Врач 2014; 2: 56–59. [Boboshko M.Je., Savenko I. Exudative otitis media in preterm infants of the first 3 years of life. Vrach 2014; 2: 56–59. (in Russ)]

Поступила 27.11.2017

Received on 2017.11.27

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

Анализ клинико-иммунологических показателей у детей с суставной патологией

А.Ю. Спиваковская, Ю.М. Спиваковский, Ю.В. Черненко

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения РФ, г. Саратов, Россия

Analysis of clinical and immunological parameters in children with joint pathology

A.Yu. Spivakovskaya, Yu.M. Spivakovskiy, Yu.V. Chernenkov

Razumovskiy Saratov State Medical University, Saratov, Russia

С целью сравнительного анализа клинико-иммунологических показателей у детей с ювенильным идиопатическим артритом ($n=56$) и реактивными артритами ($n=22$) осуществлено определение концентрации отдельных Th1- (IL-1 β , IL-6, INF- γ), Th2- (IL-4) и Th17-ассоциированных интерлейкинов (IL-17) в сыворотке крови. Проведено клиническое обследование пациентов, учтена длительность заболевания, объем медикаментозной терапии, показатели функционального статуса. Концентрация интерлейкинов в сыворотке крови определена методом иммуноферментного анализа с применением готовых коммерческих наборов.

Установлено, что течение ювенильного идиопатического артрита и реактивных артритов характеризуется определенной однонаправленностью нарушений в системе Th1- и Th2-ассоциированных цитокинов. Определены ключевые корреляционные связи между изучаемыми интерлейкинами при указанных заболеваниях. Предложен взаимосвязанный анализ показателей иммунологической активности, позволяющий упростить дифференциальную диагностику суставной формы ювенильного идиопатического артрита и реактивных артритов.

Ключевые слова: дети, ревматология, ювенильный идиопатический артрит, реактивный артрит, цитокины.

Для цитирования: Спиваковская А.Ю., Спиваковский Ю.М., Черненко Ю.В. Анализ клинико-иммунологических показателей у детей с суставной патологией. Рос вестн перинатол и педиатр 2018; 63:(6): 55–59. DOI: 10.21508/1027–4065–2018–63–5–55–59

For the purpose of comparative analysis of clinical and immunological parameters in children with juvenile idiopathic arthritis ($n=56$) and reactive arthritis ($n=22$) we determined the concentration of individual Th1- (IL-1 β , IL-6, INF- γ), Th2- (IL-4) and Th17-associated interleukins (IL-17) in the blood serum. We conducted clinical examination of the patients, taking into account the duration of the disease, the amount of drug therapy and indicators of functional status. The concentration of interleukins in the serum was determined by enzyme immunoassay using ready-made commercial kits.

We found that the course of juvenile idiopathic arthritis and reactive arthritis is characterized by a certain unidirectionality of disorders in the system of Th1- and Th2-associated cytokines. There were identified key correlations between the studied interleukins for the diseases concerned. We proposed an interrelated analysis of immunological activity indicators, which allowed simplifying the differential diagnostics of articular form of juvenile idiopathic arthritis and reactive arthritis.

Key words: children, rheumatology, juvenile idiopathic arthritis, reactive arthritis, cytokines.

For citation: Spivakovskaya A.Yu., Spivakovskiy Yu.M., Chernenkov Yu.V. Analysis of clinical and immunological parameters in children with joint pathology. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2018; 63:(6): 55–59 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2018–63–5–55–59

Своевременная диагностика различных по своей природе заболеваний, проявляющихся воспалительными изменениями суставного аппарата ребенка, является одной из приоритетных задач современной детской ревматологии. Одним из наиболее серьезных, потенциально инвалидизирующих и резко отягощающих прогноз заболеваний остается ювенильный идиопатический артрит. По определению Международной лиги ревматологических ассо-

циаций (ILAR), — это артрит неизвестной этиологии, начинающийся в возрасте до достижения 16 лет и длящийся более 6 нед, при условии исключения другой патологии суставов [1]. Вместе с тем своевременная дифференциальная диагностика различных вариантов суставной формы ювенильного артрита и реактивной артропатии является одной из сложнейших задач. Оба заболевания могут дебютировать после перенесенной инфекции, нередко проявляются стойким суставным синдромом и сопровождаются выраженными воспалительными изменениями в клиническом и иммунологическом анализах крови [2]. Реактивные артриты (артропатии) — группа асептических (негнойных) заболеваний суставов, индуцированных инфекцией внесуставной локализации и развивающихся через 2–4 нед после нее [3].

Значимая роль в развитии патологического процесса при ювенильном идиопатическом артрите принадлежит иммунным нарушениям. К иммунологическим маркерам, клиническое значение которых

© Коллектив авторов, 2018

Адрес для корреспонденции: Спиваковская Анна Юрьевна — к.м.н., асс. кафедры госпитальной педиатрии и неонатологии Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского, ORCID: 0000-0002-3077-570X

Спиваковский Юрий Маркович — к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии и неонатологии Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского, ORCID: 0000-0002-8918-2204

Черненко Юрий Валентинович — д.м.н., проф., зав. кафедрой госпитальной педиатрии и неонатологии Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского, ORCID: 0000-0002-6896-7563 410012 Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112

в последние годы служит предметом наиболее интенсивных исследований в детской ревматологии, относятся провоспалительные цитокины, такие как интерлейкины (IL)-1 β , -6, -17, интерферон-гамма (INF- γ) [4, 5]. Кроме того, следует указать, что INF- γ , являясь продуктом Т-хелперов 1-го типа, вместе с другими цитокинами активизирует макрофагальный ответ, что может играть важную роль в активизации фагоцитарного и цитотоксического эффектов у пациентов с реактивными артритами.

Именно сходство в течении суставного синдрома на ранних этапах развития ювенильного идиопатического артрита и реактивных артритов обуславливает сложность проведения дифференциальной диагностики указанных состояний и определяет актуальность поиска дополнительных информативных критериев для этого. Такими дополнительными критериями могли бы стать клиничко-иммунологические особенности, изучение которых, основанное на понимании роли цитокинов в формировании и течении различных вариантов ювенильного идиопатического артрита и реактивных артритов, позволит выявлять ранние предикторы этих патологических состояний.

Цель работы: для уточнения иммунологических параметров течения заболеваний определить концентрацию отдельных Th1- (IL-1 β , IL-6, INF- γ), Th2- (IL-4) и Th17-ассоциированных интерлейкинов (IL-17) в сыворотке крови у детей с ювенильным идиопатическим артритом и реактивным артритом.

Характеристика детей и методы исследования

В исследовании приняли участие 78 детей в возрасте от 13 мес до 16 лет 11 мес (средний возраст $8,74 \pm 3,6$ года). Группа детей с верифицированным диагнозом суставной формы ювенильного идиопатического артрита включала 56 пациентов (средний возраст $10,2 \pm 3,8$ года), группа реактивных артритов – 22 ребенка (средний возраст $7,49 \pm 3,95$ года). Для адекватного сравнения выявляемых взаимосвязей между изучаемыми цитокинами проводили аналогичный анализ в группе ($n=20$) относительно здоровых детей (средний возраст $9,2 \pm 3,99$ года).

Обследование и верификацию диагноза у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом осуществляли в соответствии со стандартами Минздрава России и клиническими рекомендациями Союза педиатров России [6]; обследование детей из группы реактивных артритов – в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями по оказанию медицинской помощи детям с реактивным артритом [7]. У всех пациентов проводили клиническую оценку пораженных суставов (ограничение подвижности суставов, их болезненность при пальпации, повышение температуры кожного покрова над пораженным суставом и изменение его объема); определяли продолжительность суставного синдрома, выполняли стандартное диагностическое обследование. Для оценки

активности ювенильного идиопатического артрита проведено анкетирование с использованием визуальной аналоговой шкалы, родительской версии опросника The Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ).

Группа детей с ювенильным идиопатическим артритом включала 30 пациентов с олигоартикулярным вариантом течения заболевания и 26 – с полиартикулярным вариантом. Все дети с олигоартикулярным вариантом отвечали критериям ILAR [6, 8] – артрит с поражением 1–4 суставов в течение первых 6 мес болезни, с продолжительностью заболевания от момента дебюта не менее одного года. Дети с полиартикулярным (РФ*-негативным) ювенильным идиопатическим артритом, согласно критериям ILAR, имели поражения (артрит) пяти и более суставов в течение первых 6 мес болезни и отрицательный тест на РФ-фактор. Диагноз реактивного артрита устанавливали у пациентов моложе 16 лет, имеющих суставной синдром длительностью менее 6 нед.

Все пациенты получали базисную противовоспалительную терапию, которая была представлена метотрексатом в подавляющем большинстве случаев у пациентов с олигоартикулярным ювенильным идиопатическим артритом и у всех пациентов с полиартикулярным вариантом заболевания. При этом в группе с олигоартикулярным вариантом генно-инженерные биологические препараты получали не более 10% ($n=3$) больных, а в группе с полиартикулярным вариантом – более 42% ($n=12$) пациентов. Средняя продолжительность противоревматической терапии пациентов с олигоартикулярным артритом на момент исследования составляла $3,7 \pm 0,65$ года, а у пациентов с полиартикулярным ювенильным идиопатическим артритом – $5,2 \pm 0,75$ года. Все пациенты с реактивными артритами получали препараты группы нестероидных противовоспалительных средств.

Концентрацию интерлейкинов в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа с применением готовых коммерческих наборов для выявления IL-1 β , IL-4, IL-6, INF- γ фирмы «Вектор-Бест-Европа» (Новосибирск, Россия) и IL-17 фирмы «eBioscience» (Вена, Австрия). Работу проводили по стандартной методике в соответствии с инструкцией по применению наборов на автоматическом иммуноферментном анализаторе «Lazurite» (Dynex Technologies Inc., США).

Статистическую обработку полученных данных выполняли с использованием методов вариационной статистики и стандартного пакета компьютерных программ Microsoft Excel 2010 и Statistica 6.0. При нормальном распределении переменных вычисляли среднюю арифметическую и ее стандартную ошибку ($M \pm m$), а при распределении, отличном от нормального, рассчитывали медиану (Me)

* Ревматоидный фактор.

с интерквартильным размахом 25–75-й процентиля (25Q;75Q). Взаимосвязь между изучаемыми количественными параметрами оценивали с помощью метода ранговой корреляции Спирмена (r). Критические значения коэффициента корреляции определяли в зависимости от уровня значимости $p<0,05$, $p<0,01$, $p<0,001$. Силу корреляции считали: слабой при коэффициенте корреляции, равном 0–0,30, умеренной – при 0,31–0,50, значительной – при 0,51–0,69, сильной – при 0,7–0,9, очень сильной – при 0,91 и выше. Достоверными считали различия при значениях $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

В табл. 1 представлена клинико-лабораторная характеристика обследованных детей. В табл. 2 приведены результаты определения содержания цитокинов у детей с суставной формой ювенильного идиопатического артрита, у пациентов с реактивными артритами и в группе сравнения. Выявлено, что у детей с юве-

нильным идиопатическим артритом повышена концентрация в сыворотке крови ряда цитокинов (IL-1 β , IL-6, INF- γ) по отношению к аналогичным показателям у детей с реактивными артритами и группы сравнения. При этом установлены изменения уровня определяемых показателей у больных с разными вариантами ювенильного идиопатического артрита.

У детей с ювенильным идиопатическим артритом отмечали более высокую концентрацию Th1-ассоциированных цитокинов по отношению к аналогичным показателям у детей с реактивными артритами и из группы сравнения. Так, если концентрация IL-1 β в 1,5–2 раза превышала аналогичный показатель у пациентов с реактивными артритами и у относительно здоровых детей, то концентрация INF- γ была выше в 1,9 раза, чем у пациентов с реактивными артритами, и в 3,5 раза, чем у значения группы сравнения. В то же время концентрация Th2-ассоциированного цитокина (IL-4) в сыворотке крови детей с ювенильным идиопатическим артритом

Таблица 1. Клинико-лабораторная характеристика обследованных детей в группах, (M+m)

Table 1. Clinical and laboratory characteristics of the examined children in groups.

Признак	ЮИА, n=56		РеА, n=22
	оЮИА, n=30	пЮИА, n=26	
Длительность болезни, годы	4,39 $\pm$ 0,8	5,8 $\pm$ 0,8	0,15 $\pm$ 0,02
Возраст начала болезни, годы	4,43 $\pm$ 0,71	4,42 $\pm$ 0,71	4,95 $\pm$ 0,85
Количество пораженных суставов	1,92 $\pm$ 0,36	6,5 $\pm$ 2,1	1,21 $\pm$ 0,24
СОЭ, мм/ч	11,4 $\pm$ 2,7	13,4 $\pm$ 3,2	12,1 $\pm$ 1,9
Количество лейкоцитов $\cdot 10^9$ л	9,3 $\pm$ 2,9	10,2 $\pm$ 2,8	8,56 $\pm$ 1,76

Примечание. Здесь и в табл. 2: ЮИА – ювенильный идиопатический артрит; РеА – реактивные артриты; оЮИА – олигоартрикулярный ювенильный идиопатический артрит; пЮИА – полиартрикулярный ювенильный идиопатический артрит.

Таблица 2. Содержание и баланс Th1-, Th2- и Th17- ассоциированных цитокинов в сыворотке крови обследованных детей, Me (Q25; Q75)

Table 2. Content and balance of Th1-, Th2- and Th17-associated cytokines in the blood serum of the examined children

Показатель	ЮИА, n=56		РеА, n=22	Группа сравнения, n=20
	оЮИА, n=30	пЮИА, n=26		
IL-1 β , пг/мл	2,69 (1,9; 3,7) 3,3* (2,0; 3,7)	2,05 (1,4; 3,7)	1,7 (1,9; 3,5)	1,4 (1,2; 2,2)
IL-6, пг/мл	5,6 (2,6; 9,8) 6,7* (2,8; 11,4)	4,75 (2,1; 6,5)	3,8 (2,9; 5,2)	3,2 (2,2; 4,8)
INF- γ , пг/мл	24,65* (12,75; 45,3) 16,15 * (13,45; 27,2)	33,6 * (20,4; 60,1)	12,75* (10,2; 31,6)	6,95 (4,7; 8,5)
IL-4, пг/мл	1,65 (0,7; 1,9) 1,05 (0,6; 1,4)	1,45 (0,9; 2,1)	1,45 (1,2; 2,1)	1,4 (1,1; 2,0)
IL-17, пг/мл	2,85 (2,4; 3,2) 3,1 (2,8; 3,7)	2,7 (1,8; 3,0)	2,1 (1,9; 2,4)	3,3 (2,6; 3,8)
INF- γ /IL-4	15,3 $\pm$ 3,7	23,2 $\pm$ 5,2	8,8 $\pm$ 2,9	5,0 $\pm$ 1,9
INF- γ /IL-17	5,2 $\pm$ 1,4	12,4 $\pm$ 2,4	6,1 $\pm$ 1,7	2,1 $\pm$ 0,7

Примечание. * $p<0,05$ – по отношению к группе сравнения.

не отличалась от показателей в группе сравнения и у детей с реактивными артритами.

При олигоартикулярном ювенильном идиопатическом артрите концентрация в крови ряда цитокинов — IL-1 β , IL-6, INF- γ в 2 раза превышала аналогичные показатели у относительно здоровых детей, содержание IL-4 было ниже в 1,3 раза, а содержание IL-17 находилось на уровне группы сравнения. При полиартикулярном варианте заболевания концентрация в крови IL-1 β , IL-6 была в 1,5 раза выше, а INF- γ — в 4,8 раза выше, чем в группе сравнения, на фоне незначительного превышения содержания IL-4 и умеренного снижения содержания IL-17.

У пациентов с реактивными артритами при отсутствии значимых отличий в концентрации IL-1 β , IL-6, IL-4 в сыворотке крови от аналогичных показателей у относительно здоровых детей отмечали увеличение уровня INF- γ в 1,8 раза и снижение уровня IL-17 в 1,5 раза.

С продукцией таких цитокинов, как IL-1 β , IL-2, INF- γ , TNF- α связывают иммунорегуляторный компонент активации Т-лимфоцитов по Th1-типу при развитии ювенильного идиопатического артрита, в то время как эффекторный компонент обусловлен активацией макрофагов. Процессы поляризации иммунного ответа по Th1-типу служат важным патогенетическим звеном в реализации воспаления при ювенильном идиопатическом артрите [9, 10]. Нарушение баланса в системе Th1/Th2 клеток способствует хронизации воспалительного процесса и определяет сдвиг иммунного ответа по клеточному (Th1) или гуморальному (Th2) типу [9]. По изменению спектра цитокинов в сыворотке крови или изменению их концентрации можно характеризовать системные воспалительные реакции и функциональные иммунные нарушения.

При анализе результатов исследования цитокинов у детей с ювенильным идиопатическим артритом, реактивными артритами и группы сравнения проводили расчет коэффициентов Th1/Th2, Th1/Th17, Th2/Th17. Согласно полученным данным, течение ювенильного идиопатического артрита и реактивных артритов обусловлено главным образом дисбалансом в системе INF- γ /IL-4. Установлено, что иммунные различия течения олигоартикулярного и полиартикулярного вариантов ювенильного идиопатического артрита связаны с дисбалансом в системе Th1/Th17 и Th2/Th17. Кроме того, показано, что дисбаланс Th1/Th2, имеющий место у больных с суставной формой ювенильного идиопатического артрита, в большей мере выражен при полиартикулярном варианте болезни.

В целом у детей с артритом выявлено смещение иммунных реакций в сторону активации Th1-ассоциированных цитокинов по отношению к аналогичным показателям у детей из группы сравнения, но при ювенильном идиопатическом артрите этот

дисбаланс был значительнее, чем при реактивных артритах. Ключевую роль в смещении иммунных реакций с активацией Th1-клеток при артритам играло изменение соотношения Th1/Th2-ассоциированных цитокинов (INF- γ /IL-4), а нарушение баланса в системе Th1/Th17-клеток было обусловлено сдвигом в системе INF- γ /IL-17.

Корреляционный анализ позволил уточнить характер связи между изученными интерлейкинами у пациентов с суставной формой ювенильного идиопатического артрита. При олигоартикулярном варианте установлена умеренной силы корреляционная связь между уровнем IL-6 и IL-1 β ($r=0,42$; $p<0,05$), IL-4 ($r=-0,42$; $p<0,05$), INF- γ ($r=-0,40$; $p<0,05$); прямая значительная связь INF- γ и IL-4 ($r=0,52$; $p<0,001$), слабая — с IL-17 ($r=0,34$; $p<0,1$). При полиартикулярном варианте болезни получена прямая от умеренной до значительной силы корреляционная связь между уровнем IL-1 β и IL-6 ($r=0,44$; $p<0,05$), IL-4 ($r=0,62$; $p<0,001$), IL-17 ($r=0,62$; $p<0,001$), а также прямая умеренной силы корреляционная связь между уровнем IL-6 и IL-17 ($r=0,53$; $p<0,01$).

Иммунорегуляторный компонент, обусловленный активацией Th1-ассоциированных цитокинов у больных с различными вариантами течения суставной формы ювенильного идиопатического артрита, имеет свои особенности. У детей с олигоартикулярным вариантом по мере увеличения длительности заболевания регистрировали более высокую концентрацию IL-1 β и IL-6 на фоне более низкого уровня IL-4 и INF- γ , в то время как при полиартикулярном варианте болезни — высокие показатели IL-1 β и INF- γ на фоне низкого уровня IL-6. Увеличение содержания Th1-ассоциированных цитокинов на фоне снижения уровня IL-4 и активации IL-17 отмечали при олигоартикулярном варианте, а при полиартикулярном варианте — низкий уровень IL-17 на фоне нормальной концентрации IL-4.

В результате анализа взаимосвязи изученных иммунных параметров у пациентов с реактивными артритом установлена прямая значительной силы корреляционная связь между показателями IL-1 β и IL-17 ($r=-0,52$; $p<0,01$), прямая от умеренной до значительной силы связь между уровнем INF- γ и IL-4 ($r=0,47$; $p<0,05$), IL-17 ($r=0,56$; $p<0,01$), между моноцитарным хемоаттрактантным протеином (MCP-1) и IL-4 ($r=0,42$; $p<0,05$).

Сравнивая значимость корреляционных связей учитываемых цитокинов, можно выделить ключевые корреляционные пары: для олигоартикулярного варианта ювенильного идиопатического артрита — INF- γ и IL-4; для полиартикулярного варианта — IL-1 β и IL-4, IL-1 β и IL-17, IL-6 и IL-17; для реактивных артритов — INF- γ и IL-17, IL-1 β и IL-17. В целом из представленных данных следует, что биологические эффекты отдельных интерлейкинов реализуются посредством тесной взаимосвязи в системе цитокинового обмена и имеют

свои особенности в зависимости от основного патологического процесса.

Таким образом, течение ювенильного идиопатического артрита и реактивных артритов характеризуется определенной однонаправленностью нарушений в системе Th1- и Th2-ассоциированных цитокинов. Это укладывается в общую картину развертывания каскада иммуновоспалительных реакций, носящую относительно универсальный характер, но как по силе выраженности установленного дисбаланса,

так и по характеру выявленных взаимосвязей учитываемых иммунологических параметров течение заболеваний имеет свои особенности. Наиболее информативным на этапе дифференциальной диагностики суставной формы ювенильного идиопатического артрита и реактивных артритов можно считать анализ показателей иммунной активности воспалительной реакции, направленный на выявление ключевых взаимосвязей между иммунологическими маркерами данных патологических состояний.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Hofer M.F., Mouy R., Prieur A.M. Juvenile idiopathic arthritides evaluated prospectively in a single center according to the Durban criteria. *J Rheumatol* 2001; 28(5): 1083–1090.
2. Цурикова Н.А., Лигостаева Е.А., Жолобова Е.С. Сравнительная эффективность и безопасность нестероидных противовоспалительных препаратов в лечении ранних олигоартритов у детей. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского* 2015; 94(2): 125–130. DOI:10.24110/0031-403X-2015-94-2-125-130 [Curikova N.A., Ligostaeva E.A., Zholobova E.S. Comparative effectiveness and safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of early oligoarthritis in children. *Pediatrics. Journal named after G.N.Speransky* 2015; 94 (2): 125–130. DOI:10.24110/0031-403X-2015-94-2-125-130 (in Russ)]
3. Давлетгильдеева З.Г., Карибаева Д.О., Каматаев А.С., Балтабай Р.Р., Кожин А.Б., Кенжебеков А.О., Бейкутулы Н. Особенности современного течения реактивных артритов у детей. *Молодой ученый* 2016; 6: 278–280. [Davletgil'deeva Z. G., Karibaeva D. O., Kamataev A.S., Baltabaj R.R., Kozhin A.B., Kenzhebekov A.O., Bejkutuly N. Features of the current course of reactive arthritis in children. *Molodoy uchenyj* 2016; 6: 278–280. (in Russ)]
4. Беляева Л.М., Хрусталева Е.К., Колупаева Е.А., Чижевская И.Д., Довнар-Запольская О.Н., Коваленко Т.В. Характеристика клинико-иммунологических показателей у детей с ювенильным ревматоидным артритом и ювенильной склеродермией. *Кардиология в Беларуси* 2009; 4(3):55–63. [Beljaeva L.M., Hrustaleva E.K., Kolupaeva E.A., Chizhevskaja I.D., Dovnar-Zapol'skaja O.N., Kovalenko T.V. Characteristics of clinico-immunological indices of children with juvenile rheumatoid arthritis and juvenile scleroderma. *Kardiologiya v Belarusi* 2009; 4(3): 55–63. (in Russ)]
5. Литвицкий П.Ф. Система иммунобиологического надзора и иммунопатологические синдромы. *Вопр соврем педиатр* 2007;6(3):63–70. [Litvitsky P.F. immunobiological control system and immunopathological syndromes. *Vopr Sovrem Pediatr* 2007; 6(3): 63–70. (in Russ)]
6. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с ювенильным артритом. Москва: Союз педиатров России 2013; 33. [Federal clinical guidelines for the provision of medical care to children with juvenile arthritis. Moscow: Soyuz pediatrov Rossii 2013; 33. (in Russ)]
7. Баранов А.А. Федеральные клинические рекомендации по оказанию помощи детям с реактивным артритом. М 2015; 19. [Baranov, A.A. Federal clinical guidelines for assisting children with reactive arthritis. Moscow 2015; 19. (in Russ)]
8. Raggatt L.J., Partridge N.C. Cellular and Molecular mechanisms of bone remodeling. *J Biol Chem* 2010; 285(33): 25103–25108. DOI: 10.1074/jbc.R109.041087.
9. Хаитов, Р.М., Игнатьева Г.А., Сидорович И.Г. Иммунология. М: Медицина 2000; 430. [Haitov R.M., Ignat'eva G.A., Sidorovich I.G. Immunology. Moscow: Meditsina 2000; 430. (in Russ)]
10. Хаитов Р.М., Ильина Н.И. Аллергология и иммунология. Национальное руководство. М: ГЭОТАР-Медиа 2009; 636. [Haitov R.M., Il'ina N.I. Allergology and Immunology. National leadership. Moscow: GEOTAR-Media 2009; 636. (in Russ)]

Поступила 28.02.2018

Received on 2018.02.28

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.

Анализ статистических показателей врожденных аномалий как причины ранней неонатальной смерти в Российской Федерации

У.Н. Туманова, М.П. Шувалова, А.И. Щеголев

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава РФ, г. Москва, Россия

Analysis of statistical indicators of congenital anomalies as causes of early neonatal death in the Russian Federation

U.N. Tumanova, M.P. Shuvalova, A.I. Schegolev

Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia

Приведены результаты анализа данных Росстата за 2012–2016 гг. о ранней неонатальной смерти вследствие врожденных аномалий развития. С 2012 по 2016 г. в целом по Российской Федерации отмечалось ежегодное прогрессирующее снижение количества случаев ранней неонатальной смерти (с 6969 до 4113). Общее число новорожденных, умерших в первые 168 ч жизни от врожденных аномалий, уменьшилось с 1126 (2012 г.) до 759 (2016 г.), при этом значения ранней неонатальной смертности снизились с 366,4 до 217,8. Однако доля умерших от врожденных аномалий новорожденных от общего числа умерших в раннем неонатальном периоде увеличилась с 16,2% (2012 г.) до 18,5% (2016 г.). Вид пороков и частота их регистрации в качестве первоначальной причины ранней неонатальной смерти различаются в федеральных округах Российской Федерации и имеют определенные гендерные отличия.

Ключевые слова: дети, врожденные аномалии, перинатальная смертность, ранняя неонатальная смерть, региональные особенности.

Для цитирования: Туманова У.Н., Шувалова М.П., Щеголев А.И. Анализ статистических показателей врожденных аномалий как причины ранней неонатальной смерти в Российской Федерации. Рос вестн перинатол и педиатр 2018; 63:(6): 60–67. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-60-67

The article contains the analysis of Rosstat data for 2012–2016 on early neonatal death due to congenital developmental anomalies. From 2012 to 2016 there was an annual progressive decrease in the number of early neonatal deaths (from 6969 to 4113) in the Russian Federation. The total number of newborns died in the first 168 hours of life due to congenital anomalies decreased from 1126 (2012) to 759 (2016), while the values of early neonatal mortality decreased from 366.4 to 217.8. However, the proportion of such infants increased from 16.2% (2012) to 18.5% (2016) from the total number of deaths in the early neonatal period. The type of defects and the frequency of their registration as the initial cause of early neonatal death differ in the federal districts of the Russian Federation and there are certain gender differences.

Key words: children, congenital anomalies, perinatal mortality, early neonatal death, regional features.

For citation: Tumanova U.N., Shuvalova M.P., Schegolev A.I. Analysis of statistical indicators of congenital anomalies as causes of early neonatal death in the Russian Federation. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2018; 63:(6): 60–67 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-60-67

Ранняя неонатальная смертность является составляющей частью перинатальной смертности, уровень и структура которой отражают качество как акушерской, так и неонатальной помощи [1, 2]. В этой связи анализ ранних неонатальных потерь считается наиболее важным этапом изучения показателей перинатальной и младенческой смертности [3, 4]. Более того, лишь достоверные сведения о при-

чинах перинатальной смерти, полученные при патологоанатомическом вскрытии, могут быть основой для разработки и реализации медицинской программы снижения перинатальных потерь [5].

В настоящее время к ранней неонатальной смерти, согласно приказу Минздравсоцразвития России от 27.12.2011 № 1687н «О медицинских критериях рождения, форме документа о рождении и порядке его выдачи», относят наблюдения смерти детей, умерших в первые 168 ч жизни. Все такие случаи умерших новорожденных подлежат обязательному патологоанатомическому вскрытию, регистрации и последующему статистическому учету.

По данным Global Burden of Disease 2015 (GBD 2015) [6], средние общемировые показатели ранней неонатальной смертности в 2012–2015 гг. составляли 15,52–14,79 на 1000 живорожденных. В Российской Федерации наиболее частой причиной ранней неонатальной смерти являются дыхательные нарушения [7, 8]. Второе место в наблюдениях ранней неонатальной смерти, а также

© Коллектив авторов, 2018

Адрес для корреспонденции: Туманова Ульяна Николаевна — к.м.н., научн. сотр. патологоанатомического отделения Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова, ORCID: 0000-0002-0924-6555

Шувалова Марина Петровна — к.м.н., зав. отделом медико-социальных исследований Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова, ORCID: 0000-0002-6361-9383

Щеголев Александр Иванович — д.м.н., проф., зав. патологоанатомическим отделением Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова, ORCID: 0000-0002-2111-1530

117997 Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

среди случаев мертворождения занимают врожденные аномалии и хромосомные нарушения [7, 9].

Цель работы: сравнительный анализ частоты врожденных аномалий как причины ранней неонатальной смерти в Российской Федерации в 2012–2016 гг.

Материал и методы

Проведен анализ статистических форм А-05 Росстата за 2012–2016 гг., составленных на основании записей в медицинских свидетельствах о перинатальной смерти и относящихся к случаям ранней неонатальной смерти. В статистических формах А-05 в сгруппированном виде представлены данные о количестве умерших в раннем неонатальном периоде в зависимости от первоначальной причины смерти (основного заболевания), а также заболеваний и состояний, способствовавших (или обусловивших) наступление смерти. Врожденные аномалии (пороки развития), деформации и хромосомные нарушения (Q00–Q99 МКБ-10) представлены в виде 9 групп: врожденная гидроцефалия и spina bifida (Q03, Q05), анэнцефалия и подобные аномалии (Q00), другие врожденные аномалии нервной системы (Q01–Q02, Q04, Q06, Q07), врожденные аномалии сердца (Q20–Q24), другие врожденные аномалии системы кровообращения (Q25–Q28), врожденные аномалии органов пищеварения (Q35–Q45), врожденные аномалии развития мочевыделительной системы (Q60–Q64), синдром Дауна и другие хромосомные аномалии (Q90–Q99), а также другие виды врожденных аномалий (Q10–Q18, Q30–Q34, Q50–Q56, Q65–Q89). В нашей работе врожденные аномалии нервной системы представлены в виде одной группы (Q00–Q07), а пороки развития сердца – в группе аномалий системы кровообращения (Q25–Q28).

На основании имеющихся данных рассчитывали значения ранней неонатальной смертности от вышеуказанных групп врожденных аномалий как отношение количества новорожденных, умерших в первые 168 ч жизни от пороков развития, входящих в эту группу, к общему числу живых новорожденных, умноженное на 100 000. Полученные количественные данные оценивали при помощи критериев χ^2 и Йетса.

Результаты и обсуждение

Согласно данным Росстата за 2012–2016 гг., в целом по Российской Федерации отмечалось ежегодное прогрессирующее снижение количества ранних неонатальных смертей: с 6969 до 4113, что составило 41,0% (см. рисунок). При этом среди умерших преобладали мальчики – 58,0% от общего количества умерших за 5 лет (с 2012 г. по 2016 г.). На городскую местность также пришлось большее количество смертей (68,5%) по сравнению с сельской местностью. Однако степень снижения количества умерших в период 2012–2016 гг. была несколько большей среди новорожденных девочек (42,2%) по сравнению с мальчиками (40,1%) и в сельской местности (45,7%) по сравнению с городской местностью (38,7%).

Общее количество новорожденных, умерших в первые 168 ч жизни от врожденных аномалий, уменьшилось с 1126 (2012 г.) до 759 (2016 г.), при этом показатели ранней неонатальной смертности снизились с 366,4 до 217,8. Однако доля умерших от врожденных аномалий новорожденных от общего числа умерших в раннем неонатальном периоде за указанные годы увеличилась с 16,2 до 18,5%. В целом за 5 лет в Российской Федерации врожденные аномалии были расценены в качестве первоначальной причины ранней неонатальной смерти в 4596 (16,8%) наблюдениях.

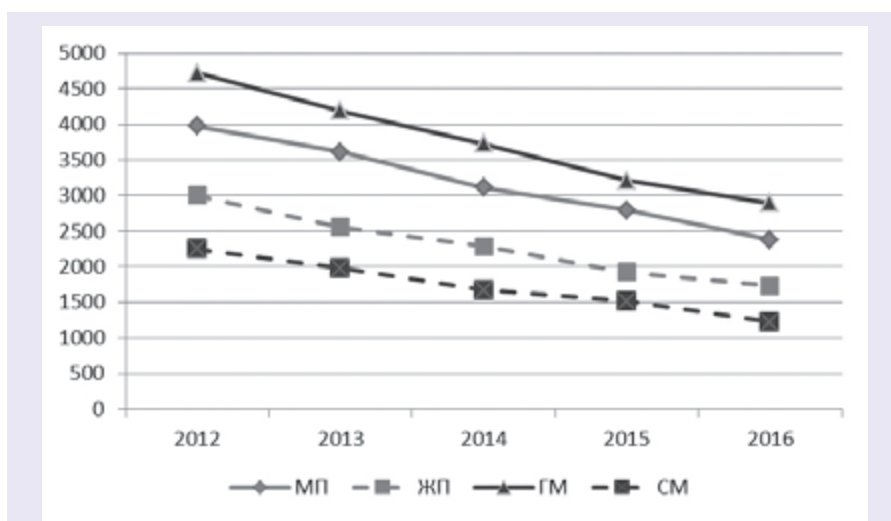


Рисунок. Количество новорожденных мужского (МП) и женского (ЖП) пола, умерших в раннем неонатальном периоде в городской (ГМ) и сельской (СМ) местности в Российской Федерации в 2012–2016 гг.

Figure. The number of male (МП) and female (ЖП) newborns who died in the early neonatal period in urban (ГМ) and rural (СМ) areas in the Russian Federation in 2012–2016.

Для сравнения можно привести данные Росстата за 2010 г., когда новорожденными считались родившиеся на сроке беременности 28 нед и более с массой тела 1000 г и более. Согласно записям в свидетельствах о перинатальной смерти, врожденные аномалии развития были расценены в качестве первоначальной причины ранней неонатальной смерти в 896 наблюдениях, что составило 18,1% от общего количества случаев смерти (4948) [7], т.е. внедрение в практику отечественного здравоохранения новых правил регистрации рождения детей в соответствии с критериями Всемирной организации здравоохранения практически не отразилось на доли врожденных аномалий среди причин ранней неонатальной смерти.

При анализе гендерных особенностей нами установлено, что абсолютное число умерших новорожденных мужского пола с врожденными пороками развития превышало соответствующее количество

детей женского пола (табл. 1). Относительное их количество было незначительно больше только в 2013 и 2016 г. Общее количество новорожденных мальчиков, умерших от врожденных пороков развития в 2012–2016 гг., на 36,7% превышало соответствующее значение умерших девочек. При этом общее количество наблюдений ранней неонатальной смерти мальчиков в указанный период превышало число умерших новорожденных девочек на 38,0%.

Во все изученные годы абсолютное количество умерших от врожденных аномалий в городской местности преобладало над показателями сельской местности (см. табл. 1). Наибольшая разница (в 2,4 раза, $p < 0,05$) была зарегистрирована в 2012 г.

Закономерным явилось и наличие отличий в различных федеральных округах (табл. 2). Во все изученные годы наибольшее количество новорожденных, умерших от врожденных пороков развития, отмеча-

Таблица 1. Количество новорожденных, умерших в раннем неонатальном периоде от врожденных пороков в РФ в 2012–2016 гг., абс. число (показатель ранней неонатальной смертности)

Table 1. The number of newborns who died in the early neonatal period from congenital malformations in the Russian Federation in 2012–2016 (the absolute value and rate of early neonatal mortality)

	Год				
	2012	2013	2014	2015	2016
Всего умерших	1126 (366,4)	1002 (325,4)	924 (277,8)	785 (243,2)	759 (217,8)
В том числе:					
М	639	595	523	457	440
Ж	487	407	401	328	319
ГМ	797 (348,2)*	689 (308,8)	658 (267,1)	549 (220,4)	534 (202,7)
СМ	329 (414,4)	313 (367,1)	266 (305,0)	236 (311,8)	225 (264,2)

Примечание. М — мужской пол; Ж — женский пол; ГМ — городская местность; СМ — сельская местность; * — $p < 0,05$ по сравнению с сельской местностью.

Таблица 2. Количество новорожденных, умерших в раннем неонатальном периоде от врожденных пороков в федеральных округах Российской Федерации в 2012–2016 гг., абс. число (показатель ранней неонатальной смертности)

Table 2. The number of newborns who died in the early neonatal period from congenital malformations in the Federal districts of the Russian Federation in 2012–2016 (the absolute value and rate of early neonatal mortality)

Округ	Год				
	2012	2013	2014	2015	2016
ЦФО	349 (331,7)*	269 (294,3)*	252 (243,0)*	205 (207,9)*	206 (193,7)*
СЗФО	62 (257,4)	69 (269,0)	73 (209,6)	52 (187,5)	51 (188,1)
ЮФО	122 (347,2)*	106 (309,5)*	85 (278,9)	62 (236,6)	66 (177,8)
СКФО	136 (803,5)*	143 (609,5)*	139 (591,9)	121 (497,5)	106 (398,6)
ПФО	203 (327,0)	188 (307,1)	174 (270,9)	136 (230,3)	142 (221,0)
УФО	63 (259,2)	57 (257,2)*	52 (198,4)	53 (197,5)	47 (175,0)
СФО	150 (327,6)	124 (285,4)	110 (260,5)	108 (228,6)	101 (221,6)
ДФО	41 (488,7)*	46 (445,4)*	39 (334,5)	44 (280,4)	40 (234,8)
РФ	1126 (366,4)	1002 (325,4)	924 (277,8)	785 (243,2)	759 (217,8)

Примечание. Здесь и в табл. 5: ЦФО — Центральный; СЗФО — Северо-Западный; ЮФО — Южный; СКФО — Северо-Кавказский; ПФО — Приволжский; УФО — Уральский; СФО — Сибирский; ДФО — Дальневосточный федеральный округ; РФ — Российская Федерация; * — $p < 0,05$ по сравнению с показателями РФ.

лось в Центральном федеральном округе. Тем не менее значения ранней неонатальной смертности от врожденных аномалий в этом округе на 9–14% ниже общероссийских показателей. В то же время более высокие значения по сравнению с общероссийскими показателями отмечались в Северо-Кавказском и Дальневосточном федеральных округах. Обращает также на себя внимание рост значений ранней неонатальной смертности от врожденных пороков развития в Приволжском и Сибирском федеральных округах (см. табл. 2).

К сожалению, как мы уже указывали, в статистических формах А-05 Росстата все врожденные аномалии развития объединены в несколько групп, что не позволяет изучить особенности танатогенеза в зависимости от конкретного вида порока. Следует также учитывать, что врожденные аномалии отдельных органов, входящие в различные виды синдромов или их комбинаций, регистрируются в составе данного синдрома либо в рубрике «Множественные пороки развития».

Сведения о количестве новорожденных, умерших в раннем неонатальном периоде от врожденных аномалий, представлены в табл. 3–5. Из табл. 3 видно, что чаще всего в качестве первоначальной причины смерти фигурировали пороки, формирующие, согласно данным Росстата, группу «Другие виды врожденных аномалий». Как мы уже указывали, в эту группу входят врожденные аномалии глаза, уха, лица и шеи (Q10–Q18 МКБ-10), врожденные аномалии органов дыхания (Q30–Q34 МКБ-10), врожденные аномалии половых органов (Q50–Q56 МКБ-10), врожденные аномалии и деформации костно-мышечной системы (Q65–Q79 МКБ-10) и другие врожденные аномалии (Q80–Q89 МКБ-10); ведущее место занимают «Множественные врожденные аномалии, не классифицированные в других рубриках» (Q89.7 МКБ-10).

Доля врожденных аномалий данной группы составила в целом по Российской Федерации за 5 лет

44,2%. Тем не менее положительным моментом следует считать уменьшение значений ранней неонатальной смертности от таких причин с 24,8 (2012 г.) до 18,5 (2016 г.). Обращают также на себя внимание более высокие значения абсолютного числа наблюдений умерших мальчиков при больших значениях относительного количества умерших девочек (см. табл. 4). В табл. 5, отражающей данные регионов, наибольшие значения ранней неонатальной смертности (28,5) от «Других видов врожденных аномалий» отмечались в Центральном федеральном округе, а минимальные (15,3) — в Уральском федеральном округе.

Второе место среди всех врожденных пороков развития как причин ранней неонатальной смерти занимали врожденные аномалии системы кровообращения: в целом по Российской Федерации за 5 лет — 39,6%. Примечательно, что абсолютное их количество и значения ранней неонатальной смертности уменьшились с 2012 по 2016 г. (см. табл. 3). Следует отметить, что среди врожденных аномалий системы кровообращения 80,7% занимали врожденные пороки развития сердца. Доля врожденных пороков сердца как причин смерти от всех врожденных аномалий в целом за 5 лет составила 32,0%. При этом абсолютное и относительное их количество уменьшалось с 2012 по 2016 г. Подобное обстоятельство, на наш взгляд, связано с улучшением как пренатальной диагностики, так и лечения врожденных аномалий сердца у новорожденных.

Важным моментом является то, что 30–50% врожденных пороков сердца у новорожденных являются критическими и при их выявлении необходимо кардиохирургическое лечение в периоде новорожденности, причем нередко в экстренном порядке в первые часы или дни жизни [10]. Следует также отметить, что у 40% плодов, развившихся в результате использования экстракорпоральных методов оплодотворения, особенно в случаях двойни, выявлялись врожденные пороки сердца [10].

Таблица 3. Количество новорожденных, умерших в раннем неонатальном периоде от различных видов врожденных пороков в Российской Федерации в 2012–2016 гг. абс. число (показатель ранней неонатальной смертности)

Table 3. The number of newborns who died in the early neonatal period from various types of congenital malformations in the Russian Federation in 2012–2016 (the absolute value and rate of early neonatal mortality)

Группа пороков	Год				
	2012	2013	2014	2015	2016
ВАНС	76 (4,0)	75 (4,0)	52 (2,7)	51 (2,6)	33 (1,7)
ВАСК	474 (24,9)	380 (20,0)	372 (19,1)	305 (15,7)	291 (15,4)
ВАОП	56 (2,9)	52 (2,7)	43 (2,2)	28 (1,4)	39 (2,1)
ВАМС	31 (1,6)	38 (2,0)	35 (1,8)	37 (1,9)	40 (2,1)
ДВВА	472 (24,8)	443 (23,4)	414 (21,3)	352 (18,1)	349 (18,5)
ХА	17 (3,7)	14 (3,0)	8 (3,1)	12 (2,3)	7 (1,2)

Примечание. Здесь и в табл. 4, 5: ВАНС — врожденные аномалии нервной системы; ВАСК — врожденные аномалии системы кровообращения; ВАОП — врожденные аномалии органов пищеварения; ВАМС — врожденные аномалии мочевыделительной системы; ДВВА — другие виды врожденных аномалий; ХА — хромосомные аномалии.

Абсолютное число наблюдений ранней неонатальной смерти от врожденных аномалий системы кровообращения превалировало среди мальчиков (см. табл. 4). Наибольшие значения ранней неонатальной смерти от «Врожденных аномалий системы кровообращения» за 5 лет отмечались в Северо-Кавказском федеральном округе (38,3), а наименьшие — в Уральском федеральном округе (10,6; см. табл. 5).

Врожденные аномалии нервной системы, занимающие 3-е место среди всех пороков как причин смерти, составили за 5 лет 6,2% от всех врожденных пороков развития. Во все годы более высокие относительные показатели отмечались среди новорожденных девочек (см. табл. 4). Обращает на себя внимание, что в Северо-Кавказском федеральном округе доля врожденных аномалий нервной системы при ранней неонатальной смерти составляла 15,5% среди всех врожденных пороков развития, что в 2,5 раза выше общероссийских показателей ($p < 0,01$).

Наиболее часто в группе пороков нервной системы фигурировали врожденная гидроцефалия и spina bifida (Q03, Q05 МКБ-10). Реже отмечались анэнцефалия и подобные аномалии (Q00 МКБ-10). Однако общее число наблюдений ранней неонатальной смерти новорожденных вследствие анэнцефалии за 5 лет составило 51 (в среднем по 10 в год), что указывает на недостаточное обследование беременных. Чаще всего это наблюдалось в Северо-Кавказском (13 наблюдений), Центральном (12) и Приволжском (10) федеральных округах (см. табл. 5).

Действительно, согласно данным Л.И. Трубниковой и соавт. [11], врожденные пороки развития ЦНС в большинстве своем несовместимы с жизнью, вследствие чего актуальной проблемой акушерства остается ранняя и достоверная их диагностика. К сожалению, четкая ранняя диагностика многих аномалий развития головного мозга возможна лишь при экспертном ультразвуковом исследовании с использованием 3D/4D-реконструкций [12].

Еще реже в качестве причин ранней неонатальной смерти были зафиксированы врожденные аномалии органов пищеварения и мочевыделительной системы. Для аномалий органов пищеварения характерно уменьшение их количества, а для пороков развития мочевыделительной системы, наоборот, увеличение абсолютного числа наблюдений (см. табл. 3). Относительная доля врожденных аномалий органов пищеварения в качестве причин ранней неонатальной смерти несколько выше у новорожденных мальчиков, а доля аномалий мочевыделительной системы, напротив, у девочек (см. табл. 4). Наиболее высокие значения ранней неонатальной смертности от врожденных пороков развития пищеварительной системы за пять проанализированных лет отмечались в Дальневосточном федеральном округе (3,7), а минимальные — в Уральском (1,2) и Северо-Западном (1,4). Самые высокие значения смертности от врожденных аномалий мочевыделительной системы зарегистрированы в Северо-Кавказском федеральном округе (3,5), а самые низкие — в Уральском (1,0) (см. табл. 5).

Таблица 4. Количество новорожденных мужского и женского пола, умерших в раннем неонатальном периоде от врожденных пороков в Российской Федерации в 2012–2016 гг. абс. (% от числа всех новорожденных соответствующего пола, умерших от врожденных пороков)

Table 4. The number of male and female newborns who died in the early neonatal period from various types of congenital malformations in the Russian Federation in 2012–2016 (absolute value and percentage of all newborns of the corresponding sex who died from congenital malformations)

Группа пороков	Пол	Год				
		2012	2013	2014	2015	2016
ВАНС	М	39 (6,1)	36 (6,1)*	27 (5,2)	2651 (5,7)	19 (4,3)
	Ж	37 (7,6)	39 (9,6)	25 (6,2)	25 (7,6)	14 (4,4)
ВАСК	М	289 (45,2)*	236 (39,7)	228 (43,6)*	188 (41,1)	179 (40,7)
	Ж	185 (38,0)	144 (35,4)	144 (35,9)	117 (35,7)	112 (35,1)
ВАОП	М	30 (4,7)	30 (5,0)	25 (4,8)	16 (3,5)	21 (4,8)
	Ж	26 (5,3)	22 (5,4)	18 (4,5)	12 (3,7)	18 (5,7)
ВАМС	М	23 (3,6)*	26 (4,4)	24 (4,6)	25 (5,5)	25 (5,7)
	Ж	8 (1,6)	12 (2,9)	11 (2,7)	12 (3,6)	15 (4,8)
ДВВА	М	248 (38,8)*	260 (43,7)	214 (40,9)*	196 (42,9)	193 (43,9)
	Ж	224 (46,0)	183 (45,0)	200 (49,9)	156 (47,6)	156 (48,9)
ХА	М	10 (1,6)	7 (1,2)	5 (1,0)	6 (1,3)	3 (0,7)
	Ж	7 (1,4)	7 (1,7)	3 (0,7)	6 (1,8)	4 (1,3)

Примечание. М — мужской пол; Ж — женский пол. * — $p < 0,05$ по сравнению с показателями женского пола.

Синдром Дауна и другие хромосомные аномалии (Q90–Q99 МКБ-10) явились, согласно данным Росстата за 5 лет, первоначальной причиной ранней неонатальной смерти 58 новорожденных (см. табл. 3). В целом по Российской Федерации с 2012 по 2016 г. доля таких летальных форм хромосомных аномалий среди всех врожденных аномалий варьировала от 0,9 до 1,6%, за 5 лет их доля составила 1,3%. Наибольшие значения ранней неонатальной смертности (1,6) установлены в Северо-Кавказском федеральном округе, наименьшие (0,2) – в Уральском федеральном округе (см. табл. 5).

Говоря о региональных различиях смертности новорожденных от врожденных аномалий, следует указать, что частота рождения детей с пороками развития зависит от экологических условий. Так, из 130 женщин-бишкекчанок, родивших детей с врожденными аномалиями, 83,1% были жительницами экологически неблагоприятного региона и лишь 16,9% проживали в благополучном регионе [13]. По данным С.Ф. Торубарова и соавт. [14], в учреждениях ФМБА частота выявления врожденных аномалий как у доношенных плодов, так и у недоношенных превышает средние показатели по стране, что обусловлено обслуживаемым контингентом беременных, связанных с особо опасными условиями труда. Это касается и вида конкретных пороков. Согласно исследованиям А.К. Шаршенова и соавт. [15], у плодов женщин, проживающих в экологически благоприятных районах, в 2 раза реже выявлялись пороки ЦНС. А у плодов беременных из экологически неблагоприятной местности в 3 раза чаще выявлялись пороки костно-мышечной системы и в 2,6 раза – все другие виды пороков.

К сожалению, полученные нами на основе сведений Росстата данные о структуре врожденных аномалий несколько отличаются от результатов, полученных при анализе объединенной базы данных мониторинга врожденных пороков развития у всех новорожденных

(как мертворожденных, так и живорожденных) [16]. По данным мониторинга 36 субъектов Российской Федерации за 2000–2010 г., чаще всего регистрировались пороки системы кровообращения, далее пороки костно-мышечной системы, мочеполовой системы, органов пищеварения и затем аномалии ЦНС. В настоящем сообщении нами был проведен анализ данных Росстата только по ранней неонатальной смерти.

Ранее нами при изучении мертворождаемости было показано, что в 2013 г. в Российской Федерации врожденные аномалии как причина смерти фигурировали в 750 (6,1%) наблюдениях среди всех случаев мертворождения [17]. Наиболее часто (39,1% от общего числа врожденных пороков развития) среди причин мертворождения фигурировали пороки, составляющие выше охарактеризованную группу «Другие виды врожденных аномалий». Поскольку ведущую роль среди аномалий этой группы занимают множественные врожденные пороки развития, то мы поддерживаем предложение Н.С. Демиковой и соавт. [16] о необходимости специального отдельного их изучения, основанного на использовании унифицированных характеристик и описаний.

Второе место (23,3%) по частоте причин мертворождения занимали «Врожденные аномалии нервной системы», составившие 1,4% среди всех причин мертворождения, и на третьем месте стояли врожденные аномалии системы кровообращения – 22,3% от общего числа врожденных пороков развития, явившихся причиной гибели плода [17].

Регистрация врожденных аномалий в 2012–2016 гг. в качестве причин ранней неонатальной смерти в 4596 (16,8%) наблюдениях свидетельствует, по нашему мнению, о необходимости дальнейших их исследований, в частности определения так называемых критических форм пороков развития и звеньев танатогенеза. Выяснение таких моментов, несомненно, будет способствовать развитию медицины плода,

Таблица 5. Количество новорожденных, умерших в раннем неонатальном периоде от различных видов врожденных аномалий в федеральных округах Российской Федерации за 5 лет, абс. число (показатель и значение ранней неонатальной смертности)

Table 5. The number of newborns who died in the early neonatal period from various types of congenital anomalies in the Federal districts of the Russian Federation for 5 years (absolute value and rate of early neonatal mortality)

Округ	Группа пороков					
	ВАНС	ВАСК	ВАОП	ВАМС	ДВВА	ХА
ЦФО	45 (2,0)*	489 (21,9)	46 (2,1)	46 (2,1)	637 (28,5)*	18 (0,8)
СЗФО	13 (1,5)	121 (14,2)	12 (1,4)	19 (2,2)	139 (16,3)	3 (0,4)
ЮФО	24 (2,6)	167 (18,4)	28 (3,1)	23 (2,5)	194 (21,3)	5 (0,6)
СКФО	100 (12,3)*	311 (38,3)*	36 (4,4)	28 (3,5)	157 (19,3)*	13 (1,6)
ПФО	48 (2,4)	334 (17,0)	42 (2,1)	32 (1,6)	382 (19,5)	5 (0,3)
УФО	15 (1,6)	96 (10,6)	11 (1,2)	9 (1,0)	139 (15,3)*	2 (0,2)
СФО	29 (2,4)	208 (11,8)*	27 (1,9)	16 (1,1)	305 (21,8)*	8 (0,6)
ДФО	13 (3,0)	94 (21,8)	16 (3,7)	8 (1,9)	75 (17,4)*	4 (0,9)
РФ	287 (3,0)	1822 (19,0)	218 (2,3)	181 (1,9)	2030 (21,2)	58 (0,6)

включая фетальную хирургию [18]. Вместе с тем следует помнить высказывание Л.П. Сухановой и Т.В. Кузнецовой [19], что «при современном уровне пренатальной диагностики и возможности предотвратить рождение детей с некорректируемой тяжелой наследственной и врожденной патологией, в том числе хромосомными нарушениями, эта патология является по-существу условно предотвратимой».

Таким образом, врожденные аномалии составляют существенную долю среди причин ранней неонатальной смерти. Вид и частота их развития различа-

ются в федеральных округах Российской Федерации и имеют определенные гендерные различия. Основным резервом снижения смертности от врожденных пороков развития является улучшение пренатального обследования плода и своевременная хирургическая коррекция. Вместе с тем для выяснения причин развития и разработки конкретных мер профилактики врожденных аномалий необходимы дальнейшие исследования, основанные на данных молекулярно-генетических и клинико-морфологических сопоставлений.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. *Kramer M.S., Liu S., Luo Z., Yuan H., Platt R.W., Joseph K.S. et al.* Analysis of perinatal mortality and its components: time for a change? *Am J Epidemiol* 2002; 156(6): 493–497.
2. *Суханова Л.П., Скляр М.С.* Детская и перинатальная смертность в России: тенденции, структура, факторы риска. Социальные аспекты здоровья населения (Электронный научный журнал). 2007; 4(2). <http://vestnik.mednet.ru/content/view/46/30> [Sukhanova L.P., Sklyar M.S. Infant and perinatal mortality in Russia: tendencies, structure, risk factors. *Sotsial'nye aspekty zdorov'ya naseleniya* (Electronic scientific journal) 2007; 4(2). <http://vestnik.mednet.ru/content/view/46/30> (in Russ)]
3. *Яковлева Т.В.* Причины и динамика перинатальной смертности в Российской Федерации. *Здравоохранение Российской Федерации* 2005; 4: 26–29. [Yakovleva T.V. Causes and dynamics of perinatal mortality in the Russian Federation. *Zdravookhranenie Rossijskoj Federatsii* 2005; 4: 26–29. (in Russ)]
4. *Андрянычева Н.В., Симаходский А.С.* Актуальные тенденции показателя младенческой смертности и перинатальных потерь в г. Санкт-Петербурге. *Вопросы современной педиатрии* 2013; 12(5): 5–7. [Andrianycheva N.V., Simahodskiy A. S. Current trends in infant mortality and perinatal losses in St. Petersburg. *Voprosy sovremennoj pediatrii* 2013; 12(5): 5–7. (in Russ)]
5. *Коваленко В.Л., Пастернак А.Е., Пастернак И.А.* Клинико-патологоанатомический анализ перинатальной смертности – методологические и методические аспекты, направления совершенствования. *Медицинская наука и образование Урала* 2013; 4: 86–90. [Kovalenko V.L., Pasternak A.E., Pasternak I.A. Clinical and pathological analysis of perinatal mortality – methodological and methodical aspects, areas of improvement. *Medicinskaya nauka i obrazovanie Urala* 2013; 4: 86–90. (in Russ)]
6. Global, regional, national, and selected subnational levels of stillbirths, neonatal, infant, and under-5 mortality, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016; 388: 1725–1774. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31575-6
7. *Шеголев А.И., Павлов К.А., Дубова Е.А., Фролова О.Г.* Ранняя неонатальная смертность в Российской Федерации в 2010 г. *Архив патологии* 2013; 4: 15–19. [Shchegolev A.I., Pavlov K.A., Dubova E.A., Frolova O.G. Early neonatal mortality in the Russian Federation in 2010. *Arkhiv patologii* 2013; 4: 15–19. (in Russ)]
8. *Шеголев А.И., Туманова У.Н., Фролова О.Г.* Региональные особенности мертворождаемости в Российской Федерации. Актуальные вопросы судебно-медицинской экспертизы и экспертной практики в региональных бюро судебно-медицинской экспертизы на современном этапе. Рязань, 2013: 163–169. [Shchegolev A.I., Tumanova U.N., Frolova O.G. regional features of stillbirths in the Russian Federation. *Topical issues of forensic medical examination and expert practice in the regional Bureau of forensic medical examination at the present stage.* Ryazan, 2013: 163–169. (in Russ)]
9. *Шеголев А.И., Туманова У.Н., Шувалова М.П., Фролова О.Г.* Сравнительный анализ мертворождаемости в Российской Федерации в 2010 и 2012 гг. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2015; 60(3): 58–62. [Shchegolev A. I., Tumanova U. N., Shuvalova M. P., Frolova O. G. Comparative analysis of stillbirths in the Russian Federation in 2010 and 2012. *Ros vestn perinatol i pediatri* (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2015; 60(3): 58–62. (in Russ)]
10. *Нарциссова Г.П., Ленько О.А., Волкова И.И., Синельников Ю.С.* Этапность и преемственность перинатальной диагностики врожденных пороков сердца. *Патология кровообращения и кардиохирургия* 2013; 4: 75–80. [Narcissova G.P., Slinko O.A., Volkova I.I., Sinelnikov Yu.S. Phasing and continuity of perinatal diagnosis of congenital heart defects. *Patologiya krovoobrashheniya i kardioxirurgiya* 2013; 4: 75–80. (in Russ)]
11. *Трубникова Л.И., Азизова Р.Р., Таджиева В.Д., Жданова В.Ю., Измайлова Ф.А., Пигина Г.Р.* Диагностическая значимость комплексного исследования врожденных пороков развития центральной нервной системы плода. *Ульяновский медико-биологический журнал* 2012; 3: 55–60. [Trubnikova L.I., Azizova R.R., Tajieva V.D., Zhdanova V.Yu., Izmailova F.A., Pigina G.R. Diagnostic significance of complex study of congenital malformations of the Central nervous system of the fetus. *Ul'yanovskij mediko-biologicheskij zhurnal* 2012; 3: 55–60. (in Russ)]
12. *Воеводин С.М.* Значение 3D/4D-эхографии в I триместре для профилактики рождения детей с пороками развития. *Российский электронный журнал лучевой диагностики* 2015; 1: 74–75. [Voevodin S.M. The value of 3D / 4D echography in the I-th trimester for the prevention of birth of children with malformations. *Rossiiskij e'lektronny'j zhurnal luchevoj diagnostiki* 2015; 1: 74–75. (in Russ)]
13. *Джаманкулова Ф.С.* Пути снижения фетоинфантильных потерь у женщин с врожденными пороками развития детей. *Здоровье матери и ребенка* 2009; I (Приложение I): 19–22. [Djamankulova F.S. Ways to reduce plainvanilla loss in women with congenital malformations of the children. *Zdorov'e materi i rebenka* 2009; I (Suppl. I): 19–22. (in Russ)]
14. *Торубаров С.Ф., Буренкова И.А., Лившиц С.А.* Пути снижения перинатальной смертности в учреждениях родовспоможения системы Федерального медико-биологического агентства России. *Клинический опыт Двадцатки* 2013; 3: 60–62. [Torubarov S.F., Burenkova I.A., Livshits S.A. Ways reducing perinatal death in maternity hospitals of Federal health Agency of biological Russia. *Klinicheskij opyt Dvadcetki* 2013; 3: 60–62. (in Russ)]

15. Шаршенев А.К., Рыбалкина Л.Д., Лагутина О.В., Балбаева А.Д. Возможные пути снижения перинатальных потерь в Кыргызской республике на современном этапе родовспоможения. Вестник КГМА им. И.К. Ахунбаева 2012; 2: 16–20. [Sharshenov A.K., Rybalkina L.D., Lagutina O.V., Balbaeva A.D. The possible ways of decrease of perinatal mortality in Kirgiz Republic on modern time of use of born. Vestnik KGMA im. I.K. Axunbaeva 2012; 2: 16–20. (in Russ)]
16. Демикова Н.С., Лапина А.С. Врожденные пороки развития в регионах Российской Федерации (итоги мониторинга за 2000–2010 гг). Рос вестн перинатол и педиатр 2012; 57(2): 91–98. [Demikova N.S., Lapina A.S. Congenital malformations in the regions of the Russian Federation (results of monitoring for 2000–2010). Ros vestn perinatol i pediatri (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2012; 57(2): 91–98. (in Russ)]
17. Туманова У.Н., Шувалова М.П., Щеголев А.И. Врожденные пороки сердца как причина мертворождения в Российской Федерации. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований 2018; 1: 94–98. [Tumanova U.N., Shuvalova M.P., Shchegolev A.I. Congenital heart defects as the cause of stillbirth in the Russian Federation. Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovanij 2018; 1: 94–98. (in Russ)]
18. Tanaka S., Stock S.J., Yamamoto Y., Kondejewski J., Olson D.M. Understanding perinatal mortality. Obst Gynec Reprod Medicine 2010; 20: 317–322.
19. Суханова Л.П., Кузнецова Т.В. Перинатальные проблемы воспроизводства населения России (по данным анализа статистических форм №№13,32). Социальные аспекты здоровья населения (Электронный научный журнал). 2010; 4: 11. <http://vestnik.mednet.ru/content/view/243/30> [Sukhanova L.P., Kuznetsova T.V. Perinatal problems of reproduction of the population of Russia (according to analysis of №№ 13,32 statistical forms. Sotsial'nye aspekty zdorov'ya naseleniya (Electronic scientific journal) 2010; 4: 11. <http://vestnik.mednet.ru/content/view/243/30> (in Russ)]

Поступила 29.06.2018

Received on 2018.06.29

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.

Региональная модель организации медицинской помощи детям, родившимся с очень низкой и экстремально низкой массой тела

Е.А. Матвеева, А.И. Малышкина, Н.В. Харламова, О.М. Филькина, Т.В. Чаша, О.Н. Песикин, Т.П. Васильева

ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова»
Минздрава РФ, г. Иваново, Россия

Regional organizational model of medical care for children born with very low and extremely low body weight

E.A. Matveeva, A.I. Malyshkina, N.V. Kharlamova, O.M. Filkina, T.V. Chasha, O.N. Pesikin, T.P. Vasilyeva

Gorodkov Ivanovskiy Research Institute of Motherhood and Childhood, Ivanovo, Russia

Представлен опыт организации медицинской помощи детям, родившимся с очень низкой и экстремально низкой массой тела в Ивановской области. Медицинская помощь осуществляется на базе перинатального центра, начиная с антенатального периода до достижения детьми возраста 3 лет и включает следующие этапы: первый этап — отделение реанимации и интенсивной терапии, второй этап — отделение патологии новорожденных и недоношенных детей, третий этап — катamnестическое наблюдение. Описаны организационные технологии функционирования региональной модели организации медицинской помощи детям, родившимся с очень низкой и экстремально низкой массой тела. Представлены данные о состоянии здоровья и инвалидности глубоконедоношенных детей.

Ключевые слова: дети, очень низкая и экстремально низкая масса тела, организационная модель, ранний возраст, инвалидность.

Для цитирования: Матвеева Е.А., Малышкина А.И., Харламова Н.В., Филькина О.М., Чаша Т.В., Песикин О.Н., Васильева Т.П. Региональная модель организации медицинской помощи детям, родившимся с очень низкой и экстремально низкой массой тела. Рос вестн перинатол и педиатр 2018; 63:(6): 68–74. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-68-74

The article presents the organizational experience of medical care for children born with very low and extremely low body weight in the Ivanovo region. Medical care is carried out on the basis of the perinatal center, starting from the antenatal period until the age of 3 years. It includes the following steps: the first stage is the intensive care unit, the second stage is the pathology department for newborns and premature infants, and the third stage is catamnestic observation. The article describes organizational technologies of the regional model of medical care for children born with very low and extremely low body weight. There are data on the state of health and disability of the deeply premature infants.

Key words: children, very low or extremely low body weight, organizational model, early age, disability.

For citation: Matveeva E.A., Malyshkina A.I., Kharlamova N.V., Filkina O.M., Chasha T.V., Pesikin O.N., Vasilyeva T.P. Regional organizational model of medical care for children born with very low and extremely low body weight. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2018; 63:(6): 68–74 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-68-74

© Коллектив авторов, 2018

Адрес для корреспонденции: Матвеева Екатерина Александровна — к.м.н., уч. секретарь Ивановского НИИ материнства и детства имени В.Н. Городкова, врач-педиатр кабинета катamnеза, ORCID: 0000-0002-3266-610X
Малышкина Анна Ивановна — д.м.н., доц., директор Ивановского НИИ материнства и детства имени В.Н. Городкова, ORCID: 0000-0002-1145-0563
Харламова Наталья Валерьевна — д.м.н., вед. научн. сотр. отдела неонатологии и клинической неврологии детского возраста Ивановского НИИ материнства и детства имени В.Н. Городкова, ORCID: 0000-0003-2867-1693
Филькина Ольга Михайловна — д.м.н., проф., зав. отделом здоровья детей Ивановского НИИ материнства и детства имени В.Н. Городкова, ORCID: 0000-0003-2228-748X
Чаша Татьяна Валентиновна — д.м.н., проф., зав. отделом неонатологии и клинической неврологии детского возраста Ивановского НИИ материнства и детства имени В.Н. Городкова, ORCID: 0000-0002-3074-2094
Песикин Олег Николаевич — к.м.н., зам. гл. врача по лечебной работе Ивановского НИИ материнства и детства имени В.Н. Городкова, ORCID: 0000-0002-3666-5309
Васильева Татьяна Павловна — д.м.н., проф., гл. научн. сотр. отдела медико-социальных исследований, мониторинга и курации Ивановского НИИ материнства и детства имени В.Н. Городкова, ORCID: 0000-0002-0671-1503
153045 Иваново, ул. Победы, д. 20

Одной из актуальных проблем современной перинатологии и педиатрии является выхаживание и последующая абилитация детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела. Данная категория пациентов входит в группу высокого риска младенческой смертности и формирования инвалидизирующей патологии [1–3]. Поэтому важно изучать и транслировать положительный опыт функционирования региональной модели организации медицинской помощи глубоконедоношенным детям.

Цель исследования: дать оценку эффективности функционирования региональной модели организации медицинской помощи глубоконедоношенным детям в Ивановской области.

Характеристика детей и методы исследования

Проведено проспективное клиническое наблюдение детей, родившихся с массой тела менее 1500 г, до достижения возраста 3 лет с выкопировкой дан-

ных из медицинской документации. Статистическая обработка результатов осуществлена с использованием стандартного пакета программ статистического анализа Statistica 6.0.

Результаты и обсуждение

В Ивановской области за последние пять лет наметилась тенденция снижения частоты рождаемости детей с массой тела при рождении менее 1500 г. Доля детей этой категории от всех детей, рожденных живыми в Ивановской области, снизилась с 1,65% в 2013 г. до 1,38% в 2017 г. За последние десятилетия, благодаря внедрению новых технологий реанимации и интенсивной терапии, увеличилась выживаемость глубоконедоношенных новорожденных. Так, в Ивановской области выживаемость детей с экстремально низкой массой тела за период с 2013 г. по 2017 г. увеличилась с 76,3 до 87,8%, а выживаемость детей с очень низкой массой тела — с 89,5 до 99%.

Первые минуты и часы жизни глубоконедоношенного новорожденного являются наиболее критическими и от грамотности и своевременности оказания медицинской помощи в этом периоде зависит не только жизнь ребенка, но и ее качество в последующем [1–3]. Очевидно, что рождение недоношенных детей, особенно с массой тела менее 1500 г, должно происходить в учреждениях родовспоможения III уровня, куда их следует транспортировать *in utero* и где имеются условия для оптимизации ведения беременности и родов, а также успешного выхаживания этих младенцев. Это возможность пролонгирования беременности с минимизацией рисков для матери и плода; проведение своевременной антенатальной

стероидной профилактики респираторного дистресс-синдрома; «бережное» родоразрешение при очень ранних преждевременных родах — извлечение в целом плодном пузыре, в целом плацентарном комплексе; оказание высокотехнологичной медицинской помощи; наличие системы инфекционного контроля в отделении реанимации и интенсивной терапии; создание охранительного режима с моделированием условий, максимально приближенных к внутриматочным, с постепенным переходом (по мере взросления ребенка) к развивающему уходу.

Исторически так сложилось, что Ивановская область имеет неоспоримые преимущества по сравнению с близлежащими регионами в организации и уровне развития акушерской, гинекологической и неонатологической служб, так как в Ивановской области работа этих служб формировалась на базе федерального учреждения — Ивановского научно-исследовательского института материнства и детства, который на протяжении многих лет успешно выполняет функции перинатального центра для Ивановской области (рис. 1). Институт обеспечивает организацию регионализации перинатальной помощи, заключающейся в концентрации беременных, рожениц, родильниц и новорожденных группы высокого риска в акушерских стационарах, выделенных для оказания помощи данному контингенту пациентов. Разработанная в институте организационно-функциональная модель регионализации перинатальной помощи состоит из следующих медико-организационных блоков: плановый отбор и обеспечение госпитализации беременных в акушерский стационар соответствующего уровня;



Рис. 1. Региональная модель оказания гинекологической, акушерской и неонатологической помощи в Ивановской области.

Fig. 1. Regional model of gynecological, obstetric and neonatal care in the Ivanovo region.

плановая и экстренная транспортировка беременной женщины в стационар соответствующего уровня; оказание экстренной помощи по месту нахождения женщины или новорожденного; транспортировка новорожденных в учреждение III уровня.

Плановый отбор беременных группы высокого риска осуществляется на специализированном амбулаторном приеме на базе института и с помощью разработанной в институте автоматизированной программы для ЭВМ «Мониторинг беременных и женщин, завершивших беременность». Данная программа внедрена в работу всех женских консультаций г. Иваново и области, что позволяет врачам — акушерам-гинекологам оперативно в автоматическом режиме на каждом приеме пациентки оценивать риск развития осложнений беременности, в том числе преждевременных родов, и осуществлять своевременное направление беременных группы высокого риска на консультацию и госпитализацию в Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства.

В 2009 г. в клинике создан межтерриториальный акушерский дистанционный консультативный центр. В работе центра принимают участие ведущие анестезиологи-реаниматологи и акушеры-гинекологи, владеющие полным объемом хирургических вмешательств. Центр оснащен укомплектованным реанимобилем, на котором осуществляется транспортировка беременных в акушерскую клинику. В институте организована круглосуточная телефонная связь, по которой специалисты оказывают консультативную помощь. При необходимости и наличии со стороны лечебных учреждений технической возможности используются телемедицинские технологии.

С 2003 г. в институте функционирует реанимационно-консультативный центр, который осуществляет дистанционное консультирование новорожденных, выездную реанимационно-консультативную помощь и транспортировку новорожденных из учреждений родовспоможения г. Иваново и области в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных Ивановского научно-исследовательского института материнства и детства, а также в другие федеральные клиники. Об успешности регионализации перинатальной помощи в Ивановской области свидетельствует тот факт, что в 2017 г. 90% детей с экстремально низкой и 95% детей с очень низкой массой тела родились в учреждении родовспоможения III уровня — Ивановском научно-исследовательском институте материнства и детства.

После рождения все глубоконедоношенные дети получают лечение в единственном в Ивановской области отделении реанимации и интенсивной терапии для новорожденных, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела. В работу отделения широко внедрены современные технологии респираторной поддержки — неинвазивная искусственная вентиляция легких (ИВЛ), триггерная и вы-

сокочастотная вентиляция легких, заместительная терапия сурфактантом и др.

Следует подчеркнуть, что при проведении интенсивной терапии детей с массой тела при рождении менее 1500 г снизилась частота использования традиционной ИВЛ с 45,7% в 2013 г. до 31% в 2017 г. и увеличилась частота применения неинвазивных методов ИВЛ с 45,7% в 2013 г. до 76% в 2017 г. Кроме того, в работу отделения внедрены методики малоинвазивного введения препаратов экзогенного сурфактанта (low invasive surfactant administration) для терапии респираторного дистресс-синдрома. Средняя длительность пребывания детей с экстремально низкой массой тела в этом отделении составляет 15 дней, практически все дети нуждались в той или иной респираторной поддержке, препарат сурфактанта вводился 76% детей. Средняя продолжительность лечения детей с очень низкой массой тела составляет 8 дней, в респираторной поддержке нуждались 59% детей, препарат сурфактанта вводился 22% детей.

При стабилизации состояния глубоконедоношенные дети переводятся в отделение патологии новорожденных и недоношенных детей Ивановского НИИ материнства и детства, где продолжается процесс выхаживания и ранней реабилитации. Средний постнатальный возраст детей с экстремально низкой массой тела при выписке из данного отделения составляет 56 дней, детей с очень низкой массой тела — 41 день. Постконцептуальный возраст (гестационный плюс постнатальный) детей с экстремально низкой массой тела при выписке из отделения патологии новорожденных и недоношенных детей в среднем составляет 36 нед, а детей с очень низкой массой тела — 37 нед.

Мы проанализировали течение беременности и родов, состояние здоровья в неонатальном периоде 183 детей с массой тела при рождении менее 1500 г (45 детей с экстремально низкой массой тела и 138 детей с очень низкой массой тела). В группе новорожденных с экстремально низкой массой тела средняя масса тела при рождении составила $792 \pm 202,6$ г, средняя длина тела — $33 \pm 3,96$ см, средний гестационный возраст — $28 \pm 1,74$ нед. Средняя масса тела при рождении у детей с очень низкой массой тела составила $1374 \pm 111,6$ г, средняя длина тела — $39 \pm 2,33$ см, средний гестационный возраст — $31 \pm 2,13$ нед.

После процедуры экстракорпорального оплодотворения родились 1,9% детей с экстремально низкой массой тела и 9,2% детей с очень низкой массой тела, от многоплодной беременности — 9,8 и 18,8% соответственно. Путем кесарева сечения родились 66,7% детей с экстремально низкой массой тела и 71,01% детей с очень низкой массой тела.

При анализе заболеваемости детей в неонатальном периоде установлено, что в группе детей с экстремально низкой массой тела, по сравнению с детьми с очень низкой массой тела, достоверно выше часто-

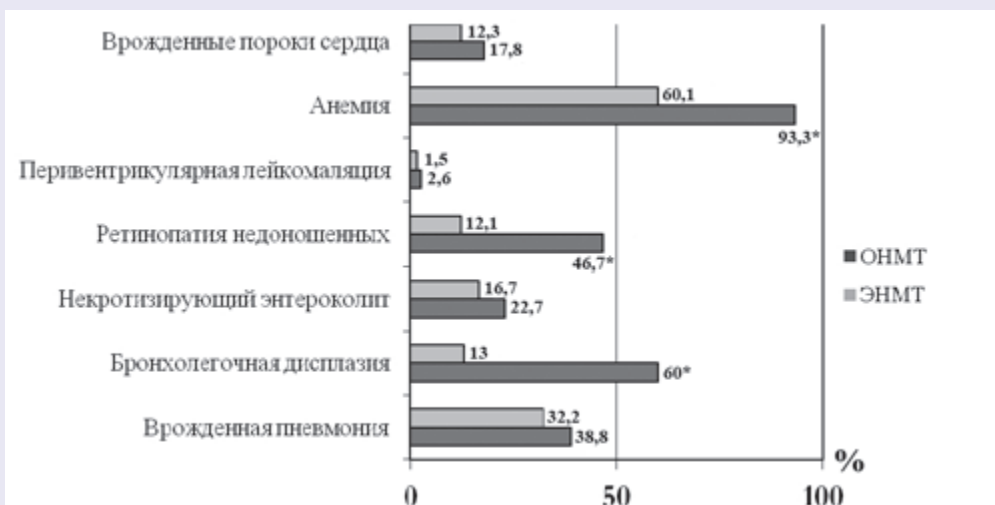
та встречаемости анемии, бронхолегочной дисплазии и ретинопатии недоношенных (рис. 2).

Одним из индикаторов успешности выхаживания глубоконедоношенных детей, наряду с показателями их выживаемости, является частота и степень тяжести такой патологии, как ретинопатия недоношенных и бронхолегочная дисплазия. Частота встречаемости ретинопатии недоношенных представлена на рис. 3. За последние 5 лет в отделении патологии новорожденных и недоношенных детей не было диагностировано ни одного случая тяжелой (IV и V стадии) ретинопатии недоношенных.

Большим достижением внедрения современных технологий реанимации и выхаживания глубоконе-

дошенных детей является отсутствие в Ивановской области случаев тяжелой формы бронхолегочной дисплазии у детей, которая требует после выписки ребенка проведения кислородотерапии в домашних условиях. Поэтому в Ивановской области отсутствует проблема приобретения концентраторов кислорода для данной категории пациентов.

Для преемственности оказания медицинской помощи детям, родившимся с массой тела менее 1500 г, в институте разработана региональная модель катamnестического наблюдения до достижения детьми возраста 3 лет (рис. 4). Данная модель включает детские поликлиники, Ивановский НИИ материнства и детства и его структурные подразделения (консуль-



* Достоверность различий между группами $p < 0,001$.

Здесь и на рис. 3–5: ОНМТ — очень низкая масса тела; ЭНМТ — экстремально низкая масса тела.

Рис. 2. Частота встречаемости отдельных нозологических форм у детей с массой тела при рождении менее 1500 г в неонатальном периоде.

Fig. 2. Frequency of occurrence of individual nosological forms in children with birth weight less than 1500 g in the neonatal period.

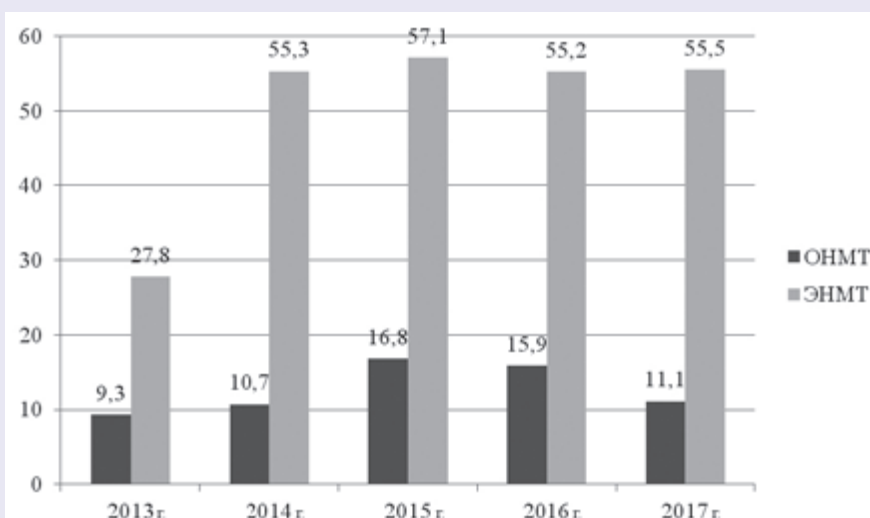


Рис. 3. Частота встречаемости ретинопатии недоношенных в отделении патологии новорожденных и недоношенных детей Ивановского НИИ материнства и детства за период с 2013 по 2017 г.

Fig. 3. Frequency of occurrence of retinopathy of prematurity in the department of pathology of newborn and premature children of the Ivanovo Research Institute of Maternity and Childhood for the period from 2013 to 2017.

тативно-диагностический центр, кабинет катамнеза, отделение медицинской реабилитации для детей с перинатальными поражениями ЦНС и др.), региональные педиатрические и психоневрологические стационары, центры реабилитации. Активно осуществляется взаимодействие с департаментом здравоохранения и главным бюро по медико-социальной экспертизе Ивановской области. Функционирование региональной модели катамнестического наблюдения направлено на профилактику инвалидности, формирования хронической патологии, задержки нервно-психического и отклонений физического развития при обеспечении своевременной диагностики, лечения, профилактики, коррекции нарушений здоровья и абилитации детей при непрерывном, динамическом наблюдении педиатра, врачей-специалистов и активном участии родителей.

В соответствии с приказом Минздрава России от 01.11.2012 № 572н в состав перинатального центра входит кабинет катамнестического наблюдения. Штаты кабинета катамнеза включают врача-педиатра, врача-невролога и врача-офтальмолога. В динамическом наблюдении детей, родившихся с массой тела менее 1500 г, в Ивановском НИИ материнства и детства принимают участие, кроме вышеуказанных специалистов, врачи оториноларинголог, иммунолог-аллерголог и генетик.

С целью обеспечения преемственности медицинские сведения о детях, рожденных с массой тела менее 1500 г, передаются при выписке из отделения патологии новорожденных и недоношенных детей в кабинет катамнеза, где эти данные заносятся в разработанную в Ивановском НИИ материнства и детства автоматизированную программу для электронных вычислительных машин «Региональный мониторинг здоровья детей, родившихся с очень низкой и экстремально

низкой массой тела». Указанная программа обеспечивает взаимодействие в работе лечебно-профилактических учреждений и их структурных подразделений, участвующих в динамическом наблюдении этих детей; обеспечивает возможность прогнозирования нарушений здоровья и планирования стратегии профилактических и реабилитационно-оздоровительных действий на основе постоянно обновляемой объективной информации; обеспечивает сохранность, целостность, накопление и поиск данных с включением аналитических блоков, что позволяет индивидуально управлять процессом профилактики, реабилитации и оздоровления; обеспечивает автоматизацию ведения медицинской документации врачом-педиатром кабинета катамнеза.

В кабинете катамнестического наблюдения детям с очень низкой и экстремально низкой массой тела проводятся периодические осмотры на первом году жизни через 1 мес после выписки из отделения патологии новорожденных и недоношенных детей, затем через каждые 3 мес, на втором году жизни — 1 раз в 3 мес, на третьем году жизни — 1 раз в полгода. По показаниям кратность посещения может быть чаще и регламентируется состоянием здоровья ребенка и его динамикой, динамикой физического, нервно-психического развития, неврологического статуса.

Организационно кабинет катамнеза — это «клиника одного дня». То есть без предварительной записи в стенах института ребенка осмотрят в обязательном порядке педиатр и невролог, по показаниям — офтальмолог, оториноларинголог, аллерголог-иммунолог, генетик; при необходимости выполняют функциональные (ультразвуковое исследование головного мозга, электроэнцефалография) и лабораторные (общий и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, коагулограмма и др.) методы исследования.

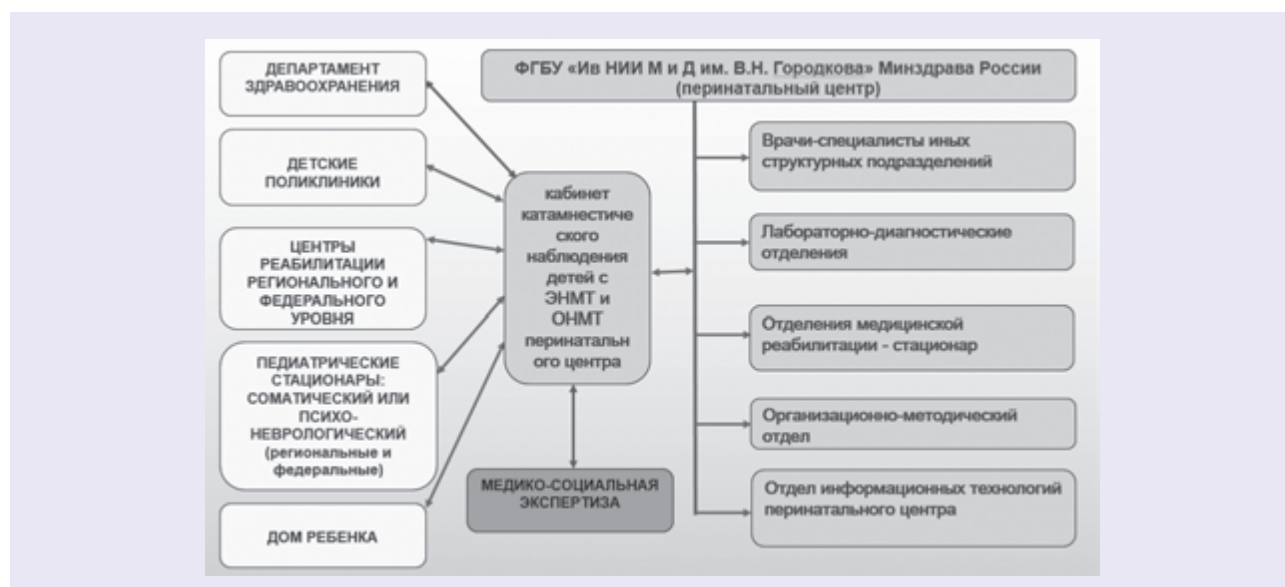


Рис. 4. Региональная модель катамнестического наблюдения детей, родившихся с массой тела менее 1500 г, в Ивановской области.
Fig. 4. Regional model of follow-up of children born with a body weight of less than 1500 g in the Ivanovo region.

На основании результатов проведенных клинических, функциональных и лабораторных исследований определяется дальнейшая тактика ведения ребенка в амбулаторных условиях или в стационаре.

По показаниям эти дети госпитализируются в отделение медицинской реабилитации детей с нарушением функций ЦНС, которое рассчитано на 45 коек. Его основная задача — максимальное восстановление нарушенных психоневрологических функций. Отделение работает более 10 лет, ежегодно здесь получают лечение около 1000 детей в возрасте с 3 мес до 5 лет, среди которых до 50% — жители других регионов. В отделении трудятся высококвалифицированные специалисты: неврологи, педиатры, ортопед, физиотерапевт, кинезотерапевт, психолог, логопед-дефектолог, инструкторы лечебной физкультуры и массажисты. Отделение оснащено современным диагностическим оборудованием для проведения нейрофизиологических и ультразвуковых исследований. Залы массажа и лечебной физкультуры, кабинеты физиотерапии, логопедической, психологической, ортопедической коррекции позволяют проводить детям широкий спектр немедикаментозного лечения, а комплексность мероприятий способствует достижению длительного положительного лечебного эффекта. Широко применяются такие методы восстановительного лечения, как массаж, гимнастика, электрофорез, синусоидальные модулированные токи, лазеротерапия, магнитотерапия, теплолечение, водолечение (в бассейне и гидромассажных ваннах), ортопедическая коррекция, в том числе гипсование и др.

Научными сотрудниками института разработан новый метод ранней диагностики нарушения мо-

торного развития у детей в возрасте 3–6 мес жизни с использованием компьютерной стабилотрии. Метод лег в основу протокола клинической апробации, утвержденного Министерством здравоохранения Российской Федерации. Новый метод диагностики успешно прошел клиническое испытание в отделении медицинской реабилитации детей с нарушением функций ЦНС с 2015 по 2017 г. и показал высокую диагностическую точность.

При анализе частоты встречаемости заболеваний, сопутствующих недоношенности, у детей в возрасте 1 года выявлено, что у детей с экстремально низкой массой тела достоверно чаще диагностируется бронхолегочная дисплазия (рис. 5). Частота детского церебрального паралича у пациентов с экстремально низкой массой тела при рождении в возрасте 1 года составляет 6,3%, а у детей с очень низкой массой тела — 3,4%.

При оценке физического и нервно-психического развития в возрасте 1 года (фактический возраст) установлено, что достигли параметров доношенных сверстников по физическому развитию 2% детей с экстремально низкой массой тела и 4,5% детей с очень низкой массой тела, по нервно-психическому развитию — 20 и 31% детей соответственно. По результатам оценки этих же показателей с учетом скорригированного возраста у 50% детей выявлено нормальное физическое и нервно-психическое развитие.

Совместно с Главным бюро медико-социальной экспертизы по Ивановской области было проведено сплошное исследование по изучению показателей инвалидности у детей с массой тела при рождении менее 1500 г на уровне субъекта Российской Федерации. Проанализированы все исходы в инвалидность

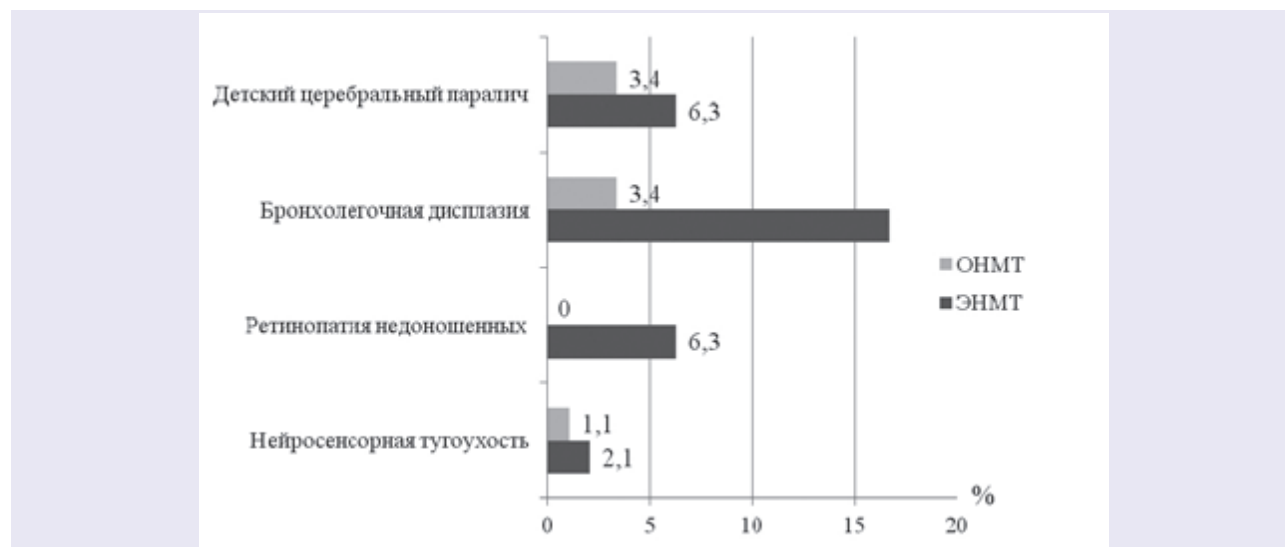


Рис. 5. Частота встречаемости отдельных нозологических форм у детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении в возрасте 1 года.

Достоверность различий между группами $p < 0,02$.

Fig. 5. The frequency of occurrence of individual nosological forms in children with extremely low and very low birth weight at the age of 1 year.

у детей, достигших 3 лет и родившихся за период с 2009 по 2013 г. Всего за этот период в Ивановской области родились 113 детей с экстремально низкой массой тела и 298 детей с очень низкой массой тела. В возрасте до 3 лет инвалидность была установлена у 50 человек: у 20 — с экстремально низкой массой тела и у 30 — с очень низкой массой тела. Несмотря на то что дети с массой тела менее 1500 г рождаются в критическом состоянии, требующем проведения реанимационных мероприятий, частота установления инвалидности у них была 12%. В то время как, по данным литературы, частота инвалидности у этих детей в Российской Федерации варьирует от 12 до 42% [4–6]. Частота инвалидности в группе детей с экстремально низкой массой тела по результатам нашего исследования составила 17%, в группе с очень низкой массой тела — 10%. У детей с экстремально низкой массой тела по сравнению с детьми с очень низкой массой тела повышен риск формирования инвалидизирующей патологии (ОШ 1,9; 95% ДИ 1,041–3,546). Инвалидность установлена в возрасте до 1 года у 64% детей с экстремально низкой массой тела и у 50% детей с очень низкой массой тела, в возрасте от 1 года до 2 лет у 29 и 42% детей соответственно, старше 2 лет — только у 7 и 8% детей

соответственно. В структуре инвалидности на первом месте как в группе детей с экстремально низкой массой тела, так и в группе детей с очень низкой массой тела находятся болезни нервной системы, на втором — врожденные аномалии развития, на третьем — болезни органов дыхания.

Заключение

Таким образом, в Ивановской области создана и эффективно функционирует региональная модель оказания медицинской помощи детям, родившимся с очень низкой и экстремально низкой массой тела. В регионе достигнуты хорошие результаты в выхаживании и абилитации данного контингента детей, о чем свидетельствуют высокие показатели выживаемости и низкие показатели инвалидности. Эффективность региональной модели обеспечивается оптимальной регионализацией перинатальной помощи, организацией и функционированием системы оказания высокотехнологичной и специализированной медицинской помощи беременным группы риска, а также глубоконеодошенным новорожденным начиная с этапа родов и до достижения ими трехлетнего возраста.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Интенсивная терапия и принципы выхаживания детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении. Методическое письмо. Под ред. Е.Н. Байбариной, Д.Н. Дегтярева. М 2011; 70. [Intensive therapy and principles of nursing children with extremely low and very low birth weight. Methodical letter. E.N. Baybarina, D.N. Degtyarev (eds). Moscow 2011; 70 (in Russ)]
2. Сахарова Е.С., Кешишян Е.С. Принципы организации помощи недоношенным детям в постнеонатальном периоде. Рос вестн перинатол и педиатр 2014; 59(1): 40–45. [Sakharova E.S., Keshishyan E.S. Principles in the organization of care to premature infants in the postneonatal period. Ros Vestn Perinatol i Pediatr (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2014; 59(1): 40–45. (in Russ)]
3. Малышкина А.И., Песикин О.Н., Назаров С.Б., Панова И.А., Харламова Н.В., Чаша Т.В., Шилова Н.А., Матвеева Е.А., Рокотянская Е.А. Экстремально ранние преждевременные роды. Исходы для детей в условиях поэтапного оказания медицинской помощи. Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение 2015; 1(7): 17–21. [Malyshkina A.I., Pesikin O.N., Nazarov S.B., Panova I.A., Kharlamova N.V., Chasha T.V., Shilova N.A., Matveeva E.A., Rokotyanskaya E.A. Extremely early premature birth. Outcomes for children in the conditions of medical care. Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obuchenie 2015; 1(7): 17–21. (in Russ)]
4. 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. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62(3): 66–70. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-3-66-70 [Matveeva E.A., Filkina O.M., Malyshkina A.I., Nazarov S.B., Dolotova N.V., Upovalov S.A. Disability of young children born with a body weight of less than 1500 g. Ros Vestn Perinatol i Pediatr (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2017; 62(3): 66–70. (in Russ)]
5. Баркун Г.К., Лысенко И.М., Журавлева Л.Н., Косенкова Е.Г., Бучкина Т.И. Катамнез детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела. Вестник ВГМУ 2013; 12(2): 63–69. [Barkun G.K., Lysenko I.M., Zhuravleva L.N., Kosenkova E.G., Buchkina T.I. Catamnesis children with very low and extremely low birth weight. Vestnik VGMU 2013; 12(2): 63–69. (in Russ)]
6. Виноградова И.В., Краснов М.В. Состояние здоровья детей с экстремально низкой массой тела при рождении в отдаленные периоды жизни. Вестн соврем клин медицины 2013; 6(1): 20–25. [Vinogradova I.V., Krasnov M.V. The health of children with extremely low birth weight in the long-term periods of life. Vestn sovrem klin meditsiny 2013; 6(1): 20–25. (in Russ)]

Поступила 05.06.2018

Received on 2018.06.05

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.

Медицинская помощь детям с онкологическими заболеваниями в Центральном федеральном округе

М.Ю. Рыков

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава РФ, г. Москва, Россия; Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава РФ (Сеченовский Университет), г. Москва, Россия

Medical care for children with cancer in the Central Federal District

M.Yu. Rykov

Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia;
Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Планирование организации медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями, а также анализ эффективности медицинской помощи основываются на анализе статистических показателей.

Материал и методы. Проанализированы оперативные отчеты за 2017 г. органов исполнительной власти в сфере охраны здоровья 18 субъектов Российской Федерации, входящих в состав Центрального федерального округа.

Результаты. Число отделений детской онкологии — 9, число детских онкологических коек — 464, количество дней занятости койки в году — 319,3. Число врачей, оказывающих медицинскую помощь детям с онкологическими заболеваниями, составило 91, из них 64 (70,3%) имеют сертификат врача — детского онколога. В 11 субъектах отделения детской онкологии отсутствуют. Число первичных пациентов со злокачественными новообразованиями — 821. Число умерших пациентов — 156, из них 66 из числа выявленных в 2017 г. Число пациентов, выявленных активно, — 52 (6,3%). Заболеваемость злокачественными новообразованиями составила 12 на 100 000 населения возрастной группы 0–17 лет, смертность — 2,3 на 100 000 населения возрастной группы 0–17 лет, одногодичная летальность — 8%. Среднее время, затраченное на установление диагноза и прошедшее от момента верификации диагноза до начала лечения, остается неизвестным.

Заключение. Оперативные отчеты содержат показатели, которые не соответствуют друг другу, т.е. сведения не являются полностью достоверными. Показатели заболеваемости существенно ниже таковых в странах с высокой достоверностью статистических данных. Процент пациентов, выявленных активно, остается крайне низким. С целью устранения отмеченных дефектов необходимо внедрение в Российской Федерации единой базы данных детей с онкологическими заболеваниями.

Ключевые слова: детская онкология, злокачественные новообразования, статистические показатели, заболеваемость, смертность, одногодичная летальность.

Для цитирования: Рыков М.Ю. Медицинская помощь детям с онкологическими заболеваниями в Центральном федеральном округе. Рос вестн перинатол и педиатр 2018; 63:(6): 75–82. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-75-82

Relevance. Statistical indicators are the basis for planning of the organization of medical care for children with cancer, as well as analysis of the effectiveness of medical care.

Materials and methods. The authors have analyzed operational reports for 2017 of the executive authorities in the field of health care of 18 objects of the Russian Federation being part of the Central Federal District.

Results. There 9 pediatric oncology departments, there are 464 children's oncological beds, the bed occupancy per year is 319.3. There are 91 doctors providing medical care to children with cancer, 64 (70.3%) of the doctors have a certificate of pediatric oncologist. In 11 subjects there are no Departments for Pediatric Oncology. There are 821 primary patients with malignant neoplasms. There are 156 deceased patients, 66 of them were diagnosed in 2017. 52 (6.3%) patients are revealed actively. There were 12 (per 100 thousand for the age group of 0–17 years) cases of incidence of malignant neoplasms, mortality is 2.3 (per 100 thousand for the age group of 0–17 years), one-year mortality is 8%. The average time taken to diagnose and to verify the diagnosis before the beginning of treatment remains unknown.

Conclusion. Operational reports contain non-matching indicators, thus, the information is not completely reliable. Incidence rates are significantly lower than those in countries with high reliability of statistical data. The percentage of patients identified actively remains extremely low. In order to eliminate the noted defects, it is necessary to introduce a single database of children with cancer in the Russian Federation.

Key words: pediatric oncology, malignant neoplasms, statistical indicators, morbidity, mortality, one-year mortality.

For citation: Rykov M.Yu. Medical care for children with cancer in the Central Federal District. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2018; 63:(6): 75–82 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-75-82

Число детей с онкологическими заболеваниями, выявляемых ежегодно, продолжает увеличиваться [1]. Это объясняется совершенствованием методов диагностики и их широким внедрением в клиническую практику медицинских организа-

ций субъектов Российской Федерации [2]. Таким образом, актуальность регулярного анализа статистических показателей с целью планирования организации медицинской помощи данной категории пациентов очевидна.

© М.Ю. Рыков, 2018

Адрес для корреспонденции: Рыков Максим Юрьевич — к.м.н., зам. директора НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, доцент кафедры онкологии лечебного факультета

Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, гл. внештатный детский специалист-онколог Минздрава России по Центральному федеральному округу, ORCID: 0000-0002-8398-7001, SPIN-код: 7652-0122
115478 Москва, Каширское ш., д. 24

Материал и методы

Проанализированы оперативные отчеты за 2017 г. органов исполнительной власти в сфере охраны здоровья 18 субъектов Российской Федерации, входящих в состав Центрального федерального округа: Белгородская, Брянская, Владимирская, Воронежская, Ивановская, Калужская, Костромская, Курская, Липецкая, Московская, Орловская, Рязанская, Смоленская, Тамбовская, Тверская, Тульская, Ярославская области и г. Москва. Оперативные отчеты составлялись главными внештатными детскими специалистами субъектов, входящих в Центральный федеральный округ, на основании разработанной автором анкеты и содержали следующую информацию:

1. Численность детского населения в возрасте 0–17 лет.
2. Число первичных пациентов.
3. Заболеваемость (на 100 000 детского населения в возрасте 0–17 лет).
4. Общее число детей с онкологическими заболеваниями, состоящих на учете.
5. Число пациентов, выявленных активно.
6. Число умерших пациентов, из них из числа выявленных в 2017 г.
7. Одногодичная летальность (%).
8. Смертность (на 100 000 детского населения 0–17 лет).
9. Наличие отделения детской онкологии.
10. Число детских онкологических коек.
11. Число дней занятости койки в году.
12. Число врачей, оказывающих медицинскую помощь детям с онкологическими заболеваниями, из них число врачей, имеющих сертификаты детских онкологов.
13. Среднее время, затраченное на установление диагноза, дни.
14. Среднее время, прошедшее от верификации диагноза до начала лечения, дни.
15. Среднее время, затраченное на установление диагноза для умерших от злокачественных новообразований пациентов, дни.
16. Число пациентов, госпитализированных в отделение детской онкологии.
17. Число пациентов, направленных на лечение в медицинские организации федерального подчинения.
18. Число пациентов, уехавших на лечение за пределы территории Российской Федерации.

На основании полученных данных автором рассчитаны показатели распространенности злокачественных новообразований (на 100 000 детского населения 0–17 лет), число детских онкологических коек и врачей—детских онкологов на 10 000 детского населения 0–17 лет, процент пациентов, госпитализированных в отделения детской онкологии и направленных на лечение в федеральные медицинские организации. Показатели заболеваемости, смертности, одногодичной летальности также рассчитаны

автором для контроля достоверности информации, содержащейся в отчетах.

Результаты

Основные показатели, характеризующие медицинскую помощь детям с онкологическими заболеваниями в субъектах, входящих в состав Центрального федерального округа, представлены в табл. 1 и 2. Численность детского населения (0–17 лет) составила 6 824 049. Максимальная численность детского населения (2 025 073) отмечена в Москве, минимальная (135 958) — в Орловской области.

Число отделений детской онкологии — 9. В 11 субъектах РФ отделения детской онкологии отсутствуют. Медицинская помощь детям с онкологическими заболеваниями оказывается на койках, выделенных в составе других отделений многопрофильных детских клинических больниц (в одном субъекте Федерации отсутствуют детские онкологические койки). В 6 (33,3%) субъектах функционирует по 1 отделению детской онкологии, в г. Москве — 3 отделения (см. табл. 1).

Число детских онкологических коек — 464. Наименьшее количество (0,3 на 10 000 детского населения 0–17 лет) отмечено в Смоленской и Ярославской областях, наибольшее (1,2 на 10 000 детского населения 0–17 лет) — в Рязанской и Липецкой областях (рис. 1). Среднее число дней занятости койки в году составило 319,3. Наибольшее число дней занятости койки в году (454,42) — в Брянской области, наименьшее (280) — в Тверской области.

Число врачей, оказывающих медицинскую помощь детям с онкологическими заболеваниями, составило 91, из них 64 (70,3%, 0,09 на 10 000 детского населения 0–17 лет) имеют сертификат врача-детского онколога. Во Владимирской, Воронежской и Тульской областях врачи-детские онкологи отсутствуют (медицинскую помощь детям с онкологическими заболеваниями оказывают врачи-гематологи). Наибольшее число врачей—детских онкологов (0,21 на 10 000 детского населения 0–17 лет) — в Белгородской области, наименьшее (0,04 на 10 000 детского населения в возрасте 0–17 лет) — в Тверской области. Лишь в 7 (38,8%) субъектах все врачи, оказывающие медицинскую помощь детям с онкологическими заболеваниями, имеют сертификаты детских онкологов (рис. 1).

Число первичных пациентов со злокачественными новообразованиями составило 821, число пациентов, состоящих на диспансерном учете (достигших ремиссии и продолжающих лечение) — 6077. Таким образом, заболеваемость в Центральном федеральном округе в 2017 г. составила 12 (на 100 000 детского населения 0–17 лет), распространенность — 89,1 (на 100 000 детского населения 0–17 лет). Наибольшая заболеваемость (22,8 на 100 000 детского населения 0–17 лет) отмечена в Орловской области, наименьшая (3,58 на 100 000 детского

Таблица 1. Основные показатели, характеризующие медицинскую помощь детям с онкологическими заболеваниями в субъектах Центрального федерального округа в 2017 г.

Table 1. The main indicators characterizing medical care for children with cancer in the regions of the Central Federal District in 2017

Субъект Российской Федерации	Численность детского населения	Заболеваемость/ распространенность ЗНО (на 100 000 детского населения 0–17 лет)	Число отделений детской онкологии	Число первичных пациентов/ общее число детей, состоящих на учете (из них достигли ремиссии/продолжают лечение/выбыли из наблюдения)	Число умерших пациентов/ из них из числа выявленных в 2017 г.	Одногодичная летальность, %	Смертность (на 100 000 детского населения 0–17.)	Количество пациентов, выявленных активно, абс (%)	Количество коек, абс. (на 100 000 детского населения 0–17.)	Число дней занятости койки в году
Белгородская область	284 716	16,5/94,0	1	47/267 (н/д)	4/0	0	1,4	0	18 (0,6)	345
Ивановская область	183 075	6,56/97,8	0	12/179 (169/10/22)	5/1	8,3	2,73	2 (16,7)	15 (0,8)	331
Калужская область	183 080	8,7/25,7	0	16/47 (6/3/7)	2/0	0	1,1	0	11 (0,6)	321
Костромская область	129 578	12,4/76,7	0	16/99 (39/80/н/д)	1/0	0	0,77	1 (6,2)	9 (0,7)	286
Курская область	206 000	14,56/97,5	0	30/195 (191/4/0)	10/5	16,7	4,85	12 (40,0)	15 (0,7)	н/д
Липецкая область	214 876	12,1/100,5	1	26/215 (179/36/14)	6/4	15,38	2,8	2 (7,7)	25 (1,2)	310
Московская область	1 321 598	9,4/80,1	0	124/1058 (н/д)	14/11	8,9	1,0	9 (7,3)	50 (0,4)	324,4
Орловская область	135 958	22,8/104,4	1	31 – 28/141 (15/н/д/н/д)	1/0	0	0,73	0	15 (1,1)	348
Рязанская область	195 514	17,94/103,6	0	35/202 (196/57/2)	2/0	0	1,02	0	24 (1,2)	321
Брянская область	228 069	11,0/96,9	1	25/221 (215/29/39)	6/3	12	2,63	3 (12,0)	12 (0,5)	454,42
Владимирская область	251 091	3,58/7,6	0	9/19 (н/д)	3/1	11,1	1,2	0	5 (0,2)	359,6
Воронежская область	398 847	15,6/80,9	1	62/322 (н/д/155/13)	9/5	8	2,26	7 (11,3)	40 (1,0)	322,5
г. Москва	2 025 073	11,9/102,7	3	241/2074 (н/д)	81/29	12	4,0	0	195 (0,9)	355
Смоленская область	163 085	4,9/92	0	8/150 (н/д)	2/1	12,5	1,2	2 (25,0)	5 (0,3)	412
Тамбовская область	173 455	17,3/94,2	0	30/163 (150/20/0)	5/2	6,6	2,88	8 (26,7)	10 (0,6)	330,7
Тверская область	242 600	16,1/109,5	0	39/265 (230/35/0)	2/0	0	0,82	6 (15,4)	12 (0,5)	280
Тульская область	251 239	13,9/89,6	1	35/225 (н/д)	6/1	2,4	2,4	0	10 (0,4)	285,6
Ярославская область	236 195	14,81/99,6	0	35/235 (н/д)	6/3	8,57	2,54	0	8 (0,3)	362
Всего	6 824 049	12,0/89,1	9	821/6077	156/66	8	2,3	52 (6,3)	464 (0,7)	319,3

Примечание. Здесь и в табл. 2 и 3: н/д — нет данных.

Здесь и в табл. 2: ЗНО — злокачественные новообразования.

населения 0–17 лет) – во Владимирской области (рис. 2). Наибольшая распространенность (109,5 на 100 000 детского населения в возрасте 0–17 лет) наблюдается в Тверской области, наименьшая (7,6 на 100 000 детского населения в возрасте 0–17 лет) – во Владимирской области (рис. 3).

Число умерших пациентов – 156, из них 66 из числа выявленных в 2017 г. Таким образом, смертность составила 2,3 на 100 000 детского населения в возрасте 0–17 лет, годовичная летальность 8%. Наибольшая смертность (4,85 на 100 000 детского населения в возрасте 0–17 лет) отмечена в Курской области, наименьшая (0,73 на 100 000 детского населения в возрасте 0–17 лет) – в Орловской области (см. рис. 2). Наибольшая годовичная летальность зарегистрирована (16,7%) в Курской области, наименьшая (2,4%) – в Тульской области (рис. 4).

Число пациентов, выявленных активно, составило 52 (6,3%). В ряде областей (Белгородская, Калужская, Орловская, Рязанская, Владимирская, Тульская, Ярославская и г. Москва) во время плановых профилактических осмотров злокачественные новообразования не были обнаружены. Максимальный процент пациентов, выявленных активно, отмечен в Курской области (40%) (см. рис. 4).

Заболеваемость злокачественными новообразованиями – 12 на 100 000 для возрастной группы 0–17 лет. Наибольшая заболеваемость (22,8) отмечена в Орловской области, наименьшая (3,6) – во Владимирской области (см. рис. 2).

Смертность составила 2,3 на 100 000 для возрастной группы 0–17 лет, годовичная летальность – 8%. Наиболее высокая смертность (4,8 на 100 000 детского населения 0–17 лет) отмечена в Курской

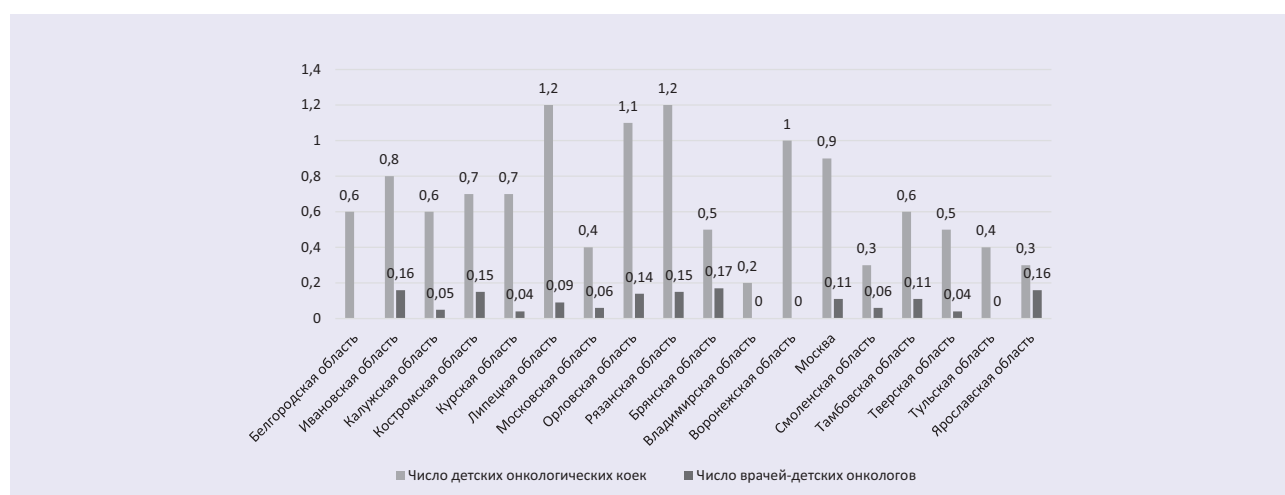


Рис. 1. Число врачей-детских онкологов и детских онкологических коек в субъектах Центрального федерального округа (на 10 000 населения 0–17 лет).

Fig. 1. The number of pediatric oncologists and children's oncological beds in the regions of the Central Federal District (for 10 000 people 0–17 years).

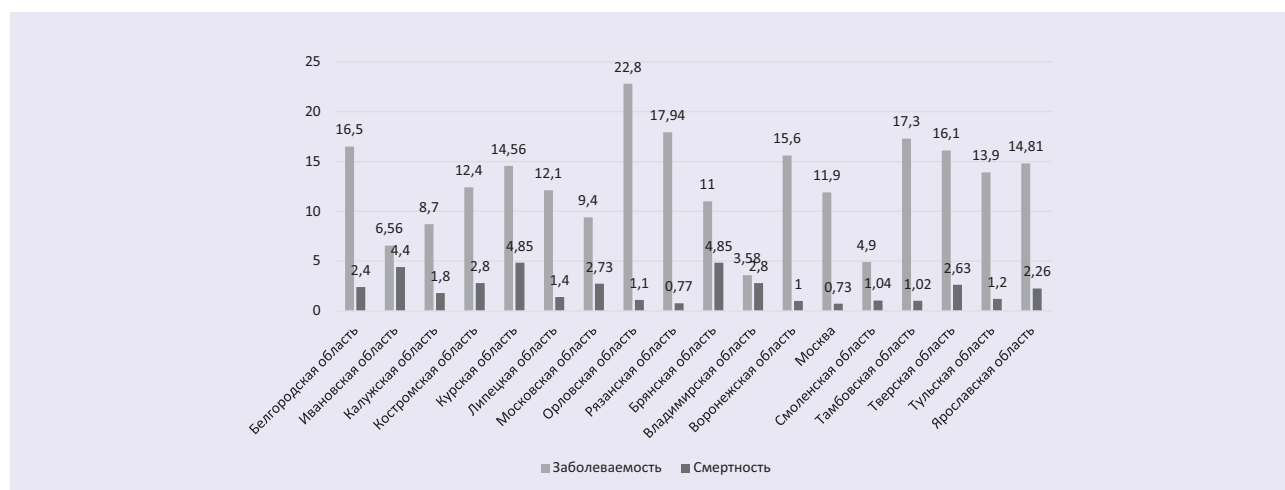


Рис. 2. Заболеваемость и смертность детей от злокачественных новообразований в субъектах Центрального федерального округа в 2017 г. (на 100 000 детского населения 0–17 лет).

Fig. 2. Morbidity and mortality of children from malignant neoplasms in the regions of the Central Federal District in 2017 (per 100,000 children 0–17 years).

области, наименьшая (0,73) — в Орловской области. Наибольшая одногодичная летальность (16,7%) зарегистрирована в Курской области, в 6 субъектах РФ одногодичная летальность была 0% (см. рис. 2).

Среднее время, затраченное на установление диагноза и прошедшее от момента верификации диагноза до начала лечения, неизвестно, поскольку отчеты не содержат точных сведений (указаны лишь сроки «от и до»). По приблизительным подсчетам указанные временные промежутки составили 7 и 3 дня соответственно (табл. 2).

Процент пациентов, направленных на лечение в медицинские организации федерального подчинения, равен 36,5 (без учета Курской, Московской и Владимирской областей, которые не предоставили

данные). Наибольший показатель отмечен (100%) в Смоленской и Тверской областях, наименьший (12%) — в Брянской области (рис. 5).

На лечение за пределы территории Российской Федерации уехали 12 (1,5%) первичных пациентов (табл. 2).

Обсуждение

Большинство оперативных отчетов содержали показатели, которые не соответствуют друг другу. Например, показатели заболеваемости и смертности не соответствовали численности детского населения, числу первичных пациентов и числу умерших пациентов. Также число умерших в 2017 г. пациентов из числа выявленных в том же году не соответствовало

Таблица 2. Временные показатели, характеризующие медицинскую помощь детям с онкологическими заболеваниями, число пациентов, госпитализированных в медицинские организации федерального подчинения, и обеспеченность врачами-детскими онкологами в субъектах Центрального федерального округа в 2017 г.

Table 2. Time indicators characterizing medical care for children with cancer, the number of patients hospitalized in medical organizations of federal subordination and the provision of doctors-pediatric oncologists in the regions of the Central Federal District in 2017

Субъект Российской Федерации	Среднее время, затраченное на установление диагноза, дни	Среднее время, прошедшее от верификации диагноза до начала лечения, дни	Среднее время, затраченное на установление диагноза для умерших от ЗНО пациентов, дни	Число пациентов, госпитализированных в отделение детской онкологии, абс. (% от числа первичных пациентов)	Число пациентов, направленных на лечение в федеральные медицинские организации (% от числа первичных пациентов)	Число пациентов, уехавших на лечение за пределы территории Российской Федерации	Число врачей, занимающихся лечением детей с ЗНО/из них имеют сертификат врача-детского онколога (% врачей)/число врачей на 10 000 населения
Белгородская область	7	1	10	47 (100)	37 (78,7)	0	6/6 (100)/0,21
Ивановская область	7	3	7	10 (83,3)	5 (41,7)	0	4/3 (75)/0,16
Калужская область	7	7	10	11 (68,7)	7 (43,7)	1	4/1 (25)/0,05
Костромская область	2–7	1–3	1–2	16 (100)	14 (87,5)	0	2/2 (100)/0,15
Курская область	5	1,5	3,5	13 (43,3)	н/д	0	6/1 (16,7)/0,04
Липецкая область	5	1	5	20 (76,9)	6 (23,0)	0	4/2 (50)/0,09
Московская область	3	0	3	107 (86,3)	н/д	0	8/8 (100)/0,06
Орловская область	7–20	2	3	23 (74,2)	8 (25,8)	0	3/2 (66,7)/0,14
Рязанская область	6,3	1,7	5,5	32 (91,4)	20 (57,1)	0	4/3 (75)/0,15
Брянская область	8,1	1,7	6	21 (84)	3 (12,0)	1	6/4 (66,7)/0,17
Владимирская область	3	1	3	н/д	н/д	0	2/0 (0)/0
Воронежская область	7	2	7	62 (100)	28 (45,2)	0	5/0 (0)/0
г. Москва	4	1	4	н/д	79 (32,8)	7	27/24 (88,9)/0,11
Смоленская область	14	14	15	8 (100)	8 (100)	0	1/1 (100)/0,06
Тамбовская область	4	2	2	30 (100)	24 (80,0)	0	2/2 (100)/0,11
Тверская область	7	1	7	39 (100)	39 (100)	0	1/1 (100)/0,04
Тульская область	2–14	3	2–14	25 (71,4)	10 (28,6)	0	2/0 (0)/0
Ярославская область	3–10	1	7	35 (100)	12 (34,3)	3	4/4 (100)/0,16
Всего	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	12	91/64 (70,3)/0,09

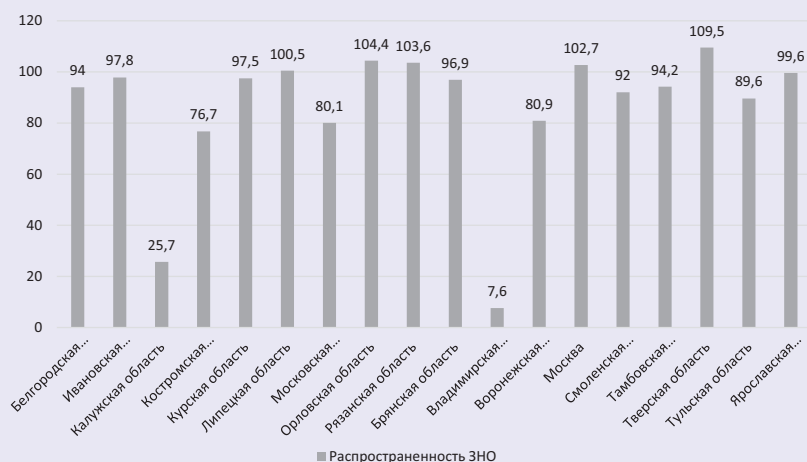


Рис. 3. Распространенность злокачественных новообразований в субъектах Центрального федерального округа в 2017 г. (на 100 000 детского населения 0–17 лет).

Fig. 3. The prevalence of malignant tumors in the regions of the Central Federal District in 2017 (per 100,000 children 0–17 years).

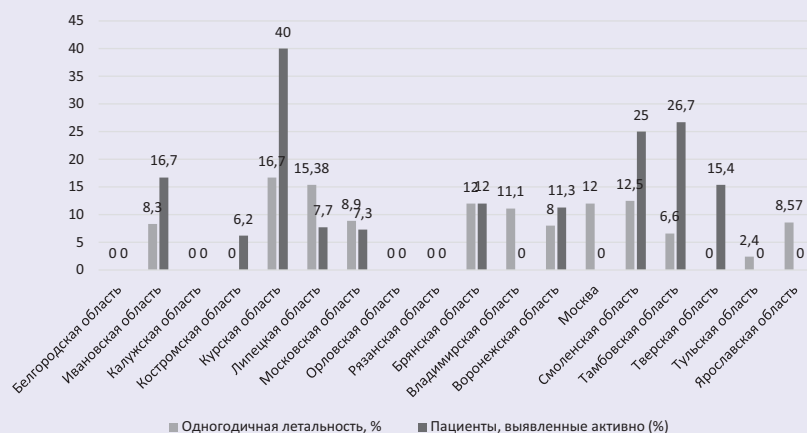


Рис. 4. Одногодичная летальность и количество пациентов, выявленных активно в субъектах Центрального федерального округа в 2017 г. (в %).

Fig. 4. One-year mortality and patients identified actively in the regions of the Central Federal District in 2017 (%).

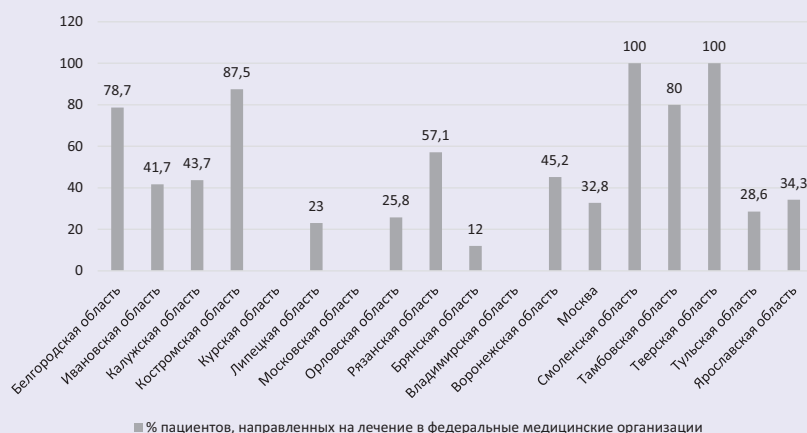


Рис. 5. Количество пациентов, направленных из субъектов Центрального федерального округа на лечение в федеральные медицинские организации в 2017 г. (в %).

Fig. 5. Patients sent from the regions of the Central Federal District to treatment in federal medical organizations in 2017 (%).

Таблица 3. Заболеваемость и смертность от злокачественных новообразований (на 100 000 населения 0–14 лет) в странах СНГ в 2010 и 2015 г.

Table 3. Morbidity and mortality from malignant tumors in the CIS countries in 2010 and 2015 (per 100 000 population 0–14 years)

Показатель	Беларусь		Казахстан		Армения		Кыргызстан		Таджикистан
	2010 г.	2015 г.	2010 г.	2015 г.	2010 г.	2015 г.	2010 г.	2015 г.	2015 г.
Заболеваемость	16,5	18,4	8,1	9	9,9	8,6	5,9	7,7	4,2
Смертность	2,6	2	4,4	4,5	5	4,3	н/д	н/д	н/д

Примечание. н/д — нет данных.

одногодичной летальности. Представленные в табл. 1 и 2 данные повторно рассчитаны автором с целью устранения указанных дефектов.

Высокий процент пациентов, направленных на лечение в медицинские организации федерального подчинения, вполне оправдан, поскольку детская онкология — централизованная отрасль медицины. Это объясняется относительно небольшим числом первичных пациентов, выявляемых ежегодно, и протоколами лечения, требующими привлечения врачей различных специальностей (детских онкологов, детских хирургов, лучевых диагностов, врачей-патологоанатомов, лучевых терапевтов, генетиков и т.д.). Учитывая, что лечение детей с онкологическими заболеваниями высокотехнологичное, с применением, в том числе, органосохраняющих операций, высокодозной химиотерапии с трансплантацией костного мозга, сложных методов диагностики, тиражирование указанных методов во все регионы нецелесообразно, поскольку это не только чрезвычайно затратно, но и лимитируется ограниченным числом первичных пациентов в каждом из субъектов, не позволяющим использовать оборудование с максимальной загрузкой. Помимо этого выполнение сложных этапов лечения требует наличия у врача большого опыта. Таким образом, в отделениях детской онкологии субъектов, входящих в Центральный федеральный округ, целесообразно выполнять лишь некоторые этапы лечения, например стандартные курсы химиотерапии, что оптимально, в том числе, и с точки зрения транспортной доступности федеральных медицинских организаций, расположенных в Москве.

Показатели заболеваемости существенно ниже таковых в странах с высокой достоверностью статистических данных. Например, в Республике Беларусь заболеваемость детей в 2015 г. составила 18,4 на 100 000 населения 0–14 лет. Оправдано полагать, что для возрастной группы 0–17 лет показатель заболеваемости превысит 20 на 100 000 детского населения соответствующего возраста. Вместе с тем показатели смертности находятся на сопоставимом уровне (табл. 3) [3, 4].

По сравнению с 2013 г. уровень заболеваемости в Центральном федеральном округе практически не изменился, хотя увеличился в целом по Российской Федерации. Это свидетельствует о том, что выявляемость и учет за прошедшие 5 лет не получили

существенного развития [5]. Объяснением служит отсутствие в Российской Федерации электронной базы данных детей с онкологическими заболеваниями (регистра), поскольку только единая система учета позволяет получать достоверные статистическую информацию. Более того, необходимо создание единого регистра всех пациентов со злокачественными новообразованиями, независимо от возраста, что обеспечит преемственность в лечении и исключит «дублирование» пациентов в системе и выбывание из наблюдения после достижения ими совершеннолетия.

Немаловажно и то, что у пациентов, достигших ремиссии, существенно выше риски развития вторых опухолей и отдаленных осложнений противоопухолевого лечения. По указанным причинам пациенты этой группы должны проходить углубленный и частый профилактический осмотр в период ремиссии, что существенно проще с использованием данных регистра. Регистр, позволяющий устранить отмеченные выше дефекты статистических данных, разработан и внедрен в клиническую практику «пилотных» медицинских организаций [2, 3].

Процент пациентов, выявленных активно, остается крайне низким. Более того, показатель существенно снизился по сравнению с 2016 г. (с 9,1 до 6,3%) [2]. Это объясняется не только формальным подходом к проведению плановых профилактических осмотров, но и низкой «онкологической настороженностью» врачей-участковых педиатров [3]. Указанный факт в свою очередь обусловлен относительной редкостью злокачественных новообразований у детей и отсутствием специфических симптомов [6].

Таким образом, повышение подготовки педиатров в плане детской онкологии — один из основных факторов, направленных на повышение выживаемости детей с онкологическими заболеваниями, поскольку, чем раньше начато лечение, тем выше вероятность достижения ремиссии. Важная роль в решении этого вопроса должна принадлежать главным внештатным детским специалистам онкологам субъектов, которым следует рекомендовать проведение регулярного аудита историй болезней пациентов с онкологическими заболеваниями с клиническим разбором случаев диагностики заболеваний на распространенных стадиях. К работе, безусловно, следует привлекать и педиатров, прово-

дивших осмотр пациента при его первичном обращении после манифестации заболевания [7].

Анализ оперативных отчетов выявил отсутствие достоверных сведений, касающихся временных показателей. Из устных бесед с составителями отчетов установлено, что время, затраченное на установление диагноза и прошедшее от момента его верификации до начала лечения, не анализировалось, указывались лишь приблизительные цифры. При этом данные показатели являются одними из важнейших и дальнейшие усилия должны быть направлены на их максимальное снижение.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. 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). M: Izdatel'stvo Perвого MG MU im. I.M. Sechenova, 2017; 210. (in Russ)]
2. 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., Baibarina E.N., Chumakova O.V., Polyakov V.G. Cancer epidemiology in children in the Russian Federation: analysis of key indicators and ways to overcome the statistical data defects. Onkopediatria (Oncopediatrics) 2017; 4(3): 159–176. (in Russ)]
3. Рыков М.Ю. Смертность детей от злокачественных новообразований в Российской Федерации. Онкопедиатрия 2017; 4(4): 234–245. DOI:10.15690/onco.v4i4.1810 [Rykov M.Yu. Mortality From Malignant Tumors in Children in the Russian Federation. Onkopediatria (Oncopediatrics) 2017; 4(4): 234–245. (in Russ)]
4. Аксель Е.М. Злокачественные новообразования у детей: статистика заболеваемости и смертности детей в России и странах бывшего СССР в 2015 г. Евразийский онкологический журнал 2017; 5(2): 349–357. [Aksel E.M. Malignant tumors in children: statistics of morbidity and mortality of children in Russia and the countries of the former USSR in 2015. Evrazijskij onkologicheskij zhurnal (Eurasian journal of Oncology) 2017; 5(2): 349–357. (in Russ)]
5. Рыков М.Ю., Сусулева Н.А., Чумакова О.В., Байбарина Е.Н., Поляков В.Г. Онкологическая заболеваемость детского населения Российской Федерации и его обеспеченность медицинской помощью (врачами, коечным фондом, диагностическими и лечебными технологиями): анализ статистических данных за 2013 г. Вopr соврем педиатр 2015; 14(6): 686–691. DOI:10.15690/vsp.v14i6.1477 [Rykov M.Yu., Susulyova N.A., Chumakova O.V., Baibarina E.N., Polyakov V.G. Cancer Incidence of Child Population of the Russian Federation and its Provision of Medical Care (Doctors, Bedspace, Diagnostic and Therapeutic Technologies): Analysis of Statistical Data for 2013. Vopr sovrem pediatri (Current pediatrics) 2015; 14(6): 686–691 (in Russ)]
6. 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 Peditr (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2017; 62(5): 69–79 (in Russ)]
7. Рыков М.Ю., Байбарина Е.Н., Чумакова О.В., Купеева И.А., Караваева Л.В., Поляков В.Г. Совершенствование организационно-методических подходов к оказанию медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями. Онкопедиатрия 2017; 4(2): 91–104. DOI:10.15690/onco.v4i2.1703 [Rykov M.Yu., Baibarina E.N., Chumakova O.V., Kupeeveva I.A., Karavaeva L.V., Polyakov V.G. Improvement of the organizational and methodological approaches to healthcare delivery for children with cancer. Onkopediatria (Oncopediatrics) 2017; 4(2): 91–104. (in Russ)]

Поступила 03.04.2018

Received on 2018.04.03

Конфликт интересов:

Автор данной статьи подтвердил отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The author of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.

Заключение

В настоящее время в Российской Федерации отсутствуют достоверные статистические данные, характеризующие медицинскую помощь детям с онкологическими заболеваниями. Внедрение регистра предоставит научному сообществу широкие возможности на основе анализа «больших данных», что приведет к синтезу решений, направленных на разработку новых протоколов лечения и повышение качества медицинской помощи.

Редкая мутация гена *CCNO* у пациента с первичной цилиарной дискинезией

А.Е. Богорад, С.Э. Дьякова, Ю.Л. Мизерницкий, Л.В. Соколова, П.П. Захаров, И.Е. Зорина, М.В. Костюченко, П.А. Шатоха

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

Rare mutation of the *CCNO* gene in patients with primary ciliary dyskinesia

A.E. Bogorad, S.E. Dyakova, Yu.L. Mizernitskiy, L.V. Sokolova, P.P. Zakharov, I.E. Zorina, M.V. Kostyuchenko, P.A. Shatokha

Veltishev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Первичная цилиарная дискинезия — редкая генетически детерминированная патология, приводящая к развитию хронического воспалительного поражения респираторной системы у детей, нарушению фертильной функции у больных старшего возраста. Заболевание характеризуется аутосомно-рецессивным типом наследования с выраженной генетической гетерогенностью. Представлено клиническое наблюдение пациента — носителя редкой мутации, описаны особенности данного случая.

Ключевые слова: дети, реснички, первичная цилиарная дискинезия, бронхоэктазы, хронический бронхит, хронический синусит, мутации.

Для цитирования: Богорад А.Е., Дьякова С.Э., Мизерницкий Ю.Л., Соколова Л.В., Захаров П.П., Зорина И.Е., Костюченко М.В., Шатоха П.А. Редкая мутация гена *CCNO* у пациента с первичной цилиарной дискинезией. Рос вестн перинатол и педиатр 2018; 63:(6): 83–87. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-83-87

Primary ciliary dyskinesia is a rare genetically determined pathology leading to the development of chronic inflammatory lesions of the respiratory system in children, impaired fertile function in older patients. The disease is characterized by an autosomal recessive mode of inheritance with marked genetic heterogeneity. The article describes clinical observation of a patient — carrier of a rare mutation and describes the features of this case.

Key words: children, cilia, primary ciliary dyskinesia, bronchiectasis, chronic bronchitis, chronic sinusitis, mutations.

For citation: Bogorad A.E., Dyakova S.E., Mizernitskiy Yu.L., Sokolova L.V., Zakharov P.P., Zorina I.E., Kostyuchenko M.V., Shatokha P.A. Rare mutation of the *CCNO* gene in patients with primary ciliary dyskinesia. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2018; 63:(6): 83–87 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-83-87

Первичная цилиарная дискинезия — редкое наследственное заболевание, встречающееся с частотой 1:15 000–1:30 000 живорожденных [1]. В его основе лежит генетически детерминированный дефект ультраструктуры ресничек эпителия респираторного тракта и аналогичных им структур (жгутики

сперматозоидов, ворсины фаллопиевых труб, эпидимы желудочков мозга и др.), приводящий к нарушению их двигательной функции. Заболевание характеризуется поражением всех отделов дыхательных путей с формированием хронического воспалительного процесса, нарушением фертильности у пациентов взрослого возраста (бесплодие, преимущественно мужское, эктопические беременности у женщин). Приблизительно у 50% пациентов с первичной цилиарной дискинезией отмечается обратное расположение внутренних органов либо изолированная дэкстракардия (синдром Картагенера); нередко имеют место различные варианты гетеротаксии [2]. Как генетически детерминированная патология, заболевание характеризуется выраженной генетической гетерогенностью: наряду с распространенными мутациями у пациентов выявляются и более редкие генетические дефекты.

Несмотря на яркую клиническую картину, патология остается недостаточно известной широкому кругу педиатров, что затрудняет ее своевременную диагностику и приводит к необоснованным хирургическим вмешательствам. В наибольшей степени это касается первичной цилиарной дискинезии без обратного расположения внутренних органов.

© Коллектив авторов, 2018

Адрес для корреспонденции: Богорад Анна Евсеевна — к.м.н., врач отделения пульмонологии НИКИ педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева
Дьякова Светлана Эвальдовна — к.м.н., вед. научн. сотр. отдела хронических воспалительных и аллергических болезней легких НИКИ педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева
Мизерницкий Юрий Леонидович — д.м.н., проф., зав. отделом хронических воспалительных и аллергических болезней легких НИКИ педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0002-0740-1718
Костюченко Маргарита Васильевна — к.м.н., вед. научн. сотр. отдела хронических воспалительных и аллергических болезней легких НИКИ педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева
Соколова Людмила Вильевна — к.м.н., зав. отделением пульмонологии НИКИ педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева
Зорина Ирина Евгеньевна — врач отделения пульмонологии НИКИ педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева
Захаров Петр Петрович — к.м.н., врач отделения пульмонологии НИКИ педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева
Шатоха Полина Александровна — научн. сотр. отдела хронических воспалительных и аллергических болезней легких НИКИ педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева
125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2.

В качестве иллюстрации приводим историю болезни наблюдавшегося нами пациента.

Ребенок М., постоянно проживающий в высокогорном дагестанском селе, поступил в нашу клинику впервые в возрасте 14 лет.

Из анамнеза известно, что ребенок от первой беременности, протекавшей на фоне анемии, пневмонии у матери, от первых своевременных родов. Масса тела при рождении 3600 г, длина 56 см, оценка по шкале Апгар 7/8 баллов. Закричал сразу, грудное вскармливание получал до 9 мес жизни.

Родители не состоят в кровном родстве; у троюродной сестры по отцовской линии ранее был установлен диагноз первичной цилиарной дискинезии (рис 1).

Уже в родильном доме отмечалась стойкая заложенность носа, постоянный кашель появился с пятимесячного возраста. Ребенок неоднократно лечился в стационаре по месту жительства по поводу обструктивного бронхита, среднего отита. Впервые в возрасте 4 лет находился на обследовании с подозрением на врожденный порок развития легких, по данным бронхоскопии был выявлен левосторонний гнойный эндобронхит и правосторонний катаральный эндобронхит, при бронхографии — мешотчатые бронхоэктазы в нижней доле слева и в средней доле справа. В 5 лет по месту жительства была проведена резекция нижней доли легкого слева, а в 6 лет — резекция средней доли справа. Тем не менее значимой положительной динамики не отмечалось: сохранялся постоянный влажный кашель с гнойной мокротой, с 11 лет присоединилась одышка при незначительной физической нагрузке, прогрессирующее снижение слуха, сохранялось стойкое затруднение носового дыхания. В последующем 2–3 раза в год лечился в стационарных условиях с диагнозом: пневмония, бронхит, помимо этого, при обострениях 3–4 раза в год амбулаторно получал антибиотики.

При поступлении в нашу клинику состояние ребенка тяжелое по основному заболеванию. Жалобы на постоянный кашель с гнойной мокротой, одышку при небольшой физической нагрузке, стойкую заложенность носа, снижение слуха, частые обострения заболевания в виде лихорадки, усиления кашля, нарастания одышки. Мальчик астенического телосложения, пониженного питания (рост 151 см — 25-й центиль), масса 38 кг (ниже 3-го центиля). При осмотре определялась деформация пальцев по типу «барабанных палочек», ногтей по типу «часовых стекол». Носовое дыхание значительно затруднено, отделяемое гнойно-слизистое. Грудная клетка уплощена в передне-заднем направлении; воронкообразно деформирована. Смешанная одышка в покое; частота дыхания 23–26 в минуту. Кашель грубый, малопродуктивный, с гнойно-слизистой мокротой. Над легкими перкуторно в верхних отделах отмечался тимпанит, в нижних отделах — притупление перкуторного звука; выслушивались рас-

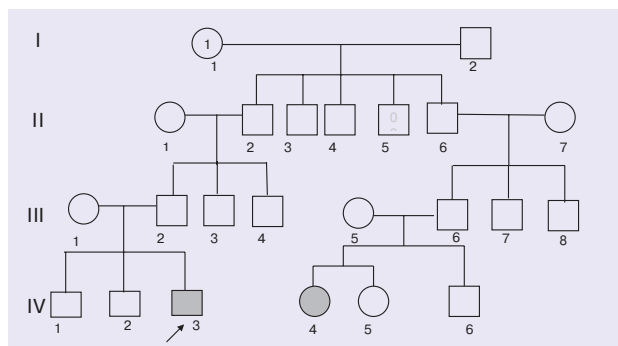


Рис. 1. Фрагмент родословной пациента М., 14 лет.

IV-3, IV-4 — первичная цилиарная дискинезия.

Fig. 1. Fragment of the pedigree of the patient M., 14 y.

IV-3, IV-4 — primary ciliary dyskinesia.

сеянные сухие и разнокалиберные влажные хрипы, преимущественно в нижних отделах. Границы относительной сердечной тупости сужены, смещены влево. Тоны сердца звучные, ритмичные, тахикардия (частота сердечных сокращений 116 уд в минуту), акцент второго тона над легочной артерией.

По данным оценки параметров внешнего дыхания — жизненная емкость легких (ЖЕЛ) 45%, форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) 41%, объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) 44%, остаточный объем легких (ООЛ) 292% — имелись резко выраженные смешанные нарушения с признаками значительной неравномерности вентиляции. Обращало на себя внимание резкое снижение уровня назальной фракции выдыхаемого оксида азота: $nNO=23,9$ ppb (норма=100 1000 ppb).

На обзорной рентгенограмме органов грудной клетки имелись признаки перенесенных оперативных вмешательств, легочный рисунок деформирован, огрублен, правый корень расширен, уплотнен, Тень сердца смещена влево, дуга по левому контуру сглажена, верхушка за куполом диафрагмы, купол диафрагмы четкий, синус слева — запаян (рис. 2). На компьютерной томограмме органов грудной клетки объем левого легкого уменьшен, во всех оставшихся сегментах легких определяются множественные смешанные бронхоэктазы с наличием содержимого в просветах. Отмечается неравномерность пневматизации за счет клапанного механизма, умеренная редукция сосудистого русла в зонах с повышенной пневматизацией, в обоих легких — проявления диффузного бронхита, средостение смещено влево (рис. 3).

Рентгенография придаточных пазух носа выявила тотальное снижение пневматизации обеих гайморовых пазух. ЛОР-врачом диагностирован хронический риносинусит, двусторонняя кондуктивная тугоухость 2-й степени, что подтверждено данными тональной пороговой аудиометрии. При морфологическом исследовании мокроты лейкоциты до 35–50 в поле зрения, единичные эритроциты; при бактериологическом исследовании мокроты — рост *Streptococcus int.* 10⁶КоЕ, чувствителен к азитромицину, ванкомицину,

клиндамицину, левофлоксацину, линезолиду, пенициллину, цефепиму, цефотаксиму, цефтриаксону, эритромицину.

По данным пульсоксиметрии в покое имелись признаки умеренной гипоксемии (SaO_2 93%). Показатели клеточного и гуморального иммунитета, фагоцитоза в пределах должных значений. Диаскинтест — отрицательный. Уровень хлоридов пота — 42 ммоль/л.

По результатам поднаркозной лечебно-диагностической бронхоскопии выявлены признаки двустороннего катарально-гнойного эндобронхита 1–2-й степени, состояние после резекции нижней доли левого и средней доли правого легкого.

При проведении морфометрического исследования щеточного биоптата слизистой оболочки полости носа с помощью фазово-контрастной микроскопии и оценки паттерна функциональной активности реснитчатого эпителия получены следующие результаты: при 100-кратном увеличении активно движущиеся реснички выявлены не были, при 400-кратном увеличении найдены только три клетки с подвижными ресничками; в целом процент клеток с подвижными ресничками составлял менее 0,5% (в норме 90%); характер движения ресничек хаотичный (в норме — ундулирующий); частота движения ресничек 4,0–4,5 Гц (норма 6,5–8,0 Гц); интенсивность их движения — 1 балл (при норме более 3,5 балла); в 99,5% биоптатов реснички в краевых зонах и на поверхности эпителия не дифференцировались. Аналогичные изменения выявлены и при исследовании щеточного биоптата слизистой оболочки бронхов: полноценной двигательной активности не наблюдалось



Рис. 2. Рентгенограмма грудной клетки пациента М, 14 лет; прямая проекция.

Состояние после резекции нижней доли слева, средней доли справа; корень справа расширен, уплотнен, легочный рисунок деформирован. Тень сердца смещена влево, дуга по левому контуру сглажена, верхушка за куполом диафрагмы, купол диафрагмы четкий, синус слева — запаян.

Fig. 2. X-ray of the patient M., 14 y, frontal position.

The condition after left lower and right middle lobes resection. Radix pulmonis of the right lung is enlarged, compacted; irregular bronchovascular markings with deformation.; the cardiac shadow is shifted to the left, the left sinus is blocked.

ни в одном из исследованных образцов (исследования проводила науч. сотр. лаборатории общей патологии НИКИ педиатрии Е.А. Ружицкая).

Таким образом, на основании данных анамнеза, характера течения заболевания и результатов общего и специального обследования поставлен диагноз: первичная цилиарная дискинезия (Q 32.4): хронический бронхит; состояние после резекции нижней доли левого и средней доли правого легкого; дыхательная недостаточность II степени; хронический риносинусит; двусторонняя кондуктивная тугоухость II степени.

В отделении ребенку проводилась антибактериальная терапия с учетом чувствительности флоры, кинезитерапия (массаж грудной клетки + дренаж), ингаляционная терапия (бронхолитики и отхаркивающие средства).

При выписке даны рекомендации: наблюдение педиатра, пульмонолога, ЛОР-врача по месту жительства; терапия в период обострений заболевания с включением антибактериальных препаратов широкого спектра действия, отхаркивающих и муколитических средств; бронхолитическая терапия, по показаниям — лечебная бронхоскопия. Рекомендована профилактическая вакцинация Пневмо-23 и ежегодно предсезонно — против гриппа. Обязательно регулярное проведение ЛФК, дыхательной гимнастики, массажа грудной клетки, постурального дренажа, рекомендовано ежегодное санаторное лечение.

На фоне выполнения рекомендаций в состоянии пациента за время последующего наблюдения отмечена отчетливая положительная динамика: уменьшилась одышка, значительно снизилась частота

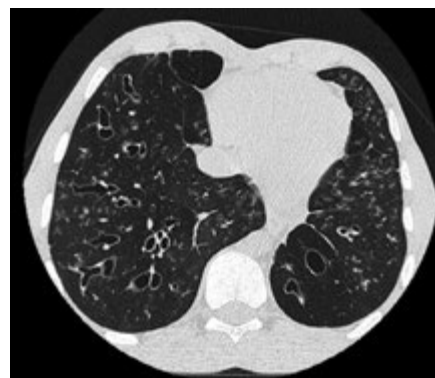


Рис. 3. Компьютерная томограмма грудной клетки пациента М, 14 лет; прямая проекция.

Состояние после резекции нижней доли слева, уменьшение объема левого легкого, легочный рисунок левого легкого деформирован, огрублен, воздушные буллы в прикорневых отделах с обеих сторон, множественные смешанные бронхоэктазы с наличием содержимого в просветах, признаки бронхита.

Fig. 3. Computed tomogram of the chest of patient M, 14 y.

The condition after left lower lobe resection, reduction in the volume of the left lung, the pulmonary pattern of the left lung is deformed, roughened, air bullae in the root regions on both sides, multiple mixed bronchiectasis with the presence of contents in the lumens, signs of bronchitis.

и тяжесть обострений хронического бронхита и риносинусита, которые стало возможно лечить амбулаторно, улучшился слух. Ребенок смог возобновить обучение в школе, стал справляться с небольшими регулярными физическими нагрузками.

Клиническое улучшение состояния сопровождается постепенным улучшением легочной функции. При повторной госпитализации в возрасте 17 лет: ЖЕЛ — 70%, ФЖЕЛ — 72%, однако сохранялись выраженные признаки обструктивных нарушений: ОФВ₁ — 59%, ООЛ — 190%. Помимо этого, в динамике стойко сниженным был уровень назального оксида азота (42 ppb), что характерно для данной патологии. Рентгенологически в динамике также сохранялись признаки обструктивного синдрома и деформирующего бронхита.

С учетом наследственного характера и наличия повторных случаев заболевания в семье пациенту проведено полное секвенирование экзона с целью поиска ассоциированной с заболеванием мутации (лаборатория «Геномед»). По результатам проведенного исследования у ребенка выявлена гомозиготная мутация в 1-м экзоне гена *CCNO* (chr5:54529099C>CGGGCA, rs753409639, rs587777498), приводящая к сдвигу рамки считывания, начиная с 85-го кодона (p.Gly85fs, NM_021147.4).

Таким образом, заключительный клинический диагноз пациента: Q 32.4 Первичная цилиарная дискинезия, тип 29 (OMIM: 615872): хронический бронхит; состояние после резекции нижней доли левого легкого и средней доли правого легкого; дыхательная недостаточность 1–2-й степени; хронический риносинусит; двусторонняя кондуктивная тугоухость I степени.

Обсуждение

Первичная цилиарная дискинезия относится к группе цилиопатий — болезней, в основе которых лежит генетически детерминированный дефект строения ресничек [3, 4]. Клетки, имеющие двигательные реснички или аналогичные структуры, обнаруживаются во многих системах организма: реснички участвуют в мукоцилиарном клиренсе, движении гамет, перемещении спинно-мозговой жидкости, формировании левоправой асимметрии органов у млекопитающих. Двигательная ресничка представляет собой высоко-организованную органеллу, основной функциональной единицей которой является аксонема, состоящая из центральной пары микротрубочек, соединенных центральным мостиком, и 9 периферических пар (9+2). Пары (дублеты) микротрубочек связаны между собой нексиновыми связками, внутренними и наружными динеиновыми ручками, а с центральной парой — радиальными спицами. Сложная морфология подразумевает большое разнообразие структурных нарушений, способных приводить либо к нарушению движения, либо к полной непо-

движности реснички.

Первичная цилиарная дискинезия характеризуется аутосомно-рецессивным типом наследования с выраженной генетической гетерогенностью. На портале OMIM (№ 244400) к настоящему времени указано более 30 генетических локусов, участвующих в реализации этого заболевания, осуществляющих контроль структуры и функции различных компонентов аксонемы. Большинство известных мутаций относится к нонсенс-мутациям, мутациям со сдвигом рамки считывания, мутациям, нарушающим сайт сплайсинга; миссенс-мутации обнаруживаются существенно реже. Диагностически значимым считают выявление биаллельной гомозиготной или компаунд гетерозиготной мутации. При этом мутации затрагивают 1 ген; дигенные мутации при первичной цилиарной дискинезии не описаны. Наиболее часто, от 15 до 60% случаев заболевания, обнаруживаются мутации в генах, контролирующих основной белок аксонемы — динеин, входящий в состав наружных и внутренних динеиновых ручек, обеспечивающих процесс движения реснички; полное или частичное их отсутствие приводит к значительному снижению двигательной функции или полной неподвижности реснички [5]. По мнению S. Davis и соавт., заболевание у пациентов, имеющих биаллельный патогенный вариант в генах, ассоциированных с дезорганизацией микротрубочек в сочетании с дефектом внутренних динеиновых ручек, протекает с более значимым снижением легочной функции, более высокой частотой выявления бронхоэктазов и большим отставанием в физическом развитии, чем у пациентов, имеющих биаллельные мутации в генах, ассоциированных только с дефектом структуры динеиновых ручек.

Выявленная у наблюдаемого нами пациента мутация (chr5:54529099C>CGGGCA, rs753409639, rs587777498), расположенная в 1-м экзоне гена *CCNO* (циклин O) и приводящая к сдвигу рамки считывания, относится к редким мутациям, на долю которых приходится менее 1% всех случаев первичной цилиарной дискинезии. Эта мутация была впервые обнаружена в 2014 г. у пациентов с первичной цилиарной дискинезией без обратного расположения внутренних органов, тип 29 (OMIM №615872) в гомозиготной и компаунд-гетерозиготной форме [7]. Ген *CCNO* кодирует циклин O, экспрессируется в апикальной части цитоплазмы эпителиальных реснитчатых клеток. Мутация гена приводит к нарушению миграции и амплификации центриолей эпителиальных клеток, препятствуя образованию двигательных ресничек. J. Wallmeier и соавт. отметили у носителей данной мутации, наряду с классическим клиническим симптомокомплексом заболевания, значительное снижение общего количества клеток с ресничками, выраженное угнетение функциональной активности ресничек в сочетании с сохранением нормальной фертильности у взрослых. У представленного пациента,

имеющего нормальную латерализацию внутренних органов, при морфометрическом исследовании также выявлялось существенное снижение количества клеток, имеющих реснички, практически отсутствовала их двигательная активность.

Основной функцией ресничек респираторной системы является обеспечение активного очищения дыхательных путей. Нарушение мукоцилиарного клиренса приводит к развитию хронического воспалительного процесса, захватывающего все уровни респираторного тракта с ранней манифестацией симптомов. Первые проявления заболевания у наблюдаемого нами пациента были отмечены уже с периода новорожденности в виде персистирующего ринита. Позднее в воспалительный процесс были вовлечены и другие отделы респираторной системы с формированием хронического риносинусита, тугоухости, развитием хронического бронхита с ранним, к возрасту 4 лет, формированием бронхоэктазов. Частота и тяжесть обострений бронхолегочного процесса, наличие морфологических изменений в легких дважды послужили причиной хирургического вмешательства — сначала левосторонней, а затем — правосторонней лобэктомии, не приведшей к клиническому улучшению. К моменту первой госпитализации в нашу клинику в возрасте 14 лет, наряду с сохраняющимся постоянным продуктивным кашлем, затруднением носового дыхания, нарушением слуха, отмечалось отставание в физическом развитии, признаки

дыхательной недостаточности. Вместе с тем проведение регулярной консервативной терапии, улучшающей дренажную функцию легких, в течение 2 лет наблюдения после установления диагноза позволило добиться стабилизации процесса, некоторого улучшения легочной функции, повышения качества жизни пациента.

Заключение

Таким образом, первичная цилиарная дискинезия — редкая генетически детерминированная патология. Диагностика основана на сочетании характерных клинических симптомов с рядом специальных диагностических исследований, включающих генетические методы. В представленном случае редкая мутация была ассоциирована с тяжелым течением заболевания, ранним формированием бронхоэктазов, быстрым снижением легочной функции. Несмотря на характерную клиническую картину, позволявшую заподозрить патологию в самом раннем возрасте, заболевание было диагностировано с запозданием, что послужило дополнительным фактором прогрессирования воспалительных изменений в респираторной системе, привело к неоправданным хирургическим вмешательствам. Повышение осведомленности врачей по данной проблеме, внедрение в практику современного диагностического алгоритма будет способствовать своевременному распознаванию и адекватной терапии этого тяжелого заболевания.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Afzelius B.A., Mossberg B., Bergstrom S.E. Immotile cilia syndrome (primary ciliary dyskinesia), including Kartagener syndrome. In: C.R. Scriver, A.L. Beaudet, W.S. Sly, D. Valle, B. Childs, K.W. Kinzler, B. Vogelstein (eds). The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease. New York, NY: McGraw-Hill, 2001; 4817–4827.
2. Розина Н.Н., Богорад А.Е., Захаров П.П. Первичная цилиарная дискинезия и синдром Картагенера. В кн.: Н.Н. Розина, Ю.Л. Мизерницкий. Орфанные заболевания легких у детей. М: ИД МЕДПРАКТИКА-М, 2015; 14–27. [Rozinova N.N., Bogorad A.E., Zakharov P.P. Primary ciliary dyskinesia and Kartagener syndrome. In: N.N. Rozinova, Yu.L. Mizernickij. Orphan pulmonary diseases in children Moscow: ID “MEDPRAKTIKA-M”, 2015; 14–27. (in Russ)]
3. Kuehni C.E., Lucas J.S. Diagnosis of primary ciliary dyskinesia: summary of ERS Task Force report. *Breathe* 2017; 13(3): 166–178. DOI: 10.1183/20734735.008517
4. Damseh N., Quercia N., Rumman N., Dell S.D., Kim R.H. Primary ciliary dyskinesia: mechanisms and management. *The Application of Clinical Genetics* 2017; 10: 67–74. DOI: 10.2147/TACG.S127129
5. Davis S.D., Ferkol T.W., Rosenfeld M., Lee H.-S., Dell S.D., Sagel S.D., Milla C., Zariwala M.A. et al. Clinical features of childhood primary ciliary dyskinesia by genotype and ultrastructural phenotype. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 191: 316–324. DOI: 10.1164/rccm.201409-1672OC.
6. Shapiro A.J., Zariwala M.A., Ferkol T., Davis S.D., Sagel S.D., Dell S.D., Rosenfeld M., Olivier K.N. et al. Genetic Disorders of Mucociliary Clearance Consortium. Diagnosis, monitoring, and treatment of primary ciliary dyskinesia: PCD foundation consensus recommendations based on state of the art review. *Pediatr Pulmonol* 2016; 51(2): 115–132. DOI: 10.1002/ppul.23304
7. Wallmeier J., Al-Mutairi D.A., Chen C.T., Loges N.T., Pennekamp P., Menchen T., Ma L., Shamseldin H.E. et al. Mutations in CCNO result in congenital mucociliary clearance disorder with reduced generation of multiple motile cilia. *Nat Genet* 2014; 46(6): 646–651. DOI: 10.1038/ng.2961

Поступила 10.10.2018

Received on 2018.10.10

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.

Неонатальная волчанка

Т.П. Макарова¹, Х.М. Вахитов¹, Н.Н. Фирсова², Ю.С. Мельникова¹, Т.А. Новицкая¹¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, г. Казань, Россия;²ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан, г. Казань, Россия

Neonatal lupus

T.P. Makarova¹, Kh.M. Vakhitov¹, N.N. Firsova², Yu.S. Melnikova¹, T.A. Novitskaya¹¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;²Children' Republican Clinical Hospital, Kazan, Russia

Неонатальная волчанка — симптомокомплекс, диагностируемый у новорожденных, матери которых страдают аутоиммунными ревматическими заболеваниями, и проявляющийся двумя основными признаками: поражением кожи и сердца. У новорожденного могут быть классическая кольцевидная эритема, телеангиэктазии, атрофия кожи, фолликулярные пробки и чешуйки. Такое поражение кожи обычно сочетается с частичной или полной блокадой сердца за счет фиброза его проводящих путей. Представлено клиническое наблюдение ребенка с неонатальной волчанкой из собственной практики.

Ключевые слова: дети, неонатальная волчанка; поражение кожи; врожденная блокада сердца.

Для цитирования: Макарова Т.П., Вахитов Х.М., Фирсова Н.Н., Мельникова Ю.С., Новицкая Т.А. Неонатальная волчанка. Рос вестн перинатол и педиатр 2018; 63:(6): 88–91. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-88-91

Neonatal lupus is a complex of symptoms diagnosed in newborns whose mothers suffer from autoimmune rheumatic diseases; it is manifested by two main signs: diseases of the skin and heart. A newborn may have classic ring-shaped erythema, telangiectasia, skin atrophy, follicular plugs and scales. This skin lesion is usually combined with a partial or complete heart block due to fibrosis of its pathways. There is a Clinical case of a child with neonatal lupus from own practice.

Key words: children, Neonatal lupus, skin lesion, congenital heart block.

For citation: Makarova T.P., Vakhitov Kh.M., Firsova N.N., Melnikova Yu.S., Novitskaya T.A. Neonatal lupus. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2018; 63:(6): 88–91 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-88-91

Неонатальная волчанка — симптомокомплекс, диагностируемый у новорожденных, матери которых страдают аутоиммунными ревматическими заболеваниями. Характеризуется двумя основными признаками: поражением кожи и сердца. Приблизительно в половине всех описанных случаев неонатальная волчанка проявляется в виде изолированного кожного заболевания, а в другой половине наблюдений — как изолированная врожденная блокада сердца. В 10% случаев имеется сочетание этих синдромов. Редко неонатальная волчанка сопровождается другой симптоматикой, чаще преходящего характера [1].

© Коллектив авторов, 2018

Адрес для корреспонденции: Макарова Тамара Петровна — д.м.н., проф. кафедры госпитальной педиатрии с курсом поликлинической педиатрии Казанского государственного медицинского университета

Вахитов Хаким Муратович — д.м.н., доц., и.о. зав. кафедрой госпитальной педиатрии с курсом поликлинической педиатрии Казанского государственного медицинского университета

Мельникова Юлия Сергеевна — асс. кафедры госпитальной педиатрии с курсом поликлинической педиатрии Казанского государственного медицинского университета

Новицкая Татьяна Анатольевна — ординатор кафедры госпитальной педиатрии с курсом поликлинической педиатрии Казанского государственного медицинского университета

420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Фирсова Наталья Николаевна — зав. кардиологическим отделением Детской республиканской клинической больницы

420138 Казань, Оренбургский тракт, д. 140

В патогенезе заболевания рассматриваются несколько механизмов. Тропность к сердечной ткани объясняется совпадением сроков сердечного онтогенеза и нарастания проникновения антител (концентрация их в крови плода возрастает с 400 до 800 мг/дл). Антитела матери, попавшие к плоду, вызывают воспаление, что приводит к рубцеванию и фиброзу ткани сердца. Происходит ингибирование кальциевых каналов L-типа, поражаются адренорецепторы и М-холинорецепторы. Процесс может потенцироваться генетической предрасположенностью (наличие у матери HLA-B8 и HLA-DR3), вирусной инфекцией и др.

Клинические проявления неонатальной волчанки могут быть различны. Кожные высыпания появляются обычно в течение первых 2 мес жизни и присутствуют у 15–25% больных детей. Сыпь представлена шелушащимися эритематозными высыпаниями, кольцеобразной, овальной или округлой формы, локализующимися на лице и волосистой части головы, реже на туловище и верхних конечностях. Многие дети имеют сливную эритему вокруг глаз, получившую название «глаза совы» или «глазная маска» [2]. Поражение кожи обычно регрессирует без какой-либо терапии в течение нескольких недель — полугода жизни ребенка, иногда сохраняется более длительно, может оставить гипопигментацию. В редких случаях отмечаются персистирующие телеангиэктазии [3].

Со стороны сердечно-сосудистой системы наблюдаются следующие нарушения: врожденные атриовентрикулярные (АВ) блокады различной степени, выявляемые на сроке 18–24 нед беременности, синдром удлиненного QT-интервала в 10% случаев. Приблизительно у 1–3% плодов и новорожденных развивается врожденная полная поперечная блокада как наиболее тяжелый вариант поражения сердца, который встречается редко (1:20 000 родов). При этом 3 из 4 пораженных младенцев не имеют никаких анатомических изменений сердца, а в 25% случаев врожденная полная поперечная блокада сочетается с врожденным пороком сердца (незаращением аортального протока, септальными дефектами, открытым овальным отверстием, коарктацией аорты, гипоплазией правого желудочка, клапанными пороками и др.)[4].

Возможны системные проявления, такие как гепатомегалия, транзиторная печеночная дисфункция, спленомегалия, лимфаденопатия, пневмонит. Системные нарушения, подобно кожным проявлениям, носят преходящий характер и, как правило, исчезают к 3-му месяцу жизни ребенка.

Наиболее частым гематологическим признаком неонатальной волчанки является тромбоцитопения, встречающаяся в 10% случаев. Возможно также выявление нейтропении и панцитопении. Лимфопения, часто наблюдающаяся при болезни у взрослых, при неонатальной волчанке не регистрируется.

Неонатальная волчанка в большинстве случаев не требует терапии, симптоматика стихает по мере элиминации материнских антител из крови новорожденного, исключение составляет врожденная полная поперечная блокада. Профилактическое назначение детям медикаментозных средств также не рекомендуется.

Необходимость в дополнительной терапии беременных возникает при наличии у них ранее рожденных детей с неонатальной волчанкой. J. Vuon и соавт. [5] сообщили о применении высоких доз дексаметазона (как неинактивирующегося в плаценте и способного действовать на плод в активной форме). С. Barclay и соавт. [6] проводили беременным плазмаферез, на фоне которого отмечалось уменьшение признаков тяжелого миокардита у плода. R. Kaaja и соавт. [7] успешно использовали внутривенный гамма-глобулин и преднизолон в терапии беременной для профилактики неонатальной волчанки. H. Tran и соавт. [8] на экспериментальных моделях продемонстрировали уменьшение трансплацентарной передачи Ro/La-антител у мышей, получавших внутривенный иммуноглобулин. Данная терапия обеспечивала уменьшение количества IgG-апоптотных клеточных комплексов в сердце мышей по сравнению с контролем.

Клинический пример

Наблюдалась девочка в возрасте 3 мес. Мать страдает болезнью (синдромом) Шегрена, получает глюкокортикостероидную терапию. Ребенок родился

от первой дихориальной диамниотической беременности посредством ЭКО, первых срочных родов путем кесарева сечения на сроке 37–38 нед (раннее излитие околоплодных вод). На 23-й неделе гестации выявлена полная АВ-блокада. Диагноз при рождении: асфиксия умеренная, недоношенность 37 нед. Масса при рождении 2600 г, длина тела – 47 см.

В связи с тяжестью состояния ребенок переведен в отделение патологии новорожденных Детской республиканской клинической больницы Минздрава Республики Татарстан, где находился в течение месяца с диагнозом: пневмония на фоне ателектазов; дыхательная недостаточность 1-й степени; врожденная полная АВ-блокада, нарушение кровообращения 1-й степени; открытый аортальный проток, открытое овальное окно, легочная гипертензия новорожденных; недоношенность 37 нед. Получала симптоматическое лечение. Выписана в удовлетворительном состоянии, рекомендована госпитализация в кардиоревматологическое отделение Детской республиканской клинической больницы для динамического обследования.

На 5-й неделе жизни, со слов матери, появились очаги покраснения с пузырьками на лице (подбородок, щеки) и волосистой части головы ребенка. Дерматологом поставлен диагноз: буллезный дерматит и назначено лечение: обработка очагов раствором перманганата калия – без положительной динамики. В кардиоревматологическое отделение больницы девочка поступила с жалобами на беспокойство, наличие очагов эритемы на лице и волосистой части головы. Объективно: состояние стабильное, гемодинамика не нарушена. Кожные покровы бледные, мраморные, в области волосистой части головы, на лице кольцевидные элементы розового цвета с депигментированным центром размером от 0,3 до 1,5 см, не сопровождающиеся зудом (рис. 1). Видимые слизистые чистые. В легких дыхание пуэрильное, хрипов нет. Сердечные тоны ясные, ритмичные, частота сердечных сокращений 64 в минуту. Живот мягкий безболезненный. Печень пальпируется из-под правой реберной дуги на 2,5–3,0 см, селезенка пальпируется у края левой подреберной дуги.

Лабораторные методы исследования: общий и биохимический анализы крови в норме, антитела к двуспиральной ДНК не обнаружены, антинуклеарные антитела выявлены. В крови у матери обнаружены антитела к двуспиральной ДНК и антинуклеарные антитела.

На ЭКГ: АВ-блокада III степени, частота сокращений предсердий 181–200 в минуту, частота сокращений желудочков 60–61 в минуту, вертикальное положение электрической оси сердца (+78°). По данным холтеровского мониторирования ЭКГ (рис. 2) – полная АВ-блокада, удлинение Q–T-интервала (560 мс). При проведении эхокардиографии выявлены открытый артериальный проток, дилатация левых отделов



Рис. 1. Кольцевидная эритема на коже лица, волосистой части головы (а) и туловища (б). Пациентка М., 3 мес жизни.
Fig. 1. Ring-shaped erythema on the face, the scalp (a) and the body (b). Patient M., 3 month.

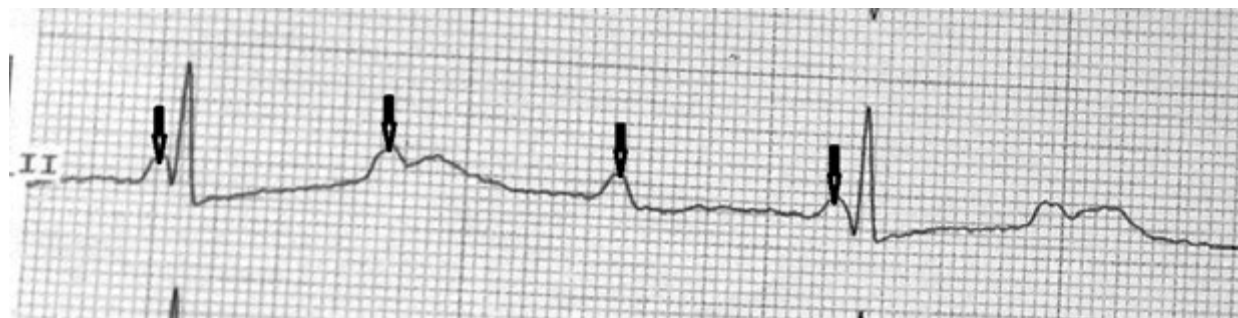


Рис. 2. Холтеровское мониторирование ЭКГ – удлинение Q–T-интервала (560 мс).
Fig. 2. Holter monitoring of ECG – extension of Q–T-interval (560 ms).

сердца и правого желудочка, открытое овальное окно – 3,0 мм, недостаточность митрального клапана 1-й степени, ложные хорды левого желудочка.

По результатам проведенных исследований поставлен клинический диагноз: неонатальная волчанка; врожденная полная АВ-блокада; синдром удлиненного QT-интервала; открытое овальное окно, открытый артериальный проток; недостаточность митрального клапана I-й степени; дилатация левых отделов сердца и правого желудочка; ложные хорды левого желудочка.

Проведено лечение: преднизолон 1 мг/кг в сутки внутрь в течение месяца и симптоматическая терапия. На фоне лечения кожный синдром купирован. Выписана в стабильном состоянии, рекомендовано

динамическое наблюдение у кардиолога, педиатра и кардиохирурга.

Заключение

Несмотря на определенные успехи в изучении неонатальной волчанки, многие вопросы, касающиеся расшифровки процесса развития этого синдрома и его лечения, требуют дальнейших исследований. Беременные с болезнью Шегрена нуждаются в особом обследовании на предмет выявления у них Ro/La-антител, которые обнаруживаются соответственно у 30 и 60% больных, определяя более частую встречаемость неонатальной волчанки у их плодов и новорожденных.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Кошелева Н.М., Алекберова З.С. Неонатальная волчанка. Современная ревматология 2015; 9(4): 92–97. [Koshel'eva N.M., Alekberova Z.S. Neonatal lupus. Sovremennaya revmatologiya 2015; 9(4): 92–97 (in Russ)]
2. Weston W.L., Morrell J.G., Lee L.A. The clinical spectrum of anti-Ro-positive cutaneous neonatal lupus erythematosus. Am J Acad Dermatol 1999; 40: 675–681. DOI: 10.1016/S0190-9622(99)70146-5
3. Thornton C.M., Eichenfield L.F., Shinall E.A., Siegfried E., Rabinowitz L.G., Esterly N.B. et al. Cutaneous telangiectases in neonatal lupus erythematosus. Am J Acad Dermatol 1995; 33: 19–25. DOI: 10.1016/01909622(95)90004-7

4. Petri M., Watson R., Hochberg M.C. Anti-Ro antibodies and neonatal lupus. *Rheum Dis Clin North Am* 1989; 15(2): 335–360.
5. Buyon J., Roubey R., Swersky S., Pompeo L., Parke A., Baxi L., Winchester R. Complete congenital heart block: risk of occurrence and therapeutic approach to prevention. *J Rheumatol* 1988; 15(7): 1104–1108.
6. Barclay C.S., French M.A., Ross L.D., Sokol R.J. Successful pregnancy following steroid therapy and plasma exchange in a woman with anti-Ro (SS-A) antibodies. Case report. *Br J Obstet Gynaecol* 1987; 94(4): 369–371. DOI: 10.1111/j.14710528.1987.tb03107.x
7. Kaaja R., Julkunen H., Ammälä P., Teppo A.M., Kurki P. Congenital heart block: successful prophylactic treatment with intravenous gamma globulin and corticosteroid therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165(5 Pt 1): 1333–1334. DOI: 10.1016/S0002-9378(12)90755-3.
8. Tran H.B., Ohlsson M., Beroukas D., Hiscock J., Bradley J., Buyon J.P., Gordon T.P. Subcellular redistribution of Ia/SSB autoantigen during physiologic apoptosis in the fetal mouse heart and conduction system: a clue to the pathogenesis of congenital heart block. *Arthritis Rheum* 2002; 46(1): 202–208. DOI: 10.1002/1529-0131(200201)46:1<202::AID-ART10062>3.0.CO;2-Y

Поступила 23.06.2018

Received on 2018.06.23

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.

Сравнительный анализ эффективности местной терапии хронического тонзиллита у детей

Т.Ю. Владимирова, Л.А. Барышевская, С.В. Родионова, О.В. Зелева, Л.В. Айзенштадт

Самарский государственный медицинский университет, г. Самара, Россия

Comparative analysis of the effectiveness of local therapy of chronic tonsillitis in children

T.Yu. Vladimirova, L.A. Baryshevskaya, S.V. Rodionova, O.V. Zeleva, L.V. Ayzenshtadt

Samara State Medical University, Samara, Russia

Цель исследования: сравнительный анализ антибактериальной эффективности местной терапии хронического тонзиллита у детей. **Материал и методы.** Наблюдались 116 пациента в возрасте от 5 до 12 лет, которые были разделены на две группы: в основную (1-ю) вошли 59 детей, в группу контроля (2-ю) — 57. Всем детям проводились осмотр ЛОР-органов, обследование на антитела к вирусам и бактериям возможных хронических инфекций, микробиологическое исследование содержимого лакун небных миндалин. Пациентам 1-й группы проводилось промывание лакун раствором препарата фурасол (фуразидин калия), детям 2-й группы — раствором фурацилина (нитрофурал). При одинаковых исходных данных клинический осмотр и микробиологическое исследование, проведенные через месяц после окончания лечения, показали более высокую эффективность фурацилина калия в отношении основных патогенных микробов лакун небных миндалин, чем фурацилин. **Выводы.** 1. Микрофлора содержимого лакун небных миндалин включает несколько микроорганизмов из различных групп, что требует более тщательного выбора средства для санации миндалин в отношении бактерий с высоким патогенным потенциалом. 2. Фурасол — высокоэффективный антимикробный препарат для местного лечения хронического тонзиллита, способствующий восстановлению биоценоза миндалин путем воздействия на патогенную флору без отрицательного влияния на сапрофитные бактерии.

Ключевые слова: дети, хронический тонзиллит, микрофлора, лечение, фурасол, фурацилин.

Для цитирования: Владимирова Т.Ю., Барышевская Л.А., Родионова С.В., Зелева О.В., Айзенштадт Л.В. Сравнительный анализ эффективности местной терапии хронического тонзиллита у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2018; 63:(6): 92–97. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-92-97

Objective: comparative analysis of the antibacterial efficacy of local treatment of chronic tonsillitis in children.

Material and methods. The study included 116 children from 5 to 12 years old divided into two groups: Group 1 (main group) and Group 2 (control group), 59 and 57 patients respectively. All patients were subjected to examination of ENT organs, bacterial and viral antibodies check-up, and microbiological research of the tonsil's lacunae. Group 1 was subjected to rinsing lacunas with a solution of furasol (potassium furazidin), Group 2 was subjected to rinsing lacunas with a solution of furatsilin (nitrofurazolin). With similar input data, clinical examination and microbiological research in one month after the end of treatment showed higher efficacy of furazidine potassium in relation to the main pathogenic agents of the tonsil's lacunae as compared to furatsilin.

Conclusion: 1. The lacunae of the tonsils contain several microorganisms of different groups, which requires a more careful selection of the treatment in relation to bacteria with a high pathogenic potential. 2. Furasol is a highly effective antimicrobial drug for the local treatment of chronic tonsillitis, which helps to restore the biocenosis of the tonsils by affecting the pathogenic flora without adversely affecting saprophytic bacteria.

Key words: children, chronic tonsillitis, microflora, treatment, furasol, furatsilin.

For citation: Vladimirova T.Yu., Baryshevskaya L.A., Rodionova S.V., Zeleva O.V., Ayzenshtadt L.V. Comparative analysis of the effectiveness of local therapy of chronic tonsillitis in children. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2018; 63:(6): 92–97 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-92-97

© Коллектив авторов, 2018

Адрес для корреспонденции: Владимирова Татьяна Юльевна — к.м.н., доц., зав. кафедрой оториноларингологии имени академика И.Б. Солдатова Самарского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0003-1221-5589

Барышевская Людмила Андреевна — к.м.н., доц. кафедры оториноларингологии имени академика И.Б. Солдатова Самарского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0003-4528-9883

Родионова Светлана Викторовна — врач-оториноларинголог, зав. отделением оториноларингологии клиники Самарского государственного медицинского университета

Зелева Олеся Владимировна — врач-оториноларинголог отделения оториноларингологии клиники Самарского государственного медицинского университета

Адрес: 443099 Самара, улица Чапаевская, дом 89

Айзенштадт Любовь Витальевна — клинический ординатор кафедры оториноларингологии имени академика И.Б. Солдатова Самарского государственного медицинского университета
443099 Самара, ул. Чапаевская, д. 89

Проблемы тонзиллярной патологии носят междисциплинарный характер. Это связано с тем, что хронический тонзиллит может быть как причиной, так и поддерживающим фактором в развитии большого количества заболеваний многих органов и систем. ВОЗ выделяет более ста заболеваний, этиологически и патогенетически связанных с хроническим воспалением небных миндалин. К ним относятся, прежде всего, патология соединительной ткани (ревматическая лихорадка, системная красная волчанка, склеродермия), заболевания кожи (псориаз, экзема, многоформная экссудативная эритема), почек (гломерулонефриты, IgA-нефропатия), эндокринной системы (тиреоидиты), крови (тромбоцитопеническая пурпура). Нейроциркуляторная дистония, хронический аднексит, невынашивание

беременности также могут быть следствием хронического воспаления миндалин [1–3]. Распространенность данной патологии высока и на протяжении многих десятилетий не имеет тенденции к снижению, а, по мнению некоторых авторов, число больных хроническим тонзиллитом и тонзиллогенной патологией растет во всех возрастных группах [4, 5].

По данным из разных регионов, хронический тонзиллит выявляется у 3% детей в возрасте до трех лет, у 7% — в дошкольном периоде и у 10–15% школьников [6–9]. В группе часто и длительно болеющих детей этот показатель возрастает до 40–50% [6, 8, 9].

Небные миндалины представляют собой наиболее крупные и активные элементы лимфаденоидного глоточного кольца. Именно они в процессе эмбриогенеза закладываются первыми, а формируются и созревают, как правило, к двухлетнему возрасту. Миндалины у детей имеют достаточно рыхлую консистенцию, ярко выраженные лакуны, ветвящиеся до четвертого и даже пятого порядков. Эта анатомическая особенность обеспечивает длительный контакт экзогенного раздражителя с клетками органа, необходимый для выработки специфических и неспецифических биологически активных веществ и клеточных элементов (лизозима, интерферона, интерлейкинов, иммуноглобулинов IgA, IgM, IgG, sIgA, лимфоцитов, плазмочитов, макрофагов), которые секретируются в просвет глотки, а также разносятся гематогенно и/или лимфогенно по всему организму [10]. Но эта же особенность провоцирует затруднение процессов самоочищения лакун, вследствие чего возникают условия для колонизации, а затем и инвазии патогенных микроорганизмов, что в конечном результате в значительной степени способствует развитию хронического воспаления.

Безусловно, структура миндалин, патогенная и условно-патогенная микрофлора — это далеко не все причинные факторы формирования хронического тонзиллита. Процесс этот значительно сложнее и многограннее и зависит от сочетаний большого количества эндогенных и экзогенных факторов. К ним относятся и многочисленные контакты с вирусами (вирус Эпштейна–Барр, цитомегаловирус, аденовирус и т.д.), иммунопатологические процессы [7]; в последние десятилетия разработана теория о значении HLA-антигенов в развитии не только самого тонзиллита, но и связанных с ним заболеваний. Неблагоприятные социальные и экологические факторы также следует учитывать при анализе заболеваемости хроническим тонзиллитом [11, 12].

Многофакторность формирования и развития хронического тонзиллита предполагает взвешивый, персонализированный подход к его терапии. Но и практические врачи, и исследователи сходятся

во мнении, что основным методом консервативной терапии хронического тонзиллита является удаление патологического содержимого из лакун небных миндалин. Патологическое содержимое имеет сложный состав: это и многочисленные микроорганизмы, и клетки слущенного эпителия, и даже частички пищи. Участие микрофлоры в процессе формирования хронического тонзиллита весьма разнообразно и включает в себя микроорганизмы, характерные как для острого процесса, так и условно-патогенных обитателей слизистых оболочек ЛОР-органов. Они могут не только активно влиять на процесс формирования воспаления, но и в некоторых случаях изменять воздействие антимикробных препаратов на одного из самых коварных представителей микрофлоры миндалин *S. pyogenes*, который служит причиной формирования большинства заболеваний, связанных с хроническим тонзиллитом [13–17].

Для удаления патологического содержимого из миндалин традиционно используются два метода: промывание под отрицательным давлением с помощью электроаспиратора или под положительным давлением (по Белоголовову). У детей в основном используется второй вариант, так как миндалины у них чаще рыхлые, с хорошо выраженными широкими лакунами. Кроме того, психологически дети легче переносят именно этот способ.

В качестве антимикробного средства часто применяются нитрофурановые препараты. Новый нитрофуран — фуразол (фуразидин калия) обладает широким спектром действия. Его активность проявляется в отношении *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, а также грамотрицательных микроорганизмов. Фуразидин калия подавляет активность дыхательной цепи, цикл трикарбоновых кислот, передачу эпизомного фактора и другие биохимические процессы микробной клетки. Как и другие нитрофураны, он способен задерживать рост микроорганизмов, устойчивых к антибиотикам, кроме того, подавляет продукцию микроорганизмами токсинов, что способствует быстрому устранению явлений интоксикации. При использовании фуразидина калия в терапевтических дозах стимулируется лейкопоэз, увеличивается фагоцитарный индекс лейкоцитов и титр комплемента [16–18]. На фоне одновременного многостороннего действия препарата на различные функции микробной клетки резистентность к нему развивается крайне медленно. Препарат разрешен к применению с четырехлетнего возраста [19]. Не назначается беременным, кормящим женщинам, пациентам с атопическим дерматитом.

Цель исследования: оценка эффективности использования препаратов группы нитрофуранов (фуразол и фурацилин) в лечении хронического тонзиллита у детей.

Характеристика детей и методы исследования

Наблюдались 116 пациентов в возрасте от 5 до 12 лет, которые были разделены на две группы: в основную (1-ю) вошли 59 детей, в группу контроля (2-ю) — 57. У всех детей были выявлены признаки хронического тонзиллита декомпенсированной формы. Декомпенсация выражалась в частых острых респираторных заболеваниях, рецидивах ангины, неприятном запахе изо рта (халитозе).

В исследование не включались дети, имевшие повышенные титры антистрептолизина О, иммуноглобулинов М и G к цитомегаловирусу, вирусу Эпштейна—Барр, а также положительные данные ПЦР-определения названных вирусов. Критерием исключения стали также: эпизоды ангины или ОРЗ в течение последних 2 нед, прием системных антибиотиков и/или местных антисептиков/антибиотиков в течение последнего месяца, обнаружение в патологическом содержимом лакун небных миндалин грибковой флоры. Обе группы по возрасту, полу, клиническим проявлениям, течению заболевания, микрофлоре лакун небных миндалин были примерно однородными.

В 1-й группе промывание осуществлялось раствором препарата фурасол (фуразидина калия): при промывании лакун небных миндалин под отрицательным давлением использовалось 500 мл фурасола, под положительным давлением — 50 мл. Участникам 2-й группы миндалины промывались раствором фурацилина в разведении 1:5000. Использование этого вещества является традиционным и применяется в большинстве медицинских учреждений в течение нескольких десятилетий. Курс лечения составил стандартных 10 процедур.

Всем пациентам дважды выполнялось микробиологическое исследование патологического содер-

жимого лакун небных миндалин: до лечения и через месяц после окончания лечения. Повторное исследование проводилось в связи с тем, что, по мнению авторов, даже простое механическое удаление патологического содержимого лакун небных миндалин влияет на количественный состав микробов.

Материал собирали в соответствии с требованиями МУ 4.2.2039-05 «Техника сбора и транспортирования биоматериалов в микробиологические лаборатории». Содержимое лакун миндалин собирали натошак или через 3–4 ч после приема пищи. Перед взятием пробы пациентам тщательно омылась полость рта теплой кипяченой водой. Для получения пробы использовали стерильный шпатель и ложку Фолькмана. При отсутствии патологического содержимого осторожно брался соскоб из глубины лакун миндалин. Полученный материал помещался в пробирку с транспортной средой Эймса и доставлялся в лабораторию в течение 2 ч в изотермических условиях.

Результаты и обсуждение

При осмотре у всех пациентов выявлялись два и более основных признака хронического тонзиллита. В 100% случаях отмечалась гиперемия небных дужек, их валикообразное утолщение обнаружилось у 11 (18,6%*) человек в 1-й группе и у 7 (12,3%) — во 2-й. В большинстве случаев миндалины имели рыхлую консистенцию — у 51 (86,4%) и 49 (86%) соответственно; только у небольшого числа пациентов миндалины были уплотнены — у 8 (13,6%) и 8 (14%) соответственно. Патологическое содержимое присутствовало у всех участников исследования. Зачелюстной лимфаденит был выявлен у 27 (45,8%)

* Здесь и далее процент вычислен условно, так как количество детей меньше 100.

Таблица. Выраженность признаков хронического тонзиллита до и после лечения в 1-й и 2-й группах, абс.

Table. Evidence of chronic tonsillitis in main/control groups prior and after treatment

Признаки хронического тонзиллита	1-я группа (n=59)		2-я группа (n=57)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Изменение небных дужек:				
гиперемия	59	18	57	27
валикообразное утолщение	11	12	7	5
Наличие рубцовых спаек между дужками и миндалинами	0	0	0	0
Изменение эластичности миндалин:				
уплотненные	8	8	8	8
разрыхленные	51	8	49	32
эластичные	0	43	0	17
Патологическое содержимое лакун миндалин:				
жидкий гной	9	0	3	0
казеозные массы	38	0	10	0
казеозные пробки	12	0	2	0
Зачелюстной лимфаденит	27	0	25	9

и 25 (43,9%) пациентов соответственно. Такой основной симптом, как рубцовые спайки небных дужек с миндалинами, не был выявлен ни у кого, что можно объяснить возрастом пациентов, благоприятным и недлительным течением заболевания.

После десятого сеанса лечения изменилась клиническая картина в обеих группах следующим образом. В 1-й группе гиперемия небных дужек сохранялась у 18 (30,5%) человек, во 2-й группе — у 27 (47,4%), их валикообразное утолщение — у 2 (3,4%) и 5 (8,8%) соответственно, уплотненные миндалины не изменили свою консистенцию, в то время как их разрыхленность сохранялась у 8 (13,6%) и 32 (56,1%) пациентов соответственно. Патологическое отделяемое отсутствовало у всех обследуемых, что связано, в том числе, и с механическим очищающим воздействием процедур. Зачелюстной лимфаденит в 1-й группе не определялся, в то время как во 2-й группе сохранялся у 9 (15,9%) человек (см. таблицу).

При первичном исследовании микрофлоры лакун миндалин у всех пациентов была обнаружена патогенная флора. В 1-й группе у 21 (35,6%) пациента был выделен *S. aureus*, в том числе у 18 (30,5%) человек определялась монофлора, у 3 (5,1%) — *S. aureus* в сочетании с нормальной орофарингеальной флорой *S. oralis*, *S. salivarius*. У 24 (40,7%) пациентов выделен *S. pyogenes*: у 17 (28,8%) — монофлора, у 6 (10,2%) — сочетание *S. pyogenes* с другими патогенами, такими как *S. pneumonia*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Corynebacterium propinquum*, а в 1 (1,7%) случае *S. pyogenes* сочетался с *S. aureus* и *P. aeruginosa*. У 14 (23,7%) пациентов обнаружен *S. pneumonia*: у 1 (1,7%) ребенка в сочетании с *Enterobacter cloacae*, у 13 (22,0%) — с нормальной микрофлорой *S. oralis*, *S. salivarius*, *Neisseria flavescens*. Представители патогенной микрофлоры определялись в концентрации 10^4 – 10^6 КОЕ/мл.

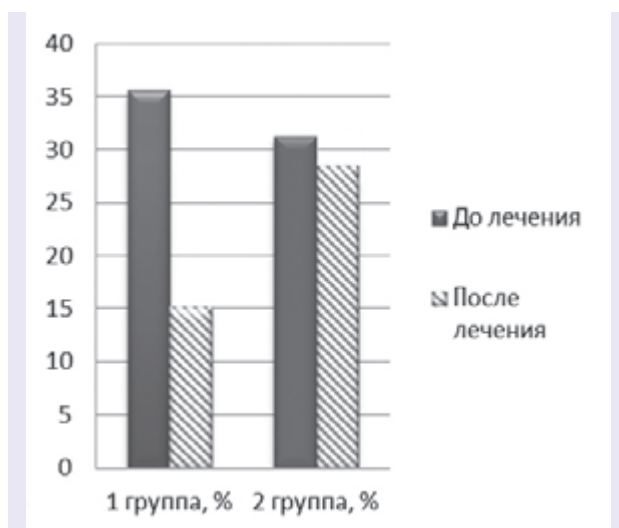


Рис. 1. Присутствие в посевах *S. aureus* у детей двух групп до и после лечения (составлено авторами).

Fig. 1. Presence of *S. aureus* in inoculations of main/control groups prior and after treatment (compiled by the authors).

После повторного бактериологического исследования спустя 1 мес после терапии фурасолом в 1-й группе монофлора *S. aureus* не была выявлена ни в одном случае. У 9 (15,2%) человек был высеян *S. aureus* в сочетании с нормальной орофарингеальной флорой. Монофлора *S. pyogenes* также не была выявлена, как и его сочетание с другими патогенами. У 7 (11,9%) пациентов *S. pyogenes* присутствовал с *S. oralis* и *S. salivarius*. У 5 (8,5%) человек *S. pneumonia* высевался также вместе с представителями нормальной микрофлоры, случаи монофлоры не были выявлены. У 38 (64,4%) детей высевались *S. oralis*, *S. salivarius*, *Neisseria flavescens*. Вся микрофлора, в том числе патогенная, присутствовала в миндалинах в допустимых концентрациях 10^2 – 10^3 КОЕ/мл. Таким образом, выявляемость *S. aureus* уменьшилась в 2,3 раза, *S. pyogenes* — в 3,4 раза, *S. pneumonia* — в 2,8 раза. Более чем у половины детей были обнаружены представители сапрофитной флоры.

До лечения у всех пациентов 2-й группы, также как и в 1-й группе, определялась патогенная микрофлора. У 18 (31,6%) человек высеян *S. aureus*, в том числе у 14 (24,6%) — монофлора, у 4 (7%) — вместе с *S. salivarius*; у 23 (40,4%) — обнаружен *S. Pyogenes*: у 17 (29,8%) — монофлора, у 4 (7%) — *S. pyogenes* сочетался с *S. aureus*, у 2 (3,6%) — с нормальной микрофлорой. *S. pneumonia* выявлен у остальных 16 (28%) детей в комбинации с нормальной флорой. Концентрация микробов соответствовала 10^4 – 10^6 КОЕ/мл.

Через 1 мес после терапии фурацилином у 16 (28,1%) пациентов 2-й группы сохранялся *S. aureus*, из них у 10 (17,5%) — по-прежнему высевалась монофлора, у 6 (10,5%) — *S. aureus* сочетался с сапрофитными представителями флоры глотки, у 2 (3,5%) — определялась нормофлора (рис. 1). В 19 (33,3%) случаях по-прежнему обнаруживался *S. pyogenes*:

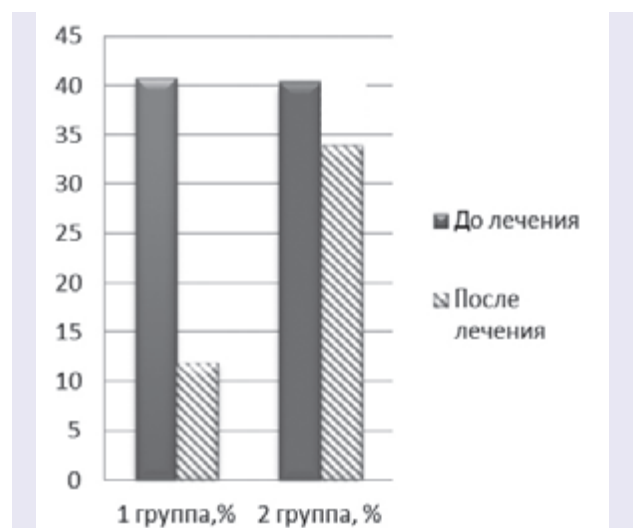


Рис. 2. Присутствие в посевах *S. pyogenes* у детей двух групп до и после лечения (составлено авторами).

Fig. 2. Presence of *S. pyogenes* in inoculations of main/control groups prior and after treatment (compiled by the authors).

у 12 (21,1%) детей — монофлора, у 4 (7%) — сочетание *S. pyogenes* и *S. aureus*, у 3 (5,3%) пациентов был выявлен *S. pyogenes* с нормальной флорой (рис. 2). *S. pneumoniae* высевался у 9 (15,8%) человек с представителями нормальной микрофлоры (рис. 3). У 7 (12,3%) детей были высеяны только представители нормальной микрофлоры. Таким образом, число случаев с *S. aureus* и *S. pyogenes* изменилось незначительно (в 1,13 и 1,2 раза соответственно), а высеивание *S. pneumoniae* уменьшилось в 1,3 раза. Следует отметить, что после лечения в этой группе качественное соотношение патогенной и сапрофитной флоры улучшилось: уменьшилось число случаев с патогенной монофлорой, увеличилось количество сочетаний патогенной и сапрофитной флоры. Вся микрофлора присутствовала в миндалинах в пограничных концентрациях 10^3 – 10^4 КОЕ/мл.

Выводы

Микрофлора содержимого лакун небных миндалин включает несколько видов микроорганизмов из различных групп, что требует более тщательного выбора средства для санации миндалин в отношении бактерий с высоким патогенным потенциалом.

Фурасол — высокоэффективный антимикробный препарат для местного лечения хронического тонзиллита. Конечный результат по состоянию минда-

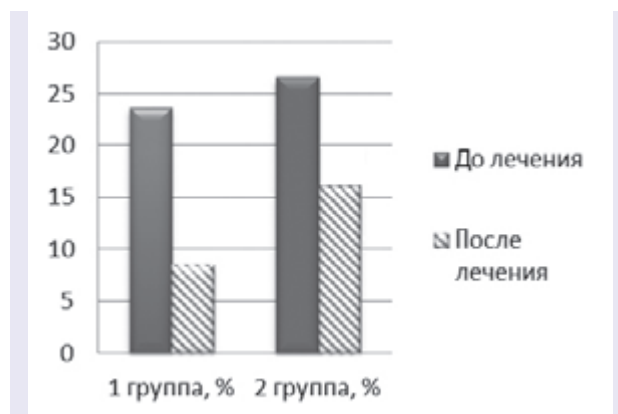


Рис. 3 Присутствие в посевах *S.pneumoniae* у детей двух групп до и после лечения (составлено авторами).

Fig. 3 Presence of *S.pneumoniae* in inoculations of main/control groups prior and after treatment (compiled by the authors).

лин, зачелюстных лимфатических узлов был более выраженный, чем при использовании традиционного раствора, а микробный пейзаж лакун миндалин в основном был представлен нормальной флорой, условно-патогенная флора присутствовала в сочетании с сапрофитами в допустимых концентрациях.

Фурасол способствует восстановлению биоценоза миндалин путем воздействия на патогенную флору без отрицательного влияния на сапрофитные бактерии.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

- Дергачев В.С. К вопросу о классификации хронического тонзиллита. Сборник статей Всероссийской конференции «Лимфоэпителиальные образования верхних дыхательных путей в норме и при патологии». Белокуриха, 2002; 76–88. [Dergachev V.S. Chronic tonsillitis classification. All-Russian Conference miscellany "Lymphoepithelial formations in upper airways on the normal and pathological level". Belokurikha, 2002; 76–88. (in Russ)]
- Дергачев В.С., Савенко В.И., Яковлев В.В. Хронический тонзиллит — актуальная проблема Алтайского края. Сборник статей Всероссийской конференции «Лимфоэпителиальные образования верхних дыхательных путей в норме и при патологии». Белокуриха, 2002; 94–98. [Dergachev V.S., Savenko V.I., Yakovlev V.V. Chronic tonsillitis as an actual problem of Altai Kray. All-Russian Conference miscellany "Lymphoepithelial formations in upper airways on the normal and pathological level". Belokurikha, 2002; 94–98. (in Russ)]
- Мышенцева С.Е., Барышевская Л.А., Тарасова Н.В. Хронический тонзиллит как причина невынашивания беременности. Рос оториноларингол 2006; 2(21): 57–60. [Mishentsova S.E., Baryshevskaya L.A., Tarasova N.V. Chronic tonsillitis as a cause for pregnancy miscarriage. Ros otorinolaringol 2006; 2(21): 57–60. (in Russ)]
- Крюков А.И., Товмасын А.С., Жуховицкий В.Г. Роль микрофлоры в этиологии хронического тонзиллита. Вестн оториноларингол 2010 3: 4–6. [Kryukov A.I., Tovmasyan A.S., Zhukhovitski V.G. Microflora in etiology of chronic tonsillitis. Vestn otorinolaringol 2010; 3: 4–6. (in Russ)]
- Логунова Е.В., Егоров В.И., Наседкин А.Н., Русанова Е.В. Использование ферментов с целью повышения эффективности антимикробной фотодинамической терапии больных хроническим тонзиллитом. Вестн оториноларингол 2016; 81(2): 44–48. [Logunova E.V., Egorov V.I., Nasedkin A.N., Rusanova E.V. Enzymes for enhancement of antibacterial photodynamic therapy for chronic tonsillitis patients. Vestn otorinolaringol 2016; 81(2): 44–48. (in Russ)]
- Юлиш Е.И. Хронический тонзиллит у детей. Здоровье ребенка 2009; 6(21): 94–97. [Yulish E.Yu. Children's chronic tonsillitis. Zdorov'e rebyonka 2009; 6(21): 94–97. (in Russ)]
- Хронический тонзиллит и ангина. Иммунологические и клинические аспекты. Под ред. С.А. Карпищенко, С.М. Свистушкина. СПб: Диалог 2017; 263. [Chronic tonsillitis and quinsy. Immunological and clinical aspects. S.A. Karpischenko, S.M. Svistushkin (eds). Spb: Dialog 2017; 263. (in Russ)]
- Карпова Е.П., Фейзуллаев Э.Ф. Опыт применения препарата Аква Марис спрей для горла для местного лечения хронического тонзиллита у детей. Вестн оториноларингол 2008; 4: 85–86. [Karpova E.P., Feyzullaev E.F. the use of the drug for the local treatment of chronic tonsillitis in children. Bulletin of otorhinolaryngology 2008; 4: 85–86. (in Russ)]
- Хасанов С.А., Мухримова Ш.З. Особенности микрофлоры небных миндалин с хроническим тонзиллитом у детей дошкольного возраста. Молодой ученый 2016; 25: 163–167. [Khasanov S.A., Mukhrimova Sh.Z. Tonsil microflora characteristics of preschool patients with chronic tonsillitis. Molodoy uchenyj (Young scientist) 2016; 25: 163–167. (in Russ)]
- Мальцева Г.С. Применение иммуномодуляторов в комплексном лечении хронического тонзиллита. Метод. рекомендации. СПб: НИИ уха, горла, носа и речи 1994; 17. [Maltseva G.S. Using immune response modifiers in com-

- plex treatment of chronic tonsillitis. Methodical notifications. Spb: NII ukha, gorla, nosa i rechi 1994; 17. (in Russ)]
11. Хасанов С.А., Кирсанов В.Н. Особенности клиники и хирургического лечения хронического тонзиллита у больных тиреоидной патологией. Вестн оториноларингол 1997; 5: 34–36. [Khasanov S.A., Kirsanov V.N. Clinical and surgical treatment of chronic tonsillitis of patients with thyroid pathology. Vestn otorinolaringol 1997; 5: 34–36. (in Russ)]
 12. Хасанов С.А., Асроров А.А., Вохидов У.Н. Распространенность хронического тонзиллита в семье и его профилактика. Вестн оториноларингол 2006; 4: 38–40. [Khasanov S.A., Asrorov A.A., Vokhidov U.N. Prevalence of chronic tonsillitis in the family circle and its prevention. Vestn otorinolaringol 2006; 4: 38–40. (in Russ)]
 13. Соболева Ю.В., Фадеев С.Б. Таксономическое разнообразие микробных биоценозов носа и миндалин здоровых лиц и больных хроническим тонзиллитом. Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН 2013; 1: 1–11. [Soboleva Yu.N., Fadeev S.B. Taxonomic variety of nose and tonsil biotic communities of healthy individuals and chronic tonsillitis patients. Byulleten' Orenburgskogo nauchnogo tsentra UrO RAN 2013; 1: 1–11. (in Russ)]
 14. Хараева З.Ф., Ногоева М.Х., Афашагова М.М., Баразбиева С.М. Персистентный потенциал возбудителей хронического тонзиллита. Современные проблемы науки и образования 2016; 2: 124. [Kharaeva Z.F., Nagoeva M.Kh., Afashagova M.M., Barazbieva S.M. Persistent potential of chronic tonsillitis agents. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya (Modern problems of science and education) 2016; 2: 124. (in Russ)]
 15. Бухарин О.В., Усвятцов Б.Я., Хлопко Ю.А., Осипова А.М. Прогнозирование состояния микросимбиоза с помощью математического моделирования межмикробных взаимодействий. Экология человека 2011; 10: 59–64. [Bukharin O.V., Usvyatsov B.Ya., Khlopko Yu.A., Osipova A.M. Predictions of microsymbiocenosis by means of math modeling and microbe interactions. ENkologiya cheloveka 2011; 10: 59–64. (in Russ)]
 16. Салтанова Ж.Е. Хронический тонзиллит и его бактериальные возбудители. Кремлевская медицина. Клинический вестник 2013; 2: 206–212. [Saltanova Zh.E. Chronic tonsillitis and its bacterial agents. Kremlevskaya meditsina. Klinicheskij vestnik 2013; 2: 206–212. (in Russ)]
 17. Соболева Ю.В., Фадеев С.Б. Межмикробные взаимодействия стрептококков с ассоциантами на слизистой оболочке миндалин. Современные проблемы науки и образования 2013; 6: 578. [Soboleva Yu.V., Fadeev S.B. Microbe interactions of streptococcus with associates on tonsil membrane. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya (Modern problems of science and education) 2013; 6: 578. (in Russ)]
 18. Долина И.В., Картель А.И., Картель А.А. Хронические тонзиллиты: возможности профилактики. Оториноларингология. Восточная Европа 2012; 07(2): 55–59. [Dolina I.V., Kartel A.I., Kartel A.A. Chronical tonsillitis: preventive measures. Otorinolaringologiya. Vostchnaya Evropa (Otorhinolaryngology. Eastern Europe 2012; 07(2): 55–59. (in Russ)]
 19. Формулярное руководство по применению лекарственных средств в детско-юношеском спорте. М: MBP-Agency 2014; 386. [Service guide for medical application in youth sports. M: MBP-Agency 2014; 386. (in Russ)]

Поступила 14.06.2018

Received on 2018.06.14

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.

Стоматологическое здоровье подростков с артериальной гипертензией: обоснование рациональных подходов к профилактике с использованием глицерофосфата кальция и хлорида магния

Л.Р. Колесникова^{1,2}, А.В. Погодина¹, М.В. Федотова³, Л.В. Рычкова¹, О.В. Валявская¹

¹ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», г. Иркутск, Россия;

²ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Иркутск, Россия;

³Клиника доктора Лютикова, г. Иркутск, Россия

Dental health of adolescents with arterial hypertension: rationale for approaches to prevention using calcium glycerophosphate and magnesium chloride

L.R. Kolesnikova^{1,2}, A.V. Pogodina¹, M.V. Fedotova³, L.V. Rychkova¹, O.V. Valyavskaya¹

¹Scientific Center for Family Health and Human Reproduction, Irkutsk, Russia;

²Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia;

³Lyutikov's Clinics, Irkutsk, Russia

Резюме. Цель исследования: охарактеризовать состояние стоматологического здоровья подростков с артериальной гипертензией и разработать на основе полученных результатов комплекс лечебно-профилактических мероприятий, позволяющий повысить его уровень. В исследование включено 130 подростков (65 — с артериальной гипертензией, 65 — контрольной группы) в возрасте $14,3 \pm 2$ года. Уровень систолического артериального давления при офисном измерении у подростков в основной группе был выше такового в группе контроля ($126,6 \pm 12,6$ мм рт. ст. против $113,2 \pm 7,4$ мм рт. ст., $p=0,00009$), при том что уровень диастолического давления был сопоставимым. Полученные данные свидетельствуют о том, что подростков с артериальной гипертензией характеризуют неудовлетворительные показатели гигиены полости рта и значительно большая частота основных стоматологических заболеваний: кариеса зубов и пародонтита. Это обосновывает выделение подростков с артериальной гипертензией в группу, уязвимую как по развитию новых, так и по прогрессированию имеющихся заболеваний зубочелюстной системы, что может оказывать существенное ухудшающее влияние на сердечнососудистое здоровье. Все это диктует необходимость разработки системы профилактических действий, которые должны строиться на основании междисциплинарного подхода с активным участием специалистов соматического и стоматологического профиля.

Ключевые слова: подростки, артериальная гипертензия, кариес зубов, заболевания пародонта, глицерофосфат кальция, хлорид магния.

Для цитирования: Колесникова Л.Р., Погодина А.В., Федотова М.В., Рычкова Л.В., Валявская О.В. Стоматологическое здоровье подростков с артериальной гипертензией: обоснование рациональных подходов к профилактике с использованием глицерофосфата кальция и хлорида магния. Рос вестн перинатол и педиатр 2018; 63:(6): 98–102. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-98-102

Summary. Objective: to characterize the dental health of adolescents with arterial hypertension and to increase its level with a complex of therapeutic and prophylactic measures based on the results obtained. The study included 130 adolescents (65 — with arterial hypertension and 65 — control group) of 14.3 ± 2 years old. The level of systolic blood pressure in the main group was higher than that of the adolescents in the control group (126.6 ± 12.6 mm Hg vs 113.2 ± 7.4 mm Hg, $p=0.00009$), while the level of diastolic blood pressure was comparable. The data obtained suggest that adolescents with arterial hypertension are characterized by unsatisfactory oral hygiene indicators and a significantly higher incidence of major dental diseases: dental caries and periodontitis. It justifies the selection of adolescents with arterial hypertension in a group that is vulnerable both to the development of new and to the progression of existing diseases of the dental-maxillary system, which can significantly worsen cardiovascular health. Therefore, there is a need to develop a system of preventive actions built on the basis of an interdisciplinary approach with the active participation of somatic and dental specialists.

Key words: adolescents, arterial hypertension, dental caries, periodontal disease, calcium glycerophosphate, magnesium chloride.

For citation: Kolesnikova L.R., Pogodina A.V., Fedotova M.V., Rychkova L.V., Valyavskaya O.V. Dental health of adolescents with arterial hypertension: rationale for approaches to prevention using calcium glycerophosphate and magnesium chloride. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2018; 63:(6): 98–102 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-98-102

© Коллектив авторов, 2018

Адрес для корреспонденции: Колесникова Лариса Романовна — к.м.н., н.с. лаборатории педиатрии и сердечнососудистой патологии Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека, асс. кафедры стоматологии детского возраста Иркутского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0003-2161-6034 664003 Иркутск, ул. Красного Восстания, д. 1

Погодина Анна Валерьевна — д.м.н., гл.н.с. лаборатории педиатрии и сердечнососудистой патологии Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека

Рычкова Любовь Владимировна — д.м.н., проф., директор Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека 664003 Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16

Валявская Ольга Владимировна — к.м.н., врач отделения функциональной диагностики Клиники Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека, ORCID: 0000-0001-9727-2229 664043 Иркутск, ул. Дальневосточная, д. 67А

Федотова Марина Викторовна — к.м.н., стоматолог-ортодонт стоматологической клиники доктора Лютикова, ORCID: 0000-0002-4667-1497. 664011 Иркутск, ул. Российская, д. 13

Артериальная гипертензия у детей и подростков является актуальной проблемой современной клинической медицины. Многочисленными исследованиями показано, что истоки возникновения сердечно-сосудистых заболеваний у взрослых следует искать именно в детском и подростковом возрасте, однако многие аспекты этой проблемы в данный возрастной период остаются недостаточно изученными [1–5]. По материалам популяционных исследований, проведенных в нашей стране, распространенность повышенного артериального давления в детском и подростковом возрасте варьирует от 2,4 до 18% [6–9]. Артериальная гипертензия сопровождается многочисленными полисистемными нарушениями, снижением иммунитета, ранним возникновением атерогенных сдвигов, значительным дисбалансом нейровегетативных и эндокринных влияний, существенными изменениями центральной и региональной гемодинамики [10].

До недавних пор в медицине доминировало представление о стоматологических заболеваниях как о локальной патологии. В настоящее время проведенные исследования меняют парадигму взглядов и прослеживается иная концепция, согласно которой существует очевидное взаимовлияние соматического здоровья и стоматологических заболеваний. Высокая распространенность и постоянный прирост основных стоматологических заболеваний, их роль в формировании хронического одонтогенного очага инфекции, а также разработка планов лечения и профилактики патологии вызывают постоянный интерес к указанной проблеме [11–13]. В ряде исследований показаны значимые ассоциации высокого артериального давления и стоматологических заболеваний [14–16]. Многочисленные зарубежные и отечественные исследования, в том числе и экспериментальные, демонстрируют влияние преморбидного фона на морфофункциональное состояние челюстно-лицевой области [17–19]. Несмотря на то что этиологические факторы кариеса зубов и заболеваний пародонта изучались длительный период, парадигма стоматологии лишь в последнее время стала склоняться не только к учету коморбидных и полиморбидных состояний у пациентов стоматологического профиля, но и к их интерпретации как постоянного и важного звена в непрерывной цепи стоматологической и соматической патологии. В контексте современного представления «стомато-соматического здоровья» прослеживается междисциплинарный подход взаимосвязанных состояний, что еще раз подтверждает отрицательную коморбидность патологии стоматологического и терапевтического профиля [20, 21].

Цель работы: охарактеризовать состояние стоматологического здоровья подростков с артериальной гипертензией и разработать на основе полученных результатов комплекс лечебно-профилактических мероприятий, позволяющих повысить его уровень.

Характеристика детей и методы исследования

Основная группа ($n=65$) была сформирована из числа подростков, направленных в клинику Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека по поводу повышения уровня артериального давления. Критериями включения были: возраст 10–17 лет; уровень систолического и/или диастолического артериального давления за любой период суток выше 95-го перцентиля для данного возраста, роста и пола или выше уровня, принятого за отрезную точку диагностики артериальной гипертензии для взрослых (суточное 130/80 мм рт. ст., дневное 135/85 мм рт. ст., ночное 125/75 мм рт. ст.) [22]. Подростки, у которых в ходе обследования был установлен вторичный характер повышения артериального давления, из исследования исключались.

Группа контроля ($n=65$) была сформирована из числа подростков, направленных в клинику по поводу состояний, не ассоциированных с повышением уровня артериального давления, а также из школьников, проходивших плановый осмотр у стоматолога. Критерием включения в группу контроля было наличие нормального уровня артериального давления при трехкратном измерении. Формирование групп осуществлялось по принципу «случай–контроль», так что каждому подростку основной группы (случай) соответствовал подросток в группе контроля того же пола и возраста (контроль). Родители / законные представители подростков, а также подростки старше 15 лет подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании. Общими критериями исключения были: наличие тяжелых соматических заболеваний; проводимое в настоящее время ортодонтическое лечение; наличие сахарного диабета; аномалии прикуса.

Клиническое стоматологическое обследование каждого подростка проводилось по общепринятой методике и включало: опрос, внешний осмотр, осмотр полости рта с записью зубной формулы и определением индекса интенсивности кариеса. Для оценки гигиенического состояния полости рта использовался индекс гигиены по Федорову–Володкиной в модификации Пахомова, учитывающий площадь зубного налета на вестибулярной поверхности зубов 16, 11, 21, 26, 36, 33, 32, 31, 41, 42, 43, 46. Окрашивание проводилось раствором Шиллера–Писарева. Оценка гигиенического состояния полости рта характеризовалась с помощью полученных результатов: 1,1–1,5 — хорошо; 1,6–2,0 — удовлетворительно; 2,1–2,5 — неудовлетворительно; 2,6–3,4 — плохо; 3,5–5,0 — очень плохо. Комплексный пародонтальный индекс (Леус П.А., 1988) определяли при обследовании зубов 16, 11, 26, 31, 36, 46. Полученные значения ранжировали следующим образом: 0 — норма; 0,1 — 1 — риск заболевания; 1,1 — 2,1 — легкая степень поражения; 2,1 — 3,5 — средняя степень поражения; 3,6 — 5,0 — тяжелая степень поражения.

Для анализа полученных данных использовали статистический пакет STATISTICA 6.1 StatSoft Inc, США. Для определения близости к нормальному закону распределения количественных признаков применяли визуально графический метод и критерии согласия Колмогорова—Смирнова с поправкой Лиллиефорса и Шапиро—Уилка. Проверка равенства генеральных дисперсий осуществлялась с помощью критерия Фишера (F-test). При анализе межгрупповых различий по количественным переменным использовали непараметрический критерий Манна—Уитни, по качественным переменным — критерий χ^2 и двусторонний критерий Фишера при малой численности групп. Критический уровень значимости принимался равным 5 % (0,05).

Результаты и обсуждение

В исследование включены 130 подростков в возрасте $14,3 \pm 2$ года. Подростки основной группы значительно чаще, чем подростки контрольной группы, страдали хроническим тонзиллитом — 8 (12,3%) и 1 (1,5%), $p=0,033$ и ожирением — 28 (43,1%) и 4 (6,4%), $p=0,00001$ соответственно. Уровень систолического артериального давления при офисном измерении ожидаемо был выше у подростков в группе контроля ($126,6 \pm 12,6$ мм рт.ст. против $113,2 \pm 7,4$ мм рт.ст., $p=0,00009$), при том что уровень диастолического артериального давления был сопоставимым.

При стоматологическом обследовании в группе контроля интактный зубной ряд был выявлен в 50,8% случаев, что в 2,2 раза превышало аналогичный показатель у подростков с артериальной гипертензией — 23,1% ($p=0,001$). Соответственно частота встречаемости кариеса зубов в группе подростков с артериальной гипертензией была значительно выше таковой в контроле (табл. 1). Следует отметить, что указанные различия реализовались за счет боль-

шей частоты у подростков с артериальной гипертензией кариозного процесса 1-й степени активности. Тогда как частота кариеса 2-й и 3-й степени активности была сопоставимой в обеих группах.

При оценке гигиенического состояния полости рта получены следующие результаты: хорошее состояние полости рта выявлено в контрольной группе у 35,4%, что в 2,8 раза превышало аналогичный показатель в основной группе — 12,3% ($p=0,002$). Удовлетворительное состояние полости рта отмечено в контрольной и основной группах в 43,1 и 44,6% случаев соответственно. Неудовлетворительная гигиена полости рта в группе с артериальной гипертензией была определена у 32,3 %, что достоверно отличалось от контрольной группы — у 15,4% ($p=0,024$). Индекс гигиены с критерием «плохо» зарегистрирован в основной группе у 10,8% подростков, в контрольной группе — у 6,1%. Исходя из того, что зубной налет является местным фактором, способствующим развитию и кариеса зубов, и заболеваний пародонта, полученные результаты обосновывают необходимость профилактической работы, направленной на предупреждение возникновения и прогрессирования имеющихся стоматологических заболеваний в когорте подростков с артериальной гипертензией.

Сравнивая индексные показатели, полученные при обследовании тканей пародонта, выявлено, что подростки в контрольной группе в 3 раза чаще имеют здоровый пародонт, чем подростки с артериальной гипертензией (41,5 и 13,8% соответственно; $p=0,0004$). И если число подростков, которых можно отнести к группе риска по развитию заболеваний пародонта, было сопоставимым в обеих группах, то клинически выраженный пародонтит у подростков с артериальной гипертензией наблюдался значительно чаще и включал среднетяжелые формы заболевания, которые в группе контроля не диагностировались (табл. 2).

Таблица 1. Частота встречаемости кариеса зубов в группах обследованных подростков, абс (%)

Table 1. Frequency of occurrence of dental caries in the groups of the examined adolescents, abs (%)

Показатель	Контрольная группа (n=65)	Основная группа (n=65)	p
Частота встречаемости в группе	32 (49,2)	50 (76,9)	0,001
В том числе:			
1-я степень активности кариеса	9 (13,8)	21 (32,3)	0,012
2-я степень активности кариеса	14 (21,5)	19 (29,2)	0,314
3-я степень активности кариеса	9 (13,8)	10 (15,4)	0,804

Примечание. * Статистически значимые различия между группами.

Таблица 2. Частота встречаемости заболеваемости пародонта в группах обследованных подростков, абс (%)

Table 2. Frequency of occurrence of periodontal morbidity in groups of examined adolescents, abs (%)

Комплексный пародонтальный индекс	Контрольная группа (n=65)		Основная группа (n=65)		p
Частота встречаемости в группе	38	58,5*	56	86,1*	0,0004
В том числе:					
риск заболевания	32	49,2	30	46,1	0,725
легкая степень	6	9,2*	21	32,3*	0,001
средняя степень	0		5	7,7	0,058**

Примечание. *Статистически значимые различия между группами.

**Двусторонний Фишера.

В результате проведенного исследования в группах детей, идентичных по полу, возрасту, стадии полового созревания, но различающихся по основному соматическому заболеванию, установлено, что у подростков с артериальной гипертензией частота встречаемости основных стоматологических заболеваний достоверно превышает таковую у подростков с нормальным уровнем артериального давления. Полученные результаты свидетельствуют о том, что подростки с артериальной гипертензией представляют собой группу повышенного риска формирования как кариеса зубов, так и заболеваний пародонта. Следовательно, для этих пациентов необходима разработка дополнительных профилактических мероприятий, направленных на предупреждение появления и прогрессирования имеющихся стоматологических заболеваний.

Предлагаемая нами схема включает следующие этапы:

1. Осмотр стоматологом 3 раза в год.
2. Плановая санация полости рта.
3. Профессиональная гигиена полости рта с обучением и коррекцией индивидуальной гигиены полости рта.
4. Подбор средств гигиены с учетом состояния эмали зуба и тканей пародонта.

В настоящее время имеется широкий ассортимент средств по гигиеническому уходу за полостью рта. Рекомендуемые нами средства подобраны с учетом процессов созревания и формирования тканей в подростковом возрасте:

- зубная паста R.O.C.S. PRO Young&White Enamel — двухразовая чистка зубов. Использование данной пасты оказывает положительное влияние на незрелую эмаль зуба, увеличивая минерализующую функцию ротовой жидкости, а также способствует снижению скорости образования зубного налета, благоприятно воздействует на ткани пародонта;

- гель R.O.C.S. Medical Minerals — аппликации в течение 15 мин утром и вечером после чистки зубов. Является источником легкоусвояемых соединений кальция, фосфора и магния, обладает адгезивными свойствами, позволяющими продлить время экспозиции активных компонентов. Введенный в его состав ксилит повышает реминерализующий потенциал и подавляет активность кариесогенных микроорганизмов;

- жевательные таблетки витаминно-минерального комплекса R.O.C.S. Medical — по 1 таблетке 3 раза в день во время еды для насыщения зубов минералами. Потребность в витаминах в детском и подростковом возрасте значительно выше, чем у взрослых. Это объясняется особенностями растущего организма — напряжением обменных процессов, быстрым ростом и развитием [23].

Все средства рекомендовано использовать в течение 30 дней 3 раза в год с перерывом 3 мес.

Заключение

Полученные данные свидетельствуют о том, что подростков с артериальной гипертензией характеризуют плохие показатели гигиены полости рта и значительно большая частота основных стоматологических заболеваний: кариеса зубов и пародонтита. Это обосновывает выделение подростков с артериальной гипертензией в группу, уязвимую как по развитию новых, так и по прогрессированию имеющихся заболеваний зубочелюстной системы, что в свете современных представлений может оказывать существенное ухудшающее влияние на кардиоваскулярное здоровье. Все это диктует необходимость разработки системы профилактических действий, которые должны строиться на основании междисциплинарного подхода с активным участием специалистов соматического и стоматологического профиля.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES):

1. Долгих В.В., Леонтьева И.В., Рычкова Л.В., Погодина А.В., Мандзяк Т.В., Бугун О.В. и др. Алгоритмы диагностики и лечения, принципы профилактики артериальной гипертензии у подростков. Иркутск: ООО «Аспринт» 2008; 26. [Dolgikh V.V., Leont'eva I.V., Rychkova L.V., Pogodina A.V., Mandziak T.V., Bugun O.V. and etc. Algorithms of diagnostics and treatment, principles of prevention of arterial hypertension in adolescents. Irkutsk: ООО «Asprint» 2008; 26 (in Russ)].
2. Леонтьева И.В. Поражение органов-мишеней у детей и подростков с артериальной гипертензией. Рос вестн перинатол и педиатр 2010; 55(1): 30–41. [Leontieva I.V. The defeat of target organs in children and adolescents with arterial hypertension. Ros Vestn Perinatol i Peditr (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2010; 55(1): 30–41(in Russ)].
3. Погодина А.В., Долгих В.В., Рычкова Л.В. Мочевая кислота и факторы кардиометаболического риска при артериальной гипертензии у подростков. Кардиология 2014; 54(7): 36–42. [Pogodina A.V., Dolgikh V.V., Rychkova L.V. Uric acid and cardiometabolic risk factors for hypertension in adolescents. Kardiologiya (Cardiology) 2014; 54(7): 36–42 (in Russ)].
4. Холматов Д.Н., Арзиков А.Ш., Муллажонов Х.Э., Абдулаев Д.Б. Распространенность вегетативной дисфункции и артериальной гипертензии у детей. Молодой ученый 2017; 49: 136–138. [Kholmato D.N., Arzikulov A.Sh., Mullajonov Kh.E., Abdulaev D.B. The prevalence of autonomic dysfunction and hypertension in children. Molodoy uchenyj 2017; 49: 136–138. (in Russ)]
5. Оганов Р.Г., Тимофеева Т.Н., Колтунов И.Е., Константинов В.В., Баланова Ю.А., Капустина А.В. и др. Эпидемиология артериальной гипертензии в России. Результаты федерального мониторинга 2003–2010 гг. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2011; 10(1): 9–13. [Oganov R.G., Timofeeva T.N., Koltunov I.E., Konstantinov V.V., Balanova Yu.A., Kapustina A.V. et al. Epidemiology of arterial hypertension in Russia. The results of the federal monitoring of 2003–2010. Kardiiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika 2011; 10(1): 9–13. (in Russ)]

6. Колесникова Л.И., Дзятковская Е.Н., Долгих В.В., Поляков В.М., Рычкова Л.В. Адаптивно-развивающая стратегия сохранения здоровья школьников. М: Литтерра 2015: 176. [Kolesnikova L.I., Dzyatkovskaya E.N., Dolgikh V.V., Polyakov V.M., Rychkova L.V. Adaptive-development strategy for preserving the health of schoolchildren. Moscow: Litterra 2015: 176 (in Russ)]
7. Самарина О.В. Ковтун О.П. Артериальная гипертензия у детей — частота встречаемости, факторы риска и поражение органов мишеней. Системная интеграция в здравоохранении 2012; 2: 38–44. [Samarina O.V., Kovtun O.P. Arterial hypertension in children — frequency of occurrence, risk factors and defeat of target organs. Sistemnaya integratsiya v zdravookhraneni 2012; 2: 38–44 (in Russ)]
8. Александров А.А., Зволинская Е.Ю., Пугоева Х.С., Иванова Е.И. Тридцатидвухлетняя динамика и прогностическая значимость исходных уровней артериального давления у мальчиков — подростков. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2017; 16(5): 63–71. [Aleksandrov A.A., Zvolinskaya E.Yu., Pugoyeva Kh.S., Ivanova E.I. Thirty-two-year dynamics and prognostic significance of baseline blood pressure levels in adolescent boys. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika 2017; 16(5): 63–71. (in Russ)]
9. Долгих В.В., Рычкова Л.В., Погодина А.В., Кулеш Д.В., Бугун О.В., Мандзяк Т.В. и др. Программа дифференцированного наблюдения за детьми и подростками с синдромом артериальной гипертензии. Acta Biomedica Scientifica 2007; 2(54): 19–23. [Dolgikh V.V., Rychkova L.V., Pogodina A.B., Kulesh D.V., Bugun O.V., Mandziak T.V. et al. The program of differential monitoring of children and adolescents with the syndrome of hypertension. Acta Biomedica Scientifica 2007; 2(54): 19–23 (in Russ)]
10. Аleshina Е.О., Куралесина Е.П., Русанова Т.А., Юденкова С.Н. Значение диагностики риска возникновения кариеса у детей в индивидуальной профилактике стоматозаболеваний. Вестник новых медицинских технологий 2011; XVIII(2): 174–176. [Aleshina E.O., Kuralesina E.P., Rusanova T.A., Yudenkova S.N. The significance of the diagnosis of the risk of caries in children in the individual prevention of dentures. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologij 2011; XVIII(2): 174–176. (in Russ)]
11. Скатова Е.А., Макеева М.К., Шакарьянц А.А. Практические аспекты определения риска развития кариеса. ДенталЮг 2010; 6: 24–26. [Skatova E.A., Makeeva M.K., Shakaryants A.A. Practical aspects of determining the risk of caries development. DentalYug 2010; 6: 24–26. (in Russ)]
12. Джуроева Ш.Ф., Турдыев Б.З., Шарипов Х.С. Клинико-эпидемиологическая характеристика развития основных стоматологических заболеваний среди детского и подросткового населения Таджикистана. Мат. II Междунар. науч. конф. «Новые задачи современной медицины». Санкт-Петербург, май 2013 г. СПб: Реноме 2013:41–43. [Djuraeva Sh.F., Turdyev B.Z., Sharipov H.S. Clinical and epidemiological characteristics of the development of major dental diseases among children and adolescents in Tajikistan. Materials II International. Sci. Conf. «New problems of modern medicine». St.Petersburg, May 2013. SPb: Renome 2013: 41–43 (in Russ)]
13. Колесникова Л.Р., Власов Б.Я., Натяганова Л.В., Долгих Л.Г. Ассоциация эссенциальной артериальной гипертензии и кариеса у детей: системный ответ фосфорно-кальциевого метаболизма. Фундаментальные исследования 2014; 10(4): 675–678. [Kolesnikova L.R., Vlasov B.Ya., Natyaganova L.V., Dolgikh L.G. Association of essential arterial hypertension and caries in children: a systemic response of phosphoric calcium metabolism. Fundamental'nye issledovaniya 2014; 10(4): 675–678. (in Russ)]
14. Johnston L., Vieira A.R. Caries experience and over all health status. Oral Health Prev Dent 2014; 12(2): 163–170. DOI:10.3290/j.ohpd.a31670
15. Zeigler C.C., Wondimu B., Marcus C., Modéer T. Pathological periodontal pockets are associated with raised diastolic blood pressure in obese adolescents. BMC Oral Health 2015; 24; 15: 41. DOI: 10.1186/s1290301500266
16. Ollikainen E., Saxlin T., Tervonen T., Suominen A.L., Knuutila M., Jula A., Ylösto P. Association between periodontal condition and hypertension in a nonsmoking population aged 30–49 years: results of the Health 2000 Survey in Finland. J Clin Periodontol 2014; 41(12): 11328. DOI: 10.1111/jcpe.12316
17. Ковалева О.Н., Кравченко Н.А., Амбросова Т.Н. Метаболический синдром: проблемы диагностики и прогностические критерии. Medicine Internal 2008; 1(7): 33–38. [Kovaleva O.N., Kravchenko N.A., Ambrosova T.N. Metabolic syndrome: diagnostic problems and prognostic criteria. Medicine Internal 2008; 1(7): 33–38 (in Russ)]
18. Fisher M.A., Borgnakke W.S., Taylor G.W. Periodontal disease as a risk marker in coronary heart disease and chronic kidney disease. Current Opinion in Nephrology and Hypertension 2010; 19(6): 519–526. DOI: 10.1097/MNH.0b013e32833eda38
19. Трухан Д.И., Трухан Л.Ю. Взаимоотношения болезней пародонта и сердечно-сосудистых заболеваний. Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний 2016; 4(11): 15–24. [Trukhan D.I., Trukhan L.Yu. The relationship between periodontal diseases and cardiovascular diseases. Mezhdunarodnyy zhurnal serdtsa i sosudistikh zabolevanij (International Journal of Heart and Vascular Diseases) 2016; 4(11): 15–24. (in Russ)]
20. Iacopino M. Surveillance spotlight: new «syndemic» paradigm for interprofessional management of chronic inflammatory disease. J Can Dent Assoc 2009; 75(9): 632–633.
21. Ценов Л.М., Ценова Е.Л., Ценов А.Л. Пародонтит: локальный очаг серьезных проблем (обзор литературы). Пародонтология 2014; 3(72): 3–6. [Tsepov L.M., Tsepova E.L., Tsepov A.L. Periodontitis: a local hotbed of serious problems (literature review). Parodontologiya (Periodontology) 2014; 3(72): 3–6. (in Russ)]
22. Lurbe E., Agabiti Rosei E., Cruickshank J. K., Dominiczak A., Erdine S., Hirth A., Rascher W. European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. J Hypertension 2016; 34(10): 1887–1920. DOI:10.1097/HJH.0000000000001039
23. Зыкеева С.К., Ургенишбаева Ж.Р. Профилактика и лечение заболеваний пародонта у детей и подростков. Вестник КазНМУ 2016; 3: 97–100. [Zykeeva S.K., Urgenishbaeva Zh.R. Prevention and treatment of periodontal diseases in children and adolescents. Vestnik KazNMU 2016; 3: 97–100. (in Russ)]

Поступила 03.10.2018

Received on 2018.10.03

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.

На пути к созданию профессионального портала – «Международной интернет-школы для родителей»

О.В. Гончарова

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), г. Москва, Россия

On the way to creating a professional portal – “International internet school for parents”

O.V. Goncharova

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

В статье показана перспективность развития профессионального дистанционного обучения родителей в «Международной интернет-школе для родителей» (baby-inform.com), созданной Общероссийской общественной организацией «Союз женщин-врачей России» (членом «Всемирной ассоциации женщин-врачей»). Проект состоит из «Школы будущих родителей для женских консультаций» и «Кабинета здорового ребенка для детских поликлиник». Впервые в России через «интернет-школу» «апробирована» дистанционная скрининг-диагностика развития детей г. Москвы от 2 до 16 мес жизни ($n=545$) с помощью интернет-версии KID-опросника. У 21,84% детей выявлено отставание в развитии, у 48,62% – общее развитие соответствовало возрасту, 29,54% детей опережали возрастные показатели. Самый высокий процент детей с задержкой развития выявлен в областях «самообслуживание» (23,85%) и «моторное развитие» (23,3%) по сравнению с «речевым развитием» (20,73%), «когнитивным» (20,55%) и «социальным» (19,48%). Начато внедрение «интернет-школы» в субъектах Дальнего Востока.

Ключевые слова: дети, интернет-школа для родителей, кабинет здорового ребенка, дистанционная скрининг-диагностика, оценка развития детей, Дальний Восток.

Для цитирования: Гончарова О.В. На пути к созданию профессионального портала – «Международной интернет-школы для родителей». Рос вестн перинатол и педиатр 2018; 63:(6): 103–107. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-103-107

The article demonstrates the prospectivity of the professional remote education for parents in the International internet school for parents (baby-inform.com) created by the All-Russian Public Organization “Union of Women-Doctors of Russia” (the member of the World Association of Women-Doctors). The project includes “School of the future parents for antenatal clinics” and the “Room of a healthy child for children’s clinics”. For the first time in Russia there was tested the remote screening diagnostics of the development of children from 2 to 16 months in Moscow ($n=545$) using the Internet version of the KID-survey via the “Internet school”. 21.84% of children had a developmental lag, 48.62% had general development corresponded to the age, and 29.54% of children were ahead of the age indicators. The highest percentage of children with developmental lag was found in the areas “self-service” (23.85%) and “motor development” (23.3%) as compared to “speech development” (20.73%), “cognitive development” (20.55%) and “social” (19.48%). The implementation of Internet-School has been begun in the Far East.

Key words: children, Internet school for parents, room of healthy child, remote screening diagnostics, children’s developmental assessment, Far East.

For citation: Goncharova O.V. On the way to creating a professional portal – “International internet school for parents”. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2018; 63:(6): 103–107 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-103-107

Внедрение дистанционного обучения в странах Западной Европы и США начиналось еще в 60-х годах двадцатого века и было ориентировано преимущественно на студентов учебных заведений. Так, первый в мире университет дистанционного образования – Открытый Университет был создан в Великобритании при курации премьер-министра Гарольда Уилсона и его участии в разработке учебных планов, программ, учебно-методических пособий [1]. В настоящее время дистанционное обучение как форма безвозмездного распространения знаний благодаря интернет-технологиям ста-

новится эффективным средством и в конкурентной борьбе между государственными и частными учебными заведениями [2, 3].

Вопросами разработки просветительских интернет-проектов в области здравоохранения для населения на профессиональном уровне практически никто не занимался. В настоящее время в Интернете функционирует множество непрофессиональных порталов, посвященных здоровью беременных женщин и детей, на них часто размещаются устаревшие рекомендации или статьи, написанные журналистами, не имеющими медицинского образования. Это оказывает отрицательное воздействие на качество просветительской работы с населением и побуждает исследователей к разработке новых форм работы с населением [4, 5]. Впервые в России профессиональным сообществом врачей «Союз женщин-врачей России» (далее – «Союз») – членом Всемирной

© О.В. Гончарова, 2018

Адрес для корреспонденции: Гончарова Ольга Викторовна – д.м.н., профессор кафедры спортивной медицины и медицинской реабилитации Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова

119991 Москва, ул. Б. Пироговская, д. 19

ассоциации женщин-врачей создана система профессиональных интернет-проектов, помогающих врачам и пациентам найти нужные клиники в России и за рубежом, узнать о новых технологиях диагностики/лечения/профилактики/реабилитации. Это: электронный Реестр клиник/курортов, Реестр компаний и новых технологий, Реестр медико-социальных программ Дальнего Востока. В настоящее время создается «Международная дистанционная Интернет-школа для родителей» (далее — «Интернет-школа для родителей»). Все проекты «Союза женщин-врачей России» бесплатны для врачей и населения — это главный принцип работы общественной организации. Проекты заполняются и будут представлены в качестве «Российской разработки в области профилактики, лечения, реабилитации населения» на юбилейном Конгрессе Всемирной ассоциации женщин-врачей, посвященном ее столетию, в 2019 г. в США.

Проект «Интернет-школа для родителей» (babyinform.com) состоит из двух частей: «Дистанционной школы будущих родителей для женских консультаций» и «Дистанционного кабинета здорового ребенка для детских поликлиник». Портал создается Общероссийской общественной организацией «Союз женщин-врачей России» (автор проекта — президент «Союза», профессор ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, д.м.н. О.В. Гончарова), входит в Первый Дальневосточный реестр медико-социальных программ. Куратором проекта является Г.В. Куранов — заместитель полномочного представителя Президента РФ в Дальневосточном федеральном округе — заместителя Председателя Правительства РФ. Проект поддержан АНО «Агентство по развитию человеческого капитала на Дальнем Востоке». На первом этапе внедрение проекта происходит в субъектах Дальнего Востока; в дальнейшем, при эффективности эксперимента, этот опыт может тиражироваться на другие субъекты России и страны. АНО «Агентство по развитию человеческого капитала на Дальнем Востоке» оказывает помощь в реализации проекта, уведомляя правительства, органы управления здравоохранения, медицинские организации субъектов Дальнего Востока о совместном Московско-Дальневосточном проекте, оказывает информационную поддержку, формирует ссылки на «Интернет-школу родителей» с интернет-ресурсов субъектов Дальнего Востока.

Вся информация, размещенная в «Интернет-школе», соответствует методическим рекомендациям и приказам, утвержденным Минздравом России о работе Школы для беременных в женских консультациях и кабинете здорового ребенка в детских поликлиниках [6, 7]. Но в настоящее время, согласно результатам интервьюирования и анкетирования врачей-педиатров, обучающихся на кафедре поликлинической педиатрии РМАНПО, в более чем 80%

поликлиник г. Москвы и Московской области кабинет здорового ребенка не выполняет свои функции по профилактической и организационно-методической работе в полном объеме; в 68,2% случаев его работа по поддержке грудного вскармливания оценивается как недостаточная; выявляется слабое информационное обеспечение кабинета и неудовлетворительное его оснащение современными методическими материалами [8].

Таким образом, с учетом возрастающей роли интернет-технологий в жизни населения и врачей, высокой потребности родителей в профессиональной информации о здоровье детей, необходимости внедрения новых форм просветительской работы и опираясь на существующую нормативно-правовую базу, разработана «Интернет-школа для родителей», ссылки на которую уже даны с сайтов ряда отечественных и зарубежных клиник (Франция, Испания, Кипр и др.). Первая ее часть — «Школа будущих родителей для женских консультаций» для удобства пользователей-родителей функционирует под рабочим названием «Будущим родителям», вторая часть — «Кабинет здорового ребенка для детских поликлиник» — под названием «Родителям». В «линейке беременности» (часть «Будущим родителям») будущие мамы получают полезные рекомендации *на каждый месяц беременности*, в «линейке развития детей» (часть «Родителям») родители узнают важную информацию *о каждом месяце жизни малыша*.

Для педиатров особый интерес представляют разделы, помогающие им в работе с родителями:

- окно «Заполните анкету для педиатра», в котором родители могут ввести и распечатать анамнез (социальный сведения о родителях, вредные привычки, профессиональные вредности и пр.; биологический течение беременности, родов; генеалогический анамнез; сведения о перенесенных малышом болезнях и пр.). Родители берут «распечатку» в поликлинику к педиатру, что позволяет ему на приеме больше времени уделить малышу, а не заполнению документации;
- окно «Оцените развитие малыша», в котором родители отвечают на вопросы по оценке развития детей с помощью русифицированной KID-анкеты, и после компьютерной обработки данных родителям высылается заключение о развитии ребенка);
- окно «Обучающие видеопрограммы» — авторские фильмы для помощи родителям и молодым врачам, на которые получены прокатные удостоверения Роскино:

— «Уход за ребенком» (в фильме показаны основные процедуры ухода: умывание, купание, очистка носа, глаз, ушей и некоторые лечебные манипуляции: закапывание капель в нос, глаза, уши, дача лекарств, постановка газоотводной трубки и пр.);

– фильм «Развитие ребенка» (в фильме показана оценка развития малыша в виде демонстрации безусловных рефлексов ребенка начиная с рождения и оценка по шкалам в каждый месяц жизни);

- «Профилактика болезней у детей» – раздел портала, в котором родители могут читать последние статьи-рекомендации по выбранному классу болезней в соответствии с Международной классификацией болезней;
- «Энциклопедия вопросов и ответов» – ответы врачей на частые вопросы родителей.

В «Интернет-школе» уже функционирует «линейка развития», в которой составлены «меню» для малыша на каждый месяц его жизни в соответствии с Национальной программой вскармливания (примерное время приема пищи, перечень блюд, объем), и педиатр после осмотра ребенка на приеме может рекомендовать «переход к меню следующего месяца», а родители открывают/скачивают меню из «Школы» у себя дома. В «линейке развития» также представлена информация о физическом и нервно-психическом развитии, вакцинации и врачебных осмотрах малыша в каждый месяц жизни.

Уроки «Школы» (краткие рекомендации по основным темам: уход, грудное вскармливание, введение прикорма, профилактический массаж позволяют будущим/настоящим родителям почувствовать себя в роли учеников. Они могут самостоятельно и бесплатно записаться в «Школу», «посетить» уроки, использовать приложения к каждому уроку в виде статей и обучающих видеопрограмм, презентаций по темам. После окончания «Школы» родители могут пройти тестирование, по итогам которого – получить онлайн «Сертификат родителей».

Впервые в России с использованием «Интернет-школы» нами были «апробированы» возможности дистанционной скрининг-диагностики развития детей г. Москвы (окно «Развитие ребенка») с помощью компьютерной версии KID-опросника [9]. Для этого нами была адаптирована для размещения в Интернете шкала KID, в которой оценка проводится по областям: двигательная, речевая, когнитивная, социальная и самообслуживание (с 1996 г. в России используется адаптированная версия зарубежной KID-Scale, разработанной Ж. Ройтер, США). При заполнении анкеты родители выбирали на экране монитора варианты ответов на вопросы, а администратор-диссертант обрабатывал их с помощью программы, получая заключение о фактическом, а не календарном возрасте детей, с учетом недоношенности (при наличии таковой)*. Приводим пример заключения о развитии ребенка, полученного с использованием KID-шкалы:

Ребенок: Виктория С. (информатор – мать).

Дата рождения: 27.12.16 (на 30-й неделе беременности).

Дата тестирования: 17.11.17 (возраст 10,7 мес).

Полная шкала: развитие соответствует 4,2 мес (отстает от 99% здоровых ровесников; с поправкой на недоношенность отставание сохраняется).

Область	Расчетный возраст развития (мес)
Когнитивная	4,0
Движения	3,7
Языковая	5,7
Самообслуживания	5,3
Социальная	4,6

Заключение: Виктория С. отстает в развитии. Администратор теста даст рекомендации, к каким специалистам обратиться. Через 2 мес следует снова оценить развитие по шкале KID.

Полученные результаты очного (путем заполнения распечатанной анкеты) и дистанционного (через «Интернет-школу») тестирования детей от 2 до 16 мес жизни г. Москвы ($n=545$) с помощью компьютерной версии KID-опросника выявили у 21,84% детей отставание в развитии, у 48,62% – общее развитие соответствовало возрасту, а 29,54% детей – опережали возрастные показатели. Анализ по каждой шкале показал, что самый высокий процент детей с задержкой в развитии выявлен в областях *самообслуживание* (23,85%) и *моторное развитие* (23,3%). *Когнитивное развитие* у 43,49% всех детей соответствовало возрасту; 20,55% детей отставали, 35,96% опережали сверстников по данному показателю. *Моторное развитие* у 51,74% детей соответствовало возрасту; 23,30% отставали, а 24,96% опережали. *Речевое развитие* у 39,27% детей соответствовало возрасту; 20,73% отставали от сверстников; 40,0% – опережали. По показателям «*социальное развитие*» и «*самообслуживание*» нормальное развитие отмечено у 43,20 и 45,87% детей соответственно, отставали 19,48 и 23,85%; опережали нормативные показатели 37,32 и 30,28% соответственно.

В ходе функционирования «Интернет-школы» исследователями университетов будет проводиться сравнительная оценка развития московских и дальневосточных детей в субъектах Дальнего Востока и оцениваться медико-социальная и экономическая эффективность эксперимента по внедрению «Интернет-школы». Окончательные итоги будут подведены после анкетирования родителей, врачей и проведения хронометража приема врачей. Но уже сегодня очевидно, что эффективность складывается из следующих составляющих:

- увеличение времени, затрачиваемого врачом на осмотр беременных женщин/детей и составление плана обследования/лечения, за счет уменьшения времени на профилактические беседы с беременными или родителями детей;
- экономия личного времени беременных женщин на посещение полного курса в очных школах в жен-

* Анкета будет вновь обнародована в открытом доступе при начале исследования развития детей в субъекте Дальнего Востока.

ских консультациях и экономия времени родителей на посещения кабинета здорового ребенка;

- экономия финансовых средств на использование помещений для очных школ и на оплату труда врачей при их вовлечении в занятия;
- экономия средств государства, затрачиваемых на реабилитацию детей при позднем выявлении отклонений в развитии (родители через «Интернет-школу» с помощью компьютерного опросника и видеопрограммы могут оценивать развитие малыша в домашних условиях, когда он спокоен, и вовремя заметить отклонения в развитии);
- помощь «Интернет-школы» в решении демографических проблем, что актуально для Дальнего Востока, где будущие родители, даже проживая на отдаленных территориях, могут пользоваться предоставляемыми профессиональной общественной организацией современными методическими материалами и диагностическими скрининг-технологиями в области профилактики болезней. Будущие родители ощущают заботу о здоровье семьи и детей, что в комплексе способствует повышению рождаемости. Более того, популяризация работы дистанционных школ среди семей, не имеющих детей, побуждает их к рождению детей.

Особо нужно подчеркнуть, что внедрение дистанционной «Интернет-школы» не означает отмену школ в женских консультациях и кабинетов здорового ребенка в детских поликлиниках, функционирующих согласно приказам Министерства здравоохранения России. Это означает помощь в со-

вершенствовании их работы за счет возможного сокращения времени очных уроков.

Заключение

1. Первые результаты функционирования «Международной интернет-школы для родителей» и проведение скрининг-диагностики развития детей с интернет-версией KID-опросника и просмотром видеопрограмм позволили получить важные статистические данные для планирования реабилитации в г. Москве, вовлечь родителей на первом этапе в процесс «узнавания»/тестирования своего ребенка, на втором — в получение результатов оценки развития и овладение навыками стимуляции областей, по которым выявлены отклонения.

2. Внедрение «Интернет-школы для родителей» в субъектах Дальнего Востока может способствовать повышению качества оказания медицинской помощи, так как при приеме беременных женщин в женских консультациях и приеме детей в кабинете здорового ребенка в поликлиниках врачи смогут уделять больше внимания осмотру женщин и детей за счет экономии времени на проведение профилактических бесед, направляя пациентов в «Интернет-школу родителей» для получения информации.

По всем вопросам участия врачей, ученых в проекте «Дистанционная школа для родителей», проведении исследований по оценке развития детей, медико-социальной эффективности проекта и внедрения иных программ можно обратиться в «Союз женщин-врачей России» (medprosvet@mail.ru).

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Батаев А.В. Анализ мирового рынка дистанционного образования Молодой ученый 2015; 20: 205–208. [Bataev A.V. Analyse of worldwide market of wireless education. Molodoj uchenyj 2015; 20: 205–208. (in Russ)]
2. Купеева Ж.С., Сан'яева А.О. Компьютерные технологии и дистанционное обучение. Актуальные научные исследования в современном мире 2018; 5(37): 77–80. [Kupееva Zh.S., San'jaeva A.O. Computer technologies and wireless education. Aktual'nye nauchnye issledovaniya v sovremennom mire 2018; 5(37): 77–80. (in Russ)]
3. Ключарев Г.А. Интернет-образование и будущее просветительского проекта. Социологическая наука и социальная практика 2014; 2(6): 46–60. [Kljucharjov G.A. Internet education and future of educational project. Sotsiologicheskaya nauka i sotsial'naya praktika 2014; 2(6): 46–60. (in Russ)]
4. Кузьмин Д.Е., Ишутко А.С., Мяло О.В., Оглизнева С.Г. Дистанционное обучение с использованием компьютерных и телекоммуникационных технологий. В сборнике статей: «Проблемы и перспективы развития науки в России и мире». Итоги международной научно-практической конференции. М 2018; 48–51. [Kuz'min D.E., Ishutko A.S., Mjalo O.V., Ogizneva S.G. Wireless education with the use of computers and telecommunicational technologies. In: Problems and possibilities of development of science in Russia and worldwide. Results of the international scientific-practical conference. Moscow 2018; 48–51.]
5. Reimagining the Role of Technology in Education: 2017 National Education Technology Plan Update. U.S. department of education, 2017; 67.
6. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 1 ноября 2012 г. № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю “акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)”». http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_144927/ [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of 01.11.2012 № 572n «Confirmation of an order of providence of medical assistance of the profile “obstetrics and gynecology (in accept of using subsidiary and reproductive technologies)”». Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of 01.11.2012 № 572n» (in Russ)]
7. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 23 января 2007 г. № 56 «Об утверждении примерного порядка организации деятельности и структуры детской поликлиники». http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_66573/. [Order of the Minister of Health and Social Development of Russian Federation of 23.01.2007 № 56 «About confirmation of an approximate order of activity and structure of an organization of child's policlinics» (in Russ)]
8. 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. Рос вестн перинатол и педиатр 2017;

62(6): 104–108. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-6-104-109 [Leshhenko M.V., Derinova E.A., Makarova Z.S., Prilepina I.A., Pechora O.L., Zelinskaja D.I., Uhanova G.Yu. Room of healthy child in terms of reformation of healthcare. Ros Vestn Perinatol i Pediatr (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2017; 62(6): 104–108. (in Russ)]

9. Гончарова О.В., Николенко Н.Ю., Ачкасов Е.Е., Куранов Г.В. Значение скрининг-исследований с использо-

ванием компьютерных и видеотехнологий в выявлении отклонений в развитии детей и организация их реабилитации. Вестник восстановительной медицины 2014; 4: 21–26. [Goncharova O.V., Nikolenko N.Yu., Achkasov E.E., Kuranov G.V. Role of screening studies using computer and video technologies in diagnostics of abnormalities in children development and in rehabilitation organization. Vestnik vosstanovitel'noj meditsiny 2014; 4: 21–26. (in Russ)]

Поступила 30.10.2018

Received on 2018.10.30

Конфликт интересов:

Автор данной статьи подтвердил отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The author of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.

Фебрильные судороги: что о них должны знать педиатры

Е.Д. Белоусова

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

Febrile seizures: what pediatricians should know

E.D. Belousova

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

Фебрильные судороги — возрастзависимое и благоприятное по прогнозу состояние, которое наблюдается у детей до 6 лет. Все фебрильные судороги разделяются на простые (2/3 всех случаев), сложные и фебрильный статус. К сложным судорогам относятся приступы с фокальными симптомами, длительные и повторяющиеся в течение суток. Простые фебрильные судороги — короткие, генерализованные, не повторяются. Простые судороги не наносят вреда нервно-психическому развитию ребенка, не трансформируются в эпилепсию и не нуждаются в хроническом назначении противосудорожной терапии. Ребенок с нормальным развитием и простыми фебрильными судорогами не нуждается в обязательном проведении ЭЭГ и МРТ головного мозга. Госпитализация показана всем пациентам с первым эпизодом фебрильных судорог, если возраст ребенка 18 мес и меньше. Риск рецидива судорог и трансформации их в эпилепсию выше у ребенка со сложными приступами. Существует небольшая группа детей с длительными судорогами и/или фебрильными статусами, часто имеющая и задержку нервно-психического развития. Эти дети нуждаются в наблюдении невролога и дополнительном обследовании. Детям этой группы иногда допустимо назначение длительной противосудорожной терапии. Профилактика фебрильных судорог возможна специальными лекарственными формами противосудорожных препаратов, которые позволяют быстро достичь терапевтической концентрации в головном мозге ребенка. Наличие фебрильных судорог не служит противопоказанием к вакцинации и ревакцинации, осторожность необходима при вакцинации АКДС у детей с повторными длительными приступами и/или фебрильным статусом.

Ключевые слова: дети, фебрильные судороги, простые фебрильные судороги, сложные фебрильные судороги, фебрильный статус, риск рецидива, риск эпилепсии, неотложная помощь, профилактика, вакцинация.

Для цитирования: Белоусова Е.Д. Фебрильные судороги: что о них должны знать педиатры. Рос вестн перинатол и педиатр 2018; 63:(6): 108–114. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-108-114

Febrile seizures are the age-dependent and predictively favorable condition, which is observed in children under 6 years. All febrile seizures are divided into simple (2/3 of all cases), complex and febrile status. Complicated seizures include attacks with focal symptoms, prolonged and recurring throughout the day. Simple febrile seizures are short, generalized, not repeated. Simple seizures do not harm the child's neuropsychic development, they do not transform into epilepsy, and do not need chronic prescription of anticonvulsant therapy. A child with normal development and simple febrile seizures does not need an obligatory EEG and MRI of the brain. All the patients of 18 months old or less with the first episode of febrile seizures need to be hospitalized. The risk of recurrence of seizures and their transformation into epilepsy is higher in a child with complex seizures. There is a small group of children with prolonged seizures and / or febrile status, often with neuropsychiatric developmental delay, which needs to be monitored by a neurologist and further examination. Sometimes doctor prescribes long-term anticonvulsant therapy for the children of this group. Febrile seizures can be prevented with special dosage of anticonvulsant drugs quickly reaching a therapeutic concentration in the child's brain. Febrile seizures are not a contraindication to vaccination and revaccination, attention should be paid in case of DTP vaccination in children with repeated prolonged seizures and / or febrile status.

Key words: children, febrile seizures, simple febrile seizures, complex febrile cramps, febrile status, risk of relapse, risk of epilepsy, emergency care, prevention, vaccination.

For citation: Belousova Ye.D. Febrile seizures: what pediatricians should know. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2018; 63:(6): 108–114 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-108-114

Фебрильные судороги (МКБ-10 R56.0 — судороги при лихорадке) достаточно часто встречаются в повседневной педиатрической практике. Несмотря на внешне тяжелую клиническую картину (ребенок теряет сознание и у него отмечаются тонические и/или клонические двигательные симптомы), состояние в целом имеет благоприятный прогноз.

© Е.Д. Белоусова, 2018

Адрес для корреспонденции: Белоусова Елена Дмитриевна — д.м.н., проф., зав. отделом психоневрологии и эпилептологии НИКИ педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Scopus ID: 24767524000
125412 Москва, ул. Талдомская, д.2

В нашей стране вопросами фебрильных судорог традиционно занимаются неврологи, но в большинстве других стран мира диагностика и профилактика фебрильных судорог — удел педиатров. Нам представляется целесообразным информировать педиатров о клинических, диагностических и терапевтических аспектах этой патологии.

Определения. Фебрильные судороги — возрастзависимые судороги младенческого и детского возраста (от 6 мес жизни до 5 лет, в некоторых источниках литературы — до 6 лет), ассоциированные с лихорадкой. В действительности возраст развития фебрильных судорог может существенно варьировать: от 1 мес жизни

до 8 лет [1]. У ребенка не должно быть нейроинфекции или какой-либо другой причины судорог, и в анамнезе у него не должно быть афебрильных приступов [2]. Как правило, фебрильные судороги благоприятны по прогнозу, и дети имеют в дальнейшем нормальное интеллектуальное развитие [3]. Выделяют три клинических варианта фебрильных судорог, которые имеют важное прогностическое и терапевтическое значение.

Простые фебрильные судороги — эпилептический приступ единичный (нет повторов в течение 24 ч), короткой продолжительности, генерализованный характер. Около 2/3 всех детей, госпитализированных по поводу фебрильных судорог, имеют именно простой фебрильный приступ [4]. Коротким считается приступ менее 10–15 мин, но в целом простые судороги чаще продолжаются 1–1,5 мин. Субъективное восприятие приступа родителями, находящимися в состоянии аффекта, затрудняет точное определение продолжительности приступа — он кажется им гораздо длиннее, чем на самом деле. У ребенка может произойти остановка дыхания, сопровождающаяся бледностью и периоральным цианозом, он может утратить мышечный тонус («обмякнуть») или, наоборот, у него может быть тоническое напряжение конечностей с клоническими сокращениями в них. Иногда фебрильный приступ описывается родителями как озноб на фоне спутанного состояния сознания. О генерализованном характере приступа, в первую очередь, свидетельствует потеря сознания, при этом дети, как правило, падают. Некоторые авторы относят к критериям диагноза простых фебрильных судорог и нормальный неврологический статус ребенка до приступа, т.е. отсутствие у него каких-либо неврологических проблем [5]. Повышение температуры может не определяться перед приступом, но имеет место сразу после него [4, 5].

Сложные фебрильные судороги — эпилептический приступ с любым из перечисленных ниже симптомов:

- повторы в течение 24 ч;
- длительный характер;
- фокальный характер.

По данным наблюдения за госпитализированными пациентами, фокальный характер приступа отмечается у 16% детей, повторы судорог в течение суток — у 14%, длительные приступы — у 9% [4]. Все характеристики сложного приступа могут отмечаться и у одного ребенка, но это случается реже — две характеристики находят у 6,5% детей, три — у 1% [4]. Относительно того, что считать коротким и длительным приступом, есть некоторые расхождения. В американских рекомендациях длительным считается приступ более 15 мин, в английских — более 10 мин [2]. В то же время следует понимать, что эти временные обозначения, на взгляд автора статьи, весьма условны: так, приступ продолжительностью 7–8 мин уже можно считать вышедшим за рамки обычного. О фокальном характере приступа свиде-

тельствуют очаговые симптомы — тоническое напряжение и клонические сокращения только в правых или в левых конечностях, клонии в мимической мускулатуре лица с одной стороны, сохранность сознания на фоне приступа (хотя иногда при фокальном приступе может наблюдаться и утрата сознания).

Фебрильный статус — эпилептические приступы на фоне лихорадки, которые продолжаются 30 мин и более [2, 3]. Считается, что он составляет около 5% всех фебрильных судорог. Пересмотр критериев диагноза судорожного эпилептического статуса в 2015 г. (уменьшение необходимой для диагноза продолжительности подобного приступа до 5 мин) может в дальнейшем повлиять и на изменение определения фебрильного статуса [6].

Эпидемиология. Фебрильными судорогами страдают от 2 до 5% детской популяции. Частота фебрильных судорог в Японии выше — 6–9%, в Индии — 5–10%, в Гуаме — до 14%. У 90% детей наблюдаются фебрильные судороги в возрасте до 3 лет с пиком их частоты в возрасте от 18 до 24 мес [1]. Существуют два сезонных пика судорог — ноябрь–январь и июнь–август, что отражает сезонные пики респираторных и желудочно-кишечных инфекций соответственно [2].

Этиология и факторы риска. Фебрильные судороги считаются мультифакторным состоянием, в развитии которого принимают участие и генетические факторы, и факторы внешней среды. У значительной части пациентов (от 25 до 40%) есть указания на фебрильные судороги в анамнезе. В целом риск развития фебрильных судорог составляет 1:5 при наличии, таковых у сибса, 1:3 — если оба родителя имели в детстве фебрильные судороги. В семейных случаях не установлен точный тип наследования, вероятно, он полигенный. В отдельных семьях тип наследования описывается как аутосомно-доминантный с низкой пенетрантностью [1–5]. Найдено несколько генов, мутации которых предрасполагают к развитию фебрильных судорог, но в клинической практике эти мутации выявлять не принято в связи с их благоприятным прогнозом. Фебрильные судороги могут наблюдаться в рамках отдельных генетических эпилепсий, но в настоящей статье этот вопрос обсуждению не подлежит. Для тех, кто интересуется данным вопросом, рекомендуем ознакомиться со статьей Е.Л. Дадали и соавт. (2016), посвященной этой теме [7].

Из факторов внешней среды наибольшую значимость имеет лихорадка. Повышение температуры тела может быть вызвано любыми инфекционными заболеваниями уха, носа и глотки, респираторными и желудочно-кишечными инфекциями. Наиболее частой причиной фебрильных судорог считается средний отит. Несмотря на отсутствие специфичности инфекций, при длительных судорогах и фебрильном

статусе описана высокая частота (до 30%) обнаружения вируса герпеса 6-В типа и предполагается развитие острой вирусемии [1].

К другим факторам риска развития фебрильных судорог относят также ранний возраст ребенка (до 12 мес жизни), быстрый темп повышения температуры, высокие цифры температуры, вакцинацию (особенно против коклюша и дифтерии, а также против кори—свинки—краснухи), недоношенность и пренатальную гипотрофию.

Прогноз фебрильных судорог обсуждается до тактики ведения ребенка, так как последняя определяется именно отдельными аспектами прогноза. Летальность при фебрильных судорогах чрезвычайно низка — настолько, что невозможно привести определенные цифры. Датское исследование с охватом 1,6 млн детей с фебрильными судорогами не показало увеличения риска летальности у детей с простыми судорогами, отмечено незначительное увеличение риска при сложных судорогах [8].

Дальнейший прогноз рассматривают в трех аспектах:

1. Влияние фебрильных судорог на нервно-психическое развитие ребенка;
2. Риск рецидива;
3. Риск развития эпилепсии у ребенка с фебрильными судорогами.

Доказано, что простые фебрильные судороги не влияют негативно на нервно-психическое развитие ребенка, а также не вызывают нарушений поведения [5]. В то же время необходимо иметь в виду, что у небольшого процента детей с длительными судорогами и фебрильным статусом в дальнейшем может возникнуть неврологический дефицит [1].

В целом *риск рецидива* составляет 30–40%, но при простом фебрильном приступе он не превышает 10%. Около 10% детей имеют три и более приступа [4]. К факторам, увеличивающим риск рецидива и простых, и сложных фебрильных судорог, относятся [9]:

1. Ранний возраст, в котором развились приступы, — менее 15 мес жизни;
2. Фебрильные судороги у родственников первой степени родства (родители и сibsы);
3. Эпилепсия у родственников первой степени родства (данные по этому фактору риска противоречивы);
4. Частые болезни с лихорадкой;
5. Развитие фебрильных судорог на невысокую температуру.

Если ни одного из факторов риска нет, то риск рецидива не превышает 10%. Если есть один — два фактора риска, то риск составляет от 25 до 50%. Если присутствуют три фактора риска и больше, то он равен 50–100% [9].

Риск трансформации простых фебрильных судорог в эпилепсию невелик и равен примерно 1–1,5 % (в общей детской популяции 0,5–1%). Риск развития эпилепсии увеличивается при наличии сложных

приступов и составляет от 4 до 15 % [9]. Если имеет место сложный фокальный приступ, то это может указывать на наличие очагового повреждения головного мозга. К факторам риска развития эпилепсии при фебрильных судорогах R. Graves и соавт. (2012) относят сложные приступы, семейный анамнез эпилепсии и наличие нарушений нервно-психического развития (детского церебрального паралича, гидроцефалии и пр.) у ребенка [5]. Известно, что существует довольно тесная связь между повторными эпизодами фебрильного статуса и развитием в дальнейшем височно-долевой эпилепсии [2].

Тактика ведения и обследования ребенка с фебрильными судорогами в остром периоде определяется с учетом общего благоприятного прогноза жизни и развития ребенка с простыми судорогами и соблюдением необходимой осторожности в ведении сложных приступов и фебрильного статуса, так как при них прогноз менее благоприятен. В первую очередь, необходимо решить вопрос о целесообразности госпитализации ребенка.

Госпитализация показана пациенту в следующих случаях:

- первый эпизод простых фебрильных судорог, если пациент моложе 18 мес. Необходимость госпитализации обусловлена асимптомным течением нейроинфекций в раннем детском возрасте (судороги могут быть единственным явным первым клиническим симптомом менингита и энцефалита) и возможной необходимостью проведения люмбальной пункции;
- первый и повторный эпизоды сложных фебрильных судорог и фебрильный статус, так как и длительные судороги, и статус представляют угрозу для жизни ребенка. Исключения могут составлять случаи успешного купирования длительности приступа в домашних условиях (см. раздел неотложной помощи), при этом родители пациента должны быть хорошо информированы по вопросу фебрильных судорог и иметь средства для оказания помощи ребенку при возможных повторных приступах.

Госпитализация, как правило, носит кратковременный характер, так как ребенок с фебрильными судорогами в основном госпитализируется для наблюдения с целью убедиться, что это именно фебрильные судороги, а не другая более серьезная патология.

В случае первого простого фебрильного приступа у ребенка старше 18 мес жизни вопрос решается индивидуально: можно обойтись без госпитализации, если ребенок в хорошем состоянии и родители информированы о фебрильных судорогах. Ребенок с повторными приступами может не госпитализироваться, если диагноз фебрильных судорог уже установлен, состояние ребенка после приступа удовлетворительное, никаких неврологических симптомов не возникло, родители информированы. И в том и в другом случае желательно наличие средств для профилактики повторов фебрильных судорог.

Обследование пациента с фебрильными судорогами. При осмотре ребенка педиатром следует определиться с причиной лихорадки и необходимостью применения антибактериальной терапии. Для принятия решения по тактике дальнейшего обследования требуется знать семейный анамнез по фебрильным судорогам и эпилепсии, а также тип фебрильного приступа (см. выше). При осмотре ребенка важно уделить внимание оценке уровня сознания (иногда нужно проводить осмотр ребенка несколько раз, так как возможна постприступная оглушенность и сон) и менингеальным симптомам.

Люмбальная пункция, как правило, не проводится у всех пациентов с фебрильными судорогами. Показано ее проведение в тех случаях, когда есть менингеальные симптомы. В рекомендациях японских авторов к менингеальным симптомам справедливо добавляется длительное (более 30 мин) нарушение сознания и выбухание большого родничка [10]. В США к показаниям для люмбальной пункции относится также отсутствие прививок у ребенка и лечение антибиотиками до госпитализации, что может привести к стиранию клинической симптоматики нейроинфекции [11]. Обнаружение плеоцитоза (увеличение количества клеточных элементов) в ликворе, даже несмотря на нормальные показатели белка и сахара, скорее свидетельствует о нейроинфекции, чем о последствиях длительных фебрильных судорог или фебрильного статуса [1].

Анализ крови и мочи (клинические и биохимические) помогают выявить источник инфекции, но неинформативны для понимания диагноза, дифференциального диагноза и прогноза фебрильных судорог. Тем не менее эти исследования необходимы, если соматическое состояние ребенка того требует.

Нейровизуализация не показана пациентам с простыми и сложными судорогами. Проводимые ранее исследования (в том числе магнитно-резонансная томография головного мозга, МРТ) демонстрируют низкий процент обнаружения изменений. Пролонгированные и фокальные приступы (особенно повторные) могут вызывать отек гиппокампа и развитие его склероза в дальнейшем, но в таких случаях развиваются афебрильные приступы (т.е. эпилепсия) [4].

Электроэнцефалография (ЭЭГ) не показана детям с простыми фебрильными судорогами [1–5, 9, 10]. Несмотря на вероятность обнаружения эпилептиформной (межприступной) активности, ЭЭГ не имеет достоверного прогностического значения (не определяет ни риск рецидива фебрильных судорог, ни возможность развития эпилепсии). До сих пор точно не известен процент обнаружения эпилептиформных разрядов при фебрильных судорогах: по данным разных авторов, от 2 до 80% в зависимости от возраста обследуемых детей и времени, прошедшего после приступа [4]. Известно, что замедление био-

электрической активности на ЭЭГ может сохраняться до 7 дней после фебрильного приступа. Можно предположить, что при сложных судорогах прогностическое значение ЭЭГ выше, но пока четкие рекомендации относительно необходимости ее проведения отсутствуют [11]. D. Nordli и соавт. (2012) считают, что изменения, отмеченные на ЭЭГ в течение 72 ч после фебрильного статуса, могут стать биомаркером манифестации эпилепсии в дальнейшем [12]. Невозможность в целом предотвратить развитие эпилепсии сводит к минимуму клиническое значение ЭЭГ при фебрильных судорогах.

Оказание неотложной помощи при фебрильных судорогах в остром периоде. Подавляющему большинству детей неотложная помощь не требуется – приступы у них завершаются до прихода врача, и пациент будет нуждаться только в наблюдении. Неотложная помощь потребуется пациентам с длительным фебрильным приступом и фебрильным статусом. Мы уже упоминали, что грань между этими двумя типами фебрильных судорог в настоящий момент стирается. Пациент, как правило, госпитализируется. В стационаре, если приступ продолжается, обеспечивается проходимость дыхательных путей, мониторируются жизненные функции, дается кислород и внутривенно медленно вводится диазепам в дозе 0,5 мг на 1 кг массы тела с максимальной скоростью 5 мг/мин. Терапевтическая концентрация в головном мозге ребенка достигается через 10 с введения, при этом создается впечатление, что эффект наступает «на кончике иглы». Если приступ не прекращается при внутривенном струйном введении, через 10 мин оно повторяется в той же дозировке [12]. Далее осуществляют лечение эпилептического статуса в соответствии с международными рекомендациями, но учитывая ограничения в связи с отсутствием в РФ внутривенных форм фенobarбитала и фенитоина. Если нет эффекта от внутривенного введения диазепама, то переходят на внутривенное введение вальпроата и левитирацетама, при отсутствии эффекта применяется наркоз [13].

При повторных длительных приступах родители пациентов (при соответствующем предварительном обучении) до прибытия скорой помощи могут оказать неотложную помощь ребенку. Если вводится ректальный гель диазепама, то терапевтическое действие наступает через 4–5 мин. Еще одним средством оказания неотложной помощи является буккальный (синоним – оромукозальный, т.е. наносимый на слизистую щеки) мидазолам. За рубежом есть и интраназальная форма мидазолама. Отсутствие эффекта от ректального диазепама или буккального/назального мидазолама служит поводом для вызова неотложной помощи. К сожалению, эти рецептурные препараты не зарегистрированы в Российской Федерации.

Тактика ведения ребенка вне острого периода определяется благоприятным прогнозом фебрильных судорог и сводится к профилактике их повторов.

Снижение температуры. Как правило фебрильные судороги развиваются в первые сутки с момента начала лихорадки. Казалось бы, снижение температуры тела (применение жаропонижающих средств и физические способы охлаждения) должно уменьшать вероятность развития фебрильных приступов, но это не так. Было проведено несколько рандомизированных контролируемых исследований по изучению эффективности различных жаропонижающих лекарств, но ни одно из них не показало уменьшения риска развития фебрильных судорог при целенаправленном снижении температуры. Вопрос их назначения сводится к целесообразности облегчения общего состояния ребенка, а не к профилактике фебрильных судорог. Также неэффективно физическое охлаждение — раздевание ребенка, обтирание холодной водой, проветривание комнаты и др. [2].

Хроническое применение антиэпилептических препаратов при фебрильных судорогах не оправдано [1–5, 9–12]. Считается, что вальпроат и фенobarбитал могут предотвратить риск рецидивов судорог, но не снижают риск развития после них эпилепсии. Благоприятный прогноз простых фебрильных судорог (отсутствие летальности, нормальное развитие и низкий риск трансформации в эпилепсию) делает нецелесообразным длительный прием антиэпилептических средств. Возможно, что длительный прием указанных препаратов оправдан у очень небольшой группы пациентов со сложными судорогами и фебрильным статусом и с несколькими факторами риска трансформации фебрильных судорог в эпилепсию [1]. Следует избегать хронического назначения фенobarбитала, так как при длительном применении он может вызывать когнитивные нарушения (памяти, внимания и др. функций) [9].

Профилактика фебрильных судорог сводится к применению ректального геля диазепама (или буккального мидазолама). Учитывая, что при простых судорогах и при отсутствии факторов риска вероятность рецидива не превышает 10%, большинство авторов считают нецелесообразным профилактику простых фебрильных приступов во всех случаях. Отчасти это связано с возможным появлением побочных эффектов даже при однократном введении препаратов — может развиваться транзиторная неглубокая атаксия, гиперактивность или, наоборот, сонливость, в редких случаях — брадикардия, гипотензия и угнетение дыхания. Тактика поведения родителей описывается как «наблюдай и жди». Видимо, профилактика имеет смысл у отдельных пациентов с частыми простыми фебрильными судорогами в течение короткого времени, а также она показана пациентам с длительными приступами. Ректальный

диазепам вводится в дозе 0,4–0,5 мг на 1 кг массы тела и его введение можно повторить еще один раз в течение суток, если лихорадка сохраняется [9]. Данные об эффективности перорального приема антиэпилептических средств (диазепама и других препаратов) противоречивы. Некоторые авторы считают, целесообразным их применением, другие — нет [2]. Теоретически терапевтическая концентрация препарата в головном мозге при пероральном приеме будет создаваться позже, чем при вышеописанных методах профилактики. Температура может повышаться внезапно и быстро, и при пероральном приеме антиэпилептических средств профилактический эффект может быть незначительным или вовсе отсутствовать [4].

Вакцинация и фебрильные судороги. Вакциноиндуцированные фебрильные судороги — развиваются в течение 72 ч после вакцинации. При введении некоторых вакцин, например комбинированной вакцины против кори, свинки и краснухи, фебрильные судороги наблюдаются между 7-м и 14-м днем вакцинации [4]. При введении именно этой вакцины относительно выше риск судорог, он также существует при вакцинации АКДС (против коклюша, дифтерии и столбняка). Одновременное введение нескольких вакцин может увеличивать риск развития фебрильных судорог. Откладывание срока вакцинации до более старшего возраста ребенка не снижает риск развития судорог, т.е. нецелесообразно [4]. При этом риск афебрильных приступов (эпилепсии) после вакциноиндуцированных фебрильных приступов не выше, чем без них [14].

Считается, что наличие фебрильных судорог, в том числе повторных, не служит противопоказанием к вакцинации и ревакцинации [10, 14]. Родители детей должны быть информированы о том, что некоторые вакцины ассоциированы с температурными реакциями, особенно в раннем детском возрасте и у детей с фебрильными судорогами. Японские специалисты считают, что вакцинацию лучше провести через некоторый временной интервал после фебрильного приступа (через 3 мес), но такая тактика носит эмпирический характер [10]. В соответствии с российским Национальным календарем профилактических прививок наличие фебрильных судорог при введении предыдущей дозы вакцины не является противопоказанием к вакцинации АКДС; после ее введения целесообразно назначение парацетамола (10–15 мг/кг 3–4 раза в день) в течение 1–2 сут. В то же время, если у ребенка имеют место повторные пролонгированные фебрильные судороги и/или статусы, то логично предположить наличие у него синдрома Драве или дравеподобного заболевания [7]. При этом необходима осторожность с вакцинацией АКДС — коклюшный компонент вакцинации может способствовать более раннему началу и более тяжелому течению эпилепсии [14].

Консультирование ребенка с фебрильными судорогами — это обсуждение всего того, о чем говорилось выше. Родители ребенка напуганы, часто находятся в депрессии, у них может случиться потеря аппетита, наступить бессонница. Внешне приступ выглядит страшно, ребенок теряет сознание, родителям кажется, что он умирает. Многие из них начинают делать ребенку искусственное дыхание и непрямой массаж сердца. Поэтому при беседе с родителями следует подчеркнуть общий благоприятный прогноз течения фебрильных судорог, отсутствие их негативного влияния на развитие ребенка, незначительную вероятность возникновения в дальнейшем эпилепсии и т.п. Если родителям необходимы и, главное, доступны средства оказания неотложной помощи при приступе, целесообразно обучить их пользованию, что значительно снижает степень имеющегося стресса.

Родителям даются следующие советы по поведению в момент повтор фебрильных судорог [9]:

- 1) расслабить и распахнуть воротник одежды ребенка;
- 2) если ребенок в бессознательном состоянии, перевернуть его на бок, чтобы он не подавился слюной или рвотными массами;
- 3) не пытаться насильно открыть рот ребенка (часто есть спазм жевательной мускулатуры);
- 4) наблюдать за клиническими проявлениями приступа и его продолжительностью;
- 5) не давать никаких лекарств или жидкостей через рот (ребенок не может глотать);
- 6) если приступ продолжается больше 2–3 мин, ввести ректальный диазепам или буккальный мидазолам;

7) сообщить о приступе педиатру и/или неврологу, наблюдающему ребенка;

8) вызвать скорую помощь, если приступ продолжается (или повторяется в течение суток), несмотря на введение лекарства; решить с врачом вопрос о необходимости госпитализации.

Выводы

1. Фебрильные судороги у детей — возрастзависимое и благоприятное по прогнозу состояние.
2. Простые фебрильные судороги не наносят вреда нервно-психическому развитию ребенка, не трансформируются в эпилепсию и не нуждаются в хроническом назначении противосудорожной терапии.
3. Госпитализация показана всем пациентам с первым эпизодом судорог, если возраст ребенка 18 мес и меньше.
4. Ребенок с нормальным развитием и простыми фебрильными судорогами не нуждается в обязательном проведении ЭЭГ и МРТ головного мозга.
5. Существует небольшая группа детей с длительными фебрильными судорогами и/или фебрильными статусами, часто в сочетании с задержкой развития. Эта группа нуждается в наблюдении невролога и дополнительном обследовании. Детям этой группы возможно назначение длительной противосудорожной терапии.
6. Профилактика фебрильных судорог возможна специальными лекарственными формами противосудорожных препаратов, которые позволяют быстро достичь терапевтической концентрации в головном мозге ребенка.
7. Наличие фебрильных судорог не служит противопоказанием к вакцинации и ревакцинации.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Gupta A. Febrile Seizures. Continuum (Minneapolis) 2016; 22(1): 51–59. DOI: 10.1212/CON.0000000000000274
2. Mewasingh L.D. Febrile seizures. BMJ Clin Evid 2014; 2014: pii: 0324.
3. Wilmshurst J.M., Gaillard W.D., Vinayan K.P., Tsuchida T.N., Plouin P., Van Bogaert P. et al. Summary of recommendations for the management of infantile seizures: Task Force Report for the ILAE Commission of Pediatrics. Epilepsia 2015; 56(8): 1185–1197. DOI: 10.1111/epi.13057
4. Kimia A.A., Bachur R.G., Torres A., Harper M.B. Febrile seizures: emergency medicine perspective. Curr Opin Pediatr 2015; 27(3): 292–297. DOI: 10.1097/MOP.0000000000000220
5. Graves R.C., Oehler K., Tingle L.E. Febrile seizures: risks, evaluation, and prognosis. Am Fam Physician 2012; 85(2): 149–153.
6. Trinka E., Cock H., Hesdorffer D., Rossetti A.O., Scheffer I.E., Shinnar S., Shorvon S., Lowenstein D.H. A definition and classification of status epilepticus—Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. Epilepsia 2015; 56(10): 1515–1523. DOI: 10.1111/epi.13121
7. Дадали Е.Л., Шарков А.А., Шаркова И.В., Канивец И.В., Коновалов Ф.А., Акимова И.А. Наследственные заболевания и синдромы, сопровождающиеся фебрильными судорогами: клиничко-генетические характеристики и способы диагностики. Русский журнал детской неврологии 2016; 11(2): 33–41. DOI: 10.17650/2073-8803-2016-11-2-33-41 [Dadali E.L., Sharkov A.A., Sharkova I.V., Kanivec I.V., Konovalov F.F., Akimova I.A. Hereditary diseases and syndromes accompanied by febrile convulsions: clinical and genetic characteristics and methods of diagnosis. Russian Journal of Child Neurology 2016; 11(2): 33–41. (in Russ)]
8. Vestergaard M., Pedersen M.G., Ostergaard J.R., Pedersen C.B., Olsen J., Christensen J. Death in children with febrile seizures: a population-based cohort study. Lancet 2008; 372(9637): 457–463. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61198-8
9. Capovilla G., Mastrangelo M., Romeo A., Vigevaro F. Recommendations for the management of “febrile seizures”: Ad Hoc Task Force of LICE Guidelines Commission. Epilepsia 2009; 50(Suppl 1): 2–6. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2008.01963.x
10. Natsume J., Hamano S.I., Iyoda K., Kanemura H., Kubota M., Mimaki M. et al. New guidelines for management of febrile seizures in Japan. Brain Dev 2017; 39(1): 2–9. DOI: 10.1016/j.braindev.2016.06.003
11. Subcommittee on Febrile Seizures. Febrile Seizures: guideline for the neurodiagnostic evaluation of the child with a simple febrile seizure. Pediatrics 2011; 127: 389–394. DOI: 10.1542/peds.2010-3318

12. Nordli D.R.Jr., Moshé S.L., Shinnar S., Hesdorffer D.C., Sogawa Y., Pellock J.M., Lewis D.V. et al. Acute EEG findings in children with febrile status epilepticus: results of the FEBSTAT study. *Neurology* 2012; 79(22): 2180–2186. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182759766
13. Карлов Б.А., Техт А.Б., Авакян Г.Н., Гузева В.И., Белойусова Е.Д., Холин А.А. Эпилептический статус у детей. В книге: Федеральное руководство по детской неврологии. По ред. В.И. Гузевой. М 2016: 307–322. [Karlov V.A., Geht A.B., Avakyan G.N., Guseva V.I., Belousova E.D., Kholin A.A. Epileptic status in children. In: Federal Guideline for Pediatric Neurology. V.I. Guseva (ed.). Moscow 2016: 307–322. (in Russ)]
14. Pruna D., Balestri P., Zamponi N., Grosso S., Gobbi G., Romeo A., Franzoni E. et al. Epilepsy and vaccinations: Italian guidelines. *Epilepsia* 2013; 54(Suppl 7): 13–22. DOI: 10.1111/epi.12306

Поступила 26.06.2018

Received on 2018.06.26

Конфликт интересов:

Автор данной статьи подтвердил отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The author of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.

Правильное питание в раннем возрасте — залог здоровья в будущем

Л.М. Панасенко¹, Т.В. Карцева¹, Ж.В. Нефедова¹, Е.В. Задорина-Хуторная¹, Е.В. Хохлова²

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, г. Новосибирск, Россия;

²ГБУЗ НСО «Детская городская клиническая больница №6», г. Новосибирск, Россия

Proper nutrition at early age as the key to future health

L.M. Panasenko¹, T.V. Kartseva¹, Zh.V. Nefedova¹, E.V. Zadorina-Khutornaya¹, E.V. Khokhlova²

¹Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia;

²Children's City Clinical Hospital No.6, Novosibirsk, Russia

Каждый период детства характеризуется своими особенностями роста и развития, степенью морфологической и функциональной зрелости отдельных органов и систем, спецификой физиологических и метаболических процессов. Рациональное вскармливание и питание играют существенную роль в формировании здоровья детского населения. Представлены современные подходы к назначению прикорма у детей, сроки введения с учетом подготовленности ребенка к приему новой пищи, состав блюда, техника кормления, формирование правильных пищевых привычек и поведения. В литературе активно обсуждается проблема формирования вкусовых предпочтений в раннем возрасте, именно в этот период происходит первый опыт знакомства с различными вкусами. Показаны преимущества использования продуктов прикорма промышленного производства. Особо значимо преодолеть негативное отношение к новым продуктам — это определяет внимание специалистов к проблеме введения прикорма.

Ключевые слова: дети, прикорм, грудное вскармливание, вкусовые предпочтения, ранний возраст.

Для цитирования: Панасенко Л.М., Карцева Т.В., Нефедова Ж.В., Задорина-Хуторная Е.В., Хохлова Е.В. Правильное питание в раннем возрасте — залог здоровья в будущем. Рос вестн перинатол и педиатр 2018; 63:(6): 115–120. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-115-120

Each period of childhood is characterized by its own peculiarities of growth and development, the degree of morphological and functional maturity of individual organs and systems, the specifics of physiological and metabolic processes. Rational feeding and nutrition play a significant role in a child's health. The authors presented modern approaches to the complementary food for children, its timing, taking into account the child's readiness to receive new food, the composition of the dish, feeding technique, the formation of proper eating habits and behavior. The literature actively discusses the problem of the formation of taste preferences at early age; this is the period for the first acquaintance with various tastes. The article demonstrates the advantages of using products of industrial production. It is particularly important to overcome the negative attitude to new products — it determines the attention of the specialists to the problem of the introduction of complementary foods.

Key words: children, complementary food, breastfeeding, taste preferences, early age.

For citation: Panasenko L.M., Kartseva T.V., Nefedova Zh.V., Zadorina-Khutornaya E.V., Khokhlova E.V. Proper nutrition at early age as the key to future health. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2018; 63:(6): 115–120 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-115-120

Введение продуктов и блюд прикорма представляет собой процесс обучения, знакомство ребенка с новой консистенцией еды, способствует формированию жевательного аппарата, привыканию к новым вкусам и ароматам, в результате чего закладываются основы для адекватных вкусовых привычек и пищевого поведения. В Национальной программе

по оптимизации вскармливания детей первого года жизни в РФ на основании большого числа научных исследований показано, что питание ребенка в любые периоды жизни оказывает влияние не только на его рост, развитие, но и на состояние здоровья в целом. Основополагающими являются антенатальный и «грудничковый» периоды жизни. Именно тогда программируется вкусовой и обонятельный опыт, влияющий на пищевые привычки в детском возрасте и у взрослых. Поэтому беременным женщинам и кормящим матерям следует рекомендовать те продукты, которые позже они хотели бы предложить своему ребенку. Также предопределяется метаболизм — те или иные нарушения питания могут увеличить риск развития ряда заболеваний, таких как аллергия, ожирение, метаболический синдром и др. [1]. Кроме того, низкая масса при рождении, высокая скорость роста и избыточная прибавка массы тела на первом году жизни с высокой степенью достоверности сопровождаются накоплением жировой массы при снижении белковой составляющей рациона, нарушением чувствительности клеток к инсулину

© Коллектив авторов, 2018

Адрес для корреспонденции: Панасенко Людмила Михайловна — д.м.н., проф. кафедры пропедевтики детских болезней Новосибирского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-9403-2892

Карцева Татьяна Валерьевна — д.м.н., проф., зав. кафедрой пропедевтики детских болезней Новосибирского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0001-7007-1996

Нефедова Жанета Валерьевна — д.м.н., проф. кафедры пропедевтики детских болезней Новосибирского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-3195-5825

Задорина-Хуторная Екатерина Викторовна — ординатор кафедры пропедевтики детских болезней Новосибирского государственного медицинского университета

630091 Новосибирск, Красный проспект, 52.

Хохлова Елена Викторовна — врач-реаниматолог Детской городской клинической больницы №6

630015 Новосибирск, ул. Промышленная, д. 2а

и уменьшением плотности костной ткани. Все вышесказанное служит предпосылкой к развитию артериальной гипертензии, ожирения, сахарного диабета и остеопороза во взрослой жизни [2].

Рациональное вскармливание. Несомненно, что наилучшим основным продуктом для младенца является грудное молоко. Все нутриенты женского молока легко усваиваются; их состав и соотношение соответствуют функциональным возможностям желудочно-кишечного тракта грудного ребенка; кроме того, женское молоко содержит ферменты (амилазы, липазы, фосфатазы, протеазы и др.) и транспортные белки. Грудное молоко является источником гормонов и различных факторов роста, которые играют важнейшую роль в регуляции аппетита, метаболизма, роста и дифференцировки тканей и органов ребенка. За счет присутствия антител, иммунных комплексов, активных лейкоцитов, лизоцима, макрофагов, секреторного иммуноглобулина А, лактоферрина, бифидо- и лактобактерий и других биологически активных веществ грудное молоко повышает защитные функции детского организма. Олигосахариды, а также низкий уровень белка и фосфора в женском молоке способствуют росту здоровой кишечной микрофлоры. Грудное вскармливание снижает риск развития в последующие годы таких заболеваний, как атеросклероз, гипертоническая болезнь, сахарный диабет, ожирение, лейкозы и др. Естественное вскармливание оказывает благоприятное влияние на развитие ЦНС ребенка и его психический статус. Единение матери и ребенка в процессе кормления грудью оказывает глубокое взаимное эмоциональное воздействие [1].

При этом уже на первом году жизни необходимо введение прикорма. К возрасту 6 мес грудное молоко покрывает потребности ребенка в протеинах, ряде витаминов и микроэлементов лишь у здоровых, родившихся в срок детей при условии, что диета их матерей сбалансирована и полноценна [3]. Многими авторами показано, что при длительном грудном вскармливании повышается риск развития дефицита энергетической составляющей питания, железа, цинка [4]. Согласно данным российских авторов, у детей, находящихся на исключительно грудном вскармливании до 6 мес жизни, уже к 9 мес жизни имеются признаки нарушений фактического и химического состава рациона, а также скрытый дефицит железа либо железодефицитная анемия [5].

Прикормы

Введение прикормов — сложный процесс. ВОЗ рекомендует вводить прикорм в 6 мес жизни на фоне продолжающегося грудного вскармливания [6]. Оптимальным питанием до 6 мес жизни по рекомендации ВОЗ является эксклюзивное грудное вскармливание, и любая молочная формула считается прикормом. Но этот возраст не может рассматриваться в качестве оптимального у детей, полу-

чающих искусственное вскармливание. 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) [7].

В Национальной программе оптимизации вскармливания детей первого года жизни (2011) дается следующее определение: «Под прикормом подразумеваются все продукты, кроме женского молока и детских молочных смесей, дополняющие рацион пищевыми веществами, необходимыми для обеспечения дальнейшего роста и развития ребенка» [1]. Обоснование установленных в настоящее время сроков введения прикорма:

- раннее введение прикорма снижает частоту и интенсивность сосания из груди, что приводит к уменьшению лактации у матери;
- рано введенные продукты прикорма могут приводить к пищевой сенсibilизации, так как барьерная функция кишечника для аллергенов еще не сформирована, и кишечная стенка уязвима для фрагментов полипептидных молекул;
- раннее введение прикорма может вести к срыву пищеварения (диспепсия, дисбиоз) вследствие незрелости органов желудочно-кишечного тракта;
- раннее введение прикорма провоцирует срыгивание;
- раннее введение прикорма может привести к аспирации пищи в результате дискоординации жевательных и глотательных движений;
- прикорм — это в основном, углеводы, а у маленьких детей преобладают жировые источники энергии;
- только к 4 мес жизни угасает рефлекс «выталкивания» языком густой пищи, появляется готовность к жевательным движениям.
- Отодвигать начало введения прикорма на более поздние сроки (после 6 мес жизни) нежелательно;
- могут появиться проблемы с пережевыванием и проглатыванием пищи (задержка формирования навыков жевания и глотания густой пищи);
- прикорм активирует ферментативную и всасывательную функции желудочно-кишечного тракта, что ведет к ускорению биологического созревания;
- может возникнуть дефицит микронутриентов (железа, цинка и др.);
- позднее введение прикорма вызывает необходимость быстрого введения большого ряда продуктов, что приводит к повышенной антигенной нагрузке.

При введении прикорма необходимо учитывать физиологическую зрелость ребенка первого года жизни [8]. Готовность к введению прикормов определяется следующими клиническими критериями:

- 1) возраст 4–6 мес;
- 2) увеличение в 2 раза;

- 3) угасание рефлекса «выталкивания» при хорошо скоординированном рефлексе продвижения комочка пищи языком и его проглатывания;
- 4) проявление готовности ребенка к жевательным движениям при попадании в рот ложки, соски или других предметов;
- 5) состоявшееся или текущее прорезывание части зубов;
- 6) умение ребенка сидеть с поддержкой и обладать достаточным нервно-мышечным контролем за головой и шеей;
- 7) способность ребенка выразить свое отношение к предлагаемой пище: открывать рот и наклоняться вперед, если пища нравится, или сжимать губы, отворачиваться и откидывать голову назад, если пища не вызывает у него интереса;
- 8) зрелость функций желудочно-кишечного тракта, достаточная для того, чтобы усвоить небольшое количество продукта густого прикорма без расстройства пищеварения и аллергической реакции на этот продукт.

При введении прикорма необходимо соблюдать следующие правила:

- 1) сроки введения устанавливает только врач, который учитывает антропометрические показатели, состояние здоровья, пищевой статус ребенка, факторы риска, социальные условия, региональные особенности и другие параметры;
- 2) нежелательно начинать введение прикорма в жаркую погоду, во время проведения профилактических прививок;
- 3) прикорм следует давать детям до кормления грудью, с ложечки, а не через соску. Каждый новый продукт начинают вводить с небольших количеств (пюре и каши — с 1/2 чайной ложки), увеличивая его в течение 7 дней до возрастного объема и внимательно наблюдая за его переносимостью. Обычно в течение недели одно из кормлений грудью полностью заменяют прикормом;
- 4) при появлении симптомов плохой переносимости (нарушение функции кишечника, аллергические реакции и др.) необходимо этот продукт временно исключить из рациона и попытаться ввести его в более позднем возрасте (не ранее чем через 3 мес.). При повторной негативной реакции следует отказаться от введения данного продукта и заменить его аналогичным (например, сливовое пюре — грушевым, рисовую кашу — гречневой и т. п.);
- 5) постепенно переходить от монокомпонентных к поликомпонентным блюдам. Введение любого нового вида пищи начинать с одного продукта, постепенно переходя к смеси двух, а затем и нескольких продуктов данной группы;
- 6) по консистенции прикорм должен быть однородным и не вызывать затруднений при глотании. С возрастом нужно переходить к новой, более густой, а позже — к плотной пище, требующей жевания. Наиболее понравившиеся ребенку блюда давать в более густом виде;
- 7) начинать с фруктов и овощей, произрастающих в данной местности;
- 8) первый прикорм (овощное пюре или каша) вводить во второе утреннее кормление. Второй прикорм (каша или овощное пюре) давать через месяц после первого, третий — через месяц после второго;
- 9) овощными и злаковыми прикормами вытеснять по одному молочному кормлению, мясной прикорм добавлять, как правило, к овощному прикорму;
- 10) соки не учитывать в суточном объеме питания, фруктовое пюре включать в 50% объема (т.е. 100 г фруктового пюре составляет 50 мл в суточном объеме питания).

Формирование предпочтения к определенному уровню сладкого или соленого также находится под влиянием первых встреч с новыми вкусами, что указывает на необходимость четкого контроля содержания соли и сахара в продуктах прикорма. Результаты научных исследований свидетельствуют о негативном влиянии избыточного потребления указанных вкусовых продуктов, приводящего к развитию заболеваний в детском возрасте и отдаленным последствиям. Дефицит натрия, учитывая высокую активность детей и значимые потери данного элемента, также вреден. Адекватное питание с использованием современных продуктов прикорма без соли и сахара с последующим введением продуктов и блюд с пониженным их содержанием гарантирует оптимальную обеспеченность организма пищевыми веществами и формирование правильных вкусовых привычек [9].

В частности, наиболее физиологично использование технологий, позволяющих сохранить естественную сладость фруктов или злаков без добавления сахара. Родителям следует учитывать, что даже непродолжительное знакомство ребенка с более сладким вариантом продукта или напитка может усилить предпочтение к сладкому вкусу, что свидетельствует в пользу контроля физиологического уровня потребления ребенком углеводов. Вкусовые предпочтения ребенка не будут сформированы правильно, если с ранних этапов развития не учитывать социальные аспекты и национальные традиции питания, свойственные различным культурам.

Первым видом прикорма может быть овощное пюре или каша. Детям с анемией, рахитом, экссудативным диатезом и избыточной массой целесообразно назначать в качестве первого прикорма овощное пюре, а детям с пониженными весовыми прибавками, неустойчивым стулом — кашу, содержащую больше белка и являющуюся более калорийным продуктом.

Овощное пюре — источник органических кислот, калия, железа и пищевых волокон, включая пектины. Отдельные виды овощей (морковь, тыква, шпинат и др.) богаты бета-каротином, предшественником витамина А. Вначале овощное пюре должно состоять из одного вида овощей, обладающих

нежной клетчаткой, чаще кабачков или цветной капусты (например, монокомпонентные пюре из линейки «ФрутоНяня»: «Пюре из цветной капусты», «Пюре из брокколи», «Пюре из кабачков»). Далее целесообразно использовать комбинацию из 3–4 овощей (например, «Пюре овощной салатик», «Пюре из кабачков и картофеля»). Прикорм в виде блюд промышленного изготовления гарантирует качество и безопасность для грудного ребенка. Их достоинством является гомогенизация (приготовление под давлением 200 атм), длительный срок хранения, обеспечение потребности детей в широком ассортименте различных продуктов в течение всего года независимо от сезона, быстрота приготовления, они обогащены всеми необходимыми для бурно растущего организма ребенка микронутриентами.

Через месяц ребенку вводят второй вид прикорма, обычно на четвертое кормление, так, чтобы оба прикорма были разделены кормлением грудным молоком. При первом прикорме в виде пюре, через 3–4 нед после него назначают молочную кашу промышленного производства — гречневую, рисовую, кукурузную. Каши овсяная, ячменная, манная вводятся позже, так как содержат глютен, который не всегда хорошо переносится грудными детьми, хотя этот белок и является высокоценным.

Каши являются источником углеводов (до 70%), растительных белков (7–13%) и жиров (1–6%), а также основными поставщиками пищевых волокон и микроэлементов. Масла (растительные, сливочное топленое) добавляют в блюда прикорма домашнего приготовления с 5–6 мес жизни. К овощным пюре и кашам промышленного производства масло добавляют, если оно не введено в их состав. Таким образом, в 6–6,5 мес жизни ребенок получает 3 раза грудное молоко и 2 прикорма (каши и овощное пюре).

Третий прикорм. С 6–7 мес жизни в кормление вводится мясо. Его рекомендуют назначать в виде мясорастительных (содержание мяса составляет около 10%) или мясных консервов. Как правило, введение мяса начинают с нежирной говядины, также можно использовать мясо индейки, кролика, курицы, нежирную свинину (например, мясорастительные «Пюре из говядины и мясо цыпленка с кабачками», «Пюре капусты брокколи и мяса кролика с рисом», монокомпонентные пюре «ФрутоНяня (Халяль)»: «Пюре из говядины», «Пюре из ягненка» и др.).

Следующим видом прикорма служит творог — один из важнейших источников кальция и фосфатов: в 100 г содержится до 20% суточной потребности кальция (150 мг). Творог — важный источник полноценного молочного белка, молочного жира и витаминов, макро- и микроэлементов (железа, натрия, магния, меди, цинка, фтора и фосфора) [10]. В линейке ОАО «ПРОГРЕСС» представлены детский биотворог классический и биотворог с фруктовыми добавками (с яблоком, грушей, черникой, малиной).

Желток (от 1/4 до 1/2 в день) добавляют детям в питание с 6–7 мес жизни, более раннее его назначение нередко приводит к аллергическим реакциям.

Рыбные консервы (с овощами, кашей) лучше использовать с 8–9 мес жизни 1–2 раза в неделю вместо мясного прикорма.

Соки содержат природные сахара (глюкозу, фруктозу, сахарозу), органические кислоты (яблочную, лимонную и др.), положительно влияющие на процессы пищеварения. Они богаты калием (до 150 мг/100 мл) и содержат железо (до 2 мг/100 мл). В соки промышленного производства могут быть добавлены витамин С, лимонная кислота, отдельные минеральные вещества, натуральные фруктовые ароматизаторы. Тем не менее сок не относится к поставщикам необходимых микроэлементов и в схему прикорма вводится в последнюю очередь, когда все первоочередные продукты прикорма уже введены.

Фруктовые пюре сходны по составу и пищевой ценности с фруктовыми соками, особенно с мякотью. В то же время они содержат сахара, органические кислоты и пищевые волокна в большем количестве, чем соки.

Постепенно блюда прикорма разнообразят, заменяя мясное пюре фаршем (9 мес жизни), фрикадельками (в 10 мес жизни) и паровыми котлетами (в 12 мес жизни). Можно использовать в рационе также мясные и рыбные консервы, выпускаемые промышленностью для детского питания. Не рекомендуется при приготовлении блюд маленькому ребенку добавлять пряности.

В этом же возрасте еще одно кормление грудью заменяют йогуртом или кефиром с добавлением печенья. Учитывая положительное влияние кефира на микробиоценоз кишечника, иммунитет и усвоение нутриентов, его введение рекомендовано с 9-месячного возраста в объеме до 200 мл. Лучше использовать специализированные детские кефиры и йогурты промышленного производства, которые могут быть введены в рацион с 8 мес жизни в объеме 200 мл в сутки и могут замещать одно адаптированное молочное кормление (грудное молоко/молочная смесь). Чтобы как можно дольше сохранить грудное вскармливание, после каждого приема блюд прикорма ребенку необходимо предлагать грудь. В вечернее кормление желательно только грудное молоко, так как продукты прикорма перевариваются значительно дольше. Пока ребенок просыпается ночью, можно сохранять ночные кормления грудью.

Молоко животных (коровье, козье и т.д.) не рекомендовано в качестве прикорма на первом году жизни и может быть введено как составляющая молочных каш. Кефир и коровье молоко, являясь неадаптированными молочными продуктами, имеют низкое содержание многих эссенциальных нутриентов, обладают высокой аллергенностью и избы-

точной осмотической нагрузкой на почки грудного ребенка. Белки коровьего молока у предрасположенных детей могут оказывать патологическое действие на эпителий кишечника, приводя к диapedезным кровотечениям и потере железа. Из коровьего молока затруднено усвоение микроэлементов (цинка, меди и др.). Все виды чая (черный, зеленый, травяной) и кофе препятствуют желудочной секреции и усвоению микро- и макронутриентов (например, железа), поэтому нужно избегать их употребления до двух лет жизни. И старше двух лет, вплоть до школьного возраста, не следует использовать чай во время еды. По медицинским показаниям можно рекомендовать применение специализированных детских чаев (с ромашкой, фенхелем и др.).

Помимо сроков введения и состава блюд прикорма, не менее важную роль в развитии ребенка, формировании правильных пищевых привычек и поведения, регуляции аппетита 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 [11].

В качестве современных продуктов для детей раннего возраста может быть рекомендована продукция «ФрутоНяня», выпускаемая российской компанией «АО ПРОГРЕСС». Продукты прикорма производятся из экологически чистого сырья, при этом их рецептура разработана с учетом рекомендаций российских педиатров и диетологов в соответствии с национальными вкусовыми традициями. Детское питание «ФрутоНяня» имеет полный ассортимент продуктов для детей первого года жизни, что позволяет составить оптимально сбалансированный и разнообразный рацион питания ребенка, обеспечивающий его полным комплексом необходимых макро- и микронутриентов и способствующий правильному формированию вкусовых предпочтений. Таким образом, на сегодня в отечественной промышленности представлена полная линейка детского питания для правильной организации вскармливания здорового ребенка.

Проблема питания детей старше года является не менее актуальной, однако нередко ускользает из внимания родителей, врачей-педиатров и детских диетологов. По-видимому, это связано с тем, что для родителей наиболее важен первый год жизни, и по сложившейся традиции ребенка, которому исполнился год, переводят на «общий» или «семейный» стол. Указанный подход вряд ли можно считать оправданным, учитывая сложность такого перехода. Для детей старше года хорошей альтернативой коровьему молоку являются специализированные детские молочные напитки: специальное детское «Молочко растворимое», обогащенное микронутриентами, или другие молочные продукты для питания детей до 3 лет.

«Последующие» смеси, в отличие от «начальных», содержат более высокое количество белка. Преимущества молочных смесей формулы 3 и 4 для детей старше года в сравнении с коровьим молоком очевидны. К ним относятся сниженная и более высокая усвояемость белка, преобладание сывороточных белков, сниженные антигенные свойства белка, стабильный и гарантированный состав макро- и микронутриентов, содержание незаменимых полиненасыщенных жирных кислот, витаминов и микроэлементов, необходимых для нормального роста. Наличие натуральных пребиотиков (галакто- и фруктоолигосахаридов) оказывает благотворное влияние на моторику кишечника, облегчая процессы пищеварения, а присутствие цинка и селена обеспечивает антиоксидантную защиту. Показано, как на фоне приема молочных смесей детьми старше 1,5 лет заметно улучшалось общее самочувствие, увеличивались уровень развития и масса тела, купировались симптомы функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта. Применение молочных смесей способствовало нормализации показателей красной крови, уменьшению копрологических проявлений энтероколитического синдрома и внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы [12].

Заключение

Использование в рационе питания детей первого года жизни продуктов прикорма по оптимальной схеме и определенная настойчивость со стороны матери обеспечивают «выравнивание» показателей упитанности, нормализацию функций желудочно-кишечного тракта, позволяют сформировать правильное пищевое поведение и снижают риск колонизации кишечника ребенка патологическими видами микроорганизмов. Продукты прикорма оказывают существенное влияние на состояние здоровья и развитие ребенка. Правильное и своевременное их введение позволяет снизить риск возникновения аллергических заболеваний и избыточной массы тела. У детей с различными заболеваниями они являются важной составляющей диетотерапии и способствуют оптимизации нутритивного статуса. Широкий ассортимент продуктов прикорма компании «АО ПРОГРЕСС» (Россия) под торговой маркой «ФрутоНяня» позволяет обеспечить необходимую энергетическую ценность рационов питания детей с различными патологическими состояниями и детей разной национальности (пример, прикормы Халяль). Современная индустрия детского питания предлагает продукты прикорма промышленного выпуска, отличающиеся повышенной энергетической ценностью для детей с нутритивной недостаточностью, низкокалорийные для детей с избыточной массой тела, а также гипоаллергенные. Экологическая чистота продуктов прикорма гарантирует

безопасность их использования, а обогащение каш витаминно-минеральным комплексом способствует профилактике возникновения микронутриентной

недостаточности, в первую очередь дефицита железа, в том числе и у здоровых детей, находящихся на грудном вскармливании.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. 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)]
2. Богданова Н.М., Булатова Е.М., Ражева В.А., Гаврина И.А. Роль продуктов прикорма в формировании правильного пищевого поведения у детей первого года жизни. *Вопр соврем педиатр* 2016; 15(1): 82–86. [Bogdanova N.M., Bulatova E.M., Razheva V.A., Gavrina I.A. The Role of Complementary Food Products in Formation of the Proper Eating Behavior in Infants. *Vopr sovrem pедиатр* 2016; 15(1): 82–86. (in Russ)]
3. Nielsen S.B., Reilly J.J., Fewtrell M.S., Eaton S., Grinham J., Wells J.C. Adequacy of milk intake during exclusive breastfeeding: a longitudinal study. *Pediatrics* 2011; 128(4): 907–914. DOI: 10.1542/peds.2011-0914
4. Dube K., Schwartz J., Mueller M.J., Kallhoff H., Kersting M. et al. Complementary food with low (8%) or high (12%) meat content as source of dietary iron: a double-blinded randomized controlled trial. *Eur J Nutr* 2010; 49(1): 11–18. DOI: 10.1007/s00394-009-0043-9
5. Лукьянова О.Л., Боровик Т.Э., Скворцова В.А., Намазова-Баранова Л.С., Звонкова Н.Г., Степанова Т.Н. и др. Оптимальные сроки начала введения прикорма доношенным детям на исключительно грудном вскармливании: результаты обсервационного исследования. *Вопр соврем педиатр* 2016; 15(4): 371–378. [Lukyanova O.L., Borovik T.E., Skvortsova V.A., Namazova-Baranova L.S., Zvonkova N.G., Stepanova T.N. et al. Best Time to Begin Complementary Feeding of Full-Term Exclusively Breastfed Infants: Results of an Observational Study. *Vopr sovrem pедиатр* 2016; 15(4): 371–378. (in Russ)]
6. 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, 2018.
7. 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
8. Намазова-Баранова Л.С., Вишнева Е.А., Селимзянова Л.Р., Макарова С.Г., Алексеева А.А. Введение прикорма и пищевая аллергия: новые исследования и современные клинические рекомендации. *Вопр соврем педиатр* 2017; 16(3): 196–201. [Namazova-Baranova L.S., Vishneva E.A., Selimzianova L.R., Makarova S.G., Alekseeva A.A. Introduction of Complementary Foods and Food Allergies: New Studies and Modern Clinical Guidelines. *Vopr sovrem pедиатр* 2017; 16(3): 196–201. (in Russ)]
9. Скворцова В.А., Боровик Т.Э., Семенова Н.Н., Бушueva Т.В., Рославцева Е.А., Степанова Т.Н. и др. Сахар и соль в питании ребенка раннего возраста: влияние на состояние здоровья. *Вопр соврем педиатр* 2016; 15(6): 596–603. [Skvortsova V.A., Borovik T.E., Semenova N.N., Bushueva T.V., Roslavtseva E.A., Stepanova T.N. et al. Sugar and Salt in a Young Child's Diet: Effect on Health. *Vopr sovrem pедиатр* 2016; 15(6): 596–603. (in Russ)]
10. Панасенко Л.М., Карцева Т.В., Неведова Ж.В., Задорина-Хуторная Е.В. Роль основных минеральных веществ в питании детей. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2018; 63(1): 122–127. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-1-122-127 [Panasenko L.M., Kartseva T.V., Nefedova Zh.V., Zadorina-Khutornaya E.V. Role of the Main Mineral Substances in the Child Nutrition. *Ros Vestn Perinatol i Pедиатр* (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2018; 63(1): 122–127. (in Russ)]
11. 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 [Kamalova A.A. Updated European recommendations on the introduction of complementary food in children. *Ros Vestn Perinatol i Pедиатр* (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2017; 62(6): 92–98. (in Russ)]
12. Кильдиярова Р.Р. Молочные смеси формулы 3 и 4 в питании детей Дома ребенка г.Ижевска. *Вопр соврем педиатр* 2013; 12(3): 74–81. [Kil'diyarova R.R. Milk Formulas 3 and 4 in Feeding of Children in the Izhevsk Orphanage. *Vopr sovrem pедиатр* 2013; 12(3): 74–81. (in Russ)]

Поступила 07.09.2018

Received on 2018.09.17

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.

Жизненный путь профессора Макса Вильмса (1867 – 1918)

Т.Ш. Моргошия¹, Н.А. Сыроежин²

¹Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, г. Санкт-Петербург, Россия;

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

The life path of professor Max Wilms (1867 – 1918)

T.Sh. Morgoshiya¹, N.A. Syroezhin²

¹Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;

²Veltitshev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Научная деятельность М. Вильмса характеризуется многогранностью изысканий и широтой исследований. М. Вильмс содействовал развитию клинической хирургии и онкологии, предложив новые методы диагностики и терапии основных форм злокачественных опухолей половых органов и почек, внеся весомый вклад в практику мировой медицины. М. Вильмсу принадлежат классические исследования тератоидных опухолей яичников и яичек, смешанных опухолей, опухолей почек. Описана М. Вильмсом в 1899 г. опухоль является одной из наиболее частых злокачественных новообразований у детей, встречается обычно в возрасте 2–5 лет, но может обнаруживаться в любом возрасте, даже у глубоких стариков. Талантливый ученый и педагог, требовательный к себе и ученикам, Макс Вильмс опубликовал более 130 научных работ, в подавляющем большинстве которых он значился единственным автором.

Ключевые слова: Макс Вильмс, биография, опухоль Вильмса, нефробластома, диагностика, комплексное лечение, кишечная непроходимость.

Для цитирования: Моргошия Т.Ш., Сыроежин Н.А. Жизненный путь профессора макса вильмса (1867 – 1918). Рос вестн перинатол и педиатр 2018; 63:(6): 121–123. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-121-123

The scientific activity of M. Wilms is characterized by a versatility of his surveys and breadth of research. M. Wilms contributed to the development of clinical surgery and oncology by proposing new methods for diagnosing and treating the main forms of malignant tumors of the genital organs and kidneys; he made a significant contribution to the practice of world medicine. M. Wilms conducted classical studies of teratoid tumors of the ovaries and testes, mixed tumors, kidney tumors. The tumor described by M. Wilms in 1899, is one of the most frequent malignant neoplasms in children, it usually occurs from 2 to 5 years, but it can be detected at any age, even in very old people. A talented scientist and teacher demanding of himself and his students, Max Wilms published over 130 scientific works, he was the only author of the vast majority of them.

Key words: Max Wilms, biography, Wilms' tumor, nephroblastoma, diagnostics, complex treatment, intestinal obstruction.

For citation: Morgoshiya T.Sh., Syroezhin N.A. The life path of professor max wilms (1867 – 1918). Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2018; 63:(6): 121–123 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-121-123

Макс Вильмс (рис. 1) родился 5 ноября 1867 г. в небольшом немецком городке недалеко от Аахена в семье юриста Петера Матиаса Вильмса и Эмили Вильмс. По стопам отца и старшего брата он поступил на юридический факультет университета, но, проучившись всего один семестр, полностью переключился на медицину. Вильмс получал образование в университетах Марбурга, Берлина и Бонна. По окончании Боннского университета в 1890 г. он защитил докторскую диссертацию, посвященную резекции пищевода, на протяжении последующих 6 лет стажировался по общей патологии и терапии в институтах и клиниках городов Гиссена (Гиссенском институте) и Кельна (в клинике внутренних болезней).

© Т.Ш. Моргошия, Н.А. Сыроежин, 2018

Адрес для корреспонденции: Моргошия Темур Шакроевич – к.м.н., доцент кафедры факультетской хирургии имени профессора А.А. Русанова Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, ORCID: 0000-0003-3838-177X

194100 Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

Сыроежин Николай Александрович – врач-рентгенолог НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева РНИМУ им. Н.И. Пирогова 125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

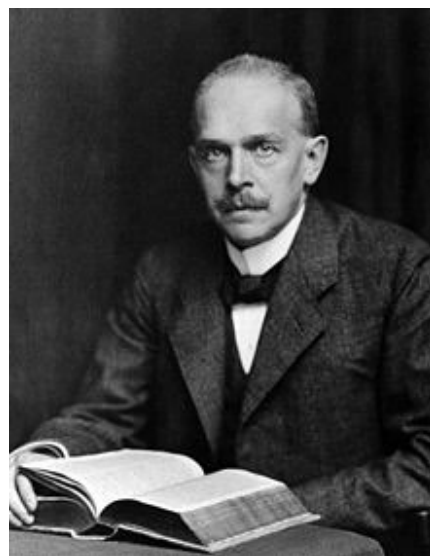


Рис. 1. Макс Вильмс (1867 – 1918).

Fig. 1. Max Wilms (1867 – 1918).

Именно в это время проявился его интерес к изучению злокачественных опухолей почек у детей.

В 1897 г. Макс Вильмс стал ассистентом и любимым учеником прославленного немецкого хирурга Фридриха Тренделенбурга в г. Лейпциге. С этого времени вся его медицинская деятельность неразрывно связана с хирургией и онкологией. Являясь одним из ближайших учеников Тренделенбурга, Вильмс работал многие годы с ним «рука об руку». Будучи хирургом-онкологом, он посвятил ряд своих исследований теоретическим вопросам онкологии. С другой стороны, М. Вильмс содействовал развитию клинической хирургии и онкологии, предложив ряд новых методов диагностики и терапии основных форм злокачественных опухолей половых органов и почек, внося весомый вклад в практику мировой медицины.

М. Вильмсу принадлежат классические исследования тератоидных опухолей яичников и яичек, смешанных опухолей, опухолей почек. Как клиницист он известен своими оригинальными работами по непроходимости кишечника.

«Опухоль Вильмса» (син.: аденосаркома почки, нефробластома, эмбриональная нефрома и др.) — дизонтогенетическая злокачественная опухоль почки. Опухоль описана М. Вильмсом в 1899 г. и является одной из наиболее частых злокачественных новообразований у детей (рис. 2). Опухоль обнаруживается обычно в возрасте 2–5 лет, но может встречаться в любом возрасте, даже у глубоких стариков [1, 2].

Опухоль Вильмса имеет вид хорошо отграниченного узла и может достигать больших размеров; располагается под капсулой или около ворот почки [3]. Опухоль плотная, на разрезе чаще имеет вид гомогенной ткани, серого или розового цвета, иногда пестрая. Гистологически выделяют: 1) опухоли с преобладанием нефрогенной ткани, которые могут быть с выраженной дифференцировкой нефрогенного зачатка, со слабовыраженной дифференцировкой нефрогенного зачатка, с недифференцированным нефрогенным зачатком; 2) опухоли с преобладанием мезенхимальной ткани; 3) опухоли с преобладанием нейроэктодермальной ткани. В большинстве случаев опухоль бессосудистая; наиболее часто метастазирует в легкие, лимфатические узлы, реже в печень, редко в другие органы [1]. Клиническая картина заболевания отличается скудностью симптомов. Наиболее постоянный симптом — опухоль в животе, что часто является первым признаком, привлекающим внимание родителей и врачей [2, 4, 5]. В терминальных стадиях заболевания отмечается гематурия (в 20–25% случаев). При появлении отдаленных метастазов выявляется ряд новых симптомов: асцит, желтуха, кахексия, расстройства мочеиспускания [6].

В 1899 г. вышла в свет монография «Смешанные тканевые опухоли почки» (в 3 частях печаталась до 1902 г.), автор которой и сегодня на устах детских онкологов и хирургов всего мира. До выхода моно-

графии доктора Вильмса опухоли почки у детей описывались под разнообразными названиями в зависимости от преобладающей морфологической картины. Следует подчеркнуть, что в своей книге автор впервые доказал однородность врожденной опухоли, которая имеет единое мезодермальное происхождение [6]. Недифференцированные, беспорядочно разрастающиеся клетки мезодермы могут быть источником как эпителиальных, так и соединительнотканых и мышечных элементов. Эта гипотеза получила всеобщее признание в научных кругах, и вскоре в мировой литературе, помимо термина «нефробластома», появилось название «опухоль Вильмса».

В 1904 г. ему присваивается звание профессора, а двумя годами позже выходит фундаментальный труд «Кишечная непроходимость — патоморфология и клиника» (1906), который принес М. Вильмсу известность и признание хирургов, онкологов и патоморфологов всего мира. На протяжении последующих 3 лет (1907–1909) М. Вильмс руководил хирургической кафедрой в университете города Базеля, а с 1910 г. и до конца жизни был профессором одной из самых авторитетных хирургических клиник Германии и Европы в университете города Гейдельберга. Обучаться на кафедре Макса Вильмса было престижно, поэтому в клинику стремились молодые хирурги со всей Европы. Он умел выбирать и хорошо подготавливать своих учеников. За годы заведования кафедрой М. Вильмс создал авторитетную и весомую школу хирургов, отличительной особенностью которой являлись принципиальность, последовательность во взглядах и позициях. Эта хирургическая школа была известна не только в Германии, но и далеко за ее пределами.

Опытный клиницист, прекрасный хирург, М. Вильмс виртуозно выполнял самые сложные операции на органах брюшной и грудной полостей.



Рис. 2. Ребенок с опухолью Вильмса.
Fig 2. A child with Wilms' tumor.

Его хирургическое мастерство было красивым. Он оперировал быстро, но не спеша, четко и анатомично, никогда не ругая своих ассистентов. Его блестящему мастерству хирурга учились не только многочисленные ученики и молодые хирурги, но и именитые врачи Европы. М. Вильмс был прекрасным педагогом: читал лекции всегда живо (одним из первых с 1894 г. стал использовать в своих лекциях цветные слайды), приводя интересные и поучительные случаи из своей практики. Он обладал прекрасной памятью и широким кругозором, не пользовался конспектами лекций. По воспоминаниям его коллег и учеников, Вильмс полностью отдавал себя любимой работе как разносторонний хирург, прекрасный учитель и вдумчивый ученый. До сих пор хирургам известны его приемы при удалении предстательной железы, торакальный доступ при лечении легочного туберкулеза, оригинальный шов сухожилия, способ фиксации слепой кишки при соесим mobile и др.

Не осталась без внимания М. Вильмса и детская хирургия. Еще в 1906 г. он предложил определять вид кишечной инвагинации исходя из названия кишки, которая образует головку инвагината (подвздошно-ободочная, слепо-ободочная и т.д.). В вопросе этиологии болезни Гиршпрунга Макс Вильмс придерживался теории длительного спазма анального канала и, как следствие, возникновения вторичного мегаколона (1904). Свои научные предположения он подтверждал, выполняя манометрические исследования на уровне анального канала прямой кишки, а в лечении применял методику бужирования. М. Вильмс безоговорочно поддерживал и пропагандировал способ хирургического лечения врожденного гипертрофического пилоростеноза, предложенного его соотечественником доктором Рамштедтом в 1911 г.

Талантливый ученый и педагог, требовательный к себе и ученикам, Макс Вильмс опубликовал более 130 научных работ, в подавляющем большинстве которых он значился единственным автором. Он был принципиальным человеком и никогда не шел на сговор с совестью, вместе с тем Вильмс вспоминается современниками как необыкновенно отзывчивый и чуткий учитель, всегда помогающий тем, кто отдавал все свои силы учебе и работе.

Следует подчеркнуть, что долгое время настольной книгой многих европейских хирургов было «Руководство по хирургии» (написанное в соавторстве с Людвигом Вульштейном), которое было переведено на английский, итальянский, испанский, русский и венгерский языки и выдержало 6 изданий. В 1917 г. Макс Вильмс справедливо удостоился высшего академического звания в Германии – действительный тайный советник. В начале мая 1918 г., оперируя пленного французского офицера (шла Первая мировая война) по поводу паратонзиллярного абсцесса, М. Вильмс заразился тяжелой формой дифтерии и умер. В это время ему шел 51-й год, он находился на пике медицинской карьеры. М. Вильмс был женат на Марии Эльзе Сейферт, которая пережила своего мужа более чем на 50 лет. Детей у них не было.

Идеи, высказанные М. Вильмсом о детской хирургии и онкологии, не потеряли своего значения и в наши дни. Как показало прошедшее столетие, основные теоретические и практические положения и открытия М. Вильмса до сих пор составляют фундамент наших знаний в онкохирургии и урологии. Кроме того, нас не могут не интересовать те общетеоретические и методологические принципы научного познания, которыми пользовался Макс Вильмс и которые характеризуют его не только как великого хирурга, но и как выдающегося ученого-мыслителя.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Дурнов Л.А. Злокачественные опухоли почек у детей (Опухоль Вильмса). М: Медицина 1967; 169. [Durnov L.A. Malignant kidney tumors in children (Wilms Tumor) Moscow: Meditsina 1967; 169. (in Russ)]
2. Самсонов В.А. Опухоли почек и почечных лоханок. М: Медицина 1970; 240. [Samsonov V.A. Tumors of the kidney and renal pelvis. Moscow: Meditsina 1970; 240.]
3. Klapproth H.J. Wilms tumor. J Urol (Baltimore) 1959; 81: 633–637.
4. Дементьева Д.М., Безроднова С.М. Онкологические заболевания у детей в Ставропольском крае. Педиатр 2010; 1(1): 27–28. [Dement'eva D.M., Bezrodnova S.M. Cancer in children in Stavropol Krai. Pediatr 2010; 1(1): 27–28. (in Russ)]
5. Переслегин И.А., Саркисян Ю.Х. Клиническая радиология. М: Медицина 1973; 360. [Pereslegin I.A., Sarkisyan Yu.H. Clinical radiology. Moscow: Meditsina 1973; 360. (in Russ)]
6. Dargeon H.W. Tumors of childhood. N. Y., 1960; 232.

Поступила 07.10.2018

Received on 2018.10.17

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.

Памяти Михаила Рафаиловича Рокицкого

26 ноября 2018 г после продолжительной болезни скончался один из крупных российских детских хирургов, член-корреспондент РАЕН, доктор медицинских наук, профессор Михаил Рафаилович Рокицкий, более 30 лет заведовавший кафедрой детской хирургии в г. Казани.

М.Р. Рокицкий родился 28 сентября 1931 г. в Ленинграде (Санкт-Петербурге) в семье врачей. В 1955 г. с отличием закончил лечебный факультет Куйбышевского государственного медицинского института, к этому моменту на его счету было 76 самостоятельно выполненных операций. С 1955 г. работал заведующим хирургическим отделением в больнице Куйбышевской области, с 1958 по 1961 гг. — аспирант у профессора С.Л. Либова в Белорусском институте усовершенствования врачей, с 1967 г. по 2000 г. — заведующий организованной им кафедрой детской хирургии Казанского государственного медицинского института (с 1993 г. Казанский государственный медицинский университет). В 1961 г. защитил кандидатскую диссертацию «Плевральные сращения в хирургии легких», в 1968 г. — докторскую диссертацию на тему «Экономные резекции в хирургии неспецифических заболеваний легких». В 1968 г. Михаил Рафаилович стал руководителем Казанского межрегионального центра детской хирургии, объединившего 5 Республик Поволжья, с 1982 г. — главным детским хирургом Минздрава Республики Татарстан.

С приходом М.Р. Рокицкого на кафедру начался новый этап в развитии детской хирургии, детской анестезиологии и реаниматологии, хирургии новорожденных. Под его руководством разрабатывались и совершенствовались операции на легких, пищевод, желудочно-кишечном тракте и мочеполовой системе. Одной из примечательных сторон творческой деятельности М.Р. Рокицкого являлось постоянное стремление к совершенствованию методов и успешному развитию всех направлений детской хирургии. Михаил Рафаилович — блестящий педагог, воспитав-



ший многих детских хирургов, один из лучших лекторов в университете, им создана Казанская школа детских хирургов. Под его руководством и при консультации защищено 7 докторских и 28 кандидатских диссертаций. М.Р. Рокицкий — автор более 280 научных работ, в том числе руководства для врачей «Хирургические заболевания легких у детей» (1988), 9 монографий, глав в фундаментальных руководствах «Педиатрия» и «Хирургия». В 1991 г. М.Р. Рокицкий удостоен звания «Заслуженный деятель науки РТ», а в 1997 г. стал лауреатом Государственной премии Республики Татарстан в области науки и техники и получил звание «Заслуженный деятель науки РФ», был народным депутатом РФ, депутатом Государственной Думы III и IV созывов.

Михаил Рафаилович был необычно обаятельным человеком, стремился делиться с окружающими коллегами своими знаниями, создавая атмосферу благожелательности и открытости. Память о Михаиле Рафаиловиче Рокицком навсегда останется в наших сердцах

*Коллектив кафедры детской хирургии
Казанский государственный медицинский университет
Детская республиканская клиническая больница МЗ РТ
Министерство здравоохранения РТ*

*Редколлегия журнала «Российский вестник перинатологии и педиатрии»
выражает искренние соболезнования родным и близким в связи со смертью
выдающегося врача-хирурга, ученого, педагога и общественного деятеля
Михаила Рафаиловича Рокицкого*

Авторский алфавитный указатель статей, опубликованных в журнале «Российский вестник перинатологии и педиатрии» за 2018 г.

Акименков А.М., Будкевич Л.И., Долотова Д.Д., Кобринский Б.А., Матвеев Н.В., Шурова Л.В. Электронная скица для расчета пораженной поверхности тела при термической травме у детей 4, 89

Алимова И.Л., Демяненко А.Н. Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у детей с сахарным диабетом 1-го типа в зависимости от уровня гликемии 5, 69

Андреева Э.Ф., Савенкова Н.Д. Кистозы почек при туберозном склерозе у детей грудного возраста 1, 100

Байко С.В., Сукало А.В. Состояние и перспективы заместительной почечной терапии у детей в Республике Беларусь 2, 34

Балыкова Л.А., Леонтьева И.В., Урзьева Н.Н., Щекина Н.В., Петрушкина Ю.А., Ивянская Н.В., Соловьев В.М. Миокардит с исходом в дилатационную кардиомиопатию, осложненную рефрактерной сердечной недостаточностью и потребовавшую трансплантации сердца 3, 105

Белоусова Е.Д. Фебрильные судороги: что о них должны знать педиатры 6, 108

Богорад А.Е., Дьякова С.Э., Мизерницкий Ю.Л., Соколова Л.В., Захаров П.П., Зорина И.Е., Костюченко М.В., Шатоха П.А. Редкая мутация гена CCNO у пациента с первичной цилиарной дискинезией 6, 83

Богорад А.Е., Розина Н.Н., Мизерницкий Ю.Л., Лев Н.С., Костюченко М.В., Дьякова С.Э., Соколова Л.В., Захаров П.П., Зорина И.Е., Шатоха П.А. Альвеолярный геморрагический синдром у детей 1, 57

Бокова Т.А. Факторы риска формирования метаболического синдрома у детей с ожирением 3, 64

Борзакова С.Н., Рейзис А.Р. Принципы диагностики и терапии лекарственно-индуцированных поражений печени у детей, больных туберкулезом 3, 91

Варламов Е.Е., Пампура А.Н., Сухоруков В.С. Значение цитокинов в патогенезе атопического дерматита 1, 28

Владимирова Т.Ю., Барышевская Л.А., Родионова С.В., Зелева О.В., Айзенштадт Л.В. Сравнительный анализ эффективности местной терапии хронического тонзиллита у детей 6, 92

Вълкова Е.Д., Тодоров И.Т., Господинова М.Д. Редкий случай смешанной инфекции у ребенка: иерсиниозно-астровирусный энтерит 5, 98

Гаджиева Н.А. Наследственные синдромы, ассоциированные с врожденными пороками сердца, в Азербайджане 1, 78

Геппе Н.А., Колосова Н.Г., Зайцева О.В., Захарова И.Н., Заплатников А.Л., Мизерницкий Ю.Л., Малахов А.Б., Ревякина В.А., Кондюрина Е.Г., Царькова С.А., Иванова Н.А., Фурман Е.Г. Диагностика и терапия бронхиальной астмы у детей дошкольного возраста.

Место небулизированных ингаляционных глюкокортикостероидов в терапии бронхиальной астмы и крупа (Консенсус по результатам совета экспертов Педиатрического респираторного общества) 3, 124

Геппе Н.А., Крылова Н.А., Елисеева Т.И., Тюрина Е.Н., Яблокова Е.А. Возможности раннего начала лечения ОРВИ у детей 5, 103

Гусаев С.Ф., Конопко Н.Н. Проблемы допуска к физическим нагрузкам в педиатрии и детской кардиологии 5, 108

Гончарова О.В. На пути к созданию профессионального портала — «Международной Интернет-школы для родителей» 6, 103

Горяинова А.В., Шумилов П.В., Каширская Н.Ю., Семькин С.Ю. Роль дисплазии соединительной ткани в течении муковисцидоза у детей. Клинико-генетические аспекты 5, 20

Григорьев К.И., Поважная Е.Л. Проблема повышенной метеочувствительности у детей и подростков 3, 84

Грицинская В.Л., Никитина И.Л. Соматометрические показатели физического развития школьников г. Санкт-Петербурга 1, 66

Грознова О.С., Черных Н.Ю., Тарасова А.А. Диагностика систолической миокардиальной дисфункции: анализ деформации миокарда 2, 53

Дегтярева Е.А., Захарова О.А., Куфа М.А., Кантемирова М.Г., Радзинский В.Е. Эффективность прогнозирования и ранней диагностики задержки роста плода 6, 37

Дементьева Ю.Н., Черданцев А.П., Кусельман А.И., Гущина А.А., Бахтогаримов И.Р. Сравнительная характеристика иммуноглобулинов грудного молока и сыворотки крови в послеродовом периоде у женщин с различным уровнем здоровья 5, 55

Дьякова С.Э., Мизерницкий Ю.Л. Новые возможности исследования функции внешнего дыхания у детей 4, 79

Заваденко Н.Н., Давыдова Л.А. Недоношенность и низкая масса тела при рождении как факторы риска нарушений нервно-психического развития у детей 4, 43

Запруднов А.М., Григорьев К.И., Харитонова Л.А. Место детской гастроэнтерологии в современной педиатрии 3, 9

Захарова И.Н., Боровик Т.Э., Касьянова А.Н., Сугян Н.Г., Бережная И.В. Смеси на основе козьего молока в питании детей раннего возраста: что мы знаем о них сегодня? 6, 31

Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А., Мачнева Е.Б., Касьянова А.Н. Физиология вкусового восприятия: роль генетических и средовых факторов в формировании вкусовых предпочтений 4, 23

Захарова И.Н., Климов Л.Я., Касьянова А.Н., Верисокина Н.Е., Курьянинова В.А., Долбня С.В., Абрамская Л.М., Бобрышев Д.В., Анисимов Г.С., Будкевич Р.О., Будкевич Е.В., Деринова Е.А. Уровень паратгормона и его взаимосвязь с обеспеченностью витамином D в раннем детском возрасте 3, 51

Захарова И.Н., Майкова И.Д., Кузнецова О.А., Гончарова Л.В., Холодова И.Н., Зайденоварг Г.Е., Дмитриева Ю.А., Борзакова С.Н., Радченко Е.В., Воробьева А.С. Хлоридная диарея у ребенка 8 мес жизни 2, 73

Захарова И.Н., Османов И.М., Касьянова А.Н., Мумладзе Э.Б., Мачнева Е.Б., Лупан И.Н. Протективные факторы слизистой оболочки мочевого пузыря — ключ к новым подходам к терапии инфекции мочевых путей 2, 16

Захарова И.Н., Сугян Н.Г., Бережная И.В. Функциональные гастроинтестинальные расстройства у детей раннего возраста: критерии диагностики и подходы к диетотерапии 1, 113

Зиганшина А.А., Сухоруков В.С., Булатов В.П. Особенности аминокислотного профиля у детей с нарушениями двигательной активности желудочно-кишечного тракта 5, 75

Иванова И.И., Гнусаев С.Ф., Ильина А.А. Клинические проявления нарушений клеточного энергообмена при соматических заболеваниях у детей 2, 27

Казанцева Н.В., Изранов В.А., Шевцова О.А., Шотик Ю.В. Современные методы антенатальной диагностики состояния плода и их значение для прогнозирования последующего развития ребенка 5, 13

Каплина С.П., Харит С.М., Скрипченко Н.В. Вакцинопрофилактика в России в современных условиях 1, 5

Касохов Т.Б., Цораева З.А., Бекузарова О.Т., Туриева С.В., Мазур А.И. Влияние иммуностимулятора Исмиген на иммунологические показатели детей с obstructивным бронхитом 1, 96

Кириллов В.И., Богданова Н.А., Морозов С.Л. Неантибактериальные альтернативные мероприятия при инфекции мочевых путей у детей. Часть 1. Подавление микробной инициации воспаления 1, 106

Кириллов В.И., Богданова Н.А., Морозов С.Л. Неантибактериальные альтернативные мероприятия при инфекции мочевой системы у детей. Часть 2. Подавление последствий микробной инициации воспаления 4, 113

Кирияков К.С., Хатагова Р.Б., Тризна Е.В., Зеленина З.А., Яковлев А.В., Петрова Н.А. Коррекция кислотно-основного состояния при гипоксическо-ишемическом поражении головного мозга у новорожденных 1, 40

Колесников А.Н., Дубовая А.В., Удовитченко Ю.В. Участие витамина D в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы 5, 43

Колесникова Л.Р., Погодина А.В., Федотова М.В., Рычкова Л.В., Валяевская О.В. Стоматологическое здоровье подростков с артериальной гипертензией: об-

основание рациональных подходов к профилактике с использованием глицерофосфата кальция и хлорида магния 6, 98

Косякова Н.В. Лекарственное обеспечение детей с орфанными заболеваниями в Ростовской области 4, 95

Котов Р.В., Рахманова И.В., В.Н. Шеламова, Матроскин А.Г., Морозов С.Л., Милева О.И. Варианты патологических изменений полости носа и носоглотки у недоношенных детей в первом полугодии жизни по данным современной эндоскопии 6, 51

Краева О.А., Башмакова Н.В., Цывьян П.Б. Состояние здоровья недоношенных детей первого года жизни, зачатых путем экстракорпорального оплодотворения 3, 32

Кулу Б., Санчакли О., Сакалиоглу О. Новая мутация с.2010delG гена *clcn5* при болезни Дента у 11-летнего мальчика, страдающего нефролитиазом и нефрокальцинозом 2, 70

Левиашвили Ж.Г., Савенкова Н.Д., Гузева В.И., Аничкова И.В., Суспицин Е.Н. Атипичная форма синдрома Гиттельмана с церебральными кальцификатами 1, 90

Леонтьева И.В. Проблемы современной диагностики и лечения дилатационной кардиомиопатии у детей 2, 7

Лупаш Н.Г., Шакарян К.А., Маталаева С.Ю., Харитонов Л.А. Желчнокаменная болезнь у детей раннего возраста — лечить консервативно или оперативно? 4, 63

Мазанкова Л.Н., Харламова Ф.С., И.М. Османов, Шпак Л.Н., Павлова Л.А., Самитова Э.Р., Аницупова М.А., Соловьева С.Д. Бартонеллез (болезнь кошачьих царапин) у детей 3, 112

Макарова Т.П., Вахитов Х.М., Фирсова Н.Н., Мельникова Ю.С., Новицкая Т.А. Неонатальная волчанка 6, 88

Макарова Т.П., Мельникова Ю.С. Эндотелиальная дисфункция и элементный статус при хронической болезни почек у детей 2, 48

Маляевская С.И., Карамян В.Г., Кострова Г.Н., Лебедев А.В. Оценка уровня витамина D в пуповинной крови новорожденных г. Архангельска, рожденных в зимний период 1, 46

Матвеева Е.А., Малышкина А.И., Харламова Н.В., Филькина О.М., Чаша Т.В., Песикин О.Н., Васильева Т.П. Региональная модель организации медицинской помощи детям, родившимся с очень низкой и экстремально низкой массой тела 6, 68

Насирова У.Ф., Тастанова Р.М., Пак А.А., Шарипова М.К. Ранняя диагностика карнитиновой недостаточности у недоношенных новорожденных 3, 39

Неудахин Е.В. Хронотерапия в педиатрии — основа повышения эффективности лечения заболеваний у детей 6, 7

Николаева Е.А., Семячкина А.Н. Современные возможности лечения наследственных заболеваний у детей 4, 6

Николаева И.В., Царегородцев А.Д., Шайхиева Г.С. Формирование кишечной микробиоты ребенка и факторы, влияющие на этот процесс 3, 13

Окунева Т.С., Кушнарцева М.В., Пампура А.Н., Варламов Е.Е., Конюкова Н.Г. Клиническое значение определения IgE антител к антигенам *Staphylococcus aureus* и *Malassezia species* в сыворотке крови у детей с атопическим дерматитом 4, 84

Османов И.М., Захарова И.Н., Кольбе О.Б., Мумладзе Э.Б., Бекмурзаева Г.Б., Тамбиева Е.В. Первичные тубулопатии 1, 81

Пампура А.Н., Варламов Е.Е., Конюкова Н.Г. Сенсибилизация к аллергенам домашних животных 2, 22

Панасенко Л.М., Карцева Т.В., Гайнц О.В., Васюнин А.В., Нефедова Ж.В., Задорина Е.В. Нарушения гидроионного обмена у детей и их коррекция-Хуторная 2, 79

Панасенко Л.М., Карцева Т.В., Нефедова Ж.В., Задорина Е.В.-Хуторная Роль основных минеральных веществ в питании детей 1, 122

Панасенко Л.М., Карцева Т.В., Нефедова Ж.В., Задорина Е.В.-Хуторная, Хохлова Е.В. Правильное питание в раннем возрасте — залог здоровья в будущем 6, 115

Панина О.С., Киселев А.Р., Боровкова Е.И., Черненко Ю.В., Сказкина В.В., Гриднев В.И., Муреева Е.Н., Караваев А.С. Особенности вариабельности сердечного ритма у новорожденных 4, 52

Печкуров Д.В., Тяжева А.А., Сергеева Е.В. Состояние верхних отделов пищеварительного тракта при различных вариантах базисной терапии бронхиальной астмы у детей 1, 51

Попова И.Г., Назаров С.Б., Кузьменко Г.Н., Крошклина Н.В., Сотникова Н.Ю., Харламова Н.В. Содержание эндотелиальных клеток-предшественников в пуповинной крови у доношенных и недоношенных новорожденных 4, 58

Прошлякова Т.Ю., Короткая Т.С., Кузнецова С.Ю. Сравнительная характеристика рахитоподобных заболеваний 3, 19

Пшеничникова И.И., Школьников М.А., Захарова И.Н., Творогова Т.М. Адаптация детей к обучению в учреждениях различного типа: влияние вегетативного гомеостаза и личностных адаптивных ресурсов 5, 81

Рубан А.П., Пампура А.Н. Анафилаксия и вакцинация: риски и реалии 4, 15

Рыков М.Ю. Медицинская помощь детям с онкологическими заболеваниями в Центральном федеральном округе 6, 75

Рыков М.Ю. Общенациональная программа по борьбе с онкологическими заболеваниями: детская онкология 5, 6

Рыков М.Ю., Севрюков Д.Д., Сенжапова Э.Р., Хайруллова В.В. Костные саркомы у детей: особенности клинической картины 4, 119

Савенкова Н.Д. Педиатрические классификации и эпидемиология острого повреждения почек 5, 36

Сафронова А.И., Пырьева Е.А. Роль пробиотических продуктов в профилактике алиментарно-зависимой патологии у детей 3, 118

Семякина А.Н., Николаева Е.А., Захарова Е.Ю., Харабадзе М.Н., Давыдова Ю.И., Боченков С.В., Курамагомедова Р.Г. Болезнь Фабри у детей: анализ собственных наблюдений, возможности лечения 1, 71

Скидан И.Н., Проссер К., Захарова И.Н. Реакция Майара — важный фактор безопасности и качества детской адаптированной смеси 4, 30

Скрипченко Е.Ю., Иванова Г.П., Скрипченко Н.В., Карев В.Е., Егорова Е.С., Железникова Г.Ф., Суровцева А.В., Мурина Е.А. Инфекционные васкулиты в патогенезе демиелинизирующих заболеваний ЦНС у детей 3, 76

Спиваковская А.Ю., Спиваковский Ю.М., Черников Ю.В. Анализ клинко-иммунологических показателей у детей с суставной патологией 6, 55

Степанов А.А., Бадалян А.Р., Мельникова А.О. Бронхоэктатическая болезнь у детей 5, 29

Сухарева Г.Э. Использование компьютерной и магнитно-резонансной томографии в диагностике пороков развития аорты у детей крымского региона 4, 108

Тамразова О.Б., Чеботарева Т.А., Стадникова А.С., Таганов А.В. Клинические проявления инфекции простого герпеса у детей, страдающих атопическим дерматитом. 6, 15

Туманова У.Н., Шувалова М.П., Щеголев А.И. Анализ статистических показателей врожденных аномалий как причины ранней неонатальной смерти в Российской Федерации 6, 60

Турдиева Ш.Т. Влияние энтеральной оксигенотерапии на хеликобактериоз при реабилитации детей с хронической гастродуоденальной патологией 4, 69

Тяжева А.А., Печкуров Д.В., Кольцова Н.С. Пребиотики в питании детей раннего возраста 5, 113

Фефелова В.В., Лисихина Н.В., Манчук В.Т., Овчаренко Е.С., Колоскова Т.П., Ковалевская О.И. Значимость выявленных изменений содержания сфингомиелина в лимфоцитах пуповинной крови для деятельности центральной нервной системы у недоношенных детей 5, 61

Фурман Е.Г., Грымова Н.Н., Санакоева Л.П., Крылова О.А., Мазунина Е.С. Оценка риска развития бронхиальной астмы у детей раннего возраста с помощью опросника «Asthma Prediction Tool» 1, 34

Хакимова Р.Ф., Лунцов А.В., Скороходкина О.В. Характеристика клинических синдромов у пациентов с первичными дефектами антителообразования 6, 46

Халиуллина С.В., Анохин В.А., Демиденко К.Ю., Нягашкина Е.В., Халиуллина К.Р., Покровская Е.М., Ха-

ертынов Х.С. Этимологические особенности современных острых респираторных вирусных инфекций у детей раннего возраста, госпитализированных в отделение интенсивной терапии 4, 101

Харитонова Л.А., Ибрафилова О.Е. Опыт применения циклоферона в комплексной терапии рекуррентных инфекций респираторного тракта у детей 3, 98

Харитонова Л.А., Папышева О.В., Катайш Г.А., Юдина Т.М., Богомаз Д.С. Состояние здоровья детей, рожденных от матерей с сахарным диабетом 3, 26

Харитонова Л.А., Соболева Н.Г. Роль инфекционного фактора при ювенильном ревматоидном артрите у детей 3, 59

Харченко Г.А., Кимирилова О.Г. Возрастные особенности кишечного амебиаза. 4, 73

Холоднова Н.В., Мазанкова Л.Н., Турина И.Е., Вольтер А.А., Макарова Л.М., Цилинская О.В. Подкожный адипонекроз у новорожденного ребенка 5, 92

Шабалдин А.В., Цепкина А.В., Шмулевич С.А., Табакаев М.Ю., Шабалдина Е.В. Влияние социальных, медицинских и экологических факторов на формирование sporadических врожденных пороков сердца 1, 14

Шахбазова Н.А. Перинатальные исходы на фоне различных методов профилактики гипертензивных расстройств при беременности 3, 45

Шашель В.А. Эпидемиология заболеваний органов пищеварения у детей и подростков Краснодарского края 3, 70

Шилова Н.А., Харламова Н.В., Фисюк Ю.А., Чаша Т.В., Чуракова Е.В., Межинский С.С. Частота и исходы ретинопатии у глубококондоношенных новорожденных в условиях оказания специализированной медицинской помощи 5, 51

Ширина Т.В., Ершова И.Б., Гончарова Т.А., Яковенко Ю.О. Выбор вскармливания детей первого года жизни, проживающих в условиях военных действий 2, 58

Юрьева Э.А., Воздвиженская Е.С., Новикова Н.Н., Кушнарева М.В., Морозов С.Л. Ренальные и экстраренальные факторы риска мочекаменной болезни у детей 2, 42

Яблонская М.И., Николаева Е.А., Семячкина А.Н., Комарова О.Н., Бабаян М.Л., Харабадзе М.Н., Давыдова Ю.И., А.Р. Забродина Гликогеноз типа IXa — диагностика, особенности клинических проявлений и лечения 2, 64

Ягунова К.В., Гайнетдинова Д.Д. Речевые нарушения у детей раннего и дошкольного возраста 6, 23

Якимова Л.В., Харитонова Л.А. Особенности консервативного лечения детей с желчнокаменной болезнью после холецистэктомии 5, 66

Якушина С.А., Кистенева Л.Б. Влияние персистенции вируса Эпштейна—Барр на развитие иммуноопосредованных соматических заболеваний 1, 22

ИСТОРИЯ ПЕДИАТРИИ

Захарова И.Н., Власова Н.Л., Заплатников А.Л., Власова М.В., Михеева О.В. Кафедра педиатрии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования и Московский НИИ педиатрии и детской хирургии — полвека вместе 1, 128

Запруднов А.М., Григорьев К.И., Харитонова Л.А. Роль научных школ в современной педиатрии 5, 118

Моргошия Т.Ш., Сыроеждин Н.А. Вклад профессора Турнера Г.И. в детскую ортопедию и клиническую хирургию (к 160-летию со дня рождения) 2, 85

Моргошия Т.Ш. Научный вклад профессора Филатова Н.Ф. (1847—1902) 4, 125

Моргошия Т.Ш., Сыроеждин Н.А. Жизненный путь профессора Макса Вильмса (1867 — 1918) 6, 121

ИНФОРМАЦИЯ

Мазанкова Л.Н., Чебуркин А.А. Итоги конференции «Инфекционные аспекты соматической патологии у детей» (Москва, 30 мая 2017 г.) 1, 133

К XV Российскому конгрессу «Педиатрия и детская хирургия в Приволжском федеральном округе» 5, 130

Тезисы XVII Российского конгресса «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» с международным участием 4, 137

ЮБИЛЕЙ

А.А. Вялкова (к 70-летию со дня рождения) 2, 5

Г.М. Летифов (к 70-летию со дня рождения) 2, 6

Е.В. Неудахин (к 80-летию со дня рождения) 4, 5

Н.Д. Савенкова (к 70-летию со дня рождения) 6, 6

А.Н. Семячкина (к 80-летию со дня рождения) 6, 5

М.А. Школьниковой (к юбилею) 3, 5

Тридцать лет кафедре педиатрии с инфекционными болезнями у детей Факультета дополнительного профессионального образования РНИМУ им. Н.И. Пирогова 3, 6

НЕКРОЛОГ

Памяти профессора Н.А. Мухина 1, 139

Памяти С.И. Воздвиженского 5, 124

Памяти Н.Н. Розиновой 2, 90

Памяти М.Р. Рокицкого 6, 124

Памяти учителя Г.В. Хорунжего 2, 91

R.O.C.S.®

REMINERALIZING ORAL CARE SYSTEMS

SMART ORAL CARE™



УНИКАЛЬНЫЙ* РЕМИНЕРАЛИЗУЮЩИЙ ГЕЛЬ R.O.C.S.® Medical Minerals

Для взрослых и детей 0+

Потрясающие результаты за короткие сроки
в области профилактики и эстетики

Является источником **кальция, фосфора и магния с высоким уровнем биодоступности**. Комплекс полисахаридов обеспечивает продолжительную экспозицию геля на поверхности зубов и постепенное проникновение активных компонентов в ткани зуба.



***Пример успешного эстетического лечения флюороза зубов методом реминерализующей терапии с использованием R.O.C.S.® Medical Minerals. Случай описан доктором С.В. Введенской (Стом. клиника "Дент-Арт", Москва).

- Высокоэффективен при лечении белых пятен.
- Осветляет зубы и придает им блеск, в том числе и без использования отбеливающих методик.
- Достоверно уменьшает риск возникновения кариеса**
- Повышает минеральную насыщенность и уровень кислотоустойчивости эмали зубов**
- Снижает чувствительность зубов**
- Восстанавливает прозрачность эмали при легких формах флюороза***
- Поддерживает и улучшает результат клинического отбеливания зубов

*Патент №RU 2311168. **Подтверждено исследованиями.

ООО «Диарс Центр» ОГРН 1067746306495, юр. адрес: 142800, Россия, Московская область, Ступинский район, Автодорога Ступино-Малино 5-й км, вл. 1, стр. 1

www.rocs.ru



Personal-Care.ru
ОФИЦИАЛЬНЫЙ ИНТЕРНЕТ-МАГАЗИН



Товар сертифицирован. На правах рекламы.

♦ Умная гигиена полости рта

Пульмикорт®



Суспензия

(БУДЕСОНИД)

микронизированный будесонид

ВОЗЬМИ АСТМУ ПОД СВОЙ КОНТРОЛЬ!



Универсальный иГКС для базисной терапии астмы у детей, лечения обострений астмы и ложного крупа¹

● **Единственный оригинальный
иГКС, разрешенный детям
с 6 месяцев¹**

● **Изученная безопасность
и многолетний опыт
использования в педиатрии^{2,3}**

ПУЛЬМИКОРТ® (будесонид). КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ. Регистрационный номер: П N013826/01. Торговое название: Пульмикорт®. Международное непатентованное название: будесонид. Лекарственная форма: суспензия для ингаляций дозированной. Показания к применению: бронхиальная астма, требующая поддерживающей терапии глюкокортикостероидами; хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), стенозирующий ларинготрахеит (ложный круп). Противопоказания: повышенная чувствительность к будесониду; детский возраст до 6 месяцев. С осторожностью (требуются более тщательное наблюдение за больными): туберкулез легких (активная и неактивная форма), гриппозные, вирусные, бактериальные инфекции органов дыхания, цирроз печени, беременность, период грудного вскармливания. Способ применения и дозы*. Доза препарата подбирается индивидуально. В том случае, если рекомендуемая доза не превышает 1 мг/сутки, всю дозу препарата можно принять за один раз (единовременно). В случае приема более высокой дозы рекомендуется ее разделить на два приема. Рекомендуемая начальная доза: дети от 6 месяцев и старше: 0,25 - 0,5 мг в сутки. При необходимости доза может быть увеличена до 1 мг/сутки. Взрослые/пожилые пациенты: 1 - 2 мг в сутки. Доза при поддерживающем лечении: Дети от 6 месяцев и старше: 0,25 - 2 мг в сутки. Взрослые: 0,5 - 4 мг в сутки. В случае тяжелых обострений доза может быть увеличена. Для всех пациентов желательно определить минимальную эффективную поддерживающую дозу. В случае необходимости достижения дополнительного терапевтического эффекта можно рекомендовать увеличение суточной дозы (до 1 мг/сутки) Пульмикорта вместо комбинации препарата с пероральными глюкокортикостероидами, благодаря более низкому риску развития системных эффектов. Пациенты, получающие пероральные глюкокортикостероиды. Отмену пероральных глюкокортикостероидов необходимо начинать на фоне стабильного состояния здоровья пациента. В течение 10 дней необходимо принимать высокую дозу Пульмикорта на фоне приема пероральных глюкокортикостероидов в привычной дозе. В дальнейшем в течение месяца следует постепенно снижать дозу пероральных глюкокортикостероидов (например, по 2,5 мг преднизолона или его аналога) до минимальной эффективной дозы. Во многих случаях удается полностью отказаться от приема пероральных глюкокортикостероидов. Стенозирующий ларинготрахеит (ложный круп): Дети от 6 месяцев и старше: 2 мг в сутки. Дозу препарата можно принять за один раз (единовременно) или разделить ее на два приема по 1 мг с интервалом в 30 мин. Побочное действие. Частота возникновения нежелательных эффектов представлена следующим образом: Часто (> 1/100, < 1/10); Нечасто (> 1/1000, < 1/100); Редко (> 1/10000, < 1/1000); Очень редко (< 1/10000), включая отдельные сообщения. До 10 % пациентов, принимающих препарат, могут испытывать следующие побочные эффекты: часто - кандидоз ротоглотки, умеренное раздражение слизистой оболочки горла, кашель, охриплость голоса, сухость во рту; редко - ангионевротический отек, появление синяков на коже, бронхоспазм, нервозность, возбудимость, депрессия, нарушения поведения, реакции гиперчувствительности немедленного и замедленного типа, включая сыпь, контактный дерматит, крапивницу, ангионевротический отек, бронхоспазм и анафилактическую реакцию, тошнота; очень редко - уменьшение минеральной плотности костной ткани (системное действие), катаракта, глаукома (системное действие). Принимая во внимание риск развития кандидоза ротоглотки, пациент должен тщательно полоскать рот водой после каждой ингаляции препарата. В редких случаях могут возникать симптомы, вызванные системным действием глюкокортикостероидов, включая гипопитуитаризм надпочечников и замедление роста у детей. Выраженность этих симптомов, вероятно, зависит от дозы препарата, продолжительности терапии, сопутствующей или предыдущей терапии глюкокортикостероидами, а также индивидуальной чувствительности. Отмечались случаи раздражения кожи лица при использовании небулайзера с маской. Для предупреждения раздражения после использования маски лицо следует вымыть водой. Дата утверждения - 20.04.2018. * - всю информацию по способу применения и дозам смотрите в полном варианте инструкции. иГКС - ингаляционные глюкокортикостероиды. 1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Пульмикорт® (суспензия для ингаляций дозированная, 0,25 мг/мл, 0,5 мг/мл) с учетом изменений №1,2,3,4. Регистрационное удостоверение П N013826/01 от 14.09.2007, дата переоформления 15.01.2018. 2. Ljwroth BJ Arch Intern Med. 1998;158:941-955. 3. Christansson O, Thoren A, Lindberg B. Drug Saf. 2008;31(11):865-88. Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Перед назначением препарата ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению. Для получения дополнительной информации обращайтесь в ООО "АстраЗенка Фармасьютикалз": Россия, 125284, Москва, ул. Беговая, д.3, стр. 1. Тел. +7 (495) 799-56-99, факс +7 (495) 799-56-98, www.astrazeneca.ru

PUL_RU-3995 23/04/2018

AstraZeneca