ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ ПЕДИАТРИИ

Союз педиатров России

Научно-практический журнал Союза педиатров России

Издается с 2002 г.
Выходит один раз в два месяца
ISSN 1682-5527 (print); ISSN 1682-5535 (Online)

Учредитель
Союз педиатров России

Главный редактор
Баранов А.А., д.м.н., проф., академик РАН
Заместители главного редактора
Алексеева Е.И., д.м.н., проф., член-корр. РАН;
Ван Ден Анкер Д., д.м.н., проф.;
Эрих Й., проф.
Научный редактор
Литвицкий П.Ф., д.м.н., член.-корр. РАН;
Сайгитов Р.Т., д.м.н.
Ответственный секретарь
Островская А.С.
Секретариат редакции
Антонова Е.В., д.м.н.;
Дизайн
Архутик А.Б.
Выпускающий редактор
Пугачева У.Г.
Отдел рекламы
Болигузова А.Н., rek@nczd.ru
Сенюхина А.Б., rek1@nczd.ru
Телефон (499) 132-30-43

Адрес редакции
119991, Москва,
Ломоносовский проспект, д. 2/62
Телефон (499) 132-72-04
Факс (499) 132-30-43
e-mail: vsp@nczd.ru
www.spr-journal.ru

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

Редколлегия

Акоев Ю.С. (Москва), д.м.н., проф.
Александров А.Е. (Москва), д.м.н., проф.
Альбицкий В.Ю. (Москва), д.м.н., проф.
Баканов М.И. (Москва), д.м.н., проф.
Балаболкин И.И. (Москва), д.м.н., проф., член.-корр. РАН
Баранов К.Н. (Москва), д.м.н., проф.
Богомильский М.Р. (Москва), д.м.н., проф., член.-корр. РАН
Боровик Т.Э. (Москва), д.м.н., проф.
Ботвиньева В.В. (Москва), д.м.н., проф.
Ваганов Н.Н. (Москва), д.м.н., проф.
Волгина С.Я. (Казань) д.м.н., проф.
Гаспарян А.Ю. (Бирмингем, Великобритания), д.м.н., проф.
Горелов А.В. (Москва), д.м.н., проф.
Горелова Ж.Ю. (Москва), д.м.н., проф.
Дворяковский И.В. (Москва), д.м.н., проф.
Дулькин Л.А. (Челябинск), д.м.н., проф.
Зельман В.Л. (Лос-Анджелес, США), проф.
Зоркин С.Н. (Москва), д.м.н., проф.
Иванова В.В. (Санкт-Петербург), д.м.н., проф., член.-корр. РАН
Катаргина Л.А. (Москва), д.м.н., проф.
Катосова Л.К. (Москва), д.м.н., проф.
Конова С.Р. (Москва), д.м.н.
Константопоулос А. (Афины, Греция), проф.
Конь И.Я. (Москва), д.м.н., проф.
Короткий Н.Г. (Москва), д.м.н., проф.
Корсунский А.А. (Москва), д.м.н., проф.
Краснов М.В. (Чебоксары), д.м.н., проф.
Кучма В.Р. (Москва), д.м.н., проф., член.-корр. РАН
Лильин Е.Т. (Москва), д.м.н., проф.
Лыскина Г.А. (Москва), д.м.н., проф.
Макинтош Д. (Лондон, Великобритания), проф.
Маслова О.И. (Москва), д.мн., проф.
Мойя М. (Аликанте, Испания), проф.
Муталов А.Г. (Уфа), д.мн., проф.
Найговзина Н.Б. (Москва), д.мн., проф.
Намазова-Баранова Л.С. (Москва), д.м.н., проф., академик РАН
Нисевич Л.Л. (Москва), д.м.н., проф.
Новик Г.А. (Санкт-Петербург), д.м.н., проф.
Новиков П.В. (Москва), д.мн., проф.
Орел В.И. (Санкт-Петербург), д.мн., проф.
Петеркова В.А. (Москва), д.мн., проф. академик РАН
Петоэлло-Мантовани М. (Фоджиа, Италия), проф.
Печкуров Д.В. (Самара), д.м.н., проф.
Полунина Н.В. (Москва), д.м.н., проф., член.-корр. РАН
Потапов А.С. (Москва), д.м.н., проф.
Рахманина Н. (Вашингтон, США), проф.
Римарчук Г.В. (Москва), д.м.н., проф.
Рошаль Л.М. (Москва), д.м.н., проф.
Румянцев А.Г. (Москва), д.м.н., проф.
Самсыгина Г.А. (Москва), д.м.н., проф.
Семикина Е.Л. (Москва), д.м.н.
Симаходский А.С. (Санкт-Петербург), д.м.н., проф.
Смирнов И.Е. (Москва), д.м.н., проф.
Сухарев А.Г. (Москва), д.мн., проф. академик РАН
Сухарева Л.М. (Москва), д.мн., проф.
Талалаев А.Г. (Москва), д.мн., проф.
Таточенко В.К. (Москва), д.м.н., проф.
Уварова Е.В. (Москва), д.м.н., проф.
Учайкин В.Ф. (Москва), д.м.н., проф., академик РАН
Чистяков Д.А. (Москва), д.б.н., проф.
Чумакова О.В. (Москва), д.м.н., проф.
Шестакова М.В. (Москва), д.м.н., проф.
Школьникова М.А. (Москва), д.м.н., проф.
Эйгеннманн Ф. (Цюрих, Швейцария), проф.
Эрдес С.И. (Москва), д.м.н., проф.
Яковлева Т.В. (Москва), д.мн., проф.
Янг Я. (Пекин, Китай), проф.
Яцык Г.В. (Москва), д.м.н., проф.
Яцык С.П. (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАН

Издатель
Издательство «ПедиатрЪ»
119991, г. Москва,
Ломоносовский проспект, 2/62
Тел./факс: (499) 132-30-43

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

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Воспроизведение или использование другим способом любой части издания без согласия редакции является незаконным и влечет ответственность, установленную действующим законодательством РФ.

Отпечатано ООО «Деловая полиграфия», 121352, Москва, ул. Давыдковская, 12-1-11. Тел. +7 (499) 110-17-34.

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

ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ ПЕДИАТРИИ / 2017 / ТОМ 16 / № 3

СОДЕРЖАНИЕ

РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ

Р.Т. Сайгитов, А.С. Островская

194 **КРАТКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ОПИСАНИЮ РЕЗУЛЬТАТОВ ДИАГНОСТИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ**

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Л.С. Намазова-Баранова, Е.А. Вишнёва, Л.Р. Селимзянова, С.Г. Макарова, А.А. Алексеева

196 **ВВЕДЕНИЕ ПРИКОРМА И ПИЩЕВАЯ АЛЛЕРГИЯ: НОВЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И СОВРЕМЕННЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

С.Г. Макарова, Л.С. Намазова-Баранова, Е.А. Вишнёва, О.А. Ерешко, И.Г. Гордеева

202 **ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНАЯ ПИЩЕВАЯ АЛЛЕРГИЯ У ДЕТЕЙ**

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

С.И. Малявская, А.В. Лебедев, Г.Н. Кострова

213 **КОМПОНЕНТЫ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С РАЗЛИЧНЫМ УРОВНЕМ ВИТАМИНА D: РЕЗУЛЬТАТЫ ОДНОМОМЕНТНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ**

М.М. Костик, Е.А. Исупова, Е.А. Шилова, И.С. Аврусин, Ю.Ю. Корин, И.А. Чикова, М.Ф. Дубко, В.В. Масалова, Л.С. Снегирёва, Т.Л. Корнишина, Е.В. Гайдар, О.В. Калашникова, Т.Ф. Панова, О.Л. Копчак, В.Г. Часнык

220 **ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ЮВЕНИЛЬНОГО АРТРИТА С СИСТЕМНЫМ ДЕБЮТОМ И РЕВМАТИЧЕСКИХ «МАСОК» ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ: РЕЗУЛЬТАТЫ РЕТРОСПЕКТИВНОГО КОГОРТНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ**

Т.Э. Боровик, Н.Н. Семёнова, О.Л. Лукоянова, Н.Г. Звонкова, Т.В. Бушуева, Т.Н. Степанова, В.А. Скворцова, О.С. Мельничук, Е.А. Копыльцова, Е.Л. Семикина, И.Н. Захарова, И.И. Рюмина, М.В. Нароган, Е.В. Грошева, Р.А. Ханферьян, Е.А. Савченко, Т.В. Белоусова, Т.Н. Ёлкина, Е.А. Суровкина, Ю.А. Татаренко

226 **ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АДАПТИРОВАННОЙ СМЕСИ НА ОСНОВЕ КОЗЬЕГО МОЛОКА В ПИТАНИИ ЗДОРОВЫХ ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ПОЛУГОДИЯ ЖИЗНИ: РЕЗУЛЬТАТЫ МНОГОЦЕНТРОВОГО ПРОСПЕКТИВНОГО СРАВНИТЕЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ**

А.В. Якунин, Ю.А. Синявский, Ы.С. Ибраимов

235 **ОЦЕНКА ПИЩЕВОЙ ЦЕННОСТИ КОБЫЛЬЕГО МОЛОКА И КИСЛОМОЛОЧНЫХ ПРОДУКТОВ НА ЕГО ОСНОВЕ И ВОЗМОЖНОСТИ ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В ДЕТСКОМ ПИТАНИИ**

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Г.А. Харченко, О.Г. Кимирилова

241 **ГЕМОФИЛЬНАЯ ИНФЕКЦИЯ У ДЕТЕЙ ПРИ СПОРАДИЧЕСКОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ: КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ С РАЗНЫМ (БЛАГОПРИЯТНЫМ ИЛИ ЛЕТАЛЬНЫМ) ИСХОДОМ**

МНЕНИЕ ПО ПРОБЛЕМЕ

В.В. Власюк

246 **КЛАССИФИКАЦИЯ ВНУТРИЖЕЛУДОЧКОВЫХ КРОВОИЗЛИЯНИЙ У НОВОРОЖДЕННЫХ В МЕЖДУНАРОДНОЙ СТАТИСТИЧЕСКОЙ КЛАССИФИКАЦИИ БОЛЕЗНЕЙ**

М.О. Ревнова, Д.Я. Волков, Л.В. Сахно, И.В. Колтунцева, С.В. Баирова, Т.В. Мишкина, В.И. Булычева, Т.В. Полищук, А.Я. Волков, И.М. Гайдук

249 **К ВОПРОСУ УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ СИСТЕМЫ МАССОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ОСМОТРОВ ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ**

В.К. Таточенко

254 **О СТАТЬЕ М.О. РЕВНОВОЙ И СОАВТ. «К ВОПРОСУ УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ СИСТЕМЫ МАССОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ОСМОТРОВ ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ»**

ПЕРВЫЙ ВЫБОР

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

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

ФрутоНяня

ГИПОАЛЛЕРГЕННО
клинически доказано

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

* Гипоаллергенность клинически доказана в НЦЗД РАМН в 2011–2013 гг., в исследовании принимали участие 13 продуктов прикорма «ФрутоНяня»: сок из яблок осветленный, сок из груш осветленный, сок из яблок и груш с мякотью, пюре из яблок, пюре из груш, пюре из чернослива, пюре из брокколи, пюре из цветной капусты, пюре из тыквы, пюре из кролика, пюре из индейки, каша рисовая безмолочная, каша гречневая безмолочная. Первый выбор продуктов для первого знакомства с соответствующей категорией продукции «ФрутоНяня».

Реклама.

CURRENT PEDIATRICS (MOSCOW)

Союз педиатров России

The Union of Pediatricians of Russia Scientific Practical Journal

Published since 2002
Issued once in two months
ISSN 1682-5527 (print); ISSN 1682-5535 (Online)

Founder
The Union of Pediatricians of Russia

Editor-in-chief
Baranov A.A., MD, PhD, professor, academician of RAS
Deputy editors-in-chief
Alexeeva E.I., MD, PhD, professor, RAS cor. member;
Erikh Y., prof.;
Van Den Anker D., PhD, prof.
Research editor
Litvitsky P.F., MD, PhD, RAS corresponding member;
Saygitov R.T., MD, PhD
Editorial secretary
Ostrovskaya A.S.
Secretaries-general
Antonova Ye.V., MD, PhD;
Art director
Arkhutik A.B.
Publishing editor
Pugacheva U.G.
Advertising department
Boliguzova A.N., rek@nczd.ru
Senyuhina A.B., rek1@nczd.ru
Phone: (499) 132-30-43

Correspondence address
№ 2/62, Lomonosov avenue,
Moscow, 119991
Phone: (499) 132-72-04
Fax: (499) 132-30-43
e-mail: vsp@nczd.ru
www.spr-journal.ru

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

Editorial board

Akoev Yu.S. (Moscow), PhD, prof.
Albitsky V.Yu. (Moscow), MD, professor
Aleksandrov A.E. (Moscow), PhD, prof.
Bakanov M.I. (Moscow), PhD, prof.
Balabolkin I.I. (Moscow), PhD, prof., RAS cor. member
Bogomil'skiy M.R. (Moscow), PhD, prof., RAS cor. member
Baranov K.N. (Moscow), PhD, prof.
Borovik T.E. (Moscow), PhD, prof.
Botvin'eva V.V. (Moscow), PhD, prof.
Chistyakov D.A. (Moscow), PhD, prof.
Chumakova O.V. (Moscow), PhD, prof.
Dvoryakovskiy I.V. (Moscow), PhD, prof.
Dul'kin L.A. (Chelyabinsk), PhD, prof.
Erdes S.I. (Moscow), PhD, prof.
Eygennmann F. (Zurich, Switzerland), prof.
Gasparyan A.Yu. (Birmingham, UK), MD, PhD, Associate Prof. of Medicine
Gorelov A.V. (Moscow), PhD, prof.
Gorelova Zh.Yu. (Moscow), PhD, prof.
Ivanova V.V. (Saint-Petersburg), PhD, prof., RAS cor. member
Katargina L.A. (Moscow), PhD, prof.
Katosova L.K. (Moscow), PhD, prof.
Konova S.R. (Moscow), PhD, prof.
Konstantopoulos A. (Athens, Greece), prof.
Kon' I.Ya. (Moscow), PhD, prof.
Korotkiy N.G. (Moscow), PhD, prof.
Korsunskiy A.A. (Moscow), PhD, prof.
Krasnov M.V. (Cheboksary), PhD, prof.
Kuchma V.R. (Moscow), PhD, prof., RAS cor. member
Lil'in E.T. (Moscow), PhD, prof.
Lyskina G.A. (Moscow), PhD, prof.
Maslova O.I. (Moscow), PhD, prof.
McIntosh D. (London, United Kingdom), prof.
Moya M. (Alicante, Spain), prof.
Mutalov A.G. (Ufa), PhD, prof.
Naygovzina N.B. (Moscow), PhD, prof.
Namazova-Baranova L.S. (Moscow), PhD, prof., academician of RAS
Nisevich L.L. (Moscow), PhD, prof.
Novik G.A. (Saint-Petersburg), PhD, prof.
Novikov P.V. (Moscow), PhD, prof.
Orel V.I. (Saint-Petersburg), PhD, prof.
Peterkova V.A. (Moscow), PhD, prof., academician of RAS
Petoello-Mantovani M. (Foggia, Italy), prof.
Pechkurov D.V. (Samara), PhD, prof.
Polunina N.V. (Moscow), PhD, prof., RAS cor. member
Potapov A.S. (Moscow), PhD, prof.
Rakhmanina N. (Vashington, USA), prof.
Rimarchuk G.V. (Moscow), PhD, prof.
Roshal' L.M. (Moscow), PhD, prof.
Rumyantsev A.G. (Moscow), PhD, prof.
Samsygina G.A. (Moscow), PhD, prof.
Semikina E.L. (Moscow), PhD, prof.
Shestakova M.V. (Moscow), PhD, prof.
Simakhodskiy A.S. (Saint-Petersburg), PhD, prof.
Smirnov I.E. (Moscow), PhD, prof.
Sukharev A.G. (Moscow), PhD, prof., academician of RAS
Sukhareva L.M. (Moscow), PhD, prof.
Talalaev A.G. (Moscow), PhD, prof.
Tatochenko V.K. (Moscow), PhD, prof.
Uchaykin V.F. (Moscow), PhD, prof., academician of RAS
Uvarova E.V. (Moscow), PhD, prof.
Shkol'nikova M.A. (Moscow), PhD, prof.
Vaganov N.N. (Moscow), PhD, prof.
Volgina S.Ya. (Kazan'), PhD, prof.
Yakovleva T.V. (Moscow), PhD, prof.
Yang Ya. (Beijing, China), prof.
Yatsyk G.V. (Moscow), PhD, prof.
Yatsyk S.P. (Moscow), PhD, prof., RAS cor. member
Zel'man V.L. (Los Angeles, USA), prof.
Zorkin S.N. (Moscow), PhD, prof.

Publisher
«Paediatrician» Publishers LLG
2/62, Lomonosov avenue,
Moscow, 119991
tel./fax: (499) 132-30-43

Mass media registration certificate dated July 25, 2003.
Series ПИ № 77-159878 Federal service for surveillance over non-violation of the legislation in the sphere of mass communications and protection of cultural heritage.
Editorial office takes no responsibility for the contents of advertising material.

No part of this issue may be reproduced without permission from the publisher.

While reprinting publications one must make reference to the journal «**Current pediatrics**»
Printed by «Business printing» Ltd,
12-1-11, Davydkovskaya street, Moscow, 121352.
Tel. +7 (499) 110-17-34.
Edition 7000 copies
Subscription indices are in the catalogue «Rospechat»
For natural persons 82574
For juridical persons 82575

CURRENT PEDIATRICS (MOSCOW) / 2017 / V. 16 / № 3

CONTENT

EDITORIAL

Ruslan T. Saygitov, Anastasiya S. Ostrovskaya

194 **BRIEF GUIDELINES FOR DESCRIPTION OF THE DIAGNOSTIC STUDY RESULTS**

CLINICAL RECOMMENDATIONS

Leyla S. Namazova-Baranova, Elena A. Vishneva, Liliia R. Selimzianova, Svetlana G. Makarova, Anna A. Alekseeva

196 **INTRODUCTION OF COMPLEMENTARY FOODS AND FOOD ALLERGIES: NEW STUDIES AND MODERN CLINICAL GUIDELINES**

LITERATURE REVIEW

Svetlana G. Makarova, Leyla S. Namazova-Baranova, Elena A. Vishneva, Oksana A. Ereshko, Irina G. Gordeeva

202 **GASTROINTESTINAL FOOD ALLERGY IN CHILDREN**

ORIGINAL ARTICLES

Svetlana I. Malyavskaya, Andrej V. Lebedev, Galina N. Kostrova

213 **COMPONENTS OF THE METABOLIC SYNDROME IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH DIFFERENT LEVELS OF VITAMIN D: A CROSS-SECTIONAL STUDY**

Mikhail M. Kostik, Eugenia A. Isupova, Ekaterina A. Shilova, Ilya S. Avrusin, Yuri Y. Korin, Irina A. Chikova, Margarita F. Dubko, Vera V. Masalova, Ludmila S. Snegireva, Tatyana L. Kornishina, Ekaterina V. Gaidar, Olga V. Kalashnikova, Tatyana F. Panova, Olga L. Kopchak, Vyacheslav G. Chasnyk

220 **DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF SYSTEMIC-ONSET JUVENILE ARTHRITIS AND RHEUMATIC MASKS OF ONCOHEMATOLOGICAL DISEASES: A RETROSPECTIVE COHORT STUDY**

Tatyana E. Borovik, Natalya N. Semyonova, Olga L. Lukoyanova, Natalya G. Zvonkova, Tatyana V. Bushueva, Tatyana N. Stepanova, Vera A. Skvortsova, Oleg S. Melnichuk, Elena A. Kopyltsova, Elena L. Semikina, Irina N. Zakharova, Irina I. Rjumina, Marina V. Narogan, Elena V. Grosheva, Roman A. Chanpherjan, Elena A. Savchenko, Tamara V. Belousova, Tamara N. Elkina, Ekaterina A. Surovkina, Yulia A. Tatarenko

226 **EFFICIENCY OF USING THE ADAPTED GOAT'S MILK FORMULA IN THE DIET OF HEALTHY YOUNG INFANTS: A MULTICENTER PROSPECTIVE COMPARATIVE STUDY**

Alexandr V. Yakunin, Yuriy A. Sinyavskiy, Ykylas S. Ibraimov

235 **ASSESSMENT OF THE NUTRITIONAL VALUE OF MARE'S MILK AND FERMENTED MARE'S MILK PRODUCTS AND THE POSSIBILITY OF THEIR USE IN BABY FOOD**

CLINICAL OBSERVATIONS

Gennadii A. Kharchenko, Olga G. Kimirilova

241 **HAEMOPHILUS INFLUENZAE INFECTION IN CHILDREN DURING SPORADIC MORBIDITY: CLINICAL CASES WITH DIFFERENT (FAVORABLE OR FATAL) OUTCOMES**

EXPERT OPINION

Vasily V. Vlasyuk

246 **CLASSIFICATION OF INTRAVENTRICULAR HEMORRHAGE IN NEWBORNS IN THE INTERNATIONAL STATISTICAL CLASSIFICATION OF DISEASES**

Maria O. Revnova, Dmitryi Ya. Volkov, Larisa V. Sahno, Inna V. Koltunceva, Svetlana V. Bairova, Tatjana V. Mishkina, Valentina I. Bulicheva, Tatjana V. Policuk, Aleksandr Ya. Volkov, Irina M. Gaiduk

249 **IMPROVING THE SYSTEM OF MASS HEALTH EXAMINATIONS OF CHILDREN**

Vladimir K. Tatochenko

254 **ABOUT THE ARTICLE BY M.O. REVNOVA ET AL. «IMPROVING THE SYSTEM OF MASS HEALTH EXAMINATIONS OF CHILDREN»**

Ксолар
омализумаб

Когда высокие дозы ИГКС не дают достаточного контроля и симптомы аллергической астмы среднетяжелого/тяжелого течения ухудшаются...

КСОЛАР
даст Вам возможность
снизить риск обострений[1–6]
и вернуть пациентов к нормальной жизни

ПЕРЕД НАЧАЛОМ ПРИМЕНЕНИЯ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ.
КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ **КСОЛАР/XOLAIR®**
Омализумаб, лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения, 150 мг. Омализумаб является гуманизированным моноклональным антителом, полученным на основе рекомбинантной ДНК, селективно связывающимся с иммуноглобулином (IgE). **ПОКАЗАНИЯ.** Лечение персистирующей атопической бронхиальной астмы среднетяжелого и тяжелого течения, симптомы которой недостаточно контролируются применением ингаляционных глюкокортикостероидов у пациентов 6 лет и старше. Лечение хронической идиопатической крапивницы, резистентной к терапии блокаторами Н1-гистаминовых рецепторов, у пациентов 12 лет и старше. **ДОЗЫ И СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ.** Атопическая бронхиальная астма: в зависимости от исходной концентрации IgE (МЕ/мл) и массы тела пациента (кг) рекомендуемая доза препарата составляет от 75 до 600 мг 1 раз в 2 или 4 недели. Хроническая идиопатическая крапивница: рекомендуемая доза препарата Ксолар составляет 300 мг каждые 4 недели в виде подкожной инъекции. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к омализумабу или к любому другому компоненту препарата. **ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ.** Препарат не следует применять для лечения острых приступов бронхиальной астмы, острого бронхоспазма или астматического статуса. После начала лечения препаратом Ксолар не рекомендуется резко отменять системные или ингаляционные глюкокортикостероиды. Соблюдать осторожность при применении у пациентов с нарушениями функции печени и/или почек, с аутоиммунными заболеваниями или заболеваниями, связанными с накоплением иммунных комплексов, с риском развития паразитарных болезней, при развитии местных или системных аллергических реакций (включая анафилактические реакции и сывороточную болезнь), при беременности и в период грудного вскармливания. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ И ДРУГИЕ ВИДЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ.** Специальных исследований по взаимодействию препарата Ксолар с лекарственными препаратами, включая вакцины, не проводилось. Взаимодействие препарата Ксолар с лекарственными препаратами, предназначенными для лечения бронхиальной астмы или хронической идиопатической крапивницы, маловероятно. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** На фоне терапии препаратом Ксолар наблюдались следующие редкие серьезные нежелательные явления: анафилактические реакции (наличие анафилактических реакций в анамнезе может быть фактором риска), включая ангионевротический отек, и другие аллергические состояния, в том числе аллергический бронхоспазм, аллергический гранулематозный ангиит (синдром Чарга-Стросса), тяжелая идиопатическая тромбоцитопения, сывороточная болезнь. Очень часто: головная боль. Часто: гипертермия (очень часто — у детей 6-12 лет с атопической бронхиальной астмой), реакции в месте введения препарата, отек, эритема, зуд, боль в эпигастрии (у детей), назофарингит, инфекции верхних дыхательных путей, включая вирусной этиологии, инфекции мочевыводящих путей, синусит, боль в области придаточных пазух носа, артралгия, миалгия, боль в конечностях, костно-мышечная боль. Нечасто: головокружение, сонливость, парестезии, синкопальные состояния, постуральная гипотензия, «приливы», фарингит, кашель, тошнота, диарея, диспепсия, крапивница, сыпь, фотосенсибилизация, увеличение массы тела, чувство усталости, отечность рук, гриппоподобное состояние. Редко: паразитарные болезни, отек гортани, выработка антител к лекарственному препарату. При применении препарата Ксолар в клинической практике отмечались алопеция, отечность суставов. Произведено «Новартис Фарма Штейн АГ», Швейцария. Регистрационное удостоверение: ЛСР-000082 от 29.05.2007

Литература: 1. Humbert M, Beasley R, Ayres J, et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. Allergy 2005;60:309-16. 2. Ayres JG, Higgins B, Chilvers ER, et al. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with poorly controlled (moderate-to-severe) allergic asthma. Allergy 2004;59:701-8. 3. Vignola AM, Humbert M, Bousquet J, et al. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with concomitant allergic asthma and persistent allergic rhinitis (SOLAR). Allergy 2004;59:709-17. 4. Busse W, Corren J, Lanier BQ, et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. Journal of Allergy and Clinical Immunology2001;108:184-90. 5. Sol r M, Matz J, Townley R, et al. The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. Eur Respir J 2001;18:254-61. Erratum in: European Respiratory Journal 2001;18:739-40. 6. Holgate ST, Chuchalin AG, H bert J, et al. Efficacy and safety of a recombinant anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) in severe allergic asthma. Clinical & Experimental Allergy 2004;34:632-8.

787294/Xol/07.2017/6000.

Только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий. Использованные изображения не являются изображениями реальных пациентов.

NOVARTIS PHARMACEUTICALS

ООО «Новартис Фарма», 125315, г. Москва, Ленинградский пр., д. 72, корп. 3
Тел.: +7 (495) 967 1270, факс: +7 (495) 967 1268. www.novartis.ru

Сделайте шаг к защите
от пневмококковой инфекции

Превенар 13

Вакцина пневмококковая полисахаридная конъюгированная адсорбированная, тринадцативалентная

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

Краткая инструкция по применению лекарственного препарата ПРЕВЕНАР® 13
(вакцина пневмококковая полисахаридная конъюгированная адсорбированная, тринадцативалентная)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: суспензия для внутримышечного введения
Вакцина Превенар® 13 представляет собой капсулярные полисахариды 13 серотипов пневмококка: 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F, индивидуально конъюгированные с дифтерийным белком CRM_{197} и адсорбированные на алюминия фосфате.

ОПИСАНИЕ: Гомогенная суспензия белого цвета.

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ
- профилактика пневмококковых инфекций, включая инвазивные (в том числе менингит, бактериемию, сепсис, тяжелые пневмонии) и неинвазивные (внебольничные пневмонии и средние отиты) формы заболеваний, вызываемых Streptococcus pneumoniae серотипов 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F с 2-х месяцев жизни и далее без ограничения по возрасту:
- в рамках национального календаря профилактических прививок;
- у лиц групп повышенного риска развития пневмококковой инфекции.

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

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

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ
Способ введения
Вакцину вводят в разовой дозе 0,5 мл внутримышечно. Детям первых лет жизни прививки проводят в верхне-наружную поверхность средней трети бедра, лицам старше 2-х лет – в дельтовидную мышцу плеча.
Перед применением шприц с вакциной Превенар® 13 необходимо хорошо встряхнуть до получения гомогенной суспензии. Не использовать, если при осмотре содержимого шприца выявляются инородные частицы, или содержимое выглядит иначе, чем в разделе «Описание» настоящей инструкции.
Не вводить Превенар® 13 внутрисосудисто и внутримышечно в ягодичную область!
Если начата вакцинация Превенар® 13, рекомендуется завершить ее также вакциной Превенар® 13. При вынужденном увеличении интервала между инъекциями любого из приведенных выше курсов вакцинации, введение дополнительных доз Превенар® 13 не требуется.

СХЕМА ВАКЦИНАЦИИ:

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

Дети, ранее вакцинированные Превенар®
Вакцинация против пневмококковой инфекции, начатая 7-валентной вакциной Превенар®, может быть продолжена Превенар® 13 на любом этапе схемы иммунизации.
Лица в возрасте 18 лет и старше
Превенар® 13 вводится однократно. Необходимость ревакцинации Превенар® 13 не установлена. Решение об интервале между введением вакцин Превенар® 13 и ППВ23 следует принимать в соответствии с официальными методическими рекомендациями.
Особые группы пациентов
У пациентов после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток рекомендуется серия иммунизации, состоящая из 4 доз препарата Превенар® 13 по 0,5 мл. Первая серия иммунизации состоит из введения трех доз препарата: первая доза вводится с третьего по шестой месяц после трансплантации. Интервал между введениями должен составлять 1 месяц. Ревакцинирующую дозу рекомендуется вводить через 6 месяцев после введения третьей дозы. Недоношенным детям рекомендуется четырехкратная вакцинация. Первая серия иммунизации состоит из 3-х доз. Первую дозу следует вводить в возрасте 2 месяцев независимо от массы тела ребенка, последующие дозы – с интервалом 1 месяц. Введение четвертой (бустерной) дозы рекомендуется в возрасте 12-15 месяцев.
Пожилые пациенты
Иммуногенность и безопасность вакцины Превенар® 13 подтверждены для пожилых пациентов.
УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И ТРАНСПОРТИРОВАНИЯ
При температуре от 2 до 8° С. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте. Транспортировать при температуре от 2 °С – 25 °С. Не замораживать. Допускается транспортирование при температуре выше 2-8 °С не более пяти дней.
СРОК ГОДНОСТИ
3 года. Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

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

На правах рекламы

PP-PNA-RUS-0015

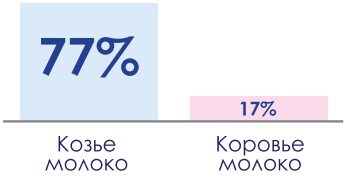
ООО «Пфайзер Инновации», Россия, 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С)
Тел.: +7 (495) 287 50 00. Факс: +7 (495) 287 53 00.

Pfizer

Почему козье молоко?

Потому что козье молоко усваивается и переваривается легче коровьего

- Казеин козьего молока содержит меньшее количество as-1 казеина, следствием чего является образование более мягкого коагулята в желудке
- Сыворотка козьего молока усваивается быстрее и лучше сыворотки коровьего молока



Пищеварительные ферменты обеспечивают усваиваемость 77% козьего молока и только 17% коровьего молока
Almaas, et al. Int.Dairy J.(2006) 961-968

kabrita™
Нежное питание на основе козьего молока
www.kabrita.ru

GRAS ASSOCIATES, LLC

Молоко и сыворотка, используемые в производстве продукции тм Kabrita® – единственные источники козьего белка, включенные в список GRAS* как рекомендованные для производства смесей на основе козьего молока для детей с рождения.
*Список Безопасных Ингредиентов, FDA США, GRN №644

Kabrita® GOLD = преимущества козьего молока + современные ингредиенты для роста, развития и защиты малыша

Kabrita® GOLD - адаптированные смеси для здоровых детей с рождения и детей с минимальными дисфункциями ЖКТ - для комфортного пищеварения

Произведено в Голландии

Каши Kabrita®
Единственные каши на адаптированной молочной смеси Kabrita® из козьего молока для щадящего злакового прикорма

Почему Kabrita®?

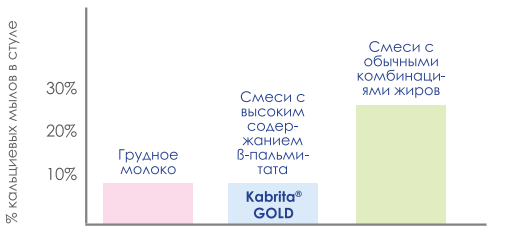
ПРЕБИОТИКИ БИФИДОБАКТЕРИИ ПРОБИОТИКИ
Эффективная комбинация пребиотиков GOS и FOS с пробиотиками Bifidobacterium BB-12®.
Bifidobacterium BB-12® с 1985 года включен в список GRAS

DHA + ARA
DHA/ω-3 +ARA/ω-6

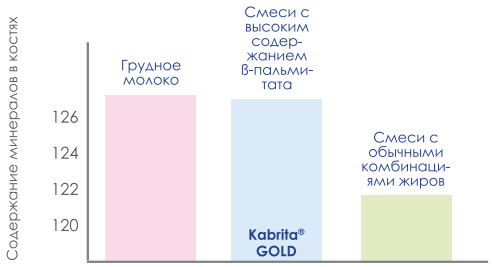
5 НУКЛЕОТИДОВ
Более высокое содержание природных нуклеотидов не требует обогащения смеси их искусственными аналогами

100% не содержит коровье молоко
100% не содежит белков коровьего молока для лучшей усвояемости и переносимости

DIGESTX® – улучшенный жировой профиль смесей благодаря уникальному жировому комплексу DigestX®. Высокий уровень β-пальмитата (42%) способствует перестальтике кишечника, лучшему энергообмену и усвоению кальция



Высокое содержание β-пальмитата снижает образование кальциевых мыл в стуле, снижая частоту и интенсивность запоров



Высокое содержание β-пальмитата позволяет достигать минерализацию костей аналогично ее уровню при грудном вскармливании

Kennedy et al., 1999; Lopez-Lopez et al., 2001

Грудное молоко - лучшее питание для младенца. Рекомендуется консультация с медицинским работником перед введением прикорма. Адаптированная молочная смесь Kabrita® 1 GOLD на основе козьего молока, от 0 до 6 месяцев, 400 г.; Последующая адаптированная молочная смесь Kabrita® 2 GOLD на основе козьего молока, с 6 месяцев, 800 г.; Сухой молочный напиток Kabrita® 3 GOLD на основе козьего молока, с 12 месяцев, 400г.; Kabrita® Гречневая каша на козьем молочке с яблоком и абрикосом, 180 г, 5 месяцев. Для медицинских сотрудников. Представительство тм Kabrita® в России. Товар зарегистрирован. Реклама.

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

В свет вышла «Энциклопедия для родителей», подготовленная Союзом педиатров России и детскими врачами Национального научно-практического центра здоровья детей.

В первой части родителей ждут ответы на вопросы:

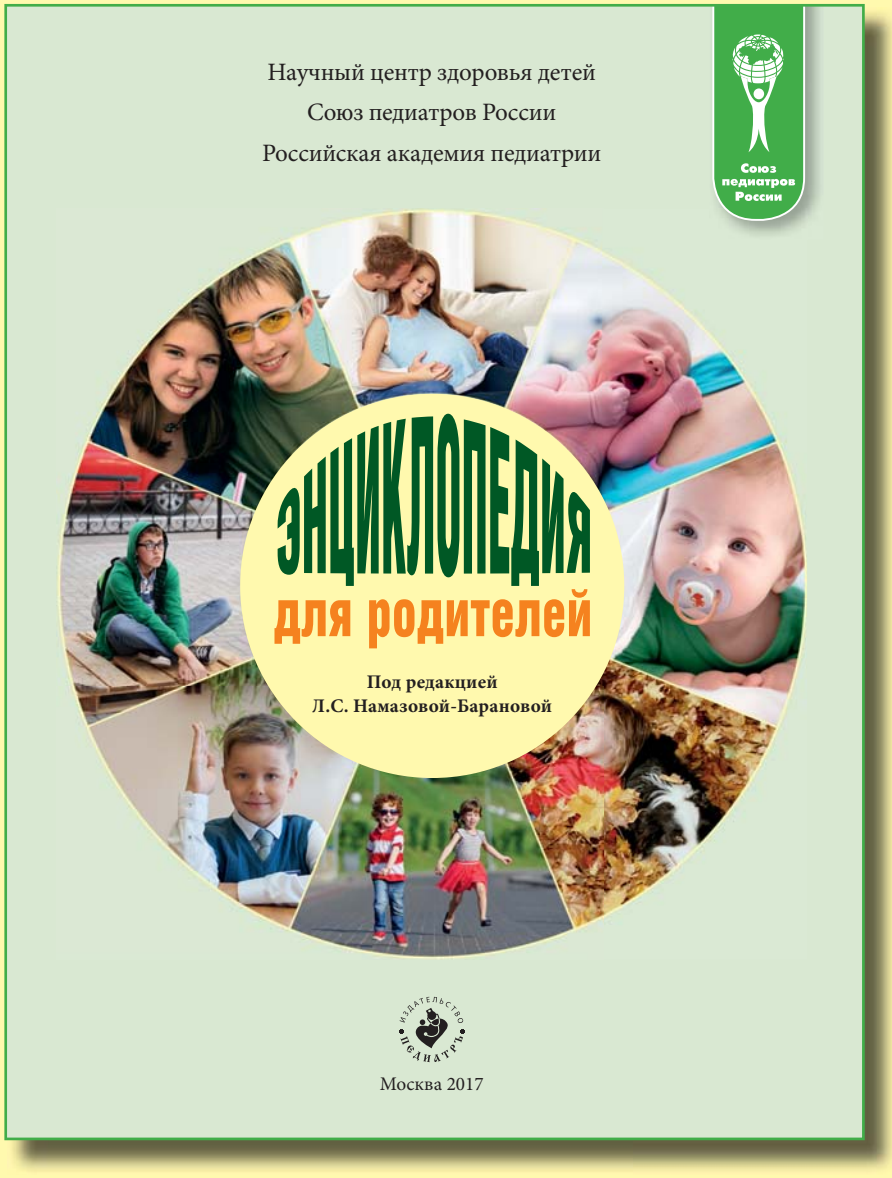
- Как правильно кормить ребенка?
- Как выбрать подгузник?
- Почему малыш плачет?
- В чем причина плохой успеваемости в школе?
- Вредные привычки, общение в социальных сетях, первая влюбленность…

Вторая часть издания посвящена проблемам здоровья.

- Что могут означать те или иные симптомы?
- Когда нужно срочно идти к врачу?

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

Заходите на сайт **http://www.spr-journal.ru/sc5/shop/entsiklopediya-dlya-roditeley/**



2017 г., твердый переплет, 740 стр.

DOI: 10.15690/vsp.v16i3.1728

Р.Т. Сайгитов[1, 2], А.С. Островская[2]

[1] НИУ «Высшая школа экономики», Москва, Российская Федерация
[2] Издательство «ПедиатрЪ», Москва, Российская Федерация

Краткие рекомендации по описанию результатов диагностического исследования

Предлагаем вниманию авторов краткие рекомендации по подготовке рукописей, содержащих описание результатов диагностических исследований. Более подробные разъяснения изложены в соответствующем шаблоне (http://vsp.spr-journal.ru/jour/about/submissions). Представление рукописи в формате указанного шаблона является обязательным условием ее рассмотрения и последующей публикации в журнале «Вопросы современной педиатрии».

(***Для цитирования:*** Сайгитов Р.Т., Островская А.С. Краткие рекомендации по описанию результатов диагностического исследования. *Вопросы современной педиатрии.* 2017; 16 (3): 194–195. doi: 10.15690/vsp.v16i3.1728)

Разделы	№	Рекомендация
НАЗВАНИЕ		
	1	Обозначьте как исследование диагностической точности либо используйте по меньшей мере одну из характеристик диагностической точности — чувствительность, специфичность, прогностическую ценность (прогностичность), площадь под ROC-кривой или отношение правдоподобия
АННОТАЦИЯ		
	2	Представьте структурированное краткое (не более 250 слов с пробелами) описание обоснования, цели, методов, результатов и выводов исследования
ОБОСНОВАНИЕ		
	3	Обоснуйте необходимость проведения исследования, используя ранее опубликованные научные и/или клинические данные. Определите значимость клинической проблемы, ее масштаб, распространенность и пр. Отметьте предполагаемое применение (диагностика, скрининг, определение стадии, мониторинг, надзор, прогноз, выбор лечения или др.) и клиническую роль (применительно к существующей практике) исследуемого диагностического метода
	4	Укажите цель и гипотезу исследования
МЕТОДЫ		
Дизайн исследования	5	Отметьте, было ли исследование проспективным (сбор данных запланирован до применения исследуемого и референсного диагностических методов) или ретроспективным (сбор данных о применении методов выполнен до того, как исследование было запланировано). Укажите иные существенные особенности дизайна исследования (репрезентативность, использование рандомизации, наличие последующих измерений и пр.)
Участники исследования	6	Представьте исчерпывающее описание критериев соответствия (критериев включения, невключения, исключения). В некоторых случаях может потребоваться раздельное описание критериев соответствия для основной и контрольной группы
	7	Укажите основания, с учетом которых были определены потенциально приемлемые участники исследования (например, симптомы, результаты ранее выполненных тестов, включение в регистр или др.)
	8	Где и когда были определены потенциально приемлемые участники исследования (учреждение или иное местонахождение, географическое положение, даты)? Для ретроспективных исследований следует указать источники получения данных (медицинская документация и пр.)
	9	Опишите принцип формирования исследуемой выборки: последовательное включение, случайная выборка, «удобная» выборка (сформированная по усмотрению исследователя, в удобном месте и/или в удобное время), другое

Ruslan T. Saygitov[1, 2], Anastasiya S. Ostrovskaya[2]

[1] National Research University «Higher School of Economics», Moscow, Russian Federation
[2] Pediatr Publishing House, Moscow, Russian Federation

Brief Guidelines for Description of the Diagnostic Study Results

We bring to the attention of the authors brief guidelines for preparation of manuscripts containing description of the results of diagnostic studies. More detailed explanations are given in the corresponding template (http://vsp.spr-journal.ru/jour/about/submissions). Presentation of the manuscript in the format of the specified template is a prerequisite for its consideration and subsequent publication in the journal «Current Pediatrics» («Voprosy sovremennoi pediatrii»).

(***For citation:*** Saygitov Ruslan T., Ostrovskaya Anastasiya S. Brief Guidelines for Description of the Diagnostic Study Results. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2017; 16 (3): 194–195. doi: 10.15690/vsp.v16i3.1728)

Разделы	№	Рекомендация
Тестируемые диагностические методы	10a	Опишите исследуемый метод с точностью, необходимой для воспроизведения его применения другими исследователями, указав все необходимые детали (состояние пациента накануне тестирования, взятие образцов, реактивы, инструменты, последовательность выполнения тестирования, участвующий персонал и уровень его подготовки)
	10b	Описание, аналогичное вышеприведенному (см. пункт 10a), необходимо использовать применительно к референсному методу (наилучшему из доступных исследователям), если таковой применялся
	11	Обоснуйте выбор референсного метода (если существуют альтернативы)
	12a	Определите и обоснуйте пороговые значения (точки разделения) для положительных результатов метода или категорий для изучаемого диагностического параметра. Следует уточнить, были ли они определены предварительно (до начала исследования, на основании результатов предшествующих исследований, клинических рекомендаций, рекомендаций производителя) или установлены исходя из данных, полученных в результате выполненного исследования
	12b	Описание, аналогичное вышеприведенному (см. пункт 12a), необходимо использовать применительно к референсному методу
	13a	Отметьте, были ли доступны клиническая информация и результаты применения референсного метода тем, кто оценивал результаты исследуемого диагностического метода
	13b	Отметьте, были ли доступны клиническая информация и результаты применения исследуемого диагностического метода тем, кто оценивал результаты референсного метода
Анализ данных	14	Опишите статистические методы оценки или сравнения измерений диагностической точности тестируемых методов
	15	Разъясните, как интерпретировали неопределенные (сомнительные, неоднозначные) результаты применения тестируемых методов (игнорировали, реклассифицировали, др.)
	16	Как обрабатывали недостающие данные результатов диагностического тестирования (игнорировали, заменяли)?
	17	Проводился ли анализ вариабельности диагностической точности тестируемых методов с оценкой различий предварительно (до начала исследования) установленных значений вариабельности с величиной, установленной в результате исследования?
	18	Укажите предполагаемый (запланированный) размер выборки и способ ее определения
РЕЗУЛЬТАТЫ		
Участники исследования	19	Опишите последовательность формирования выборки и ее изменение на протяжении исследования в виде потоковой диаграммы
	20	Укажите исходные (на момент включения в исследование) демографические и клинические характеристики участников исследования
	21a	Укажите распределение пациентов по степени тяжести (или иным ключевым характеристикам) изучаемого состояния
	21b	Укажите распределение других диагнозов (состояний) у пациентов, у которых нет изучаемого состояния (например, в группе сравнения)
	22	Определите промежуток времени и любые клинические вмешательства между применением исследуемого диагностического метода и референсного стандарта
Результаты диагностических тестов	23	Представьте кросс-табуляцию результатов исследуемого диагностического метода (или их распределение) и референсного стандарта
	24	Представьте оценки характеристик диагностической точности (чувствительность, специфичность, прогностичность, площадь под ROC-кривой и/или отношение правдоподобия) с указанием (предпочтительно) 95% доверительного интервала для таких оценок
	25	Представьте данные о любых нежелательных явлениях, зарегистрированных после применения исследуемого диагностического метода и референсного стандарта
ОБСУЖДЕНИЕ		
	26	Обсудите ограничения исследования, включая причины возможных систематических ошибок, статистической неопределенности и внешней обобщаемости результатов. В числе причин следует обсудить роль дизайна исследования, объема и характеристик выборки, вопросы воспроизводимости результатов диагностических методов, ограничений, накладываемых одновременным применением иных медицинских вмешательств, и пр.
	27	Обсудите последствия применения изученного диагностического метода для практической деятельности, включая предполагаемое использование (диагностика, скрининг, определение стадии, мониторинг, надзор, прогноз, выбор лечения или др.) и клиническую роль (применительно к существующей практике)
ПРОЧАЯ ИНФОРМАЦИЯ		
	28	Укажите регистрационный номер протокола исследования и название регистра (если имеется)
	29	Укажите доступ к полному протоколу исследования (если имеется)
	30	Укажите источники финансирования и конфликт интересов авторов
	31	Укажите идентификационные номера авторов (ORCID, Scopus Author ID или др.)

ИСТОЧНИКИ

1. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, et al. STARD 2015: an updated list of essential items for reporting diagnostic accuracy studies. *BMJ*. 2015;351:h5527. doi: 10.1136/bmj.h5527.

2. Cohen JF, Korevaar DA, Altman DG, et al. STARD 2015 guidelines for reporting diagnostic accuracy studies: explanation and elaboration. *BMJ Open*. 2016;(11):e012799. doi: 10.1136/bmjopen-2016-012799.

DOI: 10.15690/vsp.v16i3.1729

Л.С. Намазова-Баранова[1, 2], Е.А. Вишнёва[1], Л.Р. Селимзянова[1, 3], С.Г. Макарова[1], А.А. Алексеева[1]

[1] Национальный научно-практический центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация
[2] Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация
[3] Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация

Введение прикорма и пищевая аллергия: новые исследования и современные клинические рекомендации

Контактная информация:
Вишнёва Елена Александровна, кандидат медицинских наук, заместитель директора НИИ педиатрии по научной работе, заведующая отделом стандартизации и клинической фармакологии, врач аллерголог-иммунолог отделения восстановительного лечения детей с аллергическими болезнями и заболеваниями кожи НИИ педиатрии ННПЦЗД
Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, **тел.:** +7 (499) 134-03-92, **e-mail:** vishneva@nczd.ru
Статья поступила: 02.06.2017 г., **принята к печати:** 26.06.2017 г.

Статья посвящена проблемам введения прикорма и диетотерапии у детей с пищевой аллергией. Пищевая сенсибилизация, как правило, является начальным звеном проявлений аллергии, представляет собой первый шаг так называемого атопического марша, вслед за которым могут развиваться более тяжелые, в том числе респираторные, проявления. Учитывая тот факт, что аллергические заболевания в настоящее время — одна из самых распространенных патологий с тенденцией к росту, актуален правильный выбор продуктов и своевременность введения прикорма, особенно детям с отягощенной наследственностью по аллергии. Данные продукты должны быть максимально безопасны, не вызывать сенсибилизации и одновременно обеспечивать ребенка необходимыми для его возраста макро- и микронутриентами. В публикации представлен обзор самых актуальных исследований, проведенных в этом направлении, а также современный подход, основанный на доказательной медицине, представленный в разработанных и утвержденных профессиональной ассоциацией «Союз педиатров России» клинических рекомендациях по пищевой аллергии у детей.
Ключевые слова: *пищевая аллергия, IgE-опосредованные реакции, не-IgE-опосредованные реакции, сенсибилизация, пищевые аллергены, прикорм, пищевая толерантность.*

(***Для цитирования:*** Намазова-Баранова Л.С., Вишнёва Е.А., Селимзянова Л.Р., Макарова С.Г., Алексеева А.А. Введение прикорма и пищевая аллергия: новые исследования и современные клинические рекомендации. *Вопросы современной педиатрии.* 2017; 16 (3): 196–201. doi: 10.15690/vsp.v16i3.1729)

Leyla S. Namazova-Baranova[1, 2], Elena A. Vishneva[1], Liliia R. Selimzianova[1, 3], Svetlana G. Makarova[1], Anna A. Alekseeva[1]

[1] National Scientific and Practical Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation
[2] Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation
[3] I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

Introduction of Complementary Foods and Food Allergies: New Studies and Modern Clinical Guidelines

The article is devoted to the issues of introducing complementary foods as prevention of atopy and diet therapy in children with food allergy. Food sensibilization, as a rule, is the initial link of allergy manifestations. It represents the first step of the so-called atopic march, followed by possible development of more severe, including respiratory, manifestations. Considering the fact that allergic diseases are currently one of the most common pathologies with a growing tendency, the correct choice of foods and the timely introduction of complementary foods are relevant, especially for children with hereditary tainted allergies. These products should be as safe as possible, should not cause sensibilization and at the same time should provide the child with the necessary macro- and micronutrients. The publication provides an overview of the most relevant studies conducted in this field as well as a modern approach based on evidence-based medicine and presented in the clinical guidelines on food allergy in children developed and approved by the professional association «Union of Pediatricians of Russia».
Key words: *food allergy, IgE-mediated reactions, non-IgE-mediated reactions, sensibilization, food allergens, complementary foods, food tolerance.*

(***For citation:*** Namazova-Baranova Leyla S., Vishneva Elena A., Selimzianova Liliia R., Makarova Svetlana G., Alekseeva Anna A. Introduction of Complementary Foods and Food Allergies: New Studies and Modern Clinical Guidelines. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics.* 2017; 16 (3): 196–201. doi: 10.15690/vsp.v16i3.1729)

АКТУАЛЬНОСТЬ

Введение продуктов прикорма — несомненно, один из самых актуальных вопросов для педиатров, диетологов и аллергологов. Грамотный подход к выбору времени включения разных продуктов в рацион ребенка, их объему и качеству может оказать существенную помощь как в профилактике развития сенсибилизации, так и при лечении пищевой аллергии. Для того чтобы полностью использовать потенциальные возможности прикорма, специалист должен знать принципиальные аспекты введения новых продуктов в рацион разных групп детей, в том числе с высоким риском развития пищевой аллергии.

Полноценное сбалансированное питание — один из основополагающих факторов здоровья. Важнейшим периодом в отношении обеспеченности нутриентами является первый год жизни ребенка. Известно, что питание детей до 1 года наряду с прочими внешними воздействиями является эпигенетическим фактором, определяющим возможные варианты реализации заложенной генетически информации [1, 2].

В настоящее время очевидно, что в первые 12 мес жизни питание оказывает влияние на формирование метаболизма, что может выражаться увеличением или снижением риска развития целой группы распространенных хронических заболеваний, например ожирения, аллергии, метаболического синдрома, остеопороза [1–3]. Немаловажную роль играет правильное питание в становлении иммунитета: грудное молоко, адаптированные смеси и продукты прикорма с про- и пребиотиками, в том числе с пищевыми волокнами, способствуют адекватному формированию и поддержанию кишечной микробиоты, которая в свою очередь стимулирует активацию механизмов врожденного иммунитета, а также участвует в корректном становлении приобретенного иммунного ответа [1]. Существенное влияние на иммунные функции также оказывает обеспеченность организма ребенка витаминами и минеральными веществами. Для формирования адекватных защитных механизмов ребенок должен получать необходимое количество основных витаминов, главным образом A, E, C, D, B_9, B_6, а также ключевые минеральные вещества, такие как селен, медь, цинк, магний, фтор, марганец, молибден [3]. Достаточная витаминно-минеральная обеспеченность ребенка на первом году жизни, как и в антенатальном периоде, может служить одним из факторов профилактики иммунологических нарушений, которые могут обусловить развитие аллергических заболеваний [4].

Несомненно, что наилучшим основным продуктом для младенца является грудное молоко. 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 [1, 5]. Многими авторами доказано, что при длительном грудном вскармливании повышается риск развития дефицита энергетической составляющей питания, железа, цинка [6, 7]. Согласно имеющимся российским данным, у детей, находящихся на исключительно грудном вскармливании до 6 мес жизни, уже к 9 мес имеются признаки нарушений фактического и химического состава рациона, а также скрытый дефицит железа либо железодефицитная анемия [8].

Дискуссия о рациональных сроках введения прикорма, а также о конкретных его видах продолжается до настоящего времени. На основании имеющихся на сегодня данных доказательной медицины большинство диетологов признают понятие «критического окна» для формирования пищевой толерантности, которое приходится на возрастной интервал от 4 до 6 мес жизни. При условии физической готовности ребенка к приему более густой пищи указанный период признан оптимальным для введения прикорма в рацион ребенка [1, 9].

Принципы введения прикорма детям с уже возникшей пищевой сенсибилизацией и проявлениями аллергии или с отягощенной наследственностью по атопии вызывают особый интерес.

Насколько же велика вероятность индукции пищевой толерантности и профилактики развития IgE-опосредованной пищевой аллергии у детей путем оптимизации сроков введения прикорма с учетом индивидуального подбора оптимальных качественных продуктов?

МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ У ДЕТЕЙ

Для разработки стратегии превентивных диетологических вмешательств необходимо понимание механизмов развития пищевой аллергии. Немаловажное значение в этом вопросе принадлежит генетическим факторам. Однако, учитывая устойчивую тенденцию к росту заболеваемости данной формой патологии, можно предполагать наличие других механизмов, способствующих извращению иммунного ответа на пищевые продукты. В последнее время придается все большее значение эпигенетическим факторам, например возможному воздействию факторов окружающей среды [10]. Существует «гигиеническая» гипотеза, согласно которой вероятность развития аллергии уменьшается при естественных родах (физиологическая контаминация микрофлорой). Положительную превентивную роль, по некоторым данным, могут оказать наличие в доме животных и даже очередность рождения (младшие дети имеют более высокую нагрузку болезнетворными микроорганизмами по сравнению со старшими, что может способствовать формированию противоинфекционного иммунитета и снижать вероятность развития аллергии) [11–15]. Гипотеза о профилактической роли витамина D предполагает, что снижение обеспеченности им организма ребенка повышает риск развития у него пищевой аллергии [16, 17]. Существуют данные о возможной ассоциации сниженной биодоступности сывороточного кальцидиола (25-гидроксивитамин D_3; $25(OH)D_3$), обусловленной генетическим полиморфизмом, определяющим метаболизм витамина D, с повышенным риском развития пищевой аллергии [18]. Однако подтверждений справедливости данной гипотезы пока недостаточно.

Имеются исследования, результаты которых показали, что формированию ранней сенсибилизации к аллергенам, в том числе пищевым, способствует их прямой контакт с поврежденным кожным покровом. Одним из механизмов реализации данного эффекта может быть

генетический дефект структурного белка кожи филаггрина — важнейшего звена барьерной функции эпидермиса [19–21]. Возможность трансэпидермальной сенсибилизации показана в исследованиях, изучавших формирование пищевой аллергии на арахис при использовании средств по уходу за кожей, содержащих его компоненты [22]. Кроме того, есть доказательства развития сенсибилизации к белкам куриного яйца в младенческом возрасте при имевшем ранее контакте данного продукта с поврежденным эпидермисом [23]. При этом, по данным некоторых авторов, более широкий и разнообразный пищевой рацион на первом году жизни ассоциирован с низким риском развития аллергических заболеваний в дальнейшем: у таких детей отмечена более высокая экспрессия маркеров Т-регуляторных клеток [24].

Анализ объединенных данных, опубликованный в 2016 г., посвящен оценке корреляции приема в пищу рыбы матерями во время беременности и позднее — детьми с развитием пищевой аллергии в дальнейшем [25]. Были проанализированы одно рандомизированное контролируемое исследование и 17 публикаций, объединивших результаты 13 проспективных когортных исследований. Авторами была выдвинута гипотеза, что воздействие длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот может иметь протективный эффект по отношению к развитию сенсибилизации и аллергических заболеваний. Продемонстрировано уменьшение риска возникновения атопического дерматита и аллергического ринита при включении рыбы в питание детей в возрасте до 1 года. При этом прием в пищу рыбы беременными женщинами не оказывал значимого влияния на формирование сенсибилизации и развитие таких состояний и заболеваний, как пищевая аллергия, атопический дерматит, аллергический ринит, свистящие хрипы у детей младшего возраста. Однако авторы отметили наличие ограничений и высокий риск систематических ошибок в проанализированных материалах, в частности значимую гетерогенность оценок результатов в исследованиях, использование различных типов опросников, риск «дозозависимого» эффекта и т.д. Несомненно, что для подтверждения возможного профилактического эффекта раннего введения рыбы в рацион ребенка необходимы новые исследования более высокого качества [25].

Особого внимания заслуживают недавно опубликованные результаты исследования о переносимости высокоаллергенных продуктов при их введении в рацион питания с трехмесячного возраста (Enquiring About Tolerance Trial, EAT) [26], а также исследования по изучению раннего введения в рацион питания ребенка арахиса (Learning Early About Peanut Allergy, LEAP) [27] и последующего наблюдения за участниками этого клинического испытания (LEAP-on) [28].

В исследование EAT было включено 1303 ребенка в возрасте старше 3 мес, находящихся на грудном вскармливании. Дети были рандомизированы на 2 группы: первой группе в рацион поэтапно вводили белок коровьего молока (в виде йогурта), арахис, вареное яйцо, кунжут, белую рыбу, пшеницу; дети второй группы, согласно принятым в Великобритании рекомендациям, получали исключительно материнское молоко до 6 мес жизни. Изучались исходы в отношении развития пищевой аллергии к одному или более перечисленных продуктов в возрастном периоде от 1 года до 3 лет. При анализе результатов, полученных у всех детей, включенных в исследование, статистически значимой разницы в частоте развития пищевой аллергии как минимум к одному из продуктов не наблюдалось (7,1% детей из группы исключительно грудного вскармливания и 5,6% из группы раннего введения прикорма; $p = 0,32$), тогда как среди детей, полностью завершивших исследование согласно протоколу, распространенность аллергии была значимо ниже у тех, кому вводили продукты с 3 мес жизни (2,4 и 7,3% соответственно; $p = 0,01$). Статистически значимые различия отмечались в отношении развития аллергии на арахис и куриное яйцо, тогда как частота развития аллергии на молоко, кунжут и пшеницу была практически одинаковой. Исследователи также отметили, что прием в пищу 2 г в неделю арахиса или протеина яичного белка коррелировал с более редким развитием аллергии к соответствующим продуктам по сравнению с приемом в пищу их меньших количеств. Таким образом, в исследовании не подтвердился превентивный эффект непосредственно раннего введения прикорма, однако показан дозозависимый превентивный эффект раннего введения ряда продуктов [26].

В исследование LEAP, целью которого было проанализировать раннее введение в рацион арахиса, было включено 640 детей с тяжелым атопическим дерматитом и аллергией к куриному яйцу. Пациенты были рандомизированы на 2 группы: первая группа получала арахис, дети второй группы не получала его до возраста 60 мес. Дети, которым исполнилось к началу исследования 4 мес, но не старше 11 мес, были распределены в разные группы на основании результатов прик-теста с экстрактом арахиса — с отрицательным результатом и с папулой диаметром от 1 до 4 мм. Среди 530 детей с исходно отрицательным прик-тестом к 60 мес жизни клинические проявления пищевой аллергии на арахис встречались у 13,7% второй группы и только у 1,9% — первой ($p < 0,001$). Дети с положительными результатами прик-теста на арахис (98 пациентов) также были разделены на две аналогичные группы. В результате к 60 мес жизни пищевую аллергию на арахис имели 35,3% детей второй группы и 10,6% — первой (полученные результаты статистически значимы; $p = 0,004$). За период наблюдения не зарегистрировано ни одного серьезного нежелательного явления, хотя необходимо учесть, что дети с результатами прик-теста более 4 мм были исключены из исследования. У детей, получавших арахис, отмечалось значимое повышение уровня специфических иммуноглобулинов класса G4, что являлось косвенным свидетельством развития пищевой толерантности, тогда как в группе сравнения были зафиксированы более высокие титры иммуноглобулина класса E [27].

Продолжение данного исследования имело цель выяснить, сохранится ли у детей пищевая толерантность к арахису после 12-месячного его исключения из рациона. Под наблюдением находились 556 детей из группы LEAP — как получавшие, так и не получавшие арахис до 60 мес жизни. В период с 60-го по 72-й мес

жизни данный продукт был исключен из рациона у всех детей. Отмечено, что к 72 мес жизни профилактический эффект раннего введения арахиса сохранялся у большинства: распространенность пищевой аллергии на арахис была значительно выше среди тех, кто не получал арахис ранее, по сравнению с получавшими его ранее — 18,6 и 4,8% соответственно ($p < 0,001$). Клинические данные соответствовали положительной динамике показателей иммунного статуса, характеризующей развитие пищевой толерантности (повышение уровня IgG4 и снижение содержания IgE). Однако в каждой группе было по 3 ребенка, у которых в указанный период развилась пищевая аллергия на другие виды продуктов [28].

ПРИНЦИПЫ РАЦИОНАЛЬНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ ДЕТЕЙ С ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИЕЙ

В настоящее время ведутся исследования по изучению перспектив профилактического введения продуктов и индукции пищевой толерантности, в том числе путем раннего введения прикорма. Однако, несмотря на некоторые положительные результаты уже проведенных наблюдений, сами исследователи признают целый ряд ограничений, обусловливающих необходимость дальнейшего изучения данного вопроса.

Современные доказанные принципы введения прикорма детям первого года жизни с пищевой аллергией подробно представлены в клинических рекомендациях «Пищевая аллергия у детей», утвержденных Союзом педиатров России в 2016 г. Ключевые подходы базируются на актуальных данных, являются максимально щадящими и одновременно направлены на полноценное обеспечение всеми необходимыми нутриентами ребенка с пищевой аллергией или высоким риском ее развития [29].

Рекомендуемые сроки назначения продуктов и блюд прикорма больным детям, страдающим пищевой аллергией, при наличии широкого ассортимента лечебных смесей в настоящее время практически не отличаются от таковых у здоровых детей — не ранее 4-го и не позднее 6-го мес жизни [29]. Тем не менее каждый конкретный случай должен иметь индивидуальный подход с учетом клинических проявлений и периода заболевания (рис.). Так, нутритивный статус ребенка и характер стула определяют в качестве первого прикорма овощное пюре, чаще — монокомпонентное из овощей светлой окраски (кабачки, патиссоны; цветная, белокочанная, брюссельская капуста; брокколи, светлоокрашенная тыква), или безмолочную кашу. При дефиците массы тела первым прикормом должна стать безмолочная безглютеновая (гречневая, кукурузная, рисовая) каша, на втором этапе — овощи [29].

Специализированные детские мясные консервы или пюре домашнего приготовления из конины, мяса кролика, индейки, свинины используют в рационе с целью коррекции его белковой части [29].

В качестве первого фруктового прикорма у детей, особенно у пациентов с гастроинтестинальными симптомами, можно рассматривать пюре из яблок или груш светлой окраски, но не фруктовые соки [29].

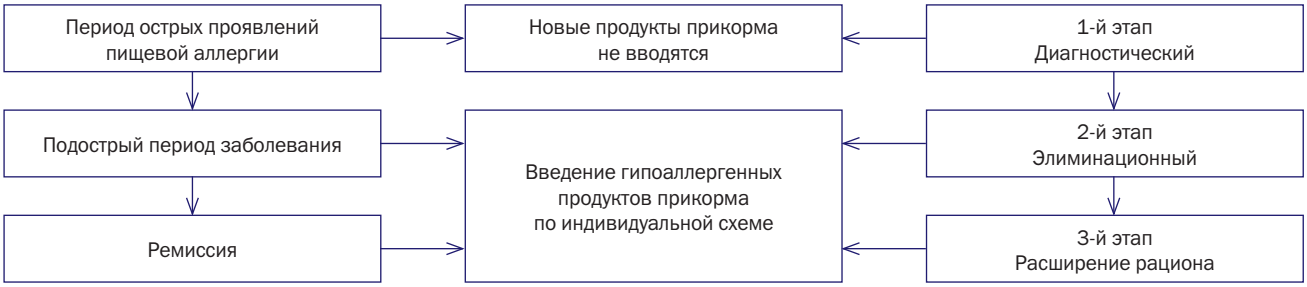
Каждый новый продукт вводят в питание ребенка поочередно, постепенно, при этом на адаптацию к нему отводится не менее 1–2 нед. Предпочтение отдается монокомпонентным продуктам. Новый продукт в количестве не более 5 мл (г) следует вводить в утренние кормления, чтобы в течение дня оценить его переносимость (появление или усиление кожных высыпаний, изменение стула и т. п.). В случае отсутствия аллергической реакции объем нового продукта постепенно (в течение 5–7 дней) увеличивается на 10–30 г до достижения возрастного объема блюда [29].

Формирование толерантности и прогноз во многом зависят от вида аллергена и формы пищевой аллергии, а также от адекватной тактики ведения ребенка на ранних этапах развития патологии и дальнейших результатов обследования и наблюдения [29]. Продолжительность элиминационной диеты и формирование толерантности, несомненно, — индивидуальны. Минимальные сроки исключения из питания определены международными документами и составляют не менее 6 мес, а при наличии тяжелых реакций — не менее 12–18 мес [30–32].

При хорошем эффекте лечения детям с IgE-опосредованной формой пищевой аллергии введение ранее исключенного продукта целесообразно проводить по результатам определения уровня специфических IgE в крови не ранее чем через 6 мес от начала гипоаллергенной диеты. Детям с сохраняющейся IgE-сенсибилизацией сроки соблюдения элиминации продлеваются.

При отсутствии специфических IgE и тяжелых аллергических реакций в анамнезе проводится пробное — диагностическое — введение продукта, после которого уже делается вывод о возможности введения в питание того или иного исключенного продукта [33, 34]. Введение новых или ранее элиминированных продуктов в обязательном порядке производят постепенно, начиная с небольших количеств, под контролем индивидуальной переносимости [29]. Количество продукта, содержащего подозреваe-

Рис. Принципы введения прикорма детям первого года жизни с пищевой аллергией [29]
Fig. Principles of introduction of complementary foods for infants with food allergy [29]



мый причинно-значимый аллерген, для первого пробного введения определяется исходя из данных анамнеза (количество продукта, на которое отмечалась реакция, выраженность реакции на это количество). Начинают с дозы, значительно меньшей той, которая вызвала реакцию. Срок наблюдения за реакцией после диагностического введения продукта зависит также от ее характера в анамнезе и составляет от 2 ч при аллергических реакциях немедленного типа до 2 сут при замедленном типе. Если на первое диагностическое введение продукта никаких отрицательных реакций не отмечается, продукт вводится в питание в постепенно возрастающих количествах с обязательной регистрацией всех симптомов: должны быть оценены проявления аллергии как со стороны кожи, так и гастроинтестинальные и респираторные [29].

Открытые и слепые провокационные пробы с пищевыми продуктами, в том числе и «золотой стандарт» диагностики пищевой аллергии — двойная слепая плацебоконтролируемая проба, во всем мире проводятся достаточно редко, поскольку связаны с высоким риском для пациента. Провокационные пробы на территории Российской Федерации не сертифицированы, решающая роль в диагностике отводится таким методам, как диагностическая элиминационная диета и диагностическое введение продукта [29].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Питание детей первого года жизни — чрезвычайно важный фактор, во многом определяющий состояние здоровья в течение всей дальнейшей жизни. Учитывая распространенность пищевой аллергии в детском возрасте, патогенетические механизмы развития сенсибилизации и аллергического воспаления и наличие доказательств различных клинических фенотипов атопического марша, особо актуальны поиски возможностей предотвращения сенсибилизации к продуктам питания и диетотерапии данного состояния. При этом необходим рациональный баланс пищевых компонентов с целью получения ребенком важных для нормального функционирования всех органов и систем нутриентов. В настоящее время продолжаются исследования по изучению перспектив индукции пищевой толерантности, но, несмотря на некоторые положительные выводы, широкое внедрение в повседневную практику полученных результатов представляется пока преждевременным. Большинством диетологов, педиатров и аллергологов-иммунологов признано понятие «критического окна» развития пищевой толерантности и рекомендуется не откладывать введение продуктов прикорма позднее интервала 4–6 мес жизни. Знание основных подходов к составлению рациональной диеты, особенно для детей первого года жизни, позволит минимизировать не только риск возникновения, но и обострения пищевой аллергии, а также обеспечить ребенка в полном объеме всеми жизненно важными для него нутриентами.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья опубликована при поддержке АО «ПРОГРЕСС».

FINANCING SOURCE

The article was published with the support of PROGRESS JSC.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Л. С. Намазова-Баранова — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Пьер Фабр, Genzyme Europe B.V., ООО «Астра зенека Фармасьютикалз», Gilead / PRA «Фармасьютикал Рисерч Ассошиэйтс СиАйЭс», Teva Branded Pharma ceuti cal products R&D, Inc / ООО «ППД Девелопмент (Смоленск)», «Сталлержен С. А.» / «Квинтайлс ГезмбХ» (Австрия).

С. Г. Макарова является научным консультантом компании «Нутриция».

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

CONFLICT OF INTERESTS

Leyla S. Namazova-Baranova — obtaining research grants from pharmaceutical companies Pierre Fabre, Gencite Europe B.V., AstraZeneca Pharmaceuticals LLC, Gilead / PRA Pharmaceutical Research Associates CIS, Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc / PPD Development LLC (Smolensk), Stallergen C.A. / Quintiles Geismbh (Austria).

Svetlana G. Makarova is a scientific consultant of Nutricia Company.

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

ORCID

Л. С. Намазова-Баранова http://orcid.org/0000-0002-2209-7531

Е. А. Вишнёва http://orcid.org/0000-0001-7398-0562

Л. Р. Селимзянова http://orcid.org/0000-0002-3678-7939

С. Г. Макарова http://orcid.org/0000-0001-9474-1739

А. А. Алексеева http://orcid.org/0000-0002-6119-1934

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Союз педиатров России, Российский союз нутрициологов, диетологов и специалистов пищевой индустрии, ФГАУ «Научный центр здоровья детей», НИИ питания РАМН. *Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации*. — М.: ПедиатрЪ; 2011. — 68 с. [Soyuz pediatrov Rossii, Rossiiskii soyuz nutritsiologov, dietologov i spetsialistov pishchevoi industrii, FGAU «Nauchnyi tsentr zdorov'ya detei», NII pitaniya RAMN. *Natsional'naya programma optimizatsii vskarmlivaniya detei pervogo goda zhizni v Rossiiskoi Federatsii*. Moscow: Pediatr; 2011. 68 p. (In Russ).]

2. Союз педиатров России, Российский союз нутрициологов, диетологов и специалистов пищевой индустрии, ФГАУ «Научный центр здоровья детей», и др. *Национальная программа оптимизации питания детей в возрасте от 1 года до 3 лет в Российской Федерации*. 2-е изд., испр. и доп. — М.: ПедиатрЪ; 2016. — 36 с. [Soyuz pediatrov Rossii, Rossiiskii soyuz nutritsiologov, dietologov i spetsialistov pishchevoi industrii, FGAU «Nauchnyi tsentr zdorov'ya detei», et al. *Natsional'naya programma optimizatsii pitaniya detei v vozraste ot 1 goda do 3 let v Rossiiskoi Federatsii*. 2nd ed., revised and extended. Moscow: Pediatr; 2016. 36 p. (In Russ).]

3. Союз педиатров России, ФГАУ «Научный центр здоровья детей» Минздрава России, ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи», и др. *Национальная программа по оптимизации обеспеченности витаминами и минеральными веществами детей России и использованию витаминных и витаминно-минеральных комплексов и обогащенных продуктов в педиатрической практике*. — М.: ПедиатрЪ; 2017. — 152 с. [Soyuz pediatrov Rossii, FGAU «Nauchnyi tsentr zdorov'ya detei» Minzdrava Rossii, FGBUN «Federal'nyi issledovatel'skii tsentr pitaniya, biotekhnologii i bezopasnosti pishchi», et al. *Natsional'naya programma po optimizatsii obespechennosti vitaminami i mineral'nymi veshchestvami detei Rossii i ispol'zovaniyu vitaminnykh i vitaminno-mineral'nykh kompleksov i obogashchennykh produktov v pediatricheskoi praktike*. Moscow: Pediatr; 2017. 152 p. (In Russ).]
4. Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С. Обеспеченность микронутриентами и профилактика аллергии — существует ли «окно превентивной витаминизации? (Часть 2) // *Педиатрия*. — 2017. — Т. 96. — № 2 — С. 114–121. [Makarova SG, Namazova-Baranova LS. Sufficiency of micronutrients and allergy prevention — is there a «period of preventive vitaminization»? (Part 2). *Pediatria*. 2017;96(2):114–121. (In Russ).]
5. Nielsen SB, Reilly JJ, Fewtrell MS, et al. Adequacy of milk intake during exclusive breastfeeding: a longitudinal study. *Pediatrics*. 2011;128(4):e907–914. doi: 10.1542/peds.2011-0914.
6. Krebs NF, Hambidge KM. Complementary feeding: clinically relevant factors affecting timing and composition. *Am J Clin Nutr*. 2007;85(2):639S–645S.
7. Dube K, Schwartz J, Mueller MJ, 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.
8. Лукоянова О.Л., Боровик Т.Э., Скворцова В.А., и др. Оптимальные сроки начала введения прикорма доношенным детям исключительно на грудном вскармливании: результаты обсервационного исследования // *Вопросы современной педиатрии*. — 2016. — Т. 15. — № 4 — С. 371–378. [Lukoyanova OL, Borovik TE, Skvortsova VA, et al. Best time to begin complementary feeding of full-term exclusively breastfed infants: results of an observational study. *Current pediatrics (Moscow)*. 2016;15(4):371–378. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v15i4.1588.
9. Agostoni C, Decsi T, Fewtrell M, et al. Complementary feeding: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008;46(1):99–110. doi: 10.1097/01.mpg.0000304464.60788.bd.
10. Du Toit G, Foong RX, Lack G. The role of dietary interventions in the prevention of IgE-mediated food allergy in children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2017;28(3):222–229. doi: 10.1111/pai.12711.
11. Allen KJ, Koplin JJ. Why does Australia appear to have the highest rates of food allergy? *Pediatr Clin North Am*. 2015;62(6):1441–1451. doi: 10.1016/j.pcl.2015.07.005.
12. Marrs T, Bruce KD, Logan K, et al. Is there an association between microbial exposure and food allergy? A systematic review. *Pediatr Allergy Immunol*. 2013;24(4):311–320.e8. doi: 10.1111/pai.12064.
13. Metsala J, Lundqvist A, Kaila M, et al. Maternal and perinatal characteristics and the risk of cow's milk allergy in infants up to 2 years of age: a case-control study nested in the Finnish population. *Am J Epidemiol*. 2010;171(12):1310–1316. doi: 10.1093/aje/kwq074.
14. Savage J, Johns CB. Food allergy: epidemiology and natural history. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2015;35(1):45–59. doi: 10.1016/j.iac.2014.09.004.
15. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ*. 1989;299(6710):1259–1260. doi: 10.1136/bmj.299.6710.1259.
16. Rudders SA, Camargo CA Jr. Sunlight, vitamin D and food allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2015;15(4):350–357. doi: 10.1097/ACI.0000000000000177.
17. Allen KJ, Koplin JJ, Ponsonby AL, et al. Vitamin D insufficiency is associated with challenge-proven food allergy in infants. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(4):1109–1116.e6. doi: 10.1016/j.jaci.2013.01.017.
18. Koplin JJ, Suaini NH, Vuillermin P, et al. Polymorphisms affecting vitamin D-binding protein modify the relationship between serum vitamin D (25[OH]D3) and food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(2):500–506e4. doi: 10.1016/j.jaci.2015.05.051.
19. Kelleher MM, Dunn-Galvin A, Gray C, et al. Skin barrier impairment at birth predicts food allergy at 2 years of age. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(4):1111–1116.e8. doi: 10.1016/j.jaci.2015.12.1312.
20. Weidinger S, Illig T, Baurecht H, et al. Loss-of-function variations within the filaggrin gene predispose for atopic dermatitis with allergic sensitizations. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118(1):214–219. doi: 10.1016/j.jaci.2006.05.004.
21. Irvine AD, McLean WH, Leung DY. Filaggrin mutation associated with skin and allergic diseases. *N Engl J Med*. 2011;365(14):1315–1327. doi: 10.1056/NEJMra1011040.
22. Lack G, Fox D, Northstone K, Golding J; Avon Longitudinal Study of Parents and Children Study Team. Factors associated with the development of peanut allergy in childhood. *N Engl J Med*. 2003;348(11):977–985. doi: 10.1056/NEJMoa013536.
23. Horimukai K, Morita K, Narita M, et al. Application of moisturizer to neonates prevents development of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(4):824–830.e6. doi: 10.1016/j.jaci.2014.07.060.
24. Roduit C, Frei R, Depner M, et al. Increased food diversity in the first year of life is inversely associated with allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(4):1056–1064. doi: 10.1016/j.jaci.2013.12.1044.
25. Stratakis N, Roumeliotaki T, Oken E, et al. Fish intake in pregnancy and child growth: a pooled analysis of 15 European and US birth cohorts. *JAMA Pediatr*. 2016;170(4):381–390. doi: 10.1001/jamapediatrics.2015.4430.
26. Perkin MR, Logan K, Tseng A, et al. Randomized trial of introduction of allergenic foods in breast-fed infants. *N Engl J Med*. 2016;374(18):1733–1743. doi: 10.1056/NEJMoa1514210.
27. Du Toit G, Roberts G, Sayre PH, et al. Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy. *N Engl J Med*. 2015;372(9):803–813. doi: 10.1056/NEJMoa1414850.
28. Du Toit G, Sayre PH, Roberts G, et al. Effect of avoidance on peanut allergy after early peanut consumption. *N Engl J Med*. 2016;374(15):1435–1443. doi: 10.1056/NEJMoa1514209.
29. Протокол ведения детей с пищевой аллергией. Клинические рекомендации Союза педиатров России. / Под ред. Баранова А.А., Намазовой-Барановой Л.С., Макаровой С.Г. — М.: ПедиатрЪ; 2016. — 52 с. [*Protokol vedeniya detei s pishchevoi allergiei. Klinicheskie rekomendatsii Soyuza pediatrov Rossii.* Ed by Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Makarova S.G. Moscow: Pediatr; 2016. 52 p. (In Russ).]
30. Fiocchi A, Brozek J, Schunemann H, et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. *World Allergy Organ J*. 2010;3(4):57–161. doi: 10.1097/WOX.0b013e3181defeb9.
31. Koletzko S, Niggemann B, Arato A, et al. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee practical guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;55(2):221–229. doi: 10.1097/MPG.0b013e31825c9482.
32. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: summary of the NIAID-sponsored expert panel report. *Nutr Res*. 2011;31(1):61–75. doi: 10.1016/j.nutres.2011.01.001.
33. Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С., Вишнева Е.А., и др. Актуальные вопросы диагностики пищевой аллергии в педиатрической практике // *Вестник РАМН*. 2015. — Т. 70. — № 1 — С. 41–46. [Makarova SG, Namazova-Baranova LS, Vishneva EA, et al. Topical issues of food allergy diagnosis in pediatric practice. *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2015;70(1):41–46. (In Russ).] doi: 10.15690/vramn.v70i1.1230.
34. Eigenmann PA, Atanaskovic-Markovic M, O'B Hourihane J, et al. Testing children for allergies: why, how, who and when: an updated statement of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) section on pediatrics and the EAACI Clements von Pirquet Foundation. *Pediatr Allergy Immunol*. 2013;24(2):195–209. doi: 10.1111/pai.12066.

DOI: 10.15690/vsp.v16i3.1730

С.Г. Макарова[1], Л.С. Намазова-Баранова[1, 2], Е.А. Вишнёва[1], О.А. Ерешко[1, 3], И.Г. Гордеева[1]

[1] Национальный научно-практический центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация
[2] Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация
[3] Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация

Гастроинтестинальная пищевая аллергия у детей

Контактная информация:
Макарова Светлана Геннадиевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделом профилактической педиатрии ННПЦЗД
Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, **тел.:** +7 (495) 967-14-20 (доб. 16-03), **e-mail:** sm27@yandex.ru
Статья поступила: 19.05.2017 г., **принята к печати:** 26.06.2017 г.

В последние годы наблюдается значительный рост распространенности пищевой аллергии. Патологические состояния, связанные с нарушением толерантности к пище, становятся все более актуальной проблемой педиатрии. По данным разных исследователей, аллергическое поражение желудочно-кишечного тракта встречается у 25–50% больных с такой распространенной патологией, как аллергия на белки коровьего молока. Тяжесть заболеваний, связанных с пищевой аллергией, а также их прогноз во многом зависят от ранней диагностики и адекватной лечебной тактики. Трудности и ошибки диагностики гастроинтестинальной пищевой аллергии связаны как с субъективными, так и с объективными причинами, в первую очередь с тем, что гастроинтестинальные реакции на пищу часто носят отсроченный характер и протекают по не-IgE-опосредованному типу. В статье описаны клинические формы гастроинтестинальной пищевой аллергии согласно существующей классификации, даны диагностические алгоритмы и современные, основанные на доказательной медицине и соответствующие международным согласительным документам подходы к дифференциальной диагностике заболевания.
Ключевые слова: *пищевая аллергия, белки коровьего молока, дети, аллергическое поражение желудочно-кишечного тракта.*

(***Для цитирования:*** Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С., Вишнёва Е.А., Ерешко О.А., Гордеева И.Г. Гастроинтестинальная пищевая аллергия у детей. *Вопросы современной педиатрии.* 2017; 16 (3): 202–212. doi: 10.15690/vsp.v16i3.1730)

ВВЕДЕНИЕ

Рост распространенности пищевой аллергии, в том числе у детей, делает эту форму патологии все более актуальной проблемой педиатрии [1, 2].

Согласно определению, пищевая аллергия — это патологическая реакция на компоненты пищи, в основе которой лежат иммунные механизмы, включая выработку специфических иммуноглобулинов (Immunoglobulin, Ig) E (IgE-опосредованные аллергические реакции), клеточный иммунный ответ (не-IgE-опосредованные аллергические реакции) и сочетание этих двух механизмов (реакции смешанного типа — IgE-опосредованные и не-IgE-опосредованные) [1]. При этом не-IgE-опосредованные аллергические реакции на пищу, особенно изолированные гастроинтестинальные проявления аллергии при отсутствии кожных высыпаний, вызывают наибольшие трудности в диагностике.

Целью настоящего обзора является ознакомление педиатров с современными представлениями о патогенезе гастроинтестинальной пищевой аллергии и с актуальными принципами ее диагностики.

Svetlana G. Makarova[1], Leyla S. Namazova-Baranova[1, 2], Elena A. Vishneva[1], Oksana A. Ereshko[1, 3], Irina G. Gordeeva[1]

[1] National Scientific and Practical Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation
[2] Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation
[3] Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

Gastrointestinal Food Allergy in Children

In recent years, there has been a significant increase in the prevalence of food allergies. Pathological conditions associated with a food intolerance are becoming an increasingly urgent problem of pediatrics. According to different researchers, allergic lesions of the gastrointestinal tract occurs in 25–50% of patients with such common pathology as an allergy to cow's milk proteins. The severity of diseases associated with food allergies and their prognosis depend largely on early diagnosis and adequate treatment. Difficulties and errors in the diagnosis of gastrointestinal food allergies are associated with both subjective and objective reasons, primarily due to the fact that gastrointestinal reactions to food are often delayed and non-IgE-mediated. The article describes clinical forms of gastrointestinal food allergy according to the existing classification. Diagnostic algorithms and modern approaches to differential diagnosis of disease based on evidence-based medicine and corresponding to international consensus papers are given.
Key words: *food allergy, cow's milk proteins, children, allergic lesion of the gastrointestinal tract.*

(***For citation:*** Makarova Svetlana G., Namazova-Baranova Leyla S., Vishneva Elena A., Ereshko Oksana A., Gordeeva Irina G. Gastrointestinal Food Allergy in Children. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2017; 16 (3): 202–212. doi: 10.15690/vsp.v16i3.1730)

ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНАЯ ПИЩЕВАЯ АЛЛЕРГИЯ

Классификация пищевой аллергии

Аллергические реакции на пищу могут лежать в основе патогенеза ряда клинических синдромов и заболеваний. Наиболее часто их классифицируют по топическому (задействованные органы и системы) и патогенетическому (IgE-опосредованный и не-IgE-опосредованный тип реакции) принципу [3, 4].

К настоящему времени наиболее полной, структурированной и клинически адаптированной является классификация проявлений пищевой аллергии по патогенетическому принципу, представленная в Руководстве по ведению больных с пищевой аллергией и анафилаксией Европейской академией аллергологии и клинической иммунологии (European Academy of Allergy and Clinical Immunology, EAACI) [1] (табл. 1).

IgE-опосредованная гастроинтестинальная пищевая аллергия

Согласно представленной выше классификации, к гастроинтестинальным проявлениями IgE-опосредованной пищевой аллергии относятся пищевая аллергия, обусловленная сенсибилизацией к пыльце; гастроинтестинальная пищевая аллергия и гастроинтестинальные симптомы, вызванные приемом пищи. Гастроинтестинальная симптоматика также может сопровождать анафилактические реакции на пищу.

Оральный аллергический синдром (ОАС) представляет собой реакцию гиперчувствительности на продукты растительного происхождения у детей, ранее сенсибилизированных к пыльце [другие названия: синдром пищевой аллергии, ассоциированный с пыльцой (Pollen food allergy syndrome), контактная крапивница орофа-

Таблица 1. Классификация проявлений пищевой аллергии (адаптировано по EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines, 2014 [1])
Table 1. Classification of food allergy manifestations (adapted by EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines, 2014 [1])

Патология	Особенности клинических проявлений	Типичная возрастная группа	Прогноз
IgE-опосредованные реакции			
Оральный аллергический синдром (пищевая аллергия, обусловленная сенсибилизацией к пыльце)	Зуд, легкий отек, ограниченные полостью рта	Начало проявлений на фоне поллиноза (у детей встречается реже, чем у взрослых)	Возможны как персистирование, так и сезонность проявлений
Крапивница/ангиоотек	Возникает при приеме внутрь или при контакте	Дети страдают чаще	Зависит от причинно-значимого аллергена
Риноконъюнктивит/астма	Может сопровождать другие проявления ПА, но редко встречается как изолированное проявление ПА. Может провоцироваться вдыханием аэрозоля аллергена	У младенцев и детей встречается чаще, чем у взрослых (за исключением случаев профессиональных заболеваний)	Зависит от причинно-значимого аллергена
Гастроинтестинальные симптомы	Тошнота, рвота, боли в животе и диарея, вызванные приемом пищи	Любой возраст	Зависит от причинно-значимого аллергена
Анафилаксия	Быстропрогрессирующая мультисистемная реакция	Любой возраст	Зависит от причинно-значимого аллергена
Связанная с пищей анафилаксия, индуцированная физической нагрузкой	Пища провоцирует анафилаксию только при последующей физической нагрузке	Дети, подростки	Персистирует
Смешанные IgE-опосредованные и клеточные реакции			
Атопический дерматит	Ассоциирован с пищевой аллергией у 30–40% детей со среднетяжелой и тяжелой формой заболевания	Наиболее часто связь с ПА у детей первого года жизни, несколько реже у детей старше 1 года, еще реже у взрослых	Обычно разрешается к более старшему возрасту
Эозинофильная гастроинтестинальная патология	Симптоматика зависит от уровня поражения желудочно-кишечного тракта, вовлеченного в процесс, и степени эозинофильного воспаления	Любой возраст	Чаще персистирует
Проявления, опосредованные клеточными реакциями			
Индуцированный пищей проктит, проктоколит	Слизь и кровь в стуле	Дети первого года жизни	Обычно разрешается к более старшему возрасту
Индуцированный пищевыми белками синдром энтероколита	При хроническом воздействии: рвота, диарея, отставание в росте, вялость. При повторных воздействиях после ограничения: рвота, диарея, гипотензия, возникающие в течение 2 ч после приема продукта	Дети первого года жизни	Обычно разрешается к более старшему возрасту

Примечание. ПА — пищевая аллергия.
Note. ПА — food allergy.

ринговой области (Contact urticaria oftheoropharyngeal sites)] [1, 5, 6]. В основе ОАС лежит феномен перекрестной реакции между ингаляционными и пищевыми растительными аллергенами, возникающий из-за схожести аминокислотной последовательности и пространственной конфигурации белковых молекул [7]. Ведущими проявлениями ОАС являются зуд и жжение слизистой оболочки рта, обусловленные ангиоотеком губ, языка, мягкого неба, глотки, нередко сопровождаемые чувством зуда и покалывания в ушах. В большинстве случаев симптомы возникают в течение нескольких минут после употребления причинно-значимого продукта и обычно недлительны; спонтанное улучшение, как правило, наступает спустя 10–30 мин. Причинные аллергены являются термо- и хемолабильными и редко вызывают генерализованные проявления, однако до 5% пациентов могут впоследствии развить системные реакции вплоть до анафилаксии (тошнота, рвота, абдоминальные боли, обструкция верхних дыхательных путей) [5, 6].

Взаимосвязь между сезонной аллергией и пищевой гиперчувствительностью на растительные продукты впервые была отмечена L. Tuft и G. Blumstein в 1942 г. [8]. Однако термин ОАС был предложен намного позже — в 1987 г.— P. Amlot с соавт. для описания локальных проявлений пищевой аллергии у пациентов с положительными кожными пробами к ингаляционным и пищевым аллергенам [9]. В 1988 г. C. Ortolani и соавт. описали проявления ОАС у 262 пациентов, имеющих сенсибилизацию к пыльце березы, после употребления в пищу фруктов и овощей [10].

В последние годы все больше возрастает значение растительных продуктов как триггера развития аллергических реакций. Около 60% больных поллинозом страдают от проявлений ОАС, связанных с приемом в пищу различных фруктов, овощей, орехов и специй [11]. Однако ввиду климатогеографических и экологических особенностей отдельных регионов имеются различия в этиологическом спектре поллинозов, а также в качественном характере пищевых продуктов, вызывающих проявления ОАС. Наиболее значимой причиной пыльцевой аллергии в средней полосе России, как и в Центральной и Северной Европе, является пыльца березы, и клинические проявления ОАС у пациентов данной местности развиваются после употребления в пищу грецкого ореха, фундука, а также фруктов семейства *Rosaceae*, так называемых косточковых — яблок, груш, абрикосов, персиков, вишни, черешни и т. д. [5, 6, 12]. В южных районах лидирующую позицию по сенсибилизации занимает пыльца злаков и сорных трав, но самой частой причиной ОАС по-прежнему остаются растительные продукты семейства *Rosaceae* [13].

Внедрение в практику врачей-аллергологов молекулярной аллергодиагностики, используемой для картирования аллергенной сенсибилизации на молекулярном уровне, значительно расширило знания о возникновении перекрестных реакций [14]. Так, наиболее частое сочетание ОАС с сенсибилизацией к пыльце березы объясняется присутствием в ее экстракте группы пыльцевых аллергенов — мажорного аллергенного белка Bet v1, минорных аллергенных молекул Bet v2 (профилин), Bet v6 (изофлавонредуктаза) и др. [15].

Специфические IgE к Bet v1 выявляются более чем у 95% пациентов, чувствительных к пыльце березы. Данный аллерген принадлежит к белковому семейству PR-10, представители которого могут быть найдены во многих растительных продуктах, и которые являются доминирующими в пищевых аллергических реакциях, ассоциированных с пыльцой [16]. Перекрестная реактивность на Bet v1 обусловлена высокой гомологией аминокислотной последовательности у растений различных таксономических групп. Bet v1-гомологичные аллергены широко представлены в пыльце деревьев порядка *Букоцветные* (семейства *Березовые, Ореховые* и *Буковые*: например, Car b1 — аллерген пыльцы граба, Cor a1 — аллерген орешника и др.). Высокое содержание гомологов Bet v1 отмечено в плодах растений семейств *Розоцветные* (например, в яблоке, Mal d1; груше, Pyr c1; персике, Pru p1; черешне, Prua v1); *Бобовые* (например, в сое, Gly m4; арахисе, Arah 8); *Зонтичные* (в сельдерее, Api g1.01) и др. [16–18].

Антитела к минорным аллергенам — Bet v2 (профилин), Bet v6 (изофлавонредуктаза), Bet v7 (циклофилин), Bet v8 (пектин метилэстераза) — определяются у 10–32% пациентов, реагирующих на пыльцу березы. Структурный белок Bet v2 (профилин) обладает высокой степенью гомологии с аллергенами пыльцы многих растений, например полыни (Art v4), тимофеевки (Phi p12), оливы (Ole e2), подсолнечника (Hel a2), а также продуктами растительного происхождения, например с лесным орехом (Cor a2), морковью (Dau c4), яблоком (Mal d1), персиком (Pru p1) и др. Перекрестные реакции между компонентными аллергенами березы (Bet v1, Bet v2 или Bet v6) и структурно связанными с ними аллергенами экзотических фруктов (киви, личи) могут вызывать тяжелые аллергические реакции уже после первого употребления продукта [17, 18].

Ввиду многообразия форм перекрестных аллергических реакций определение профилей сенсибилизации у пациентов с поллинозом является значимым вспомогательным инструментом для точной постановки диагноза, правильного подбора терапии и прогноза ее эффективности [19, 20].

Согласно позиции EAACI, в ближайшие годы ожидается повышение распространенности аллергий, вызванных сенсибилизацией к аэроаллергенам, что обусловлено изменением не только в сенсибилизирующих структурах, но и в пищевых предпочтениях (ежегодное пополнение пищевого рациона экзотическими фруктами и овощами, длительная транспортировка и хранение продуктов), влекущих за собой возникновение новых, пока неописанных, перекрестных реакций [5].

Гастроинтестинальные симптомы, вызванные приемом пищи и относящиеся к реакциям немедленного типа (тошнота, рвота, боли в животе, диарея), возникают непосредственно после употребления причинно-значимого продукта или в течение первых 2 ч (для диареи возможно несколько позже). Помимо вышеперечисленных симптомов, у детей раннего возраста встречаются такие изолированные признаки, как беспокойство после еды, обильное срыгивание, отказ от приема пищи [4].

Определению причинно-значимых пищевых аллергенов способствует выявление специфических IgE к пищевым белкам.

Смешанные IgE-опосредованные и клеточные реакции на пищу

Эозинофильная гастроинтестинальная патология относится к реакциям на пищу смешанного типа. В зависимости от локализации процесса выделяют такие клинические формы, как эозинофильный эзофагит, эозинофильный гастроэнтерит, эозинофильный колит. Однако в ряде случаев эозинофильное воспаление может затрагивать все отделы гастроинтестинального тракта. В тех случаях, когда при эозинофильной гастроинтестинальной патологии превалируют не-IgE-опосредованные механизмы реакций замедленного типа, связь симптомов с пищей неочевидна, и выявление причинно-значимых пищевых продуктов

затруднено. В связи с этим дети длительно наблюдаются как больные гастроэнтерологического профиля. Однако отличительными признаками этих больных являются наличие аллергологического анамнеза (у 70%) и отсутствие эффекта от обычной терапии.

Для диагностики могут применяться такие методы, как определение катионных белков эозинофилов, эозинофильного нейротоксина (Eosinophil-derived neurotoxin, EDN), пероксидазы эозинофилов (Eosinophil peroxidase, EPO) и основного щелочного белка (Major basic protein, MBP). Однако для окончательного подтверждения диагноза необходимо морфологическое исследование биоптата с обнаружением не менее 15 эозинофилов в поле зрения [21, 22].

Эозинофильный эзофагит. Увеличение заболеваемости эозинофильным эзофагитом (ЭоЭ) отмечают многие авторы. По данным G. Prasad и соавт., заболеваемость среди взрослых увеличилась за 30 лет в 10 раз — с 0,86 на 100 000 в 1976–1985 гг. до 8,78 в 1996–2006 [23]. Исследование C. Liacouras с соавт., включившее 381 ребенка с ЭоЭ, показало 70-кратное увеличение числа диагностированных случаев ЭоЭ в период с 1994 до 2003 г. [24]. R. Noel и соавт. продемонстрировали четырехкратное увеличение заболеваемости у детей за период с 2000 по 2003 г. [25].

Частота ЭоЭ у пациентов с IgE-опосредованными реакциями на пищу значимо выше, чем в популяции (4,7 против 0,04% соответственно). Наиболее часто в качестве причинно-значимых продуктов выступают молоко, соя, яйца, зерновые, различные виды мяса [26].

Генетическая предрасположенность к ЭоЭ играет существенную роль и определяется мутациями в генах, ответственных за синтез компонентов соединительной ткани, филаггрина [27], хемокина эозинофилов (eotaxin-3) [28, 29], а также цитокина TLSP, участвующего в Th2-ответе дендритных клеток [27, 29, 30].

Согласно современным представлениям, патогенез ЭоЭ при пищевой аллергии заключается в следующем: на фоне генетической предрасположенности и/или рефлюксной болезни пищевая сенсибилизация приводит к нарушению эпителиального барьера и влияет на микробиоту. Антигенпрезентирующие клетки могут мигрировать в региональные лимфатические узлы, где они стимулируют специфический Т-клеточный ответ на пищевые белки. При этом пищевые белки могут индуцировать Т-клеточный ответ как посредством презентации антигена дендритными клетками, так и непосредственно за счет активации эозинофилов. Дегрануляция эозинофилов с высвобождением токсичных белков и цитокинов, направленная на защиту от проникновения патогенов, при ЭоЭ вызывает повреждение тканей, способствует фиброзу и хронизации воспалительного процесса [31].

В то время как о высокой значимости ингаляционных аллергенов у больных ЭоЭ хорошо известно, патогенетические механизмы их воздействия недостаточно ясны. Показано, что для ЭоЭ характерна та же сезонность, что и для поллиноза [30, 32, 33]. Предполагается, что имеет значение заглатывание пыльцы в сезон цветения [30, 32, 33]. Существуют данные, что мононуклеары больных ЭоЭ имеют значимо более высокий уровень интерлейкинов (Interleukin, IL) 5 и 13 под воздействием ингаляционных аллергенов в сравнении со здоровыми даже при отсутствии IgE-сенсибилизации к этим аллергенам [34].

Проявления ЭоЭ (рвота, отказ от еды, абдоминальные боли; вследствие скрытого кровотечения возможны развитие анемии, а также потеря веса, ахалазия, дисфагия, аллергические симптомы) могут быть аналогичны манифестации гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, однако дифференциально-диагностическим признаком является отсутствие ответа на антирефлюксную терапию; кроме того, при эозинофильном воспалении в субэпителиальных и мышечных слоях пищевода возможно развитие стриктур.

Основным гистологическим изменением при ЭоЭ является выраженная эозинофилия слизистой оболочки пищевода на всем ее протяжении. Гистологическим диагностическим критерием ЭоЭ является наличие как минимум 15 эозинофилов в поле зрения микроскопа (при разрешении ×400) как минимум в одном биоптате слизистой оболочки пищевода [21, 22, 35].

Согласно разработанному ESPHAN алгоритму [35], всем пациентам с эозинофилией слизистой оболочки пищевода необходимо провести пробный курс лечения препаратами из группы ингибиторов протонной помпы в течение 2 мес. Повторная эзофагогастродуоденоскопия с биопсией слизистой оболочки пищевода рекомендована всем детям даже при исчезновении симптомов [21]. Пациенты с клиническим и гистологическим улучшением классифицируются как имеющие либо гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь, либо эозинофилию пищевода, чувствительную к ингибиторам протонной помпы. Однако, согласно тем же рекомендациям, лечение препаратами этой группы может быть прекращено досрочно у младенцев и детей раннего возраста с клинически значимыми симптомами (например, частая рвота и/или отказ от приема пищи ребенка с нарушениями развития) в случае отсутствия улучшения в ответ на терапию во избежание неоправданного откладывания постановки правильного диагноза и начала адекватного лечения.

Несмотря на то, что эозинофильный эзофагит в настоящее время относят к заболеваниям со смешанным патогенезом (смешанные IgE-опосредованные и клеточные реакции; см. табл. 1), и он чаще встречается у лиц с IgE-опосредованной аллергией, консенсус аллергологов на основании всех имеющихся данных исследований сделал вывод, что механизмы развития эозинофильного эзофагита отличаются от механизмов IgE-опосредованных реакций на пищу, и предлагает рассматривать его как в основном не-IgE-опосредованную патологию [31].

Для *эозинофильного гастроэнтерита*, который может развиться в любом возрасте, характерны такие неспецифические симптомы, как абдоминальные боли, рвота, диарея, потеря массы тела, мелена и т. д. В биоптате слизистых оболочек желудка и кишечника выявляется эозинофильная инфильтрация, в периферической крови возможна эозинофилия. Эозинофильный гастроэнтерит следует дифференцировать с паразитарными инфекциями, воспалительными заболеваниями кишечника, рядом других патологических состояний, при которых эозинофилы обнаруживаются в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта [36].

Эозинофильный колит встречается и как изолированная патология, так и в сочетании с болезнью Крона, неспецифическим язвенным колитом, лимфоидным колитом [37, 38].

Считается, что эозинофильный колит чаще встречается у взрослых, чем у детей, тем не менее в настоящее время растет количество публикаций о случаях этой патологии у детей. В работе U. Grzybowska-Chlebowczyk и соавт. проанализированы 43 случая эозинофильного колита в детском возрасте [38]. Наиболее частым клиническим проявлением изолированного эозинофильного колита были абдоминальные боли (у 54,5% пациентов) и диа-

рея (у 39,1% — с кровью). Снижение индекса массы тела было более характерно для сочетания эозинофильного воспаления толстой кишки с болезнью Крона (у 45,5%) и лимфоидным колитом (у 50%) и реже встречалось при изолированном эозинофильном колите (13%). В обследованной группе повышенный уровень общего IgE был выявлен у 39,5% детей, специфические IgE к пищевым аллергенам (в основном к белкам коровьего молока и яйца) — в 11,6% случаев. Есть данные, что в 50–75% случаев эозинофильного колита присутствует коморбидность с аллергическими заболеваниями, особенно с пищевой аллергией на белки коровьего молока, сои, арахиса [38]. По мнению авторов статьи, значительная эозинофилия в толстой кишке, ассоциированная с высоким уровнем общего IgE, указывает на то, что эозинофильный колит является проявлением аллергии, однако, независимо от наличия повышенного уровня IgE в крови, все больные с эозинофильным колитом требуют аллергологического обследования [38].

Гастроинтестинальные проявления пищевой аллергии, опосредованные клеточными реакциями на пищу

Согласно классификации EAACI, к гастроинтестинальным проявлениям пищевой аллергии, опосредованным клеточными реакциями, относят индуцированный пищей проктит, проктоколит и индуцированный пищей энтероколит. При этом их подразделяют на острые и хронические проявления энтероколита.

Энтероколит, индуцированный пищевыми белками (Food protein-induced enterocolitis syndrome, FPIES), классифицируется как не-IgE-опосредованная пищевая аллергия, которая проявляется остро или хронически в зависимости от дозы и частоты приема пищевого аллергена и индивидуальных особенностей пациентов [38]. Острые проявления аллергического энтероколита хорошо изучены и описаны [3, 39], в настоящее время дана характеристика и хроническому варианту течения заболевания [39].

Указанное состояние встречается преимущественно у детей первого года жизни. При этом большинство больных энтероколитом, индуцированным пищевыми белками, — это дети первых дней или месяцев жизни (от 1 до 3 мес) [40]. В этой возрастной категории подавляющее большинство случаев заболевания обусловлено введением в питание продуктов, содержащих белки коровьего молока (БКМ). Клинические признаки индуцированного пищевыми белками энтероколита, приведенные в Руководстве по ведению детей с аллергией к БКМ Всемирной аллергологической организации (World Allergy Organization, WAO) [3] как одна из форм аллергии на БКМ, представлены в табл. 2.

Частота индуцированного пищевыми белками энтероколита оценена в проспективном (с участием 13 019 детей) исследовании Y. Katz и соавт. [40]. Согласно этим данным, частота энтероколита, индуцированного БКМ, составляет 0,34% на первом году жизни. Интересно, что распространенность IgE-опосредованной аллергии к БКМ в этой же популяции оказалась 0,5%. К сожалению, имеется только одно масштабное эпидемиологическое исследование, выполненное в Израиле, результаты которого не могут быть экстраполированы на другие популяции [41]. Симптомы при первом употреблении продукта, содержащего БКМ, отмечались в 64% случаях, 16% детей развили проявления через 4 дня, 5 детей — через 2–4 нед от начала введения БКМ [40].

Клиническая картина FPIES включает симптомы непосредственно со стороны желудочно-кишечного тракта (профузная, многократно повторяющаяся рвота, зачастую с профузной диареей и системным воспалительным ответом), а также их последствия (дегидратация вплоть до гиповолемического шока) [39, 40, 42].

Согласно рекомендациям консенсуса экспертов по диагностике и ведению индуцированного пищевыми белками энтероколита [41], следует выделять следующие варианты заболевания:

- по времени начала проявлений — раннее (до 9 мес) и позднее (старше 9 мес);

Таблица 2. Индуцированный пищевыми белками энтероколит (Food Protein-Indused Enterocolitis Syndrome, FPIES): клиническая характеристика [3]
Table 2. Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome (FPIES): clinical characteristics [3]

Клинические проявления	Прогрессирующая диарея с присутствием крови Рвота, метеоризм Энтеропатия с потерей белка Задержка прибавки массы тела
Лабораторные данные	Кровь и лейкоциты в кале Повышение α1-антитрипсина в кале Анемия Гипоальбуминемия Нормальный уровень IgE Метгемоглобинемия Лейкоцитоз при провокационной пробе
Возраст	От 1 дня до 1 года
Аллергены	Часто несколько аллергенов Белки коровьего молока, сои; овальбумин, казеин Курица, рис, рыба — у более старших детей
Патология	Колит Гиперплазия лимфоузлов Локальное повреждение ворсинок Эозинофильная инфильтрация *Lamina propria*
Лечение	До 80% положительных результатов при применении высокогидролизованных смесей. В 15–20% случаев требуется назначение аминокислотных смесей, особенно при задержке роста. В 2–5% случаев на короткий срок требуются парентеральное питание или стероиды. Характерна высокая частота тяжелых реакций на пищевую провокационную пробу

- по тяжести течения — легкое, среднетяжелое и тяжелое;
- по времени возникновения симптомов:
  — острый энтероколит (начало симптомов в пределах 1–4 ч; диарея в пределах 24 ч от введения продукта, обычно в пределах 5–10 ч; купирование симптомов через 24 ч после элиминации; отсутствие задержки массо-ростовых показателей;
  — хронический энтероколит (симптомы вызваны ежедневно употребляемыми продуктами; характерны интермиттирующая рвота, хроническая диарея, задержка прибавки массы тела; симптомы купируются через 3–10 дней элиминационной диеты);
- по наличию IgE — классический (sIgE отсутствуют), атипичный (определяются sIgE).

Помимо белков коровьего молока, наиболее значимыми аллергенами являются белки куриного яйца, сои и риса [43, 44].

Более позднее начало заболевания может наблюдаться у детей, находящихся на исключительно грудном вскармливании, при отсроченном введении молочного прикорма. Обычно синдром энтероколита, обусловленный продуктами прикорма (яйцо, зерновые, рыба, курица, овощи), манифестирует в возрасте 4–7 мес [40]. Развитие симптомов на фоне исключительно грудного вскармливания происходит крайне редко и ограничивается отдельными клиническими случаями, которые объясняются попаданием минимальных количеств БКМ из питания матери через грудное молоко [45].

Согласно современным представлениям, диагностическими критериями FPIES являются [46]:
- возраст ребенка младше 2 лет при первом проявлении (часто, но не обязательно);
- повторяющаяся рвота, бледность, вялость в течение 2–4 ч, возникающие в результате воздействия провоцирующей пищи. Симптомы длятся несколько часов и проходят, как правило, в течение 6 ч. Диарея возникает гораздо реже и позже (через 5–10 ч);
- отсутствие симптомов, характерных для IgE-опосредованных реакций;
- устранение симптомов при элиминации причинно-значимых белков из питания ребенка;
- возникновение типичных симптомов в течение 2–4 ч при повторном приеме продукта или проведении провокационной пробы.

Наличие двух аналогичных эпизодов достаточно для окончательной постановки диагноза без провокационной пробы.

Дифференциальный диагноз проводят со следующими заболеваниями [46]:
- инфекционные болезни:
  — вирусный гастроэнтерит;
  — гастроэнтерит бактериальной этиологии (*Salmonella, Shigella, Campylobacter, Yersinia*);
  — зоонозы;
- другие проявления гастроинтестинальной пищевой аллергии:
  — другие формы не-IgE-опосредованной пищевой аллергии (энтеропатия, индуцированная пищевыми белками);
  — эозинофильная гастроинтестинальная патология;
  — IgE-опосредованная гастроинтестинальная пищевая аллергия (анафилаксия);
- болезни пищеварительной системы:
  — гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь;
  — болезнь Гиршпрунга;
  — инвагинация;
  — кишечная непроходимость;
  — пилоростеноз;
  — целиакия;
  — дивертикул Меккеля;
  — некротизирующий энтероколит;
- другие болезни, включая неврологические (эпилепсия, энцефалопатия), сердечно-сосудистые (врожденные пороки сердца, кардиомиопатия, нарушения ритма сердца), интоксикации, врожденные метаболические нарушения.

Энтеропатия, индуцированная пищевыми белками, не включена в классификацию пищевой аллергии, приведенную в документе EAACI [1], в то время как данная форма присутствует в классификации клинических проявлений аллергии на БКМ WAO [3]. Отличительными признаками энтеропатии являются поражение ворсинок и связанный с этим синдром мальабсорбции. Следует отметить, что по основным клиническим признакам индуцированная пищевыми белками энтеропатия соответствует проявлениям хронической формы индуцированного пищей энтероколита. По всей видимости, дальнейшее изучение патогенеза не-IgE-опосредованных проявлений гастроинтестинальной пищевой аллергии даст возможность объединить или более четко разграничить эти две клинические формы и создать единую классификацию.

У детей раннего возраста аллергическая энтеропатия чаще всего обусловлена гиперчувствительностью к БКМ (возможно ее сочетание с аллергией на сою, яйцо, пшеницу и другие продукты) и характеризуется длительной диареей, рвотой, недостаточным набором массы тела, анемией, гипопротеинемией.

Согласно современным представлениям, диагностическими критериями энтеропатии, индуцированной пищевыми белками, являются [46]:
- возраст ребенка младше 9 мес при первых проявлениях;
- схожие желудочно-кишечные симптомы (в основном рвота и отсутствие прибавки массы тела) при повторном приеме провоцирующей пищи при отсутствии других причин;
- подтверждение диагноза у ребенка с помощью биопсии слизистой оболочки кишечника (обнаруживаются повреждение ворсинок, гиперплазия крипт и воспаление);
- купирование симптомов в течение нескольких недель при назначении элиминационной диеты с исключением причинно-значимых продуктов, однако полное восстановление ворсинок может занять несколько месяцев.

Дифференциально-диагностический поиск при энтеропатии, индуцированной пищевыми белками, включает те же состояния, что и при FPIES, однако, учитывая характерные для энтеропатии проявления мальабсорбции, ее следует дифференцировать также с аутоиммунной энтеропатией, протеинтеряющей энтеропатией, панкреатической недостаточностью, первичным иммунодефицитом, лимфангиэктазией кишечника, врожденной патологией эпителия (как, например, болезнь цитоплазматических включений микроворсинок) [46].

Проктоколит, индуцированный пищевыми белками, — это не-IgE-опосредованное заболевание, вызванное иммунным ответом против пищевых белков, для которого характерны признаки аллергического проктоколита (наличие слизи и/или крови в стуле у внешне здорового младенца). Задержка прибавки массы тела нехарактерна для этого заболевания. Возможно развитие железодефицитной анемии. Частым причинным фактором проктоколита, индуцированного пищевыми белками, является введение в питание ребенка смесей на основе коровьего молока и сои. Синдром может развиться и у детей, нахо-

дящихся на исключительно грудном вскармливании. При элиминации из питания ребенка и/или кормящей матери продуктов, содержащих БКМ (и сои), купирование признаков явного кровотечения происходит в течение 72 ч [47].

Диагностическими критериями проктоколита, индуцированного пищевыми белками, являются [46]:

- наличие небольшого количества крови в стуле у ребенка при отсутствии других клинических симптомов;
- исчезновение симптомов после исключения всех причинно-значимых белков;
- исключение других возможных причин ректального кровотечения.

Аллергический проктит может иметь клиническую картину, характерную для болезни Гиршпрунга [48]. При этом отличительным признаком аллергического проктита является более поздняя манифестация болезни: средний возраст начала симптоматики составляет 3,1 ± 1,5 против 1,4 ± 0,9 мес у детей с болезнью Гиршпрунга.

Предложены дифференциально-диагностические критерии между тремя формами не-IgE-опосредованной гастроинтестинальной пищевой аллергии (индуцированный пищевыми белками энтероколит; индуцированная пищей энтеропатия; проктоколит, индуцированный пищевыми белками) при проведении провокационной пробы причинно-значимым продуктом: для синдрома энтероколита (FPIES) характерны рвота через 4–6 ч, диарея через 5–8 ч; для индуцированного пищевыми белками аллергического проктоколита — ректальное кровотечение через 6–72 ч; для индуцированной пищей энтеропатии — рвота и/или диарея через 40–72 ч [46].

Общие диагностические подходы к выявлению причинно-значимого аллергена

Поскольку лечение любых форм пищевой аллергии основано на элиминации из рациона причинно-значимых пищевых продуктов, *определение всех триггерных белков* приобретает ключевое значение для диагностики и формирования эффективной тактики лечения. Несмотря на совершенствование методов лабораторной диагностики, основой правильного диагноза при пищевой аллергии остаются тщательно собранные анамнестические данные, а результаты аллергологического обследования интерпретируются в контексте данных анамнеза (рис.) [49]. Гастроинтестинальных форм пищевой аллергии это касается в наибольшей степени, поскольку значительная их часть является не-IgE-опосредованной.

Объективными и субъективными причинами ошибочной диагностики гастроинтестинальной пищевой аллергии являются:

- недооценка аллергологического анамнеза, в том числе семейного;
- недооценка связи симптомов с приемом пищи и отменой продукта;
- неочевидность связи с приемом определенных продуктов (гастроинтестинальные реакции на пищу часто носят отсроченный характер);

Рис. Диагностика пищевой аллергии: поэтапное выявление причинно-значимого аллергена (составлено С.Г. Макаровой; в соответствии с [49])
Fig. Food allergy diagnosis: a staged detection of a cause-significant allergen (compiled by Svetlana G. Makarova; according to [49])

Примечание. * — диагностическое введение продукта на диагностическом этапе проводится у детей с недостаточно четкими данными анамнеза (в отношении причинно-значимых аллергенов) и сомнительными результатами диагностической элиминационной диеты. В остальных случаях диагностическое введение продукта проводится только на этапе расширения рациона для оценки формирования толерантности. ПА — пищевая аллергия.
Note. * — Diagnostic introduction of the product at the diagnostic stage is performed in children with insufficiently clear history data (as for cause-significant allergens) and equivocal results of the diagnostic elimination diet. In other cases, the diagnostic introduction of the product is carried out only at the stage of expanding the diet to assess tolerance formation. ПА — food allergy.

- отрицательные результаты определения специфических IgE и кожных проб (гастроинтестинальные реакции на пищевые белки часто протекают по не-IgE-опосредованному типу);
- наличие вторичной лактазной недостаточности, которая встречается у 89,5% детей с гастроинтестинальными проявлениями аллергии к БКМ [50], «маскирует» пищевую аллергию, и после определения углеводов кала ребенку назначается совершенно неадекватная для него диета — безлактозная (с использованием безлактозных смесей или с назначением лактазы), а не безмолочная (с полным исключением белков коровьего молока);
- появление в стуле слизи и крови трактуется как дисбактериоз, в результате чего многие больные длительно получают так называемое лечение от дисбактериоза без назначения адекватной диеты, что утяжеляет течение болезни и откладывает назначение эффективного лечения [50].

В сложных случаях, особенно при стертой клинической картине, существенную помощь в выявлении причинно-значимых аллергенов оказывает *ведение пищевого дневника*, в котором фиксируются употребляемые продукты, их количество, время, возникающие симптомы. Кроме того, пищевой дневник помогает выяснить источники поступления «скрытых» пищевых аллергенов или возможной контаминации продуктов [51].

Для выявления специфических IgE-антител к пищевым аллергенам в настоящее время наиболее информативен *метод иммуноферментного анализа*. Мировым стандартом в аллергодиагностике считают *метод ImmunoCAP*, обладающий высокой чувствительностью, специфичностью и воспроизводимостью [51], с которым сравниваются результаты других тестов.

Диагностическая значимость уровня специфических IgE зависит от возраста больных. Для детей раннего возраста клинически значимыми являются более низкие уровни специфических IgE (у детей в возрасте младше 2 лет жизни уровень специфических IgE к молоку 5 kU/l обладает 95% диагностической значимостью). У детей с гастроинтестинальными формами пищевой аллергии по сравнению с детьми с кожными проявлениями наиболее вероятен отрицательный результат теста на IgE-специфические антитела [49].

Прик-тесты и аппликационные кожные пробы при гастроинтестинальной аллергии недостаточно информативны, поэтому их результаты должны оцениваться в контексте анамнеза и провокационных проб [49].

Эндоскопическое и гистологическое исследование. Пациентам с выраженными и стойкими жалобами со стороны желудочно-кишечного тракта, задержкой физического развития или железодефицитной анемией, которые не удается объяснить другими причинами, показано эндоскопическое исследование верхних и нижних отделов желудочно-кишечного тракта с морфологическим исследованием биоптатов [49].

При эозинофильных поражениях желудочно-кишечного тракта гистологическое исследование позволяет установить диагноз. Так, наличие как минимум 15 эозинофилов в поле зрения микроскопа высокого разрешения (×400) как минимум в одном биоптате слизистой оболочки пищевода является гистологическим диагностическим критерием эозинофильной патологии желудочно-кишечного тракта [34–36].

Основная диагностическая значимость при не-IgE-опосредованных формах пищевой аллергии принадлежит дифференциальному диагнозу с другими заболеваниями, в первую очередь с целиакией, поскольку такие макроскопические и гистологические изменения, как субатрофия ворсинок или лимфоидная инфильтрация, не являются специфичными или чувствительными признаками [49].

Согласно клиническим рекомендациям [49], *элиминационные и провокационные пробы* (открытые и слепые провокационные пробы с пищевыми продуктами, в т. ч. «золотой стандарт» диагностики пищевой аллергии — двойная слепая плацебоконтролируемая проба) во всем мире проводятся достаточно редко, поскольку связаны с высоким риском для пациента. «Решающая роль отводится диагностической элиминационной диете и диагностическому введению продукта» [49].

Диагностическая элиминационная диета

При наличии клинически значимых симптомов и вероятности аллергии к БКМ, даже при отрицательном результате на специфические IgE к БКМ, на определенный период времени назначается диагностическая элиминационная диета, а из рациона ребенка или из питания матери (при грудном вскармливании) исключаются продукты, содержащие БКМ [47]. Также могут быть элиминированы из питания другие подозреваемые источники — яйца, глютенсодержащие продукты, соя.

При эозинофильных поражениях желудочно-кишечного тракта применяются таргетные, элементные и эмпирические элиминационные диеты [52]. Наибольшее распространение при ЭоЭ получила эмпирическая диета с исключением 6 основных аллергенов (Six-food elimination diet) — молока, сои, яиц, пшеницы, орехов, рыбы/морепродуктов [53, 54]. Однако следует отметить, что до настоящего времени рандомизированные контролируемые исследования по эффективности каждой из перечисленных выше диет не проводились. При применении элементной диеты ребенка полностью переводят на питание смесью на основе аминокислот, в результате чего достигается полное удаление из питания пищевых аллергенов. Наиболее широко данный вид диетологического вмешательства используют у детей раннего возраста. По данным исследований, купирование клинических симптомов, таких как рвота, боль в животе и дисфагия, у детей наблюдается не ранее 8-х сут [55] (или через 2 нед [56]) от начала элементной диеты, в то время как гистологическое улучшение отмечается через 4 нед [55, 56]. После 18 нед элементной диеты полная нормализация гистологической картины, по данным C. J. Henderson и соавт., была отмечена у 96% детей, получавших аминокислотную смесь [56]. Аминокислотная формула показана младенцам со множественной пищевой аллергией, задержкой физического развития, а также пациентам с тяжелым течением заболевания, детям более старшего возраста, которым не удается организовать элиминационную диету (или она неэффективна). Длительное применение элементной диеты ограничено высокой стоимостью аминокислотных смесей [34, 52, 53].

Таргетная (прицельная) элиминационная диета подразумевает исключение из питания ребенка причинно-значимых аллергенов. Эффективность такой диеты, по данным разных авторов, варьирует от очень низкой [57] до средней и высокой [56, 58]. Очевидно, что недостаточная эффективность данного режима питания, о котором сообщает ряд авторов, связана с трудностью выявления причинно-значимых триггеров и ошибочной диагностикой, что объясняется отсутствием в настоящее время доступных в клинической практике лабораторных методов диагностики не-IgE-опосредованной пищевой аллергии [1, 49].

Длительность диагностической диеты, согласно клиническим рекомендациям, зависит от формы пищевой аллергии. Она должна быть максимально короткой, но достаточной для того, чтобы оценить исчезновение/стабилизацию клинических симптомов. Продолжительность ее колеблется от 3–5 дней при клинических реакциях немедленного типа до 1–2 нед и более у детей с отсроченными и хроническими реакциями. Пациентам с мальабсорбцией, а также с задержкой показателей физического развития для оценки ответа на элиминационную диету может потребоваться не менее 2–4 нед [49]. Если за эти сроки симптоматика не купируется, наличие аллергии к предполагаемому продукту маловероятно; однако следует помнить, что в таких случаях необходимо исключить множественный характер пищевой аллергии [49].

Диагностическое введение продукта [59]

Исходя из данных анамнеза (количество продукта, на которое отмечалась реакция, выраженность реакции на это количество), для первого пробного введения определяется объем продукта, содержащего подозреваемый причинно-значимый аллерген. Начинают с дозы, значительно меньшей той, которая вызвала реакцию. Срок наблюдения после диагностического введения продукта зависит от характера предыдущих реакций на продукт и составляет от 2 ч при реакциях немедленного типа до 2 сут при замедленном типе реакций в анамнезе [59]. При не-IgE-опосредованных формах гастроинтестинальной пищевой аллергии длительность наблюдения составляет до 72 ч. Если на первое диагностическое введение продукта никаких отрицательных реакций не отмечается, продукт вводится в питание в постепенно возрастающих количествах с обязательной регистрацией всех симптомов — гастроинтестинальных, кожных, респираторных [49].

Дополнительные методы исследования

Согласно положению рекомендаций [49], «*определение уровня антител классов IgG и IgA к глиадину и тканевой трансглутаминазе*, а также методы *HLA-типирования (DQ2/DQ8)* используются с целью дифференциальной диагностики аллергии к глютену и целиакии.

Клеточные тесты — тесты активации базофилов различных модификаций (*FLOW-CAST, EK-CAST, CAST-COMBI*) — позволяют установить неспецифическое высвобождение медиаторов из базофилов в присутствии аллергена и без связи с молекулой IgE, но имеют ограниченное применение вследствие высокой стоимости.

Анализ полиморфизмов в гене лактазы (LCT) используется с целью дифференциальной диагностики с первичной гипо- и алактазией.

Помимо перечисленных выше заболеваний и патологических состояний, следует проводить *дифференциальный диагноз с реакциями на пищу неиммунного характера, токсическими реакциями на пищу и реакциями на пищевые добавки и контаминанты*.

Реакции на пищу неиммунногенного характера клинически могут не отличаться от проявлений пищевой аллергии и могут сочетаться у одного и того же больного с аллергическими реакциями. Так, непереносимость лактозы может встречаться как самостоятельное нарушение, но в ряде случаев вторичная лактазная недостаточность сопровождает аллергию к БКМ и является следствием аллергического поражения ворсинок кишечника» [49].

Иммунные механизмы не принимают участия в развитии неиммунных реакций на пищевые продукты (в отличие от истинной пищевой аллергии), в основе их развития, по утверждению авторов [51], «лежит неспецифическое высвобождение медиаторов из клеток-мишеней аллергии или воздействие биогенных аминов, содержащихся непосредственно в пище. Наиболее часто неиммунные реакции развиваются после употребления продуктов, богатых гистамином, тирамином и гистаминолибераторами (квашеная капуста, вяленая ветчина, печень, консервированный тунец, сельдь, шпинат, томаты, зрелые сыры, шоколад, бобы какао и др.).

Классическим примером неиммунных реакций на пищу является употребление рыбы семейства *Scombridae* (тунец, макрель, пеламида), мясо которых содержит большое количество гистидина. При нарушении технологии переработки и хранения рыбы гистидин под влиянием бактериальной гистидиндекарбоксилазы превращается в гистамин, который и обусловливает клиническую реакцию вплоть до «гистаминового шока». В шоколаде, в продуктах, подвергаемых ферментированию, например в сырах, ферментированных бобах какао, содержится вазоактивный амин — β-фенилэтиламин, который также способен вызывать у больных симптомы, подобные аллергическим. Все эти реакции носят дозозависимый характер.

Пищевые добавки, вносимые для улучшения вкуса, запаха, цвета, обеспечивающие длительность хранения пищевого продукта, также нередко являются причиной развития неиммунных реакций. К наиболее распространенным из них, нередко приводящим к развитию аллергических и псевдоаллергических реакций, относятся красители (Е102, Е104, Е120, Е122, Е124, Е132, Е133, Е155 и др.), соединения серы (Е220–227), нитриты (Е249, 250, 252), глутаматы (Е621–625)» [51].

Возможны также реакции, связанные с присутствием в пище пестицидов, фторсодержащих, хлорорганических, сернистых соединений, антибиотиков, продуктов микробного метаболизма, грибков и т. д. [51].

Своевременно назначенная адекватная диета обеспечивает ребенку нормальные темпы роста и развития. Безусловно, соблюдение элиминационных рационов сопряжено с некоторыми трудностями [60, 61], однако именно элиминационная диета является единственно эффективной тактикой ведения детей с пищевой аллергией. В настоящее время для создания полноценного по всем макро- и микронутриентам рациона детям с пищевой аллергией и аллергией к БКМ широко используются специализированные продукты — смеси на основе высокогидролизованного молочного белка или аминокислот. Благодаря использованию специализированных продуктов достигаются нормальные показатели роста и развития детей даже с тяжелой множественной пищевой аллергией [62, 63].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на то, что гастроинтестинальная пищевая аллергия становится все более актуальной проблемой педиатрии, и, по данным разных исследователей, аллергическое поражение желудочно-кишечного тракта встречается у 25–50% больных с такой распространенной патологией, как аллергия на белки коровьего молока, эти состояния остаются «белым пятном» для многих педиатров. Трудности и ошибки диагностики гастроинтестинальной пищевой аллергии связаны как с субъективными, так и с объективными причинами и объясняются в первую очередь тем, что гастроинтестинальные реакции на пищу часто носят отсроченный характер и протекают по не-IgE-опосредованному типу. В то же время знание современной классификации гастроинтестинальных проявлений пищевой аллергии, алгоритмов диагностики и ведения различных клинических форм этой патологии способно

существенно улучшить качество оказания медицинской помощи этой категории больных, избежать хронизации процесса и развития тяжелых, инвалидизирующих форм заболеваний.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья опубликована при поддержке компании Nutricia.

FINANCING SOURCE

The article was published with the support of Nutricia Company.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

С. Г. Макарова является научным консультантом компании «Нутриция».

Л. С. Намазова-Баранова — http://pf.spr-journal.ru/jour/manager/files/%D0%9D%D0%B0%D0%BC%D0%B0%D0%B7%D0%BE%D0%B2%D0%B0%D0%9A%D0%BE%D0%BD%D1%84%D0%B8%D0%BD%D1%82.pdf.

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

CONFLICT OF INTERESTS

Svetlana G. Makarova is a scientific consultant of Nutricia Company.

Leyla S. Namazova-Baranova — http://pf.spr-journal.ru/jour/manager/files/%D0%9D%D0%B0%D0%BC%D0%B0%D0%B7%D0%BE%D0%B2%D0%B0%D0%9A%D0%BE%D0%BD%D1%84%D0%B8%D0%BD%D1%82.pdf.

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

ORCID

С. Г. Макарова http://orcid.org/0000-0002-3056-403X

Л. С. Намазова-Баранова http://orcid.org/0000-0002-2209-7531

Е. А. Вишнёва http://orcid.org/0000-0001-7398-0562

О. А. Ерешко http://orcid.org/0000-0002-3056-403X

И. Г. Гордеева http://orcid.org/0000-0001-6658-0624

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. eaaci.org [Internet]. Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines. EAACI. 2014. 278 p. [updated 2016 Oct 1; cited 2017 May 26]. Available from: http://www.eaaci.org/resources/guidelines/faa-guidelines.html.
2. Prescott S, Allen KJ. Food allergy: riding the second wave of the allergy epidemic. *Pediatr Allergy Immunol*. 2011;22(2):155–160. doi: 10.1111/j.1399-3038.2011.01145.x.
3. Fiocchi A, Brozek J, Schunemann H, et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. *Pediatr Allergy Immunol*. 2010; 21 Suppl:1–125. doi: 10.1111/j.1399-3038.2010.01068.x.
4. Koletzko S, Niggemann B, Arato A, et al. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee practical guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;55(2):221–229. doi: 10.1097/MPG.0b013e31825c9482.
5. Werfel T, Asero R, Ballmer-Weber BK, et al. Position paper of the EAACI: food allergy due to immunological cross-reactions with common inhalant allergens. *Allergy*. 2015;70(9):1079–1090. doi: 10.1111/all.12666.
6. Price A, Ramachandran S, Smith GP, et al. Oral allergy syndrome (pollen-food allergy syndrome). *Dermatitis*. 2015;26(2):78–88. doi: 10.1097/DER.0000000000000087.
7. Breiteneder H, Ebner C. Molecular and biochemical classification of plant-derived food allergens. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;106(1 Pt 1):27–36. doi: 10.1067/mai.2000.106929.
8. Tuft L, Blumstein GI. Studies in food allergy. Sensitization to fresh fruits: clinical and experimental observations. *J Allergy*. 1942;13(6):574-582. doi: 10.1016/s0021-8707(42)90070-4.
9. Amlot PL, Kemeny DM, Zachary C, et al. Oral allergy syndrome (OAS): symptoms of IgE-mediated hypersensitivity to foods. *Clin Allergy*. 1987;17(1):33–42. doi: 10.1111/j.1365-2222.1987.tb02317.x.
10. Ortolani C, Ispano M, Pastorello E, et al. The oral allergy syndrome. *Ann Allergy*. 1988;61(6 Pt 2):47–52.
11. Worm M, Jappe U, Kleine-Tebbe J, et al. Food allergies resulting from immunological cross-reactivity with inhalant allergens. *Allergologie*. 2014;37(5):170–189. doi: 10.5414/Alx01655.
12. Vieths S, Scheurer S, Ballmer-Weber B. Current understanding of cross-reactivity of food allergens and pollen. *Ann N Y Acad Sci*. 2002;964:47–68. doi: 10.1111/j.1749-6632.2002.tb04132.x.
13. Астафьева Н.Г., Удовиченко Е.Н., Гамова И.В., и др. Пыльцевая аллергия в Саратовской области // *Российский аллергологический журнал*. — 2010. — № 1 — С. 17–25. [Astafieva NG, Udovichenko EK, Gamova IV, et al. Pollen allergy in Saratov region. *Rossiiskii allergologicheskii zhurnal*. 2010;(1):17–25. (In Russ).]
14. Canonica GW, Ansotegui IJ, Pawankar R, et al. A WAO/ARIA/GALEN consensus document on molecular-based allergy diagnostics. *World Allergy Organ J*. 2013;6(1):17. doi: 10.1186/1939-4551-6-17.
15. Fall BI, Niessner R. Detection of known allergen-specific IgE antibodies by immunological methods. *Methods Mol Biol*. 2009; 509:107–122. doi: 10.1007/978-1-59745-372-1_7.
16. Breiteneder H, Mills C. Structural bioinformatic approaches to understand cross-reactivity. *Mol Nutr Food Res*. 2006;50(7): 628–632. doi: 10.1002/mnfr.200500274.
17. Breiteneder H. Protein families: implications for allergen nomenclature, standardisation and specific immunotherapy. *Arb Paul Ehrlich Inst Bundesinstitut Impfstoffe Biomed Arzneim Langen Hess*. 2009;96:249–254.
18. Scheurer S, Wangorsch A, Nerkamp J, et al. Cross-reactivity within the profilin panallergen family investigated by comparison of recombinant profilins from pear (Pyr c 4), cherry (Pru av 4) and celery (Api g 4) with birch pollen profilin Bet v 2. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl*. 2001;756(1–2):315–325. doi: 10.1016/S0378-4347(01)00090-1.
19. Сновская М.А., Намазова-Баранова Л.С., Семикина Е.Л., Кожевникова О.В. Особенности диагностического обследования пациентов с поливалентной сенсибилизацией перед проведением аллергенспецифической иммунотерапии и оценка ее результатов лабораторными методами // *Вестник Российской академии медицинских наук*. — 2014. — Т. 69. — № 7–8 — С. 85–92. [Snovskaya MA, Namazova-Baranova LS, Semikina EL, Kozhevnikova OV. Features of patients with the multiple sensitization diagnostics before allergen specific immunotherapy will be set and the assessment of the therapy results with the laboratory methods. *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2014; 69(7–8):85–92. (In Russ).] doi: 10.15690/vramn.v69i7-8.1113.
20. Ерешко О.А., Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С., и др. Лабораторные предикторы эффективности аллергенспецифической иммунотерапии пыльцевыми аллергенами у детей с поллинозом и перекрестной пищевой аллергией // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2017. — Т. 96. — № 2 — С. 41–46. [Ereshko OA, Makarova SG, Namazova-Baranova LS, et al. Laboratory efficiency predictors of allergenspecific immunotherapy of pollen allergens in children with pollinosis and cross food allergy. *Pediatria*. 2017;96(2):41–46. (In Russ).]
21. Papadopoulou A, Koletzko S, Heuschkel R, et al. Management guidelines of eosinophilic esophagitis in childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;58(1):107–118. doi: 10.1097/MPG.0b013e3182a80be1.
22. Ridolo E, Melli V, De' Angelis G, Martignago I. Eosinophilic disorders of the gastro-intestinal tract: an update. *Clin Mol Allergy*. 2016;14:17. doi: 10.1186/s12948-016-0055-y.
23. Prasad GA, Alexander JA, Schleck CD, et al. Epidemiology of eosinophilic esophagitis over three decades in Olmsted County, Minnesota. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7(10):1055–1061. doi: 10.1016/j.cgh.2009.06.023.
24. Liacouras CA, Spergel JM, Ruchelli E, et al. Eosinophilic esophagitis: a 10-year experience in 381 children. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005;3(12):1198–1206. doi: 10.1016/S1542-3565(05)00885-2.
25. Noel RJ, Putnam PE, Rothenberg ME. Eosinophilic esophagitis. *N Engl J Med*. 2004;351(9):940–941. doi: 10.1056/NEJM200408263510924.
26. Hill DA, Dudley JW, Spergel JM. The Prevalence of Eosinophilic Esophagitis in Pediatric Patients with IgE-Mediated Food Allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(2):369–375. doi: 10.1016/j.jaip.2016.11.020.

27. Blanchard C, Stucke EM, Burwinkel K, et al. Coordinate interaction between IL-13 and epithelial differentiation cluster genes in eosinophilic esophagitis. *J Immunol*. 2010;184(7):4033–4041. doi: 10.4049/jimmunol.0903069.
28. Guarino MP, Cicala M, Behar J. Eosinophilic esophagitis: New insights in pathogenesis and therapy. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2016;7(1):66–77. doi: 10.4292/wjgpt.v7.i1.66.
29. Blanchard C, Wang N, Stringer KF, et al. Eotaxin-3 and a uniquely conserved gene-expression profile in eosinophilic esophagitis. *J Clin Invest*. 2006;116(2):536–547. doi: 10.1172/JCI26679.
30. Sherill JD, Gao P, Stucke EM, et al. Variation of thymic stromal lymphopoietin and its receptor associate with eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(1):160–165.e3. doi: 10.1016/j.jaci.2010.04.037.
31. Simon D, Cianferoni A, Spergel JM, et al. Eosinophilic esophagitis is characterized by a non-IgE-mediated food hypersensitivity. *Allergy*. 2016;71(5):611–620. doi: 10.1111/all.12846.
32. Blanchard C. Molecular pathogenesis of eosinophilic esophagitis. *Curr Opin Gastroenterol*. 2015;31(4):321–327. doi: 10.1097/MOG.0000000000000186.
33. Ridolo E, Montagni M, Olivieri E, et al. Eosinophilic esophagitis: which role for food and inhalant allergens? *Asia Pac Allergy*. 2012;2(4):237–241. doi: 10.5415/apallergy.2012.2.4.237.
34. Yamazaki K, Murray JA, Arora AS, et al. Allergen-specific in vitro cytokine production in adult patients with eosinophilic esophagitis. *Dig Dis Sci*. 2006;51(11):1934–1941. doi: 10.1007/s10620-005-9048-2.
35. Liacouras C, Furuta GT, Hirano I, et al. Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(1):3–20.e6. doi: 10.1016/j.jaci.2011.02.040.
36. Sorser SA, Barawi M, Hagglund K, et al. Eosinophilic esophagitis in children and adolescents: epidemiology, clinical presentation and seasonal variation. *J Gastroenterol*. 2013;48(1):81–85. doi: 10.1007/s00535-012-0608-x.
37. Inamura H, Kashiwase Y, Morioka J, et al. Accumulation of mast cells in the interstitium of eosinophilic colitis. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2006;34(5):228–230. doi: 10.1157/13094031.
38. Grzybowska-Chlebowczyk U, Horowska-Ziaja S, Kajor M, et al. Eosinophilic colitis in children. *Postepy Dermatol Alergol*. 2017;34(1):52–59. doi: 10.5114/ada.2017.65622.
39. Nowak-Wegrzyn A, Chehade M, Groetch ME, et al. International consensus guidelines for the diagnosis and management of food protein-induced enterocolitis syndrome: Executive summary-Workgroup Report of the Adverse Reactions to Foods Committee, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(4):1111–1126.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2016.12.966.
40. Katz Y, Goldberg MR, Rajuan N, et al. The prevalence and natural course of food protein-induced enterocolitis syndrome to cow's milk: a large-scale, prospective population-based study. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(3):647–653.e1–3. doi: 10.1016/j.jaci.2010.12.1105.
41. Leonard SA, Nowak-Wegrzyn A. Clinical diagnosis and management of food protein-induced enterocolitis syndrome. *Curr Opin Pediatr*. 2012;24(6):739–745. doi: 10.1097/MOP.0b013e3283599ca1.
42. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: summary of the NIAID-sponsored expert panel report. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(6):1105–1118. doi: 10.1016/j.jaci.2010.10.008.
43. Nowak-Wegrzyn A, Sampson HA, Wood RA, Sicherer SH. Food protein-induced enterocolitis syndrome caused by solid food proteins. *Pediatrics*. 2003;111(4 Pt 1):829–835. doi: 10.1542/peds.111.4.829.
44. Fogg MI, Brown-Whitehorn TA, Pawlowski NA, Spergel JM. Atopy patch test for the diagnosis of food protein-induced enterocolitis syndrome. *Pediatr Allergy Immunol*. 2006;17(5):351–355. doi: 10.1111/j.1399-3038.2006.00418.x.
45. Monti G, Castagno E, Liguori SA, et al. Food protein-induced enterocolitis syndrome by cow's milk proteins passed through breast milk. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(3):679-680. doi: 10.1016/j.jaci.2010.10.017.
46. Caubet JC, Szajewska H, Shamir R, Nowak-Wegrzyn A. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies in children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2017;28(1):6–17. doi: 10.1111/pai.12659.
47. Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С., Боровик Т.Э., Алексеева А.А., Рославцева Е.А. *Гастроинтестинальные проявления аллергии на белок коровьего молока у детей*. 01.04.2015. [Makarova SG, Namazova-Baranova LS, Borovik TJe, Alekseeva AA, Roslavceva EA. *Gastrointestinal'nye projavlenija allergii na belok korov'ego moloka u detej*. (In Russ).] Доступно: http://www.remedium.ru/doctor/detail.php?ID=65097. [дата последнего обращения 06.07.2017]
48. Lee JH, Choe YH, Lee SK, et al. Allergic proctitis and abdominal distention mimicking Hirschsprung's disease in infants. *Acta Paediatr*. 2007;96(12):1784–1789. doi: 10.1111/j.1651-2227.2007.00536.x.
49. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с аллергией к белкам коровьего молока / Под ред. Баранова А.А., Намазовой-Барановой Л.С., Хаитова Р.М., и др. [*Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po okazaniyu meditsinskoi pomoshchi detyam s allergiei k belkam korov'ego moloka*. Ed by Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Khaitov R.M., et al. (In Russ).] Доступно по: http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_abkm.pdf. Ссылка активна на 10.03.2017.
50. Макарова С.Г. *Обоснование и оценка эффективности диетотерапии при пищевой аллергии у детей в различные возрастные периоды:* Автореф. дис. … докт. мед. наук. — М.; 2008. — 58 с. [Makarova SG. *Obosnovanie i otsenka effektivnosti dietoterapii pri pishchevoi allergii u detei v razlichnye vozrastnye periody*. [dissertation abstract] Moscow; 2008. 58 p. (In Russ).]
51. Пищевая аллергия. Серия: Болезни детского возраста от А до Я / Под ред. Баранова А.А., Намазовой-Барановой Л.С., Боровик Т.Э., Макаровой С.Г. — М: ПедиатрЪ; 2013. — 159 с. [*Pishchevaya allergiya. Seriya: Bolezni detskogo vozrasta ot A do Ya*. Ed by Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Borovik TE, Makarova SG. Moscow: Pediatr""; 2013. 159 p. (In Russ).]
52. Будкина Т.Н., Садиков И.С., Макарова С.Г., и др. Эозинофильный эзофагит у детей *// Вопросы современной педиатрии.* — 2016. — Т. 15. — № 3 — С. 239–249. [Budkina TN, Sadikov IS, Makarova SG, et al. Eosinophilic esophagitis in children. *Current pediatrics*. 2016;15(3):239–249. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v15i3.1560.
53. Papadopoulou A, Dias JA. Eosinophilic esophagitis: an emerging disease in childhood — review of diagnostic and management strategies. *Front Pediatr*. 2014;2:129. doi: 10.3389/fped.2014.00129.
54. Furuta GT, Katzka DA. Eosinophilic Esophagitis. *N Engl J Med*. 2015;373(17):1640–1648. doi: 10.1056/NEJMra1502863.
55. Markowitz JE, Spergel JM, Ruchelli E, Liacouras CA. Elemental diet is an effective treatment for eosinophilic esophagitis in children and adolescents. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(4):777–782. doi: 10.1111/j.1572-0241.2003.07390.x.
56. Henderson CJ, Abonia JP, King EC, et al. Comparative dietary therapy effectiveness in remission of pediatric eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(6):1570–1578. doi: 10.1016/j.jaci.2012.03.023.
57. Teitelbaum JE, Fox VL, Twarog FJ, et al. Eosinophilic esophagitis in children: immunopathological analysis and response to fluticasone propionate. *Gastroenterology*. 2002;122(5):1216–1225. doi: 10.1053/gast.2002.32998.
58. Spergel JM, Andrews T, Brown-Whitehorn TF, et al. Treatment of eosinophilic esophagitis with specific food elimination diet directed by a combination of skin prick and patch tests. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2005;95(4):336–343. doi: 10.1016/S1081-1206(10)61151-9.
59. Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С., Вишнева Е.А., и др. Актуальные вопросы диагностики пищевой аллергии в педиатрической практике *// Вестник Российской академии медицинских наук.* — 2015. — Т. 70. — № 1 — С. 41–46. [Makarova SG, Namazova-Baranova LS, Vishneva EA, et al. Topical issues of food allergy diagnosis in pediatric practice. *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2015;70(1):41–46. (In Russ).] doi: 10.15690/vramn.v70i1.1230.
60. Mikkelsen A, Borres MP, Bjorkelund C, et al. The food hypersensitivity family impact (FLIP) questionnaire — development and first results. *Pediatr Allergy Immunol*. 2013;24(6):574–581. doi: 10.1111/pai.12105.
61. Mikkelsen A, Mehlig K, Borres MP, et al. Monitoring the impact of cow's milk allergy on children and their families with the FLIP questionnaire a six month follow up study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2015;26(5):409–415. doi: 10.1111/pai.12406.
62. Agostoni C, Terracciano L, Varin E, Fiocchi A. The Nutritional Value of Protein-hydrolyzed Formulae. Crit Rev Food Sci Nutr. 2016;56(1):65–9. doi: 10.1080/10408398.2012.713047.
63. Harvey BM, Langford JE, Harthoorn LF, Gillman SA, Green TD, Schwartz RH, Burks AW. Effects on growth and tolerance and hypoallergenicity of an amino acid-based formula with synbiotics. *Pediatr Res*. 2014 Feb;75(2):343–51. doi: 10.1038/pr.2013.211.

DOI: 10.15690/vsp.v16i3.1731

С.И. Малявская, А.В. Лебедев, Г.Н. Кострова

Северный государственный медицинский университет, Архангельск, Российская Федерация

Компоненты метаболического синдрома у детей и подростков с различным уровнем витамина D: результаты одномоментного исследования

Контактная информация:
Лебедев Андрей Викторович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической физиологии СГМУ
Адрес: 163000, Архангельск, Троицкий пр-т, д. 51, **тел.:** +7 (8182) 21-12-52, **e-mail:** andruleb@yandex.ru
Статья поступила: 20.12.2016 г., **принята к печати:** 26.06.2017 г.

Витамин D является значимым фактором риска атерогенных нарушений. Представляет интерес изучение взаимосвязи дефицита витамина D с компонентами метаболического синдрома, инсулинорезистентностью и маркерами хронического воспаления в разных возрастных группах. ***Цель исследования:*** *изучить сопряженность компонентов метаболического синдрома и проатерогенных метаболических нарушений с уровнем обеспеченности витамином D у детей и подростков.* ***Методы.*** *В поперечном (одномоментном) исследовании определяли уровень 25(OH)D в сыворотке крови у детей и подростков. Связь уровня 25(OH)D с наличием признаков метаболического синдрома оценивалась в квартильных группах.* ***Результаты.*** *В исследование включены 319 детей и подростков (из них 49% — девочки) в возрасте 10–15 лет. В I квартиле по уровню 25(OH)D отмечались более высокие по сравнению с IV квартилем средние значения содержания инсулина (11,5 ± 6,3 и 7,3 ± 4,0 ммоль/л; p < 0,001), индекса HOMA (2,4 ± 0,8 и 1,6 ± 0,7; p < 0,001), индекса массы тела (22,6 ± 4,3 и 19,3 ± 3,9 кг/м^2; p = 0,012), окружности талии (68 ± 11 и 61 ± 12 см; p = 0,034), концентрации в крови С-реактивного белка (2,3 ± 1 и 0,9 ± 0,7 мг/мл; p < 0,001), диастолического артериального давления (70 ± 7 и 65 ± 6 мм рт. ст.; p = 0,028), мочевой кислоты (0,29 ± 0,06 и 0,21 ± 0,06 ммоль/л; p = 0,021), глюкозы (4,8 ± 0,6 и 4,6 ± 0,6 ммоль/л; p = 0,011), триглицеридов (0,86 ± 0,37 и 0,72 ± 0,31 ммоль/л; p = 0,017) и более низкие средние значения уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (1,38 ± 0,36 и 1,58 ± 0,31 ммоль/л; p = 0,011). Многофакторный регрессионный анализ показал независимую связь уровня 25(OH)D с уровнем С-реактивного белка (β = -0,55; p < 0,001) и показателем индекса HOMA (β = -0,96; p < 0,001).* ***Заключение.*** *Низкий уровень витамина D в сыворотке крови у детей ассоциирован с компонентами метаболического синдрома.*

Ключевые слова: *дети, витамин D, недостаточность витамина D, метаболический синдром, инсулинорезистентность, воспаление.*

(***Для цитирования:*** Малявская С.И., Лебедев А.В., Кострова Г.Н. Компоненты метаболического синдрома у детей и подростков с различным уровнем витамина D: результаты одномоментного исследования. *Вопросы современной педиатрии.* 2017; 16 (3): 213–219. doi: 10.15690/vsp.v16i3.1731)

ОБОСНОВАНИЕ

В XXI в. актуальными проблемами здравоохранения остаются высокая распространенность сердечно-сосудистых заболеваний, выявление факторов риска атерогенных нарушений и разработка превентивных технологий их коррекции [1, 2]. Результаты многочисленных исследований показывают, что атеросклеротический процесс начинается в детском возрасте и патогенетически связан с воздействием факторов риска ишемической болезни сердца и развитием проатерогенных метаболических нарушений, к которым относят атерогенные дислипидемии, абдоминальное ожирение, артериальную гипертензию, нарушения углеводного обмена, гиперурикемию [1–3]. Известно, что метаболический синдром как кластер важнейших факторов атерогенного риска связан с развитием атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний [4–6]. При этом особое внимание уделяется изучению метаболического синдрома в детском и подростковом возрасте, так как его патогенетическая основа — инсулинорезистентность — взаимосвязана на клеточном и организменном уровнях со всеми основными факторами риска атеросклероза и может рассматриваться как первая стадия атерогенных нарушений [3, 4, 7]. Компоненты метаболического синдрома, по данным научных исследований, могут быть взаимосвязаны с уровнем витамина D [8–11].

Эпидемиологические исследования показывают, что витамин D влияет на процессы регуляции жирового и углеводного обмена [12–15], активность ренин-ангиотензиновой системы [16], гомеостаз клеток эндотелия, кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток сосудов [8, 12], регулирует активность большого количества генов клеточной пролиферации, апоптоза и ангиогенеза, определяя таким образом выраженность воспалительных процессов [8, 17]. Задержка роста и развития организма ребенка в условиях дефицита витамина D также является фактором риска развития множества патологических состояний, связанных с развитием атеросклероза [18, 19].

Ассоциация компонентов метаболического синдрома как факторов сердечно-сосудистого риска с уров-

нем витамина D в организме человека в разных возрастных периодах, в частности у детей, представляет значительный научный и практический интерес [3, 20]. Согласно современным представлениям, профилактические мероприятия наиболее эффективны именно в детском и подростковом возрасте на стадии формирования заболеваний, когда корригирующие воздействия могут предотвратить развитие серьезных социально значимых болезней [1, 2].

Целью настоящего исследования было изучение сопряженности компонентов метаболического синдрома и проатерогенных метаболических нарушений с уровнем обеспеченности детей и подростков витамином D.

МЕТОДЫ

Некоторые результаты настоящего исследования (изучение метаболических нарушений у детей с различным типом жироотложения) приведены в предыдущих публикациях [7, 21].

Дизайн исследования

Проведено поперечное (одномоментное) исследование.

Критерии соответствия

Критерии включения: школьники в возрасте 10–15 лет, проживающие в Архангельске (Россия); наличие информированного согласия родителей ребенка на участие в исследовании.

Критерии невключения: наличие на момент обследования острых и/или хронических заболеваний.

Условия проведения

Поперечное исследование проведено в весенне-осенний период 2013–2014 гг. в 5 из 8 территориальных районов Архангельска с участием школьников 7 средних общеобразовательных учреждений. В сплошную выборку включали детей с учетом возрастной и половой структуры детского населения Архангельска в возрасте 10–15 лет.

Определение компонентов метаболического синдрома

С учетом критериев метаболического синдрома для детского и подросткового возраста выявляли наличие патологии либо ее компонентов (абдоминальное ожирение, липидные нарушения, артериальная гипертензия, нарушенная тощаковая гликемия) [3]: показатель окружности талии ⩾ 90-го процентиля возрастных норм свидетельствовал о наличии абдоминального ожирения, концентрация триглицеридов крови ⩾ 1,7 ммоль/л — о гипертриглицеридемии, уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) в крови < 1,03 ммоль/л — об их сниженном содержании, превышение показателей систолического и/или диастолического артериального давления (САД/ДАД) процентильных возрастных значений — об артериальной гипертензии [2], уровень глюкозы крови натощак ⩾ 5,6 ммоль/л — о нарушенной тощаковой гликемии. Кроме того, измеряли рост, массу тела. Индекс массы тела (ИМТ), рассчитанный по формуле: вес (кг)/рост (м)^2, оценивали с помощью процентильных таблиц соотношения линейного роста к массе тела [22]. Измерение и оценку артериального давления проводили согласно документу Всероссийского научного общества кардиологов и Ассоциации детских кардиологов России «Рекомендации по диагностике, лечению и профилактике артериальной гипертензии у детей и подростков» (2012) [2].

Лабораторные исследования

Изучение периферической крови осуществлялось у всех пациентов: исследование проведено на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории Северного государственного медицинского университета (Архангельск) с использованием системы Vacutainer путем венепункции из локтевой вены в утренние (08:00–09:00) часы (после 12–14-часового голодания).

Определение уровня 25(OH)D

Количественное определение уровня 25(OH)D (25 гидроксивитамин D) в сыворотке крови выпол-

Svetlana I. Malyavskaya, Andrej V. Lebedev, Galina N. Kostrova

Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russian Federation

Components of the Metabolic Syndrome in Children and Adolescents With Different Levels of Vitamin D: a Cross-Sectional Study

Background. *Vitamin D is a significant risk factor for atherogenic disorders. It is of interest to study the relationship between vitamin D deficiency and the components of the metabolic syndrome, insulin resistance and markers of chronic inflammation in different age groups.* ***Objective.*** *Our aim was to study association of the components of the metabolic syndrome and pro-atherogenic metabolic disorders with vitamin D levels in children and adolescents.* ***Methods.*** *In a cross-sectional (one-stage) study, the serum 25(OH)D level in children and adolescents was determined. The relationship between the 25(OH)D level and the presence of the metabolic syndrome was assessed in quartile groups.* ***Results.*** *The study included 319 children and adolescents (49% — girls) aged 10–15 years. In the quartile I in terms of the 25(OH)D level, higher (as compared with the quartile IV) mean level values of insulin (11.5 ± 6.3 and 7.3 ± 4.0 mmol/L, p <0.001), HOMA index (2.4 ± 0.8 and 1.6 ± 0.7, p <0.001), body mass index (22.6 ± 4.3 and 19.3 ± 3.9 kg/m^2, p = 0.012), waist circumference (68 ± 11 and 61 ± 12 cm, p = 0.034), blood concentration of C-reactive protein (2.3 ± 1 and 0.9 ± 0.7 mg/ml, p <0.001), diastolic blood pressure (70 ± 7 and 65 ± 6 mm Hg, p = 0.028), uric acid (0.29 ± 0.06 and 0.21 ± 0.06 mmol/L, p = 0.021), glucose (4.8 ± 0.6 and 4.6 ± 0.6 mmol/L, p = 0.011), triglycerides (0.86 ± 0.37 and 0.72 ± 0.31 mmol/L, p = 0.017), and lower mean level values of high-density lipoprotein cholesterol (1.38 ± 0.36 and 1.58 ± 0.31 mmol/L, p = 0.011) were noted. Multivariate regression analysis showed an independent relationship between the 25(OH)D level, C-reactive protein level (β = -0.55, p <0.001), and HOMA index (β = -0.96, p < 0.001).* ***Conclusion.*** *A low vitamin D level in the blood serum in children is associated with the components of the metabolic syndrome.*
Key words: *children, vitamin D, vitamin D deficiency, metabolic syndrome, insulin resistance, inflammation.*

(***For citation:*** Malyavskaya Svetlana I., Lebedev Andrej V., Kostrova Galina N. Components of the Metabolic Syndrome in Children and Adolescents With Different Levels of Vitamin D: a Cross-Sectional Study. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2017; 16 (3): 213–219. doi: 10.15690/vsp.v16i3.1731)

няли методом иммуноферментного анализа (наборы DRG Instruments GmbH, Германия). Пороговое значение чувствительности теста — 1,9 нг/мл. Нормальный уровень обеспеченности витамином D определяли при уровне 25(OH)D 30–80 нг/мл, недостаточность — при уровне в пределах 20–30 нг/мл, дефицит — при 10–19 нг/мл, тяжелый дефицит — при менее 10 нг/мл, согласно критериям Международного общества эндокринологов [8, 10]. Сопряженность уровня 25(OH)D с показателями метаболических нарушений оценивалась в квартильных группах, для обозначения которых в качестве границ использовали значения верхнего и нижнего квартилей (т.е. 25-й и 75-й процентили) ряда значений уровня 25(OH)D.

Биохимические маркеры метаболических нарушений

Биохимическими методами определяли в крови уровни общего холестерина, триглицеридов, ХС ЛПВП, глюкозы, мочевой кислоты, расчетным методом — содержание холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) по формуле Фридвальда:

$$\text{ХС ЛПНП} = \text{ОХС} - (\text{ТГ}/2{,}2 + \text{ХС ЛПВП}),$$

где ОХС — уровень общего холестерина, ТГ — уровень триглицеридов.

Уровни инсулина и С-реактивного белка (СРБ) определяли методом иммуноферментного анализа (инсулин с помощью наборов DRG Instruments GmbH, Германия, СРБ — наборами «Вектор Бест», Россия). Индекс HOMA (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) как показатель инсулинорезистентности рассчитывали по формуле:

$$\text{Индекс HOMA} = \text{Инсулин (мкМЕ/мл)} \times \text{Глюкоза крови (ммоль/л)}/22{,}5.$$

Повышенными значениями индекса считали уровень > 3,1 [23]. Уровень СРБ считали повышенным и рассматривали как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний при значениях > 3 мг/мл [24].

Этическая экспертиза

Протокол исследования одобрен Этическим комитетом СГМУ (протокол № 04/5-13 от 22.05.2013).

Статистический анализ

Расчет необходимого объема выборки выполняли в программе EpiInfo 3.4.1 при условии, что альфа-ошибка составит 0,05, статистическая мощность будет равна 80%, частота согласия на исследование — 70%. Анализ полученных данных выполнен с использованием пакета статистических программ STATA 12.1 (Stata Corp., США). Для описания количественных данных использовали среднее арифметическое и стандартное отклонение. Статистическую значимость различий количественных показателей квартильных групп оценивали методом однофакторного дисперсионного анализа (тест ANOVA); для выявления различий между двумя отдельными группами использовали *t*-критерий Стьюдента для независимых выборок. В случае номинальных переменных для определения различий между группами применялся критерий χ^2 и точный критерий Фишера. Для оценки взаимосвязей проводились корреляционный анализ методом Пирсона и многофакторный анализ методом линейной регрессии с указанием стандартизированного коэффициента регрессии β. Связь количественных показателей считали сильной при значениях коэффициента корреляции от 0,70 до 1, средней силы — от 0,30 до 0,69, слабой — до 0,29.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования

В исследование были включены 319 школьников (49,2% девочек), средний возраст 13,3 ± 1,6 года (рис. 1).

Средний уровень 25(OH)D у детей, включенных в исследование, составил 16,7 ± 5,1. Нормальная обеспеченность витамином D по уровню 25(OH)D выявлена только у 5 (1,6%) школьников, недостаточность — у 61 (19,1%), дефицит — у 205 (64,3%), тяжелый дефицит — у 48 (15,1%).

Выявлена высокая частота факторов атерогенного риска (рис. 2): наиболее часто у школьников отмечались нарушения липидного спектра (у 115; 36,1%), гиперурикемия (у 93; 29,2%), признаки инсулинорезистентности (у 56; 17,6%), повышенные уровни СРБ (у 36; 11,3%).

Метаболический синдром выявлен у 14 (4,4%) участников исследования. По три компонента метаболического синдрома обнаружены у 34 (10,7%), по два компонента — у 46 (14,4%), по одному компоненту — у 55 (17,2%) детей и подростков. У 170 (53,3%) обследованных школьников не обнаружены клинико-метаболические нарушения, признанные критериями метаболического синдрома.

Рис. 1. Формирование выборки при организации поперечного исследования
Fig. 1. Sampling during management of a cross-sectional study

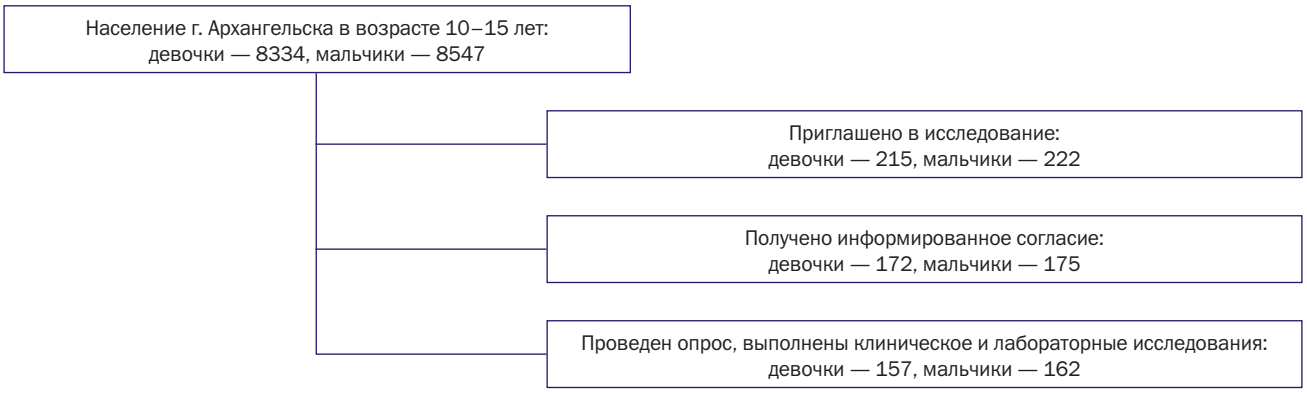
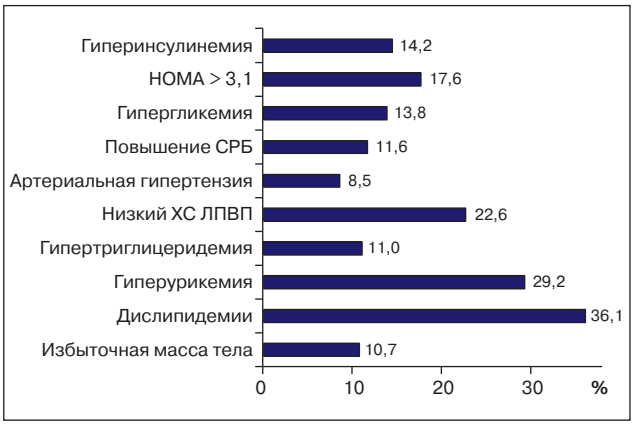


Рис. 2. Частота встречаемости метаболических нарушений, формирующих метаболический синдром, среди детей и подростков (n = 319)
Fig. 2. Incidence of metabolic disorders that form the metabolic syndrome among children and adolescents (n = 319)



Примечание. HOMA — индекс инсулинорезистентности, СРБ — С-реактивный белок, ХС ЛПВП — холестерин липопротеидов высокой плотности.
Note. HOMA — Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance, СРБ — C-reactive protein, ХС ЛПВП — high-density lipoprotein cholesterol.

Основной результат исследования

В квартильной группе I (по показателям обеспеченности витамином D) отмечались более высокие средние значения инсулина, индекса HOMA, ИМТ, окружности талии, СРБ, ДАД и таких показателей проатерогенных метаболических нарушений, как уровень мочевой кислоты, глюкозы, триглицеридов, общего холестерина, ХС ЛПНП и более низкие средние значения ХС ЛПВП (табл. 1). Сравнение частоты встречаемости нарушений липидного спектра в квартильных группах показывает, что для I квартиля по сравнению с IV квартилем характерна более высокая частота дислипидемий (повышение уровня общего холестерина и ХС ЛПНП, гипоальфахолестеринемия) (табл. 2).

Корреляционный анализ выявил отрицательные взаимосвязи уровня 25(OH)D крови средней силы со значениями СРБ (r = -0,41; p < 0,001), индекса HOMA (r = -0,46; p < 0,001), инсулина (r = -0,44; p < 0,001), мочевой кислоты (r = -0,30; p = 0,001) и слабые — со значениями окружности талии (r = -0,25; p = 0,021) и ДАД (r = -0,27; p = 0,005) (табл. 3). При проведении многофакторного регрессионного анализа статистически значимой оставалась связь уровня 25(OH)D с уровнем СРБ (β = -0,55; p < 0,001) и показателем индекса HOMA (β = -0,96; p < 0,001).

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Результаты исследования показывают, что среди подростков наблюдается высокая частота встречаемости недостаточности витамина D и факторов атерогенного риска. Выявленная сопряженность указанных метаболических нарушений подтверждает, что уже в детском

Таблица 1. Средние показатели проатерогенных метаболических нарушений у детей и подростков при квартильном ранжировании по показателям 25(OH)D
Table 1. The mean values of pro-atherogenic metabolic disorders in children and adolescents with a quartile ranking in terms of 25(OH)D

Показатель	I квартиль (n = 80)	II квартиль (n = 79)	III квартиль (n = 80)	IV квартиль (n = 80)	p*	p**
Возраст, лет	13,2 ± 1,3	13,2 ± 1,2	13,3 ± 1,3	13,3 ± 1,4	0,434	0,153
Девочки, абс. (%)	42 (52,5)	36 (45,6)	38 (47,5)	41 (51,5)	0,804	0,863
Индекс HOMA	2,3 ± 0,9	1,6 ± 0,7	1,3 ± 0,5	1,1 ± 0,8	0,003	0,001
Инсулин, мкМЕ/мл	11,4 ± 6,3	7,7 ± 4,3	6,1 ± 4,2	5,2 ± 3,1	0,001	0,001
ИМТ, кг/м^2	22,6 ± 4,2	20,8 ± 4,7	20,2 ± 4,4	19,6 ± 3,4	0,006	0,012
Окружность талии, см	65 ± 12	62 ± 11	59 ± 13	62 ± 12	0,032	0,034
Мочевая кислота, ммоль/л	0,3 ± 0,1	0,3 ± 0,1	0,2 ± 0,1	0,2 ± 0,1	0,014	0,021
Триглицериды, ммоль/л	0,8 ± 0,3	0,8 ± 0,4	0,7 ± 0,4	0,7 ± 0,3	0,009	0,017
ХС ЛПВП, моль/л	1,4 ± 0,4	1,5 ± 0,4	1,5 ± 0,4	1,6 ± 0,4	0,021	0,011
Общий холестерин, ммоль/л	4,1 ± 0,6	4,1 ± 0,7	4,0 ± 0,7	3,8 ± 0,6	0,032	0,059
ХС ЛПНП, моль/л	2,2 ± 0,6	2,2 ± 0,7	2,1 ± 0,7	2,0 ± 0,5	0,038	0,015
Глюкоза, ммоль/л	4,7 ± 0,6	4,6 ± 0,6	4,6 ± 0,6	4,6 ± 0,6	0,026	0,011
СРБ, мг/мл	2,9 ± 0,9	2,3 ± 0,6	1,5 ± 1,1	0,9 ± 0,8	0,001	0,001
САД, мм рт. ст.	109 ± 10	108 ± 10	108 ± 10	108 ± 11	0,072	0,051
ДАД, мм рт. ст.	69 ± 7	67 ± 6	66 ± 6	66 ± 7	0,009	0,028

Примечание. * — результаты сравнения четырех квартильных групп одновременно (тест ANOVA для количественных признаков, тест хи-квадрат (df = 3) для номинальных признаков). ** — результаты попарного сравнения квартильных групп I и IV. HOMA — индекс инсулинорезистентности, ИМТ — индекс массы тела, ХС ЛПВП/ЛПНП — холестерин липопротеинов высокой/низкой плотности, СРБ — С-реактивный белок, САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление. Данные представлены в виде средней (M) и стандартного отклонения (± σ).
Note. * — the results of comparing four quartile groups simultaneously (ANOVA test for quantitative characters, chi-square test (df = 3) for nominal characters). ** — the results of a pair-wise comparison of the quartile groups I and IV. HOMA — Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance, ИМТ — body mass index, ХС ЛПВП/ЛПНП — high/low-density lipoprotein cholesterol, СРБ — C-reactive protein, САД — systolic blood pressure, ДАД — diastolic blood pressure. The data is presented as a mean (M) and standard deviation (± σ).

Таблица 2. Частота встречаемости нарушений липидного спектра у детей и подростков в квартильных группах, ранжированных по концентрации 25(OH)D
Table 2. Incidence of lipid profile disorders in children and adolescents in the quartile groups ranked by the 25(OH)D concetrnation

Показатель	I квартиль (*n* = 80)	IV квартиль (*n* = 80)	*p*
Высокий ОХС (N < 4,4 ммоль/л), абс. (%)	17 (21)	3 (4)	0,001
Гиперхолестеринемия по ЛПНП (N менее 2,85 ммоль/л), абс. (%)	14 (18)	4 (5)	0,012
Гипохолестеринемия по ЛПВП (N более 1,2 ммоль/л), абс. (%)	25 (31)	12 (15)	0,015
Гипертриглицеридемия (N < 1,0 ммоль/л), абс. (%)	11 (14)	7 (9)	0,317

Примечание. ОХС — общий холестерин, ЛПВП/ЛПНП — липопротеиды высокой/низкой плотности; N — норма.
Note. ОХС — total cholesterol, ЛПВП/ЛПНП — low/high-density lipoproteins; N — norm.

Таблица 3. Результаты корреляционного анализа и многофакторного регрессионного анализа изучения связи уровня 25(OH)D и проатерогенных метаболических нарушений у детей и подростков
Table 3. The results of correlation analysis and multivariate regression analysis of the study of association between the 25(OH)D level and pro-atherogenic metabolic disorders in children and adolescents

Показатель	Коэффициент корреляции (*r*)	*p*
Индекс HOMA	-0,46	0,001
Инсулин, мкМЕ/мл	-0,44	0,001
ИМТ, кг/м^2	-0,13	0,092
Окружность талии, см	-0,25	0,021
Мочевая кислота, ммоль/л	-0,30	0,001
Триглицериды, ммоль/л	-0,05	0,217
Общий холестерин, ммоль/л	-0,03	0,387
ХС ЛПВП, моль/л	0,07	0,261
ХС ЛПНП, моль/л	-0,06	0,367
Глюкоза, ммоль/л	-0,10	0,135
СРБ, мг/мл	-0,41	0,001
САД, мм рт. ст.	-0,15	0,114
ДАД, мм рт. ст.	-0,27	0,005

Примечание. HOMA — индекс инсулинорезистентности, ИМТ — индекс массы тела, ХС ЛПВП/ЛПНП — холестерин липопротеинов высокой/низкой плотности, СРБ — С-реактивный белок, САД/ДАД — систолическое/диастолическое артериальное давление.
Note. HOMA — Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance, ИМТ — body mass index, ХС ЛПВП/ЛПНП — high/low-density lipoprotein cholesterol, СРБ — C-reactive protein, САД/ДАД — systolic/diastolic blood pressure.

и подростковом возрасте недостаточность витамина D необходимо рассматривать в качестве одного из факторов, способствующих развитию проатерогенных метаболических нарушений и, возможно, повышающих риск их манифестации в одном из важнейших переходных периодов, когда процессы регуляции и контроля обмена веществ особенно уязвимы.

Обсуждение основного результата исследования

Один из важнейших результатов исследования — выявленная сопряженность в детском и подростковом возрасте уровня витамина D и показателей инсулинорезистентости и провоспалительных изменений, поскольку данные нарушения лежат в основе патогенеза развития атеросклеротического процесса.

Патогенез данных взаимосвязей основан на развитии инсулинорезистентности и системного воспаления, приводящих к изменениям липидного, углеводного и белкового метаболизма, дисфункции и пролиферации эндотелия сосудов и активации атеросклеротического процесса [20, 25]. При этом необходимо учитывать, что предпосылки и патогенетическая основа атеросклероза закладываются большей частью в детском возрасте, когда профилактика нарушений фосфорно-кальциевого обмена и обеспеченность витамином D являются важнейшим педиатрическим аспектом здоровья ребенка. Рецепторы к витамину D имеются в клетках многих тканей человеческого организма — в костно-мышечной, иммунной, пищеварительной системах, эндотелии сосудов, головном мозге, поджелудочной железе и т. д. [8, 26]. При недостаточности витамина D развиваются стимуляция иммунных процессов, пролиферация и активация макрофагов, Т лимфоцитов, освобождение провоспалительных цитокинов с участием факторов некроза опухоли α, каппа-бета и др., в результате запускается каскад метаболических и иммунных реакций на клеточном уровне [13, 27, 28]. С этих позиций низкий уровень витамина D может выступать в качестве одного из запускающих или усиливающих проатерогенные нарушения факторов посредством иммуномодулирующего действия низкого уровня витамина D на уровень провоспалительных цитокинов [12, 27, 28]. При этом клинические исследования во взрослом возрасте подтверждают наличие связи низких уровней витамина D, провоспали-

тельных изменений и инсулинорезистентности [28, 29]. В нашем исследовании была выявлена сопряженность низкого уровня витамина D и классического индикатора провоспалительных процессов — С-реактивного белка, что приводит к развитию хронических воспалительных процессов, нарушению всех видов обменов веществ в клетках организма, изменению их деятельности, повреждению и снижению чувствительности клеток к инсулину [28–30]. При сохранении провоспалительных изменений происходит повреждение клеточных структур с развитием последующей резистентности к инсулину, что подтверждается и результатами нашего исследования — выявленной сопряженностью уровня витамина D и индекса HOMA.

Указанные механизмы объясняют взаимосвязь уровня витамина D с развитием компонентов метаболического синдрома через центральные звенья патогенеза — изменение чувствительности к инсулину, гиперинсулинемию, воспалительный статус, проатерогенные метаболические изменения. Формирование инсулинорезистентности и провоспалительных изменений нарушает обмен веществ и запускает структурно-функциональные изменения сосудов, что может объяснять выявленную ассоциацию с показателями липидного спектра и артериального давления.

Кроме того, известно, что снижение уровня витамина D через изменение его эффектов приводит непосредственно к снижению чувствительности к инсулину и повышению его секреции, развитию гипергликемии [15, 31], к дислипидемии и нарушению жирового обмена (изменение обмена триглицеридов в печени и снижение липолиза) [32, 33], к артериальной гипертензии (влияние на активность ренин-ангиотензиновой системы) [16].

При воздействии на эндотелий сосудов совместно с остальными факторами риска атерогенеза указанные процессы вызывают эндотелиальную дисфункцию, генерируют гиперплазию интимы, накопление и задержку, окислительную модификацию липидов в ней, что приводит к активации эндотелиальных клеток и миграции клеток воспаления в интиму сосудов с последующей пролиферацией и изменением апоптоза гладкомышечных клеток [13, 26, 27]. Конечным этапом данного процесса будут образование фиброзной бляшки, тромбоз и ишемические нарушения. Выяснение атерогенной значимости, онтогенетических и региональных особенностей данных факторов риска и взаимосвязи их с дефицитом витамина D в детском и подростковом возрасте стало одной из основных задач современной медицины [19, 34]. Особая важность указанных фактов связана с тем, что распространенность дефицита витамина D высока во всех возрастных периодах, включая детский и подростковый возраст, как в Российской Федерации, так и в мире в целом [34, 35].

Ограничения исследования

Результаты исследования следует с осторожностью экстраполировать на другие возрастные группы детей и подростков. При интерпретации результатов необходимо учитывать сезон проведения исследования — весенне-осенний период, т.е. период наименьшей обеспеченности витамином D, а также вариабельность результатов иммуноферментного анализа оценки уровня 25(OH)D. Патогенетические особенности развития изучаемых нарушений указывают на то, что выявленные связи имеют долгосрочные механизмы развития, для реализации которых необходимо продолжительное наблюдение за динамикой уровня 25(OH)D.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлена сопряженность показателей обеспеченности витамином D в детском и подростковом возрасте с компонентами метаболического синдрома, показателями инсулинорезистентности, хронического воспаления, факторами атерогенного риска. Показано, что недостаточность и дефицит витамина D могут способствовать ранней манифестации атерогенных метаболических нарушений. Это свидетельствует в пользу необходимости осуществления мероприятий, направленных на профилактику и коррекцию недостаточности витамина D в подростковом возрасте и всестороннюю оценку сниженного уровня витамина D в качестве фактора атерогенного риска.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Часть исследования проведена при финансовой поддержке гранта РГНФ 13-06-00733а 2013 г.

FINANCING SOURCE

Part of the study was carried out with financial support from the grant of the Russian Foundation for the Humanities 13-06-00733a 2013.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

CONFLICT OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

С.И. Малявская http://orcid.org/0000-0003-2521-0824
А.В. Лебедев http://orcid.org/0000-0003-1865-6748
Г.Н. Кострова http://orcid.org/0000-0002-3132-6439

ВЫРАЖЕНИЕ ПРИЗНАТЕЛЬНОСТИ

Авторы статьи выражают благодарность сотрудникам Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «СГМУ» (Архангельск) Минздрава России за помощь и содействие в организации исследования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. McCrindle BW, Urbina EM, Dennison BA, Jacobson MS, Steinberger J, Rocchini AP, Hayman LL, Daniels SR. Scientific Statement From the American Heart. Association Atherosclerosis, Hypertension and Obesity in Youth Committee, Council of Cardiovascular Disease in the Young, With the Council on Cardiovascular Nursing. *Circulation*. 2007;115:1948–1967.

2. *Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний в детском и подростковом возрасте. Российские рекомендации* // Российский кардиологический журнал. — 2012. — № 6 (Приложение 1). — С. 1–40. [*Profilaktika serdechno-sosudistyh zabolevanij v detskom i podrostkovom vozraste. Rossijskie rekomendacii* // Rossijskij kardiologicheskij zhurnal. 2012;6 (Prilozhenie 1):1–40. (In Russ.)]

3. Zimmet P, Alberti KG, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S, Wong G, Bennett P, Shaw J, Caprio S. IDF Consensus Group. The metabolic syndrome in children and adolescents — an IDF consensus report. *Pediatr Diabetes*. 2007;8(5):299–306.

4. Gami AS, Witt BJ, Howard OE. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death. Asystematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:403–414.

5. Benetos A, Thomas F, Pannier B, Bean K, Jego B, Guize L. Allcause and cardiovascular mortality using the different definitions of metabolic syndrome. *Am J Cardiol*. 2008;102:188–191.
6. Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, Balkau B, Borch-Johnsen K, Pyorala K. For the DECODE Study Group. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women. *Arch Intern Med*. 2004;164:1066–1076.
7. Малявская С.И., Лебедев А.В. *Актуальность выявления метаболических фенотипов ожирения в детском и подростковом возрасте* // Альманах клинической медицины. — 2015. — Т. 42. — С. 72–79. DOI: http://dx.doi.org/10.18786/2072-0505-2015-42-38-45. [Maljavskaja SI, Lebedev AV. *Aktual'nost' vyjavlenija metabolicheskih fenotipov ozhirenija v detskom i podrostkovom vozraste* // Al'manah klinicheskoj mediciny. 2015;42:72–79. (In Russ.)]
8. Holick MF. Vitamin D Deficiency. *N Engl J Med.* 2007;357:266–281.
9. Sung CC, Liao MT, Lu KC, Wu CC. Role of vitamin D in insulin resistance. *J Biomed Biotechnol.* 2012;2012:634195.
10. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM. Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;Jul,96(7):1911–30. doi: 10.1210/jc.2011-0385.
11. Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, Guyatt GH, Harbour RT, Haugh MC, Henry D, Hill S, Jaeschke R, Leng G, Liberati A, Magrini N, Mason J, Middleton P, Mrukowicz J, O'Connell D, Oxman AD, Phillips B, Schunemann HJ, Edejer TT, Varonen H, Vist GE, Williams Jr JW, Zaza S. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004; 328:1490.
12. Sugden JA, Davies JI, Witham MD, Morris AD, Struthers AD. Vitamin D improves endothelial function in patients with type 2 diabetes mellitus and low vitamin D levels. *Diabetes Med*. 2008;25:320–325.
13. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 54:2129–2138.
14. Shi H, Norman AW, Okamura WH, Sen A, Zemel MB. 1-Alpha, 25-Dihydroxyvitamin D3 modulates human adipocyte metabolism via nongenomic action. *FASEB J.* 2001 Dec;15(14):2751–3.
15. Chiu KC, Chu A, Go VL, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *Am J Clin Nutr.* 2004 May;79(5):820–5.
16. Li YC, Qiao G, Uskokovic M, Xiang W, Zheng W, Kong J. Vitamin D: a neg-ative endocrine regulator of the renin-angiotensin system and blood pressure. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2004 May; 89–90(1–5):387–92.
17. Haussler MR, Haussler CA, Bartik L, Whitfield GK, Hsieh JC, Slater S, Jurutka PW. Vitamin D receptor: molecular signaling and actions of nutritional ligands in disease prevention. *Nutr Rev*. 2008 Oct;66(10 Suppl 2):S98–112. doi: 10.1111/j.1753-4887.2008.00093.x. Review.
18. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr.* 2008;87:1080S–1086S.
19. Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А., Васильева С.В., Евсеева Е.А. *Что нужно знать педиатру о витамине D: новые данные о его роли в организме* // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. — 2014. — Т. 3. — № 93 — С. 111–117. [Zaharova IN, Dmitrieva JuA, Vasil'eva SV, Evseeva EA. *Chto nuzhno znat' pediatru o vitamin D: novye dannye o ego roli v organizme* // Pediatrija. Zhurnal im. G.N. Speranskogo. 2014;3(93):111–117. (In Russ.)]
20. Abuannai M, O'Keefe JH. Vitamin D and cardiovascular health. *Primary Care Cardiovasc J.* 2011;4:59–62.
21. Малявская С.И., Лебедев А.В. *Метаболический портрет детей с ожирением* // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2015. — Т. 6. — № 60 — С. 73–81. [Maljavskaja SI, Lebedev AV. *Metabolicheskij portret detej s ozhireniem* // Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii. 2015;6(60):73–81. (In Russ.)]
22. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ.* 2000;320:1240.
23. Зильберман Л.И., Кураева Т.Л., Петеркова В.А., экспертный совет Российской ассоциации эндокринологов. *Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению сахарного диабета 2-го типа у детей и подростков* // Проблемы эндокринологии. — 2014. — Т. 5. — С. 57–68. doi: 10.14341/probl201460557-68. [Zil'berman LI, Kuraeva TL, Peterkova VA, jekspertnyj sovet Rossijskoj associacii jendokrinologov. *Federal'nye klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniju saharnogo diabeta 2-go tipa u detej i podrostkov* // Problemy jendokrinologii. 2014;5:57–68. (In Russ.)]
24. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO III, Criqui M, Fadl YY, Fortmann SP, Hong Y, Myers GL, Rifai N, Smith SC Jr, Taubert K, Tracy RP, Vinicor F. Centers for Disease Control and Prevention; American Heart Association. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation*. 2003; 107:499–511.
25. Forouhi NG, Ye Z, Rickard AP, Khaw KT, Luben R, Langenberg C, Wareham NJ. Circulating 25-hydroxyvitamin D concentration and the risk of type 2 diabetes: results from the European Prospective Investigation into Cancer (EPIC)-Norfolk cohort and updated meta-analysis of prospective studies. *Diabetologia.* 2012; 55(8):2173–2182.
26. Lee JH, O'Keefe JH, Bell D, Hensrud DD, Holick MF. Vitamin D deficiency: an important, common, and easily treatable cardiovascular risk factor? *J Am Coll Cardiol.* 2008;52:1949–1956.
27. Chou MY, Hartvigsen K, Hansen LF, Fogelstrand L, Shaw PX, Boullier A, Binder CJ, Witztum JL. Oxidation-specific epitopes are important targets of innate immunity. *J Intern Med.* 2008; 263:479–88.
28. Riachy R, Vandewalle B, Conte JK, Kerr Conte J, Moerman E, Sacchetti P, Lukowiak B, Gmyr V, Bouckenooghe T, Dubois M, Pattou F. 1,25-dihydroxyvitamin D3 protects RINm5F and human islet cells against cytokine-induced apoptosis: implication of the antiapoptotic protein A20. *Endocrinology.* 2002;143(12): 4809–4819.
29. Ye WZ, Reis AF, Dubois-Laforgue D, Bellanne-Chantelot C, Timsit J, Velho G. Vitamin D receptor gene polymorphisms are associated with obesity in type 2 diabetic subjects with early age of onset. *European Journal of Endocrinology.* 2001;145(2):181–186.
30. Lavie CJ, Milani RV, Verma A, O'Keefe JH. C-reactive protein and cardiovascular disease: is it ready for primetime? *Am J Med Sci.* 2009;338:486–492.
31. Alvarez JA, Ashraf A. Role of vitamin d in insulin secretion and insulin sensitivity for glucose homeostasis. *Int J Endocrinol*. 2010;2010:351385.
32. Cho HJ, Kang HC, Choi SA, Ju YC, Lee HS, Park HJ. The possible role of Ca2+ on the activation of microsomal triglyceride transfer protein in rat hepatocytes. *Biol Pharm Bull*. 2005 Aug; 28(8):1418–23.
33. Steingrimsdottir L, Gunnarsson O, Indridason OS, Franzson L, Sigurdsson G. Relationship between serum parathyroid hormone levels, vitamin D sufficiency, and calcium intake. *JAMA*. 2005 Nov 9;294(18):2336–41.
34. Carpenter TO, Herreros F, Zhang JH, Ellis BK, Simpson C, Torrealba-Fox E, Kim GJ, Savoye M, Held NA, Cole DE. Demographic, dietary, and biochemical determinants of vitamin D status in innercity children. *Am J Clin Nutr.* 2012;95:137–146.
35. Малявская С.И., Захарова И.Н., Кострова Г.Н., Лебедев А.В., Голышева Е.В., Суранова И.В., Майкова И.Д., Евсеева Е.А. *Обеспеченность витамином D населения различных возрастных групп, проживающих в городе Архангельске* // Вопросы современной педиатрии. — 2015. — Т. 6. — № 14. — С. 681–685. DOI: http://dx.doi.org/10.15690/vsp.v14i6.1476. [Maljavskaja SI, Zaharova IN, Kostrova GN, Lebedev AV, Golysheva EV, Suranova IV, Majkova ID, Evseeva EA. *Obespechennost' vitaminom D naselenija razlichnyh vozrastnyh grupp, prozhivajushhih v gorode Arhangel'ske* // Voprosy sovremennoj pediatrii. 2015;6(14): 681–685. (In Russ.)]

DOI: 10.15690/vsp.v16i3.1732

М.М. Костик[1], Е.А. Исупова[1], Е.А. Шилова[1], И.С. Аврусин[1], Ю.Ю. Корин[1], И.А. Чикова[1], М.Ф. Дубко[1], В.В. Масалова[1], Л.С. Снегирёва[1], Т.Л. Корнишина[1], Е.В. Гайдар[1], О.В. Калашникова[1], Т.Ф. Панова[2], О.Л. Копчак[1, 3], В.Г. Часнык[1]

[1] Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация
[2] Ленинградская областная детская клиническая больница, Санкт-Петербург, Российская Федерация
[3] Кировская детская областная больница, Киров, Российская Федерация

Дифференциальная диагностика ювенильного артрита с системным дебютом и ревматических «масок» онкогематологических заболеваний: результаты ретроспективного когортного исследования

Контактная информация:
Костик Михаил Михайлович, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры госпитальной педиатрии СПбГПМУ
Адрес: 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, **тел.:** +7 (812) 416-52-98, **e-mail:** kost-mikhail@yandex.ru
Статья поступила: 04.04.2017 г., **принята к печати:** 26.06.2017 г.

У пациентов со злокачественными онкогематологическими заболеваниями (ОГЗ) могут отмечаться такие симптомы, как лихорадка, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, боли в суставах, артрит, повышенные скорость оседания эритроцитов (СОЭ) и концентрация С-реактивного белка (СРБ), анемия, которые требуют дифференцирования от клинических проявлений системного ювенильного идиопатического артрита (сЮИА). ***Цель исследования:*** *определить диагностические критерии, способные дифференцировать «ревматические маски» ОГЗ от сЮИА.* ***Методы.*** *В ретроспективное исследование были включены 86 детей с сЮИА и 21 ребенок с ОГЗ, имевшие ревматические «маски» и госпитализированные в ревматологические отделения с первоначальным диагнозом сЮИА. ОГЗ были представлены острым лимфобластным лейкозом (n = 17), нейробластомой (n = 1) и лимфомами (n = 3).* ***Результаты.*** *Бластные клетки в периферическом анализе крови были выявлены у 9/17 (53%) пациентов с острым лейкозом в разные сроки от момента появления жалоб и госпитализации. Диагностическими критериями, позволяющими дифференцировать ОГЗ от сЮИА, были число активных суставов ⩽ 3 (диагностическое отношение шансов, ОШ, 4,4; 95% доверительный интервал, ДИ, 1,5–13,2), концентрация СРБ < 15 мг/л (ОШ 5,6; 95% ДИ 1,7–18,4), тромбоциты ⩽ 307×10^9/л (ОШ 22,9; 95% ДИ 4,9–107,0), лейкоциты ⩽ $8,9\times10^9$/л (ОШ 50,2; 95% ДИ 6,3–401,3), альбумин > 43,3% (ОШ 28,8; 95% ДИ 5,6–149,2), отсутствие экзантемы (ОШ 39,8; 95% ДИ 8,4–188,5). Наиболее частыми симптомами, обладающими наибольшей специфичностью, были ночные боли (чувствительность 0,57, специфичность 1,0), боли в костях (чувствительность 0,95, специфичность 1,0), патологические переломы (чувствительность 0,14, специфичность 1,0).* ***Заключение.*** *Выявленные диагностические критерии могут быть использованы для дифференциальной диагностики ОГЗ с ревматическими «масками» и сЮИА.*

Ключевые слова: *системный ювенильный идиопатический артрит, лейкоз, злокачественные новообразования, дифференциальный диагноз.*

(***Для цитирования:*** Костик М.М., Исупова Е.А., Шилова Е.А., Аврусин И.С., Корин Ю.Ю., Чикова И.А., Дубко М.Ф., Масалова В.В., Снегирёва Л.С., Корнишина Т.Л., Гайдар Е.В., Калашникова О.В., Панова Т.Ф., Копчак О.Л., Часнык В.Г. Дифференциальная диагностика ювенильного артрита с системным дебютом и ревматических «масок» онкогематологических заболеваний: результаты ретроспективного когортного исследования. *Вопросы современной педиатрии.* 2017; 16 (3): 220–225. doi: 10.15690/vsp.v16i3.1732)

ОБОСНОВАНИЕ

Согласно определению Международной лиги противоревматических ассоциаций (International League of Associations for Rheumatology, ILAR), ювенильный идиопатический артрит с системным дебютом (сЮИА) — это артрит одного или более суставов на фоне или с предшествующей лихорадкой продолжительностью как минимум 2 нед, которая возникала ежедневно в течение по меньшей мере 3 сут (что было зафиксировано документально), сопровождающийся одним или более из нижеперечисленных симптомов: быстро проходящая (непостоянная) эритематозная сыпь, генерализованная лимфаденопатия, гепатомегалия и/или спленомегалия, серозит [1, 2]. В настоящее время не существует ни одного симптома или лабораторного теста, способного однозначно подтвердить данное заболевание, что заложено в определении самого ЮИА: артрит неустановленной причины, продолжительностью более 6 нед, развивающийся у детей в возрасте не старше 16 лет при исключении другой патологии суставов [1, 2]. Наличие

Таблица 1. Заболевания, требующие дифференциальной диагностики с системным ювенильным идиопатическим артритом
Table 1. Diseases requiring differential diagnosis with systemic juvenile idiopathic arthritis

Неревматические заболевания	Ревматические заболевания
Септицемия	Острая ревматическая лихорадка
Бактериальный эндокардит	Системная красная волчанка
Бактериальные инфекции: бруцеллез, тиф, туберкулез	Системные васкулиты: болезнь Кавасаки, АНЦА-ассоциированные васкулиты*
Лейшманиоз	Ювенильный дерматомиозит
Вирусные инфекции	Воспалительные заболевания кишечника
Солидные опухоли, лейкемия	Аутовоспалительные синдромы
Иммунодефициты	Синдром Рейтера

Примечание. * — васкулиты, ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами.
Note. * — vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies.

внесуставных проявлений делает круг дифференциальной диагностики сЮИА более широким и включает, но не ограничивается, ревматические, инфекционные, онкогематологические заболевания, а также иммунодефициты (табл. 1).

Онкогематологические заболевания (ОГЗ) представляют собой наиболее сложный раздел дифференциальной диагностики сЮИА, поскольку могут иметь набор схожих симптомов, таких как лихорадка, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, миалгия, артралгия/артрит, анемия, лейкоцитоз, тромбоцитоз, снижение веса, повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и увеличение концентрации С-реактивного белка (СРБ) [3, 4]. При наличии синдрома активации макрофагов у больных сЮИА дифференциальная диагностика становится еще более затруднительной, поскольку пациенты имеют одинаковые симптомы, присущие обоим заболеваниям, такие как лейкопения, тромбоцитопения, поражение центральной нервной системы (ЦНС), геморрагический синдром [5].

Пациенты с ОГЗ могут иметь картину неспецифического воспалительного процесса неясной локализации и природы, при этом только половина из них имеет бластные клетки в периферической крови [6]. Такая клиническая картина обусловлена наличием опухолевых клеток, инфильтрирующих органы и ткани, образованием иммунных комплексов, гиперцитокинемией, гиперпродукцией мочевой кислоты, кристаллы которой способны вызывать асептическое воспаление [7]. У пациентов с лейкемией предлейкемическая стадия неспецифична,

Mikhail M. Kostik[1], Eugenia A. Isupova[1], Ekaterina A. Shilova[1], Ilya S. Avrusin[1], Yuri Y. Korin[1], Irina A. Chikova[1], Margarita F. Dubko[1], Vera V. Masalova[1], Ludmila S. Snegireva[1], Tatyana L. Kornishina[1], Ekaterina V. Gaidar[1], Olga V. Kalashnikova[1], Tatyana F. Panova[2], Olga L. Kopchak[1, 3], Vyacheslav G. Chasnyk[1]

[1] St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russian Federation
[2] Leningrad Regional Children's Clinical Hospital, St. Petersburg, Russian Federation
[3] Kirov Children's Regional Hospital, Kirov, Russian Federation

Differential Diagnosis of Systemic-Onset Juvenile Arthritis and Rheumatic Masks of Oncohematological Diseases: a Retrospective Cohort Study

Background. *Patients with malignant oncohematological diseases (OHD) may have such symptoms as fever, lymphadenopathy, hepatosplenomegaly, joint pain, arthritis, elevated erythrocyte sedimentation rate (ESR) and C-reactive protein (CRP) concentration, anemia that require differentiation from clinical implications of systemic juvenile idiopathic arthritis (sJIA).* ***Objective.*** *Our aim was to determine diagnostic criteria that can differentiate rheumatic masks of OHD from sJIA.* ***Methods.*** *The retrospective study included 86 children with sJIA and 21 children with OHD who had rheumatic masks and were hospitalized in rheumatological departments with an initial diagnosis of sJIA. OHD were represented by acute lymphoblastic leukemia (n = 17), neuroblastoma (n = 1), and lymphomas (n = 3).* ***Results.*** *Blast cells in the peripheral blood test were detected in 9/17 (53%) patients with acute leukemia at different times from the appearance of complaints and hospitalization. Diagnostic criteria for differentiating OHD from sJIA were the number of active joints ⩽ 3 (diagnostic odds ratio, OR, 4.4, 95% confidence interval, CI, 1.5–13.2), CRP concentration < 15 mg/L (OR 5.6, 95% CI 1.7–18.4), platelets ⩽ 307×10^9/L (OR 22.9, 95% CI 4.9–107.0), white blood cells ⩽ 8.9×10^9/L (OR 50.2, 95% CI 6.3–401.3), albumin > 43.3% (OR 28.8, 95% CI 5.6–149.2), absence of exanthema (OR 39.8, 95% CI 8.4–188.5). The most frequent symptoms with the greatest specificity were night pain (sensitivity 0.57, specificity 1.0), bone pain (sensitivity 0.95, specificity 1.0), pathological fractures (sensitivity 0.14, specificity 1.0).* ***Conclusion.*** *The identified diagnostic criteria can be used for differential diagnosis of OHD with rheumatic masks and sJIA.*

Key words: *systemic juvenile idiopathic arthritis, leukemia, malignant neoplasms, differential diagnosis.*

(***For citation:*** Kostik Mikhail M., Isupova Eugenia A., Shilova Ekaterina A., Avrusin Ilya S., Korin Yuri Y., Chikova Irina A., Dubko Margarita F., Masalova Vera V., Snegireva Ludmila S., Kornishina Tatyana L., Gaidar Ekaterina V., Kalashnikova Olga V., Panova Tatyana F., Kopchak Olga L., Chasnyk Vyacheslav G. Differential Diagnosis of Systemic-Onset Juvenile Arthritis and Rheumatic Masks of Oncohematological Diseases: a Retrospective Cohort Study. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2017; 16 (3): 220–225. doi: 10.15690/vsp.v16i3.1732)

характеризуется множеством «масок», связана с преимущественной инфильтрацией бластными клетками того или иного органа, с развитием органной дисфункции. У некоторых больных ОГЗ симптоматика органного поражения доминирует над гематологическими проявлениями, что обусловливает существование большого числа «масок» основного заболевания [7]. До появления гематологических признаков болезни может доминировать симптоматика поражения слизистых оболочек (язвенно-некротический стоматит), кожи (экзантемы), глаз (экзофтальм, гемофтальм, кровоизлияние в сетчатку), абдоминального синдрома (перитонит); поражения мочеполовой системы (изменения в анализах мочи), ЦНС (нейролейкемия), легких (кашель, затруднение дыхания, легочное кровотечение) и костей; ревматических «масок» (костно-мышечные боли, артрит, патологические переломы) [4, 7]. Последние могут иметь до 20% детей с лейкемией [8].

Согласно рекомендациям Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology, ACR), большая доля пациентов с сЮИА может получать в качестве стартовой терапии системные глюкокортикостероиды [9]. В реальной клинической практике доля больных сЮИА, получивших хотя бы одну дозу глюкокортикостероидов, приближается к 100%. При этом известно, что при наличии у ребенка острого лейкоза, ошибочно расцененного как дебют сЮИА, назначение даже одной дозы глюкокортикостероидов может существенно уменьшить количество бластных клеток в костном мозге и отодвинуть сроки постановки правильного диагноза на неопределенный срок [10]. Назначение системных глюкокортикостероидов ребенку с признаками системной воспалительной реакции должно быть максимально взвешенным и аргументированным, поскольку такая терапия может модифицировать течение воспалительного процесса любой этиологии — инфекционного, аутоиммунного, аутовоспалительного или онкологического.

Цель исследования: определить диагностические критерии, способные дифференцировать ревматические «маски» ОГЗ от сЮИА.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено ретроспективное когортное (сплошное) исследование.

Критерии соответствия

Критерии включения:

- пациенты с установленным окончательным диагнозом сЮИА на основании критериев ILAR [1]. Во всех случаях проводилась повторная (ретроспективная) верификация диагноза;
- пациенты, которые были госпитализированы в ревматологический стационар с диагнозом направления сЮИА, у которых впоследствии было диагностировано ОГЗ и исключен сЮИА.

Источники данных

Использовали данные из историй болезни детей, госпитализированных в ревматологические стационары клиники Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, Ленинградской областной детской клинической больницы (Санкт-Петербург), Кировской детской областной больницы (Киров) в период с 2006 по 2015 г. Использовались сведения о пациентах и лабораторные данные на момент поступления в вышеуказанные стационары.

Этическая экспертиза

Этическая экспертиза протокола исследования не проводилась. При госпитализации родители пациентов подписывали информированное согласие, в котором отмечено, что данные из историй болезни могут использоваться в научных целях. Все сведения о пациентах были анонимизированы.

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Статистический анализ выполнен при помощи пакета статистических программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США) и MedCalc (MedCalc Software, Бельгия). Количественные величины представлены медианой (25-й; 75-й процентили). Для сравнения категориальных признаков в независимых выборках использовали тест хи-квадрат или точный критерий Фишера в случаях, если ожидаемая частота для исследуемого признака была менее 5. Сравнение количественных признаков выполнено с применением теста Манна–Уитни. Способность изученных признаков дифференцировать случаи ОГЗ оценивали путем определения чувствительности (доля правильно идентифицированных случаев ОГЗ), специфичности (доля правильно идентифицированных случаев сЮИА), прогностичности положительного/отрицательного результата, площади под кривой (Area Under the Curve, AUC) и диагностического отношения шансов (ОШ), во всех случаях с указанием 95% доверительного интервала (ДИ). Для количественных переменных в качестве порогового принималось значение, обладающее наибольшей чувствительностью и специфичностью одновременно.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика групп

В исследовании проанализированы данные 86 больных сЮИА и 21 — с ОГЗ. Группа ОГЗ была представлена случаями острого лимфобластного лейкоза (n = 17), лимфомы (n = 3) и нейробластомы (n = 1). Среди пациентов с острым лейкозом бластные клетки в периферическом анализе крови были выявлены только у 9/17 (53%) из них в разные сроки от момента появления жалоб и госпитализации в стационар. Результаты сравнения показывают, что пациенты с сЮИА имели более высокие значения числа лейкоцитов и тромбоцитов, концентрации СРБ, активности аланинаминотрансферазы. Кроме того, группы различались по числу активных суставов, наличию экзантемы, гепатомегалии, поражений сердца (перикардит, миоперикардит), ночных костных болей, костных болей в любое время суток и патологических переломов (табл. 2).

Основные результаты исследования

Количественные признаки, обладающие максимальной диагностической ценностью в отношении дифференцировки случаев ОГЗ и сЮИА, представлены в табл. 3. Наибольшей чувствительностью отличался уровень лейкоцитов $\leqslant 8{,}9\times10^9$/л, наибольшей специфичностью — уровень альбумина > 43,3%. Эти два признака имели также наилучшие диагностические характеристики (оптимальное сочетание чувствительности и специфичности).

Среди симптомов с наибольшей специфичностью следует выделить ночные боли (чувствительность 0,57, специфичность 1,0), боли в костях (чувствительность 0,95, специфичность 1,0), патологические переломы (чувствительность 0,14, специфичность 1,0), а также отсутствие экзантемы (чувствительность 0,81, специфичность 0,90).

Таблица 2. Сравнительная характеристика пациентов с сЮИА и ОГЗ (данные на момент госпитализации в стационар)
Table 2. Comparative analysis of patients with sJIA and OHD (data at the time of inpatient hospitalization)

Показатель	Пациенты с ОГЗ	Пациенты с сЮИА	*p*
Возраст, годы (*n* = 21/86)	3,2 (2,5; 8,3)	4,7 (2,4;7,9)	0,823
Девочки, абс. (%)	9/21 (43)	45/86 (52)	0,437
Клинические признаки			
Число активных суставов, абс. (*n* = 21/86)	1 (1; 3)	4 (2; 13)	0,006
Экзантема, абс. (%)	2/21 (10)	67/83 (81)	0,001
Спленомегалия, абс. (%)	9/21 (43)	39/85 (46)	0,803
Лимфаденопатия, абс. (%)	9/21 (43)	52/85 (61)	0,128
Гепатомегалия, абс. (%)	9/21 (43)	56/85 (66)	0,052
Геморрагический синдром, абс. (%)	3/21 (14)	6/85 (71)	0,287
Поражение легких*, абс. (%)	1/21 (5)	18/85 (21)	0,079
Поражение сердца*, абс. (%)	0/21 (0)	21/85 (25)	0,011
Поражение ЦНС*, абс. (%)	3/21 (14)	6/84 (7)	0,296
Поражение почек*, абс. (%)	1/21 (5)	7/85 (8)	0,590
Ночные боли, абс. (%)	12/21 (57)	0/86 (0)	0,001
Костные боли, абс. (%)	20/21 (95)	0/86 (0)	0,001
Патологические переломы, абс. (%)	3/21 (14)	0/86 (0)	0,001
Лабораторные признаки			
Гемоглобин, г/л (*n* = 21/85)	108 (95; 126)	103 (83; 113)	0,093
Лейкоциты, $\times 10^9$/л (*n* = 21/85)	7,4 (5,3; 8,3)	14,6 (9,3; 18,5)	0,002
Тромбоциты, $\times 10^9$/л (*n* = 20/85)	175 (110; 249)	436 (256; 583)	0,001
СОЭ, мм/ч (*n* = 18/85)	32 (20; 50)	43 (25; 55)	0,382
СРБ, мг/л (*n* = 15/82)	12 (6; 49)	57 (18; 113)	0,005
АЛТ, Ед/л (*n* = 18/84)	16 (13; 30)	35 (21; 70)	0,001
АСТ, Ед/л (*n* = 17/82)	33 (28; 44,0)	39 (30; 63)	0,153
ГГТП, Ед/л (*n* = 2/38)	86 (70; 102)	40 (21; 86)	0,244
ЩФ, Ед/л (*n* = 15/72)	356 (254; 504)	340 (203; 428)	0,512
ЛДГ, Ед/л (*n* = 12/70)	788 (279; 1569)	538 (420; 795)	0,621
Ферритин, нг/мл (*n* = 6/61)	263 (88; 458)	446 (143; 1848)	0,169
Триглицериды, ммоль/л (*n* = 6/60)	1,4 (1,0; 1,6)	1,6 (1,1; 2,8)	0,217
Протромбиновый индекс, % (*n* = 7/46)	88 (84; 90)	87 (74; 96)	0,942
Фибриноген, г/л (*n* = 6/46)	5,1 (3,1; 6,2)	4,3 (2,0; 5,6)	0,372
Общий белок, г/л (*n* = 19/83)	71 (68; 72)	70 (65; 75)	0,808
Альбумин, % (*n* = 14/58)	46 (44; 51)	37 (27; 43)	0,001

Примечание. * — под поражением легких понимали наличие одышки, кашля, легочных инфильтратов, плеврита и/или дыхательной недостаточности; под поражением сердца — перикардит, поражение миокарда, недостаточность кровообращения; под поражением ЦНС — любую общемозговую, очаговую либо менингеальную симптоматику; под поражением почек — изменения в анализах мочи (протеинурия, гематурия). сЮИА — системный ювенильный идиопатический артрит, ОГЗ — онкогематологические заболевания, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СРБ — С-реактивный белок, АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, ГГТП — гамма-глутамилтранспептидаза, ЩФ — щелочная фосфатаза, ЛДГ — лактатдегидрогеназа.
Note. * — lung involvement shall mean the presence of dyspnea, cough, pulmonary infiltrates, pleurisy and/or respiratory failure; heart disease — pericarditis, myocardial damage, circulatory insufficiency; central nervous system (ЦНС) involvement — any cerebral, focal or meningeal symptoms; kidney damage — changes in urine tests (proteinuria, hematuria). сЮИА — systemic juvenile idiopathic arthritis, ОГЗ — oncohematological diseases, СОЭ — erythrocyte sedimentation rate, СРБ — C-reactive protein, АЛТ — alanine aminotransferase, АСТ — aspartate aminotransferase, ГГТП — gamma glutamyltranspeptidase, ЩФ — alkaline phosphatase, ЛДГ — lactate dehydrogenase.

Таблица 3. Диагностическая ценность параметров, позволяющих различать ОГЗ и сЮИА
Table 3. Diagnostic consideration of the parameters allowing to distinguish between OHD and sJIA

Показатель	Чувствительность (95% ДИ)	Специфичность (95% ДИ)	AUC (95% ДИ)	ППР, %	ПОР, %	ОШ (95% ДИ)
Число активных суставов ⩽ 3	0,76 (0,53; 0,92)	0,58 (0,47; 0,59)	0,69 (0,60; 0,79)	30,7	90,9	4,4 (1,5–13,2)
СРБ ⩽ 14,9 мг/л	0,67 (0,38; 0,88)	0,74 (0,63; 0,84)	0,76 (0,66; 0,84)	38,8	90,2	5,6 (1,7–18,4)
Тромбоциты ⩽ 307×10^9/л	0,90 (0,67; 0,98)	0,73 (0,62; 0,82)	0,81 (0,72; 0,88)	44,6	96,6	22,9 (4,9–107,0)
Альбумин > 43,3%	0,86 (0,57; 0,98)	0,83 (0,71; 0,91)	0,85 (0,75; 0,93)	54,9	96,0	28,8 (5,6–149,2)
Лейкоциты ⩽ $8,9\times10^9$/л	0,94 (0,73; 0,90)	0,76 (0,66; 0,85)	0,83 (0,75; 0,9)	49,2	98,2	50,2 (6,3–401,3)

Примечание. СРБ — С-реактивный белок, ОШ — отношение шансов, ДИ — доверительный интервал, AUC — площадь под кривой, ППР/ПОР — прогностичность положительного/отрицательного результата.
Note. СРБ — C-reactive protein, ОШ — odds ratio, ДИ — confidence interval, AUC — area under the curve, ППР/ПОР — positive/negative predictive value.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

В нашем исследовании определены клинические и лабораторные критерии, позволяющие дифференцировать ОГЗ от сЮИА: наибольшей диагностической ценностью обладают такие критерии, как патологические переломы, ночные и костные боли.

Обсуждение основного результата исследования

Ревматические заболевания, равно как и онкогематологические, являются нечастыми в практике педиатра. Для постановки диагноза сЮИА требуется исключение других заболеваний со сходной клинической картиной, в том числе и онкогематологических патологий [1]. Диагноз сЮИА является диагнозом исключения. Тяжесть системного артрита, а также его внесуставных проявлений, таких как серозит, синдром активации макрофагов, служит основанием для назначения системной глюкокортикостероидной терапии, которая в случае ошибочного диагноза способна серьезным образом видоизменить клиническую картину любого заболевания, протекающего с синдромом системного воспаления. Особенно критичным следует считать ошибочное назначение системной глюкокортикостероидной терапии у пациентов с острым лейкозом, у которых такое лечение может вызывать индукцию ремиссии и отодвигать сроки постановки правильного диагноза [10]. Важным в диагностике как сЮИА, так и ОГЗ является быстрая правильная диагностика заболевания, поскольку как задержка в постановке диагноза, так и неправильная терапия могут оказаться фатальными для пациента [2, 4].

Целью нашего исследования было показать наличие проблемы ошибочной диагностики сЮИА у пациентов с ОГЗ, имеющих «ревматические маски» на этапе до поступления ребенка в многопрофильный стационар, а также разработать диагностические критерии, которые позволят практическим ревматологам ускорить процесс дифференциальной диагностики сЮИА и ОГЗ. В доступной литературе упоминается о двух аналогичных исследованиях. Так, в исследовании O.Y. Jones и соавт. было показано, что число лейкоцитов периферической крови < $4,0\times10^9$/л и число тромбоцитов периферической крови в диапазоне $150–250\times10^9$/л, а также ночные боли являются наиболее значимыми критериями, позволяющими дифференцировать острый лимфобластный лейкоз и ЮИА. Авторами было показано, что одновременное присутствие всех 3 критериев обладает 100% чувствительностью и 85% специфичностью [11]. В исследовании M.S. Tamashiro и соавт. отмечено, что боли в конечностях и тромбоцитопения являются независимыми предикторами, позволяющими дифференцировать острый лимфобластный лейкоз от сЮИА [12].

В нашем исследовании также показано, что наиболее чувствительными и специфичными маркерами являются наличие костного болевого синдрома, а также ночные боли, которые нехарактерны для ЮИА, что позволяет дифференцировать костно-мышечные боли при ОГЗ от суставного синдрома при артрите [13, 14]. При ОГЗ, как правило, костные боли носят постоянный характер, усиливаясь ночью, плохо купируются нестероидными противовоспалительными препаратами, не сопровождаются утренней скованностью [15, 16]. При локализации болей в области эпифизов костей, а также при лейкемической инфильтрации этих зон возможна симптоматика артрита, либо костный болевой синдром распознается как суставной, что вместе с «воспалительными» изменениями в анализах крови может привести к ошибочному диагнозу артрита. Следует отметить, что для ОГЗ типичным является моноолигоартикулярное поражение с наиболее частым вовлечением тазобедренного, коленного, лучезапястного и голеностопного суставов [8, 16, 17]. Также повышенная активность лактатдегидрогеназы является хорошим лабораторным тестом, позволяющим заподозрить ОГЗ [18]. Однако в нашем исследовании мы не получили статистически значимых различий в активности лактатдегидрогеназы, поскольку ее повышение наблюдается и у больных сЮИА, особенно в случае развития синдрома активации макрофагов.

Для сЮИА является типичным наличие гиперлейкоцитоза и тромбоцитоза, что позволяет отличить в большинстве случаев сЮИА от ОГЗ, для которого более типично отсутствие лейкоцитоза и тромбоцитоза, за исключением случаев лейкоза, протекающих с гиперклеточной реакцией. Однако в случае развития синдрома активации макрофагов гематологическая картина начинает существенно напоминать таковую у пациентов с ОГЗ, что требует обязательного проведения костно-мозговой пункции — не столько для подтверждения синдрома активации макрофагов, сколько для диагностики ОГЗ. В рекомендациях по диагностике синдрома активации макрофагов у пациентов с сЮИА проведение костно-мозговой пункции не относится к разряду обязательных процедур при ясной диагностической картине. Учитывая сходство ОГЗ и синдрома активации макрофагов, необходимость применения системных глюкокортикостероидов для лечения синдрома активации макрофагов, следует расширить показания к проведению костно-мозговой пункции для исключения заболеваний крови, а также максимально широко использовать методы визуализации (компьютерная томография) у пациентов с подозрением на сЮИА для исключения новообразований средостения, забрюшинного пространства, легких, грудной и брюшной полостей.

Данные диагностические критерии в первую очередь призваны помочь практическому врачу в дифференциальной диагностике, максимально широко использовать инструментальные (компьютерная и магнитно-резонансная томография) и инвазивные диагностические методы (биопсия костного мозга, лимфоузла, патологического образования) и избежать ошибочного назначения системных глюкокортикостероидов. Данные критерии позволяют составить правильный план обследования пациента, ускорить сроки постановки диагноза, что позволит максимально быстро направить его в онкогематологический стационар и начать адекватную терапию.

С момента получения данных диагностических критериев до момента публикации статьи указанные критерии использовались у трех пациентов, которым на этом основании в течение суток были выставлены показания к биопсии костного мозга при отсутствии бластов в периферической крови с последующей постановкой диагноза острого лимфобластного лейкоза.

Ограничения исследования

Исследование имеет ряд ограничений, связанных с малой численностью выборки, ее разнородностью по формам ОГЗ (в исследовании преобладают пациенты с острым лимфобластным лейкозом), возрастному составу группы (возрастные различия показателей гемограммы), а также с тем, что данные критерии распространяются только лишь на два заболевания и не могут быть применены для дифференциальной диагностики сЮИА и других заболеваний, не относящихся к группе ОГЗ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Онкогематологические заболевания следует включать в круг дифференциальной диагностики у детей с костно-мышечными болями. Предложенные критерии дифференциальной диагностики окажут помощь практическому врачу в постановке правильного и своевременного диагноза, что, несомненно, отразится на прогнозе пациента с ОГЗ.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

М. М. Костик — получение гонораров за чтение лекции компаниям Пфайзер, Эббви, Рош, Новартис.

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

CONFLICT OF INTERESTS

Mikhail M. Kostik — receiving fees for lecturing from Pfizer, Ebbvi, Roche, Novartis.

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

ORCID

М. М. Костик http://orcid.org/0000-0002-1180-8086
Е. А. Исупова http://orcid.org/0000-0002-0911-7817
И. С. Аврусин http://orcid.org/0000-0002-4919-0939
И. А. Чикова http://orcid.org/0000-0003-4636-5825
М. Ф. Дубко http://orcid.org/0000-0002-6834-1413
В. В. Масалова http://orcid.org/0000-0002-3703-4920
Л. С. Снегирёва http://orcid.org/0000-0001-6778-4127
Т. Л. Корнишина http://orcid.org/0000-0002-6238-4121
Е. В. Гайдар http://orcid.org/0000-0002-0971-2018
О. В. Калашникова http://orcid.org/0000-0002-8683-4270
Т. Ф. Панова http://orcid.org/0000-0002-8684-1251
О. Л. Копчак http://orcid.org/0000-0002-3187-8997
В. Г. Часнык http://orcid.org/0000-0001-5776-1490

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Petty RE, Southwood TR, Manners P, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton 2001. *J Rheumatol.* 2004;31(2):390–392.
2. Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet*. 2007; 369(9563):767–778. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60363-8.
3. Madhusoodhan PP, Carroll WL, Bhatla T. Progress and prospects in pediatric leukemia. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care.* 2016;46(7):229–241. doi: 10.1016/j.cppeds.2016.04.003.
4. Greer JP, Arber DA, Glader B, et al, editors. *Wintrobe's clinical hematology*. 13th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2013. 2312 p.
5. Ravelli A, Grom AA, Behrens EM, Cron RQ. Macrophage activation syndrome as part of systemic juvenile idiopathic arthritis: diagnosis, genetics, pathophysiology and treatment. *Genes Immun.* 2012;13(4):289–298. doi: 10.1038/gene.2012.3.
6. Goncalves M, Terreri MT, Barbosa CM, et al. Diagnosis of malignancies in children with musculoskeletal complaints. *Sao Paulo Med J.* 2005;123(1):21–23. doi: 10.1590/S1516-31802005000100005.
7. Pizzo PA, Poplack DG, editors. *Principles and practice of pediatric oncology*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2011. 1600 p.
8. Zombori L, Kovacs G, Csoka M, Derfalvi B. Rheumatic symptoms in childhood leukaemia and lymphoma — a ten-year retrospective study. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2013;11:20. doi: 10.1186/1546-0096-11-20.
9. Ringold S, Weiss PF, Beukelman T, et al. 2013 update of the 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: recommendations for the medical therapy of children with systemic juvenile idiopathic arthritis and tuberculosis screening among children receiving biologic medications. *Arthritis Rheum*. 2013;65(10):2499–2512. doi: 10.1002/art.38092.
10. Inaba H, Pui CH. Glucocorticoid use in acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet Oncol*. 2010;11(11):1096–1106. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70114-5.
11. Jones OY, Spencer CH, Bowyer SL, et al. A multicenter case-control study on predictive factors distinguishing childhood leukemia from juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatrics*. 2006;117(5): 840–844. doi: 10.1542/peds.2005-1515.
12. Tamashiro MS, Aikawa NE, Campos LM, et al. Discrimination of acute lymphoblastic leukemia from systemic-onset juvenile idiopathic arthritis at disease onset. *Clinics (Sao Paulo)*. 2011;66(10): 1665–1669. doi: 10.1590/S1807-59322011001000001.
13. Robazzi TC, Barreto JH, Silva LR, et al. Osteoarticular manifestations as initial presentation of acute leukemias in children and adolescents in Bahia, Brazil. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2007;29(9):622–626. doi: 10.1097/MPH.0b013e3181468c55.
14. Marwaha RK, Kulkarni KP, Bansal D, Trehan A. Acute lymphoblastic leukemia masquerading as juvenile rheumatoid arthritis: diagnostic pitfall and association with survival. *Ann Hematol*. 2010;89(3): 249–254. doi: 10.1007/s00277-009-0826-3.
15. Cabral DA, Tucker LB. Malignancies in children who initially present with rheumatic complaints. *J Pediatr.* 1999;134(1):53–57. doi: 10.1016/S0022-3476(99)70372-0.
16. Jonsson OG, Sartain P, Ducore JM, Buchanan GR. Bone pain as an initial symptom of childhood acute lymphoblastic leukemia: association with nearly normal hematologic indexes. *J Pediatr.* 1990;117(2):233–237. doi: 10.1016/s0022-3476(05)80535-9.
17. Trapani S, Grisolia F, Simonini G, et al. Incidence of occult cancer in children presenting with musculoskeletal symptoms: a 10-year survey in a pediatric rheumatology unit. *Semin Arthritis Rheum.* 2000;29(6):348–359. doi: 10.1053/sarh.2000.5752.
18. Barbosa CM, Nakamura C, Terreri MT, et al. [Musculoskeletal manifestations as the onset of acute leukemias in childhood. (In Portuguese).] *J Pediatr (Rio J).* 2002;78(6):481–484. doi: 10.2223/jped.903.

DOI: 10.15690/vsp.v16i3.1733

Т.Э. Боровик[1, 2], Н.Н. Семёнова[1], О.Л. Лукоянова[1], Н.Г. Звонкова[1, 2], Т.В. Бушуева[1], Т.Н. Степанова[1], В.А. Скворцова[1], О.С. Мельничук[1], Е.А. Копыльцова[1], Е.Л. Семикина[1], И.Н. Захарова[3], И.И. Рюмина[4], М.В. Нароган[4], Е.В. Грошева[4], Р.А. Ханферьян[5], Е.А. Савченко[5], Т.В. Белоусова[6], Т.Н. Ёлкина[6], Е.А. Суровкина[6], Ю.А. Татаренко[6]

[1] Национальный научно-практический центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация
[2] Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация
[3] Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Российская Федерация
[4] Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова, Москва, Российская Федерация
[5] Научно-клинический центр аллергологии и иммунологии, Краснодар, Российская Федерация
[6] Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, Российская Федерация

Эффективность использования адаптированной смеси на основе козьего молока в питании здоровых детей первого полугодия жизни: результаты многоцентрового проспективного сравнительного исследования

Контактная информация:
Боровик Татьяна Эдуардовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением питания здорового и больного ребенка НИИ педиатрии ННПЦЗД
Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, **тел.:** +7 (495) 132-26-00, **e-mail:** borovik@nczd.ru
Статья поступила: 02.06.2017 г., **принята к печати:** 26.06.2017 г.

Не вызывает сомнений необходимость изучения эффективности молочных смесей, выводимых на российский рынок детского питания. Это касается как новых продуктов, так и известных марок смесей, состав которых подвергается изменениям. ***Цель исследования****: оценить клиническую эффективность адаптированной молочной смеси на основе козьего молока в питании детей первого полугодия жизни.* ***Методы.*** *Проведено проспективное сравнительное исследование с участием здоровых доношенных детей в возрасте 0–5 мес, находившихся на искусственном (основная группа) или грудном вскармливании (группа сравнения). Переносимость адаптированной молочной смеси на основе козьего молока, динамику антропометрических показателей, изменение состава тела, а также микроскопических характеристик кала и общеклинических и биохимических параметров периферической крови оценивали спустя 1 мес.* ***Результаты.*** *Хорошая переносимость молочной смеси на основе козьего молока отмечена у 184 (96,8%) из 190 детей основной группы. На фоне приема продукта значимо уменьшилась доля детей с функциональными нарушениями желудочно-кишечного тракта — с 57 (30%) до 27 (14%) ($p < 0,001$).Физическое развитие, показатели общего анализа крови, уровни ферритина, преальбумина и 25(OH)D у детей основной группы и группы сравнения ($n = 71$) были сопоставимы и находились в пределах средневозрастных параметров. Качественный анализ уровня специфических IgE к белкам козьего молока не выявил сенсибилизации ни у одного из детей, получавших молочную смесь, ни в начале исследования, ни через 1 мес приема продукта.* ***Заключение.*** *Изученная адаптированная смесь на основе козьего молока может использоваться в питании детей первого полугодия жизни в случаях недостатка или отсутствия материнского молока.*

Ключевые слова: *здоровые дети, первое полугодие жизни, молоко женское, молоко коровье, молоко козье, молочная смесь, переносимость.*

(***Для цитирования:*** Боровик Т.Э., Семёнова Н.Н., Лукоянова О.Л., Звонкова Н.Г., Бушуева Т.В., Степанова Т.Н., Скворцова В.А., Мельничук О.С., Копыльцова Е.А., Семикина Е.Л., Захарова И.Н., Рюмина И.И., Нароган М.В., Грошева Е.В., Ханферьян Р.А., Савченко Е.А., Белоусова Т.В., Ёлкина Т.Н., Суровкина Е.А., Татаренко Ю.А. Эффективность использования адаптированной смеси на основе козьего молока в питании здоровых детей первого полугодия жизни: результаты многоцентрового проспективного сравнительного исследования. *Вопросы современной педиатрии.* 2017; 16 (3): 226–234. doi: 10.15690/vsp.v16i3.1733)

ОБОСНОВАНИЕ

Основным продуктом питания детей в первые месяцы жизни является материнское молоко. В случаях его недостатка или отсутствия используются адаптированные смеси на основе коровьего, редко — козьего молока [1]. Молоко млекопитающих содержит в легкоусвояемой форме широкий комплекс пищевых компонентов, необходимых для роста и развития младенцев. Пищевая и биологическая ценность такого молока определяется высоким содержанием в нем белков, жиров, углеводов, а также микронутриентов — минеральных веществ, особенно кальция, витаминов, биологически активных компонентов, таких как факторы роста, нуклеотиды, свободные аминокислоты, полиамины и пр. [2].

Козье молоко, так же как женское и молоко других млекопитающих, содержит минеральные вещества, жиро- и водорастворимые витамины. В целом по пищевой и биологической ценности козье молоко не уступает коровьему и может использоваться в качестве основы для производства адаптированных детских молочных смесей [3, 4]. Использование козьего молока в детском питании было рекомендовано экспертами Всемирной организации здравоохранения с 1981 г. [5]. В 2012 г. Европейским ведомством по безопасности пищевых продуктов (European Food Safety Authority, EFSA) опубликовано заключение о допустимости использования козьего молока в качестве источника протеинов для начальных и последующих формул [6]. В настоящее время смеси на основе козьего молока используются для вскармливания грудных детей более чем в 15 странах мира. Научные исследования, проведенные за последние 20 лет, подтверждают клиническую безопасность и нутритивную адекватность смесей на основе козьего молока [7]. Вместе с тем по-прежнему сохраняется необходимость изучения эффективности адаптированных смесей на основе козьего молока, выводимых на отечественный рынок детского питания, учитывая регулярное совершенствование их состава.

Целью нашего исследования было оценить клиническую эффективность адаптированной молочной смеси на основе козьего молока в питании детей первого полугодия жизни.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено многоцентровое проспективное сравнительное исследование.

Критерии соответствия

Критерии включения:

- здоровые доношенные дети в возрасте 0–5 мес;
- оценка по шкале APGAR при рождении не менее 7 баллов, масса тела не менее 2500 г;

Tatyana E. Borovik[1, 2], Natalya N. Semyonova[1], Olga L. Lukoyanova[1], Natalya G. Zvonkova[1, 2], Tatyana V. Bushueva[1], Tatyana N. Stepanova[1], Vera A. Skvortsova[1], Oleg S. Melnichuk[1], Elena A. Kopyltsova[1], Elena L. Semikina[1], Irina N. Zakharova[3], Irina I. Rjumina[4], Marina V. Narogan[4], Elena V. Grosheva[4], Roman A. Chanpherjan[5], Elena A. Savchenko[5], Tamara V. Belousova[6], Tamara N. Elkina[6], Ekaterina A. Surovkina[6], Yulia A. Tatarenko[6]

[1] National Scientific and Practical Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation
[2] Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation
[3] Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation
[4] Scientific Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after academician V.I. Kulakov, Moscow, Russian Federation
[5] Scientific and Clinical Center of Allergology and Immunology, Krasnodar, Russian Federation
[6] Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

Efficiency of Using the Adapted Goat's Milk Formula in the Diet of Healthy Young Infants: a Multicenter Prospective Comparative Study

Background. *There is no doubt that it is necessary to study the efficiency of milk formulas that are introduced into the Russian market of baby food. This applies to both new products and known brands of formulas whose composition is subject to change.* ***Objective.*** *Our aim was to assess the clinical efficacy of the adapted goat's milk formula in the diet of young infants.* ***Methods.*** *We conducted a prospective comparative study with healthy full-term children aged 0–5 months being on a formula (main group) or breast feeding (comparison group). The tolerability of the adapted goat's milk formula, the dynamics of anthropometric indicators, changes in body composition as well as microscopic characteristics of stool and general clinical and biochemical parameters of peripheral blood were assessed after 1 month.* ***Results.*** *Good tolerability of the goat's milk formula was noted in 184 (96.8%) of 190 children in the main group. In the course of taking the product, the proportion of children with functional disorders of the gastrointestinal tract decreased significantly from 57 (30%) to 27 (14%) ($p < 0.001$). Physical development, complete blood count results, the levels of ferritin, prealbumin and 25(OH)D in children of the main group and the comparison group ($n = 71$) were comparable and were within the mean age parameters. Qualitative analysis of the level of specific IgE to goat's milk proteins did not reveal any sensibilization in any of the children receiving the milk formula, either at the beginning of the study or after 1 month of taking the product.* ***Conclusion.*** *The studied adapted goat's milk formula can be used in nutrition of young infants in cases of lack or absence of mother's milk.*

Key words: *healthy children, early infancy, human milk, cow's milk, goat's milk, milk formula, tolerability.*

(***For citation:*** Borovik Tatyana E., Semyonova Natalya N., Lukoyanova Olga L., Zvonkova Natalya G., Bushueva Tatyana V., Stepanova Tatyana N., Skvortsova Vera A., Melnichuk Oleg S., Kopyltsova Elena A., Semikina Elena L., Zakharova Irina N., Rjumina Irina I., Narogan Marina V., Grosheva Elena V., Chanpherjan Roman A., Savchenko Elena A., Belousova Tamara V., Elkina Tamara N., Surovkina Ekaterina A., Tatarenko Yulia A. Efficiency of Using the Adapted Goat's Milk Formula in the Diet of Healthy Young Infants: a Multicenter Prospective Comparative Study. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2017; 16 (3): 226–234. doi: 10.15690/vsp.v16i3.1733)

- подписанное информированное согласие родителей на участие ребенка в исследовании.

Критерии невключения:
- выраженные функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ);
- наличие органической патологии;
- острое инфекционное заболевание.

Критерии исключения:
- развитие инфекционного или соматического заболевания;
- желание родителей прекратить участие ребенка в исследовании.

Условия проведения

Исследование было выполнено в Национальном научно-практическом центре здоровья детей (далее ННПЦЗД) Минздрава России (Москва), Детской городской поликлинике № 118, филиал 2 (Москва), ГБУЗ «ДГП № 94» (Москва), ВГБУ «НЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздрава России (Москва), Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Минздрава России (Москва), на кафедрах факультетской педиатрии и неонатологии и поликлинической педиатрии Новосибирского государственного медицинского университета Минздрава России (Новосибирск), на базе ООО «Научно-клинический центр аллергологии и иммунологии» (Краснодар).

Продолжительность исследования

Исследование проводилось в период с июня 2013 г. по январь 2015 г.

Группы сравнения

Были сформированы две группы детей. В основную группу включены дети на искусственном вскармливании, родители которых дали согласие перевести детей на вскармливание изучаемой смесью на основе козьего молока Kabrita Gold (Hyproca Nutrition B.V., Нидерланды). Группу сравнения составили дети, находившиеся на грудном вскармливании (исключительно грудном или смешанном вскармливании с количеством грудного молока в рационе не менее 150–200 мл). С момента включения в исследование дети основной группы постепенно переводились на вскармливание изучаемой смесью и в течение всего периода наблюдения (1 мес) не получали других молочных смесей. Исследование предусматривало не менее 4 визитов (1 раз в неделю) родителей с детьми к врачу и общение с помощью телефонной связи при необходимости.

Порядок назначения молочной смеси на основе козьего молока

Продукт вводился постепенно, начиная с 10 мл в первый день в каждое кормление, далее ежедневно объем увеличивался на 30–60 мл в каждое кормление до достижения необходимого объема. Полный перевод на изучаемую смесь проходил в течение 5–7 сут. Суточный объем питания подбирался соответственно возрасту и массе тела ребенка. Необходимое количество продукта рассчитывалось калорийным методом по формуле:

$$V\ смеси\ (мл/сут) = МТ \times 115 \times 100 / 67,$$

где МТ — масса тела ребенка, 115 — энергетическая потребность ребенка в ккал на кг массы тела в сутки, 67 — калорийность 100 мл смеси.

Дети кормились по часам (6 раз/сут) с 6-часовым ночным перерывом.

Исходы исследования

В ходе исследования оценивали переносимость изучаемой смеси, а также динамику физического развития детей с оценкой массо-ростовых показателей. Дополнительно оценивали показатели копрограммы, общеклинического и биохимического анализов периферической крови детей.

Методы регистрации исходов

Оценка переносимости молочной смеси

Переносимость оценивали 1 раз/нед по наличию отказов от приема продукта, анализу активности сосания, состояния кожи и видимых слизистых оболочек; появлению или усилению срыгиваний, колик, метеоризма; изменению частоты и/или консистенции стула.

Антропометрические методы

Анализ физического развития детей проводили с использованием программы WHO Anthro (2009). Нормальное физическое развитие детей характеризуют Z-значения (Z-score), лежащие в диапазоне от -2 до +2 для показателей «масса тела к длине тела», «масса тела к возрасту», «длина тела к возрасту», и в диапазоне от -2 до +1 для показателя «индекс массы тела к возрасту». Z-значения представляют собой отклонение значений индивидуального показателя (массы тела, роста) от среднего значения для данной популяции деленное на стандартное отклонение среднего значения.

Лабораторные исследования

Параметры гемограммы оценивались в клинических лабораториях медицинских учреждений, принявших участие в исследовании. Исследования кала и биохимические анализы крови с определением уровня ферритина, преальбумина, витамина D 25-гидроксикальциферола [25(OH)D] и специфических иммуноглобулинов (Ig) E выполнялись в лаборатории ННПЦЗД. Содержание ферритина в сыворотке определяли на анализаторе Architect 1000i (Abbott, США), концентрацию преальбумина — с помощью биохимического анализатора Unicel DxC 800 (Beckman Coulter, США), уровень 25(OH)D — на иммунохимическом анализаторе Liaison XL (DiaSorin, Италия). Определение специфических IgE к белкам коровьего и козьего молока проводили экспресс-методом в лаборатории компании Dr Fooke Laboratorien GmbH (Москва). Копрологическое исследование включало макро- и микроскопическое исследование кала (консистенция, цвет, наличие слизи; реакция на скрытую кровь, нейтральный жир, жирные кислоты, лейкоциты, эритроциты). Все лабораторные показатели анализировали дважды — до начала вскармливания изучаемой молочной смесью и через 1 мес наблюдения.

Этическая экспертиза

Проведение исследования было одобрено Локальным этическим комитетом ННПЦЗД (протокол заседания от 27.05.2013 г.). Родителей информировали о характере и методах исследования. Все родители наблюдаемых детей давали письменное информированное согласие на участие ребенка в исследовании.

Статистический анализ

Расчет необходимого размера выборки предварительно не проводился. Статистическая обработка полу-

ченных данных осуществлялась при помощи пакета программ STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc., США). Описание количественных показателей выполнено с указанием среднего арифметического значения и стандартного отклонения. Для сравнения средних величин количественных показателей в независимых выборках применяли *t*-критерий Стьюдента, для сравнения качественных показателей в независимых выборках — точный критерий Фишера, для анализа изменений качественных признаков (сравнение связанных выборок) использовали критерий МакНемара.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования

В исследование включен 261 здоровый ребенок. Основную группу составили 190 детей, группу сравнения — 71. Из всех детей, включенных в исследование, каждый пятый ребенок имел проявления рахита I степени, каждый четвертый — легкие функциональные нарушения ЖКТ (запоры, неустойчивый стул, незначительные срыгивания, метеоризм и колики), каждый десятый — отягощенный аллергический анамнез (один или более из родственников первой линии родства страдали каким-либо аллергическим заболеванием) (табл. 1). Сравниваемые группы были сопоставимы по вышеперечисленной сопутствующей соматической патологии.

Основные результаты исследования

Оценка переносимости изучаемого продукта

У 184 (96,8%) детей основной группы период адаптации к изучаемому продукту протекал без особенностей. Отказ от приема смеси был зафиксирован в 1 (0,5%) случае: к 19-м сут приема смеси ребенок стал постепенно съедать все меньшее количество продукта, а на 21-е сут полностью отказался от его приема. Диспепсическое расстройство в виде задержки стула на 2-е сут на фоне приема изучаемой смеси отмечены у 1 (0,5%) ребенка. В 4 (2,1%) случаях были отмечены кожные аллергические высыпания на щеках, груди, ягодицах и в подколенной области на 2–4-й дни приема продукта. За весь период исследования изучаемая молочная смесь была отменена в 5 (2,6%) случаях: в 4 — по причине аллергических реакций, в 1 — в связи с отказом ребенка от приема смеси (все дети исключены из исследования).

На фоне приема молочной смеси на основе козьего молока отмечено значимое уменьшение доли детей с функциональными нарушениями ЖКТ — с 57 (30%) до 27 (14,2%) ($p < 0,001$). При этом значимо уменьшилось количество детей с запорами (до 18; 9,5%), неустойчивым стулом (до 8; 4,2%), срыгиваниями (до 23; 12,1%), метеоризмом (до 11; 5,8%), коликами (до 26; 13,7%) (при сравнении с исходным показателем во всех случаях $p < 0,001$). В группе сравнения также отмечалось значимое снижение количества детей с нарушениями функции ЖКТ — с 18 (25,4%) до 10 (14,1%) ($p < 0,001$), в т.ч. с запорами (до 8; 11,3%), неустойчивым стулом (до 1; 1,4%), срыгиваниями (до 7; 9,9%), метеоризмом (до 5; 7%), коликами (до 8; 11,3%) ($p < 0,001$).

Динамика физического развития детей

Z-значения параметров физического развития (индекс массы тела к возрасту, масса тела к длине тела, масса тела к возрасту, длина тела к возрасту) у подавляющего большинства детей в сравниваемых группах были в пределах средневозрастных параметров. Через 1 мес наблюдения анализируемые Z-значения большинства детей обеих групп соответствовали показателям гармоничного развития и находились в интервале от -1 до +1 (табл. 2–5).

Таблица 1. Клиническая характеристика детей в сравниваемых группах
Table 1. Clinical characteristics of children in the compared groups

Показатель	Основная группа (*n* = 190)	Группа сравнения (*n* = 71)	*p*
Возраст, мес	3,4 ± 1,7	2,8 ± 1,4	0,273
Девочки, абс. (%)	105 (55)	42 (59)	0,568
Рахит I степени, абс. (%)	38 (20)	12 (17)	0,856
Функциональные нарушения ЖКТ, абс. (%) • склонность к запорам • неустойчивый стул • срыгивания • метеоризм • колики	57 (30) 39 (20) 12 (6) 41 (22) 20 (11) 41 (22)	18 (25) 14 (20) 3 (4) 15 (21) 8 (11) 17 (24)	0,753 1,000 0,748 1,000 1,000 0,868
Отягощенный аллергоанамнез, абс. (%)	22 (12)	6 (9)	0,686

Примечание. ЖКТ — желудочно-кишечный тракт.
Note. ЖКТ — gastrointestinal tract.

Таблица 2. Динамика распределения Z-значений отношения индекса массы тела к возрасту у детей в сравниваемых группах
Table 2. Distribution dynamics of Z-values of the ratio of body mass index to age in children in the compared groups

Период	Группы	Z-значения				
		< -2	-2–< -1	-1–+1	> +1–< +2	> +2
Исходно, абс. (%)	Основная (*n* = 190)	6 (3,1)	10 (5,3)	163 (85,8)	7 (3,7)	4 (2,1)
	Сравнения (*n* = 71)	3 (4,2)	3 (4,2)	54 (76,1)	7 (9,9)	4 (5,6)
Через 1 мес, абс. (%)	Основная (*n* = 185)	3 (1,1)	5 (2,6)	175 (92,1)	6 (3,1)	2 (1,1)
	Сравнения (*n* = 71)	2 (2,8)	3 (4,2)	61 (86,0)	4 (5,6)	1 (1,4)

Таблица 3. Динамика распределения Z-значений отношения массы тела к длине тела у детей в сравниваемых группах
Table 3. Distribution dynamics of Z-values of the ratio of body weight to body length in children in the compared groups

Период	Группы	Z-значения				
		< -2	-2–< -1	-1–+1	> +1–< +2	> +2
Исходно, абс. (%)	Основная (*n* = 190)	5 (2,6)	8 (4,2)	165 (86,9)	8 (4,2)	4 (2,1)
	Сравнения (*n* = 71)	2 (2,8)	6 (8,5)	55 (77,4)	6 (8,5)	2 (2,8)
Через 1 мес, абс. (%)	Основная (*n* = 185)	2 (1,1)	6 (3,1)	175 (92,1)	5 (2,6)	2 (1,1)
	Сравнения (*n* = 71)	1 (1,4)	3 (4,2)	64 (90,2)	1 (1,4)	2 (2,8)

Таблица 4. Распределение Z-значений отношения массы тела к возрасту
Table 4. Distribution of Z-values of the ratio of body weight to age

Период	Группы	Z-значения				
		< -2	-2–< -1	-1–+1	> +1–< +2	> +2
Исходно, абс. (%)	Основная (*n* = 190)	5 (2,6)	10 (5,3)	160 (84,2)	9 (4,7)	6 (3,2)
	Сравнения (*n* = 71)	3 (4,2)	6 (8,5)	52 (73,2)	5 (7,1)	5 (7,1)
Через 1 мес, абс. (%)	Основная (*n* = 185)	4 (2,1)	8 (4,2)	166 (87,4)	8 (4,2)	4 (2,1)
	Сравнения (*n* = 71)	1 (1,4)	6 (8,5)	58 (81,7)	4 (5,6)	2 (2,8)

Таблица 5. Распределение Z-значений отношения длины тела к возрасту
Table 5. Distribution of Z-values of the ratio of body length to age

Период	Группы	Z-значения				
		< -2	-2–< -1	-1–+1	> +1–< +2	> +2
Исходно, абс. (%)	Основная (*n* = 190)	2 (1,1)	8 (4,2)	169 (88,9)	9 (4,7)	2 (1,1)
	Сравнения (*n* = 71)	1 (1,4)	5 (7,0)	53 (74,7)	8 (11,3)	4 (5,6)
Через 1 мес, абс. (%)	Основная (*n* = 185)	1 (0,5)	7 (3,7)	171 (90,0)	9 (4,7)	2 (1,1)
	Сравнения (*n* = 71)	1 (1,4)	5 (7,0)	55 (77,5)	8 (11,3)	2 (2,8)

Дополнительные исходы исследования

Анализ показателей копрограммы

Макро- и микроскопическое исследование кала было выполнено у 42 детей (все наблюдались в ННПЦЗД), вскармливаемых изучаемой молочной смесью. Показано, что на фоне приема смеси увеличилось число детей с нормальной (кашицеобразной) консистенцией стула, и снизилась частота обнаружения слизи в фекалиях (табл. 6).

Анализ показателей гемограммы

На момент включения в исследование показатели общеклинического анализа крови у всех наблюдаемых детей находились в пределах средневозрастных величин и значимо не отличались друг от друга. Через 1 мес изучаемые параметры гемограммы у детей как основной группы, так и группы сравнения также соответствовали физиологической норме и не имели значимых различий (табл. 7).

Анализ биохимических показателей крови

Биохимический анализ крови с определением уровней ферритина, преальбумина и 25(OH)D до назначения изучаемой смеси и спустя 1 мес ее применения выполнен у 73 детей (все наблюдались в ННПЦЗД). Показано, что динамика содержания ферритина и преальбумина у детей в сравниваемых группах была однонаправленной, а показатели располагались в пределах референсных значений (табл. 8). Уровень 25(OH)D, активного метаболита витамина D_3, у всех детей как на искусственном, так и на грудном вскармливании находился в диапазоне референсных значений в начале и конце исследования (см. табл. 8).

Таблица 6. Динамика показателей копрологического исследования у детей, получавших молочную смесь на основе козьего молока (*n* = 42)
Table 6. Dynamics of coprological examination indicators in children who received a goat's milk formula (*n* = 42)

Показатель	Исходно, абс. (%)	Через 1 мес, абс. (%)	*p*
Кашицеобразная консистенция стула	33 (79)	38 (91)	0,063
Слизь	12 (29)	6 (14)	0,031
Нейтральный жир	8 (19)	4 (10)	0,125
Лейкоциты	5 (12)	4 (10)	1,000
Реакция на скрытую кровь	0	0	-

Таблица 7. Динамика показателей периферической крови у обследованных детей
Table 7. Dynamics of peripheral blood values in the examined children

Показатель	Норма*	Исходно		p	Через 1 мес		p
		Основная группа (*n* = 190)	Группа сравнения (*n* = 71)		Основная группа (*n* = 185)	Группа сравнения (*n* = 71)	
Гемоглобин, г/л	110–135	115 ± 7	112 ± 10	0,779	118 ± 98	116 ± 11	0,665
Эритроциты, 10^{12}/л	3,1–4,6	4,3 ± 0,7	4,1 ± 0,5	0,229	4,5 ± 0,7	3,9 ± 0,4	0,010
MCH, пг	25–35	27,9 ± 1,8	29,3 ± 1,2	0,412	29,4 ± 1,4	30,3 ± 1,9	0,001
Эозинофилы, %	1–5	3,8 ± 1,3	4,1 ± 2,2	0,658	4,1 ± 1,8	5,1 ± 2,6	0,111
Ретикулоциты, ‰	3,5–13,4	9,2 ± 6,2	12,7 ± 3,2	0,629	9,8 ± 5,6	12,5 ± 4,2	0,194
RET-He, пг	28,4–35,6	30,5 ± 2,3	28,4 ± 2,5	0,392	29,8 ± 1,8	30,4 ± 1,3	0,001

Примечание. * — референсные интервалы, используемые в лаборатории. MCH (от Mean Concentration Hemoglobin) — среднее содержание гемоглобина в отдельном эритроците в абсолютных единицах, RET-He — содержание гемоглобина в ретикулоците.
Note. * — Reference intervals used in the laboratory. MCH — mean cell hemoglobin, RET-He — reticulocyte hemoglobin content.

Таблица 8. Динамика биохимических показателей у обследованных детей
Table 8. Dynamics of biochemical values in the examined children

Показатель	Норма*	Исходно		p	Через 1 мес		p
		Основная группа (*n* = 42)	Группа сравнения (*n* = 31)		Основная группа (*n* = 42)	Группа сравнения (*n* = 31)	
Ферритин, нг/мл	10–340	150 ± 103	94 ± 77	0,006	211 ± 101	208 ± 162	0,001
Преальбумин, мг/л	180–380	152 ± 28	164 ± 24	0,061	148 ± 28	151 ± 24	0,844
25(OH)D, нг/мл	20–70	46 ± 31	49 ± 27	0,604	27 ± 19	28 ± 14	0,001

Примечание. * — референсные интервалы, используемые в лаборатории.
Note. * — Reference intervals used in the laboratory.

Качественный анализ уровня специфических IgE к белкам коровьего и козьего молока в крови детей, проведенный экспресс-методом, не выявил ни у одного из обследованных детей на искусственном вскармливании изучаемой смесью сенсибилизации к указанным белкам ни в начале исследования, ни через 1 мес приема продукта. Результаты экспресс-теста на уровень специфических IgE к белкам коровьего и козьего молока у всех детей на грудном вскармливании, оцениваемые однократно, в конце исследования также были отрицательными.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Проведенное исследование продемонстрировало хорошую переносимость и наличие оптимальных антропометрических показателей у детей первого полугодия жизни на фоне вскармливания изучаемой детской адаптированной смесью на основе козьего молока.

Обсуждение основных результатов исследования

Установлена хорошая переносимость изучаемого продукта у большинства включенных в исследование детей — у 96,8%. Полученные нами данные по оценке переносимости изучаемой смеси совпадают с результатами исследования, проведенного в Австралии в 2014 г., с участием 300 детей первого года жизни. Опубликованные данные указывали на отсутствие различий в нутритивном статусе и биохимических показателях (фолаты, железо, ферритин, альбумин, аминокислотный профиль) у детей, получавших смеси на основе козьего и коровьего молока, и таким образом подтвердили безопасность и эффективность применения смесей, изготовленных с использованием козьего молока, у здоровых детей первого года жизни [7].

Выявленная хорошая переносимость продукта, возможно, связана с особенностями фракционного состава, структурой и физико-химическими свойствами белкового и жирового компонентов козьего молока и смеси, сделанной на его основе (табл. 9) [1, 2].

Козье и коровье молоко сопоставимы по содержанию жира, однако липиды козьего молока отличаются сравнительно малым размером жировых глобул, что, возможно, облегчает их усвоение [8, 9]. Изучаемая смесь на основе козьего молока содержит сывороточные белки в соотношении с казеином 60/40. Казеины белков коровьего молока представлены главным образом α1-казеином, тогда как среди казеинов козьего молока, так же как и в женском молоке, превалирует β-казеин. Основным сывороточным белком коровьего молока является β-лактоглобулин, а козьего — α-лактальбумин. Низкое содержание в козьем молоке αs1-казеина и относительно высокое содержание альбуминов способствует формированию более мягкого по сравнению с коровьим молоком небольших размеров сгустка и мелких неплотных хлопьев, что облегчает переваривание молока протеолитическими ферментами [10]. Образуемый сгусток в бóльшей степени напоминает таковой при переваривании грудного молока (табл. 10) [11–13].

Наше исследование также показало, что на фоне приема продукта почти в 2 раза уменьшилось число детей со склонностью к запорам. Подобные наблюдения были описаны и в ряде других исследований [14–16].

Таблица 9. Химический состав и энергетическая ценность коровьего и козьего молока [2] в сравнении с женским молоком [1]
Table 9. Chemical composition and energy value of cow's and goat's milk [2] in comparison with human milk [1]

Ингредиенты	Молоко (в 100 мл)		
	Козье	Коровье	Женское
Белки, г • казеин, % • сывороточные белки, %	2,9–3,1 75 25	2,8–3,2 80 20	0,9–1,3 19–26 81–74
Жиры, г • соотношение ПНЖК ω6/ω3	4,2 3/1	3,2 3/1	3,9–4,5 10/1–7/1
Углеводы (лактоза), г	4,5	4,8	6,8–7,2
Энергетическая ценность, ккал	68	58	70
Минеральные вещества, г • кальций, мг • фосфор, мг • соотношение Ca/P • железо, мкг	0,8 143 89 1,6 100	0,7 120 90 1,3 67	0,2 25,5 13 2,0 40
Витамины: • C, мг • B_1, мг • B_2, мг • B_6, мг • B_{12}, мкг • PP, мг • фолиевая кислота, мкг • A, мг • D, мкг • E мг	 2,0 0,04 0,14 0,05 0,1 0,3 1,0 0,06 0,06 0,09	 1,5 0,04 0,15 0,05 0,4 0,1 5,0 0,03 0,05 0,09	 6,2 0,02 0,06 0,02 0,07 0,23 5,5 0,06 0,12 0,43

Примечание. ПНЖК — полиненасыщенные жирные кислоты.
Note. ПНЖК — polyunsaturated fatty acids.

Таблица 10. Сравнительный фракционный состав белков козьего [4], коровьего [4] и женского молока [1]
Table 10. Comparative fractional composition of goat's [4], cow's [4] and human milk [1]

Белковые фракции	Молоко (г / 100 мл)		
	Козье	Коровье	Женское
αs1-Казеин	-	1,37	-
β-Казеин	2,28	0,62	0,25
γ-Казеин	-	0,12	-
β-Лактоглобулин	0,26	0,3	-
α-Лактальбумин	0,43	0,07	0,3
Иммуноглобулин А	-	0,06	0,1
Лизоцим	Следы	Следы	0,05
Лактоферрин	Следы	Следы	0,17
Сывороточный альбумин	-	0,03	0,06

Выявленный клинический эффект продукта может быть связан с наличием в нем специально разработанного липидного комплекса DigestX на основе растительных масел, который отличается высоким (40–42%) содержанием пальмитиновой кислоты в sn-2 положении в молекуле триглицерида. Многими исследованиями было показано, что такая структура триглицеридов позволяет повысить усвоение жира и энергетическое обеспечение грудных детей на смешанном и искусственном вскармливании, оптимизировать всасывание кальция, улучшить процессы пищеварения и предупредить развитие запоров [17–19].

Полученные нами данные коррелируют с результатами Наблюдательной программы, проводимой в Москве, Санкт-Петербурге, Ростове-на-Дону, Краснодаре, Воронеже, Казани, Самаре, Новосибирске. В программе принимали участие 130 педиатров бюджетных и коммерческих медицинских учреждений (поликлиник), наблюдавших 855 здоровых младенцев в возрасте с рождения до 14 мес, принимавших детские адаптированные молочные смеси на основе козьего молока в качестве основного или дополнительного питания. Наблюдение длилось от 4 до 6 мес и заключалось в ведении наблюдательной анкеты на основе минимум 5–6 осмотров. Целью наблюдения была оценка влияния смеси на динамику проявлений диспептических расстройств. По результатам анкетирования на конец периода наблюдения было установлено, что 82% мам отметили нормализацию стула у младенцев (снижение частоты и интенсивности запоров, проявлений метеоризма и срыгиваний) по сравнению с началом наблюдения; 14% мам не отметили

изменений; 4% детей смесь не подошла по причине проявления атопического дерматита. Последней категории детей назначалась элиминационная диета и соответствующие лечебные смеси [20].

Ограничения исследования

Наблюдательный характер исследования и наличие нерепрезентативной выборки не позволяет в полной мере экстраполировать полученные данные на всех детей, находящихся на искусственном вскармливании.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты многоцентрового наблюдательного исследования детской адаптированной молочной смеси на основе козьего молока свидетельствуют о том, что продукт соответствует современным требованиям, предъявляемым к составу указанного класса продуктов, обладает приятными органолептическими качествами, хорошо переносится детьми первого полугодия жизни, не вызывает симптомов пищевой непереносимости. Это подтверждено данными об адекватном физическом развитии большинства детей на фоне приема смеси; об отсутствии отказов от продукта, аллергических и диспепсических проявлений и выработки антител к белкам козьего и коровьего молока. При этом показатели периферической крови, уровни белков сыворотки крови и активного метаболита витамина D_3 25(OH)D находились в пределах референсных значений и были сопоставимы с таковыми у детей на грудном вскармливании. Установлено нормализующее действие изучаемой смеси на характер стула у детей со склонностью к запорам: через 1 мес приема продукта число детей с коликами и запорами сократилось в 2 раза. Результаты исследований позволяют считать, что смесь на основе козьего молока может использоваться в питании детей первого полугодия жизни, лишенных по тем или иным причинам грудного вскармливания.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование проведено при поддержке компании «Хипрока Нутришион Ист Лимитед» (Нидерланды).

FINANCING SOURCE

The study was conducted with the support of Hyproca Nutrition East Limited (the Netherlands).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Т. Э. Боровик, Н. Н. Семёнова, О. Л. Лукоянова, Н. Г. Звонкова, Т. В. Бушуева, Т. Н. Степанова, В. А. Скворцова, О. С. Мельничук, Е. А. Копыльцова, Е. Л. Семикина, И. Н. Захарова, И. И. Рюмина, М. В. Нароган, Е. В. Грошева, Р. А. Ханферьян, Е. А. Савченко, Т. В. Белоусова, Т. Н. Ёлкина, Е. А. Суровкина, Ю. А. Татаренко — проведение научного исследования при поддержке компании «Хипрока Нутришион Ист Лимитед».

О. Л. Лукоянова, Т. Э. Боровик — проведение научно-исследовательских работ при поддержке компаний Heinz, Semper, Philips.

В. А. Скворцова, Н. Г. Звонкова, Т. Н. Степанова, О. С. Мельничук, Е. А. Копыльцова, Е. Л. Семикина — проведение научно-исследовательских работ при поддержке компаний Heinz, Semper.

CONFLICT OF INTERESTS

Tatyana E. Borovik, Natalya N. Semyonova, Olga L. Lukoyanova, Natalya G. Zvonkova, Tatyana V. Bushueva, Tatyana N. Stepanova, Vera A. Skvortsova, Oleg S. Melnichuk, Elena A. Kopyltsova, Elena L. Semikina, Irina N. Zakharova, Irina I. Rjumina, Marina V. Narogan, Elena V. Grosheva, Roman A. Chanpherjan, Elena A. Savchenko, Tamara V. Belousova, Tamara N. Elkina, Ekaterina A. Surovkina, Yulia A. Tatarenko — conducting scientific study with the support of Hyproca Nutrishion East Limited.

Olga L. Lukoyanova, Tatyana E. Borovik — carrying out research works with the support of Heinz, Semper, Philips.

Vera A. Skvortsova, Natalya G. Zvonkova, Tatyana N. Stepanova, Oleg S. Melnichuk, Elena A. Kopyltsova, Elena L. Semikina — carrying out research works with the support of Heinz, Semper.

ORCID

Т. Э. Боровик http://orcid.org/0000-0002-0603-3394
Н. Н. Семёнова http://orcid.org/0000-0002-1747-3096
О. Л. Лукоянова http://orcid.org/0000-0002-5876-691X
Т. Н. Степанова http://orcid.org/0000-0002-7992-0410
В. А. Скворцова http://orcid.org/0000-0002-6521-0936
Т. В. Бушуева http://orcid.org/0000-0001-9893-9291
Н. Г. Звонкова http://orcid.org/0000-0002-0709-1115

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Fomon SJ, editor. *Nutrition of normal infants*. St. Louis, MO: Mosby; 1993. 488 p.
2. *Химический состав пищевых продуктов* / Под ред. Скурихина И.М., Волгарева М.Н. Кн. 1, 2. — М.: Агропромиздат; 1987. — С. 224, 360. [*Khimicheskii sostav pishchevykh produktov*. Ed by Skurikhin I.M., Volgarev M.N. Vol. 1, 2. Moscow: Agropromizdat; 1987. P. 224, 360.(In Russ).]
3. Park YW, Juarez M, Ramosc M, Haenlein GFW. Physico-chemical characteristics of goat and sheep milk. *Small Rumin Res*. 2007;68(1–2):88–113. doi: 10.1016/j.smallrumres.2006.09.013.
4. Haenlein GFW. Goat milk in human nutrition. *Small Rumin Res*. 2004;51(2):155–163. doi: 10.1016/j.smallrumres.2003.08.010.
5. *Международный свод правил по сбыту заменителей грудного молока* [интернет]. ВОЗ; 1981. 38 с. [World Health Organization. *International code of marketing of breast-milk substitutes*. WHO; 1981. 36 p. (In Russ).] [доступ от 11.05.2017]. Доступ по ссылке http://www.who.int/nutrition/publications/infantfeeding/9241541601/ru/.
6. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific Opinion on the suitability of goat milk protein as a source of protein in infant formulae and in follow-on formulae. *EFSA Journal*. 2012;10(3):2603. doi: 10.2903/j.efsa.2012.2603.
7. Zhou SJ, Sullivan T, Gibson RA, et al. Nutritional adequacy of goat milk infant formula for term infants: a double-blind randomised controlled trial. *Br J Nutr*. 2014;111(9):1641–1651. doi: 10.1017/S0007114513004212.
8. Park YW, Mahoney AW, Hendricks DG. Bioavailability of iron in goat milk compared with cow milk fed to anaemic rats. *J Dairy Sci*. 1986;69(10):2608–2615. doi: 10.3168/jds.S0022-0302(86)80708-1.
9. Lopez Aliaga I, Alferez MJ, Barrionuevo M, et al. Influence of goat and cow milk on digestion and metabolic utilization of calcium and iron. *J Physiol Biochem*. 2000;56(3):201–208. doi: 10.1007/bf03179787.
10. Prosser CG, Mclaren RD, Frost D, et al. Composition of the non-protein nitrogen fraction of goat whole milk powder and goat milk-based infant and follow-on formulae. *Int J Food Sci Nutr*. 2008;59(2):123–133. doi: 10.1080/09637480701425585.
11. Jenness R. Composition and characteristics of goat milk. *J Dairy Sci*. 1990;63(10):1605–1630. doi: 10.3168/jds.S0022-0302(80)83125-0.
12. Bevilacqua C, Martin P, Candalh C, et al. Goats' milk of defective αs1-casein genotype decreases intestinal and systemic sensitization to β-lactoglobulin in guinea pigs. *J Dairy Res*. 2001;68(2):217–227. doi: 10.1017/s0022029901004861.

13. Pintado ME, Malcata FX. Hydrolyses of ovine, caprine and bovine whey proteins by trypsin and pepsin. *Bioprocess Biosyst Eng*. 2000;23(3):275–282. doi: 10.1007/s004499900167.
14. Litmanovitz I, Davidson K, Eliakim A, et al. High-beta-palmitate formula and bone strength in term infants: a randomized, double-blind, controlled trial. *Calcif Tissue Int*. 2013;92(1):35–41. doi: 10.1007/s00223-012-9664-8.
15. Kennedy K, Fewtrell MS, Morley R, et al. Double-blind, randomized trial of a synthetic triacylglycerol in formula-fed term infants: effects on stool biochemistry, stool characteristics, and bone mineralization. *Am J Clin Nutr*. 1999;70(5):920–927.
16. Yaron S, Shachar D, Abramas L, et al. Effect of high β-palmitate content in infant formula on the intestinal microbiota of term infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013;56(4):376–381. doi: 10.1097/MPG.0b013e31827e1ee2.
17. Боровик Т.Э., Семенова Н.Н., Лукоянова О.Л., и др. К вопросу о возможности использования козьего молока и адаптированных смесей на его основе в детском питании // *Вопросы современной педиатрии*. — 2013. — Т. 12. — № 1 — С. 8–16. [Borovik TE, Semenova NN, Lukoyanova OL, et al. On the possibility of goat's milk and adapted goat milk formulas usage in children feeding. *Current pediatrics*. 2013;12(1):8–16. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v12i1.553.
18. Giovannini M, Riva E, Agostoni C. Fatty acids in pediatric nutrition. *Pediatr Clin North Am*. 1995;42(4):861–877. doi: 10.1016/s0031-3955(16)39021-6.
19. Havlicekova Z, Jesenak M, Banovcin P, Kuchta M. Beta-palmitate — a natural component of human milk in supplemental milk formulas. *Nutr J*. 2016;15:28. doi: 10.1186/s12937-016-0145-1.
20. kabrita.ru [интернет]. Kabrita®. Специалистам [доступ от 3.07.2017]. [Kabrita®. Spetsialistam. (In Russ).] Доступ по ссылке http://www.kabrita.ru/press/specialistam/.

Из истории медицины

Варвара Александровна Кашеварова-Руднева

Долгое время женщина-врач была не правилом, а исключением из правил. Активность женщин, пытавшихся познать основы медицинских наук и использовать свои знания на практике, вызывала обеспокоенность и желание исключить конкуренцию. Однако врачи не могли справиться с лечением больных без ухода за ними, поэтому вначале женщин допустили до сестринского ухода. Вскоре появилась задача подготовки медсестер. Вот тогда и был запущен процесс женского обучения. Но сначала такое обучение было весьма ограниченным по объему предлагаемых знаний.

До конца XIX в. основным барьером к получению женщинами званий и лицензий на врачебную практику было отсутствие необходимого образования. Для поступления в высшее заведение нужно было получить сначала начальное образование, а потом среднее, с которого и начинались проблемы. Начальное образование можно было получить в школе или с помощью домашних учителей и гувернанток, но средних школ, готовивших женщин для получения высшего образования, долгое время не существовало, пока их не стали открывать сами женщины.

К тому же преподавание в академиях медицины женщинам совместно с мужчинами считалось неприличным: этому противилось мужское общество, объяснявшее, что изучение устройства человеческого тела, его пороков и дурных болезней приведет к неминуемому женскому развращению. К этому добавлялось распространенное мнение, что женщина обязательно должна лишаться чувств, впадать в истерику или даже в безумие при виде трупов, крови и чужих страданий.

Первой русской женщиной-врачом, получившей диплом в России и удостоившейся ученого звания доктора медицины, была В.А. Кашеварова-Руднева. Жизнь ее, полную трудов и лишений, можно назвать поистине героической.

Она не знала ни своих родителей, ни даже год рождения (предположительно 1842 г.). Ее, круглую сироту, приютил сельский учитель в глухом местечке Витебской губернии. Девочка обслуживала чужую семью, несла всю черную работу по дому. Дети опекуна учились, а ее не допускали даже к букварю. Мимоходом, на слух она научилась читать, в уме решала задачи для хозяйских детей. В 12 лет она ушла в Петербург, но добравшись до Царского Села, заболела тифом. После 3 месяцев лечения врачи больницы сами снабдили ее одеждой и деньгами.

В Петербурге Варвара скиталась по углам, нанималась прачкой, прислугой. Предложение о замужестве от богатого купца Кашеварова приняла лишь при условии, что муж даст ей возможность учиться. Безвестная сирота получила фамилию и обеспеченную жизнь в особняке, но муж отказался выполнить свое обещание. Начавшиеся ссоры и побои привели к тяжелому нервному заболеванию: полгода она находилась в лечебнице, а потом настояла на выдаче ей отдельного вида на жительство, ушла от мужа и оказалась опять на улице.

Узнав, что Оренбургскому казачеству нужны акушерки для помощи магометанкам, Варвара поступила в Повивальный институт и через 8 месяцев уже имела диплом акушерки. Годичные курсы по сифилидологии она окончила за 4 месяца, а на экзаменах поразила комиссию своими практическими и теоретическими знаниями. Комиссия вынесла постановление — наградить Кашеварову годовым содержанием, но Варвара взамен награды попросила помочь поступить ей в Медико-хирургическую академию. Однако именно в этом — 1863-м — году был прекращен прием женщин в высшие учебные заведения. Кашеварова сама обивала пороги военного министерства, заручилась ходатайством оренбургского генерал-губернатора и после долгих мытарств добилась поступления в академию. За 5 лет учебы она отлично выдержала все испытания, получила аттестат зрелости. В 1868 г. в «Медицинском вестнике» появилась ее первая научная статья. Крушение надежд произошло во время государственных экзаменов: вместо диплома ей предложили удостоверение о прохождении 5-летнего курса обучения в академии. Видные профессора академии — Сеченов, Боткин, Руднев, указывая на исключительные способности девушки, помогли ей получить допуск к госэкзаменам. Из 85 выпускников трое получили золотые медали, в числе которых была и Кашеварова.

После окончания академии Варвара специализировалась в области акушерства и гинекологии. Ее научные статьи публиковались в отечественных и немецких медицинских журналах. В это время она вышла замуж за профессора М.М. Руднева — основоположника отечественной патологической анатомии и экспериментальной онкологии. В 1876 г. Кашеварова-Руднева успешно защитила диссертацию и получила ученое звание доктора медицины. После смерти мужа она переехала в Валуйский уезд Воронежской губернии: работая врачом, написала несколько популярно-просветительных статей, издала книгу о гигиене женщины и об уходе за детьми.

(по материалам интернет-ресурсов)

DOI: 10.15690/vsp.v16i3.1734

А.В. Якунин, Ю.А. Синявский, Ы.С. Ибраимов

Казахская академия питания, Алматы, Республика Казахстан

Оценка пищевой ценности кобыльего молока и кисломолочных продуктов на его основе и возможности их использования в детском питании

Контактная информация:
Якунин Александр Викторович, младший научный сотрудник Казахской академии питания
Адрес: 050008, Алматы, ул. Клочкова, д. 66, **тел.:** +7 (727) 375-89-50, **e-mail:** yakunin.alexsandr@mail.ru
Статья поступила: 22.02.2017 г., **принята к печати:** 26.06.2017 г.

Кобылье молоко является перспективным источником для создания продуктов детского питания. ***Цель исследования:*** *оценка пищевой ценности, содержания жирных кислот и аскорбиновой кислоты в кобыльем молоке и продуктах на его основе, а также возможности их использования в детском питании.* ***Методы.*** *В качестве объектов исследования взято кобылье молоко и продукты на его основе — питьевое молоко, йогурт, кисломолочный продукт и творожная масса. В продуктах определено содержание белков, жиров, углеводов и калорийность. Жирнокислотный состав изучен методом газовой хроматографии, содержание витамина С — методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. При расчете суточного потребления молочных и кисломолочных продуктов для детей в возрасте от 1 года до 11 лет использовали рекомендации Союза педиатров России, а также нормы физиологической потребности.* ***Результаты.*** *Обнаружено, что для продуктов на основе кобыльего молока характерна низкая калорийность. Детям в возрасте 12–23 мес включение в рацион продуктов на основе кобыльего молока позволит удовлетворить потребность в омега-6 на 15–34%, в омега-3 на 15–23%, в витамине С на 39,6–57,3% от рекомендуемой суточной дозы. Для детей в возрасте от 2 до 11 лет ежедневное потребление 200 мл йогурта на основе кобыльего молока обеспечивает суточную дозу в омега-6 на 4,3–14,5%, в омега-3 на 6,4–12,0%, в витамине С на 23,8–31,7% от рекомендуемой.* ***Заключение.*** *Результаты проведенного исследования свидетельствуют о целесообразности включения кисломолочных продуктов на основе кобыльего молока в рацион питания детей в возрасте от 1 года до 11 лет.*
Ключевые слова: *кобылье молоко, кисломолочные продукты, детское питание, полиненасыщенные жирные кислоты, витамин С.*

(***Для цитирования:*** Якунин А.В., Синявский Ю.А., Ибраимов Ы.С. Оценка пищевой ценности кобыльего молока и кисломолочных продуктов на его основе и возможности их использования в детском питании. *Вопросы современной педиатрии.* 2017; 16 (3): 235–240. doi: 10.15690/vsp.v16i3.1734)

Alexandr V. Yakunin, Yuriy A. Sinyavskiy, Ykylas S. Ibraimov

Kazakh Academy of Nutrition, Almaty, Republic of Kazakhstan

Assessment of the Nutritional Value of Mare's Milk and Fermented Mare's Milk Products and the Possibility of Their Use in Baby Food

Background. *Mare's milk is a promising source for making baby food products.* ***Objective.*** *Our aim was to assess the nutritional value, fatty acid and ascorbic acid content in mare's milk and its products as well as the possibility of their use in baby food.* ***Methods.*** *Mare's milk and its products — drinking milk, yogurt, fermented milk product and curds — are taken as targets of research. The content of proteins, fats, carbohydrates and caloric content is determined in the products. The fatty acid composition is studied by gas chromatography, the content of vitamin C — by high-performance liquid chromatography. When calculating the daily intake of dairy and fermented milk products for children aged 1–11 years, the recommendations of the Union of Pediatricians of Russia as well as the norms of physiological needs were used.* ***Results.*** *It has been found that mare's milk products are energy-restricted. Inclusion of mare's milk products in the diet of children aged 12–23 months will meet the need for omega-6 by 15–34%, for omega-3 by 15–23%, for vitamin C by 39.6–57.3% of the recommended daily dose. For children aged 2–11 years, daily consumption of 200 ml of yogurt based on mare's milk provides a daily dose of omega-6 by 4.3–14.5%, of omega-3 by 6.4–12.0%, of vitamin C by 23.8–31.7% of the recommended daily dose.* ***Conclusion.*** *The study results indicate that it is advisable to include fermented mare's milk products in the diet of children aged 1–11 years.*
Key words: *mare's milk, fermented milk products, baby food, polyunsaturated fatty acids, vitamin C.*

(***For citation:*** Yakunin Alexandr V., Sinyavskiy Yuriy A., Ibraimov Ykylas S. Assessment of the Nutritional Value of Mare's Milk and Fermented Mare's Milk Products and the Possibility of Their Use in Baby Food. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2017; 16 (3): 235–240. doi: 10.15690/vsp.v16i3.1734)

ОБОСНОВАНИЕ

Одним из перспективных сырьевых источников для производства продуктов детского питания является кобылье молоко. Особенности состава кобыльего молока обусловлены альбуминовой компонентой, относительно низким содержанием белка и высоким — лизоцима и лактоферрина [1]. По содержанию лактозы, например, кобылье молоко значительно превосходит молоко жвачных животных [1]. Кобылье молоко отличается низким содержанием жира по сравнению с молоком других сельскохозяйственных животных, но вместе с тем — высоким содержанием полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК): от 13 до 51% всех жирных кислот, в частности линолевой и α-линоленовой кислоты [2–4]. Эти данные позволяют рассматривать кобылье молоко как перспективный источник ПНЖК — эссенциальный фактор детского питания, участвующий в развитии нервной системы, зрения, иммунитета [5–7]. Одной из отличительных особенностей кобыльего молока является высокое содержание аскорбиновой кислоты — до 8 мг/100 мл, при этом по уровню витаминов A, D, E, B_1 и B_2 кобылье молоко не отличается от коровьего, козьего и верблюжьего [8]. Говоря о минеральном составе, следует отметить, что по его содержанию кобылье молоко не уступает молоку других видов, однако содержит меньшее количество калия. Энергетическая ценность кобыльего молока гораздо ниже коровьего, козьего и верблюжьего [8].

До недавнего времени единственным продуктом, изготавливаемым на основе кобыльего молока, являлся кумыс — напиток, обладающий лечебными свойствами и используемый при лечении больных туберкулезом [9]. Более широкое использование кобыльего молока было ограничено низким содержанием белка, а также высоким содержанием альбумина. Основными технологическими приемами для преодоления этих ограничений являются дополнительное обогащение кисломолочных продуктов на стадии ферментации источниками полноценного белка, а также использование пищевых добавок, усиливающих вязкость и изменяющих реологические свойства продуктов в сторону их загустения [10].

В последние годы возрос интерес к использованию кобыльего молока в производстве продуктов массового потребления. Разработаны технологии йогуртов, ряд кисломолочных продуктов массового потребления и лечебно-профилактического назначения, а также творожной пасты для детского питания на основе кобыльего молока [11–13]. Кроме того, в г. Алматы запущен мини-завод «Улытау» по производству продуктов на основе кобыльего молока мощностью до 3000 л/сут [14].

Цель исследования: оценка пищевой ценности, а также содержания жирных кислот и аскорбиновой кислоты в кобыльем молоке и продуктах на его основе и возможность их использования в детском питании.

МЕТОДЫ

Образцы исследования

Для исследования были взяты 3 образца кобыльего молока, а также по 4 образца продуктов на его основе из разных партий, производимых на заводе «Улытау»:

- йогурт, вырабатываемый из пастеризованного кобыльего молока путем сквашивания специальной йогуртной закваской с добавлением коровьего молока и натуральных ароматизаторов;
- кисломолочный продукт, вырабатываемый из пастеризованного кобыльего молока путем сквашивания специальными бактериальными заквасками;
- творожная масса, вырабатываемая из пастеризованного кобыльего молока с добавление коровьего молока путем сквашивания бактериальной закваской;
- питьевое молоко, вырабатываемое из пастеризованного кобыльего молока с действующими сроками годности.

Сырьем для изготовления вышеперечисленных продуктов является кобылье молоко, поставляемое крестьянскими хозяйствами Алматинской области. Взятие образцов для исследования производили в осенний период 2016 г. Все продукты разливались в полипропиленовые стаканчики объемом 200 мл и закрывались крышкой из алюминиевой фольги. Срок хранения продуктов, указанный производителем, — не более 7 сут при температуре от +2 до +6°C.

Определение пищевой ценности, содержания жирных кислот и витамина С

Анализ состава продуктов осуществляли в течение срока годности, указанного производителем, на базе лаборатории пищевых биотехнологий и специализированных продуктов питания Казахской академии питания. Содержание жира определяли в соответствии с методами, описанными в руководстве [15]. Уровень белка оценивали по ГОСТ 23327-98, углеводов — по ГОСТ 54667-2011. Содержание влаги определяли на анализаторе влаги Sartorius MA 45 (Sartorius AG, Германия).

Пробоподготовку образцов молока для определения жирнокислотного состава осуществляли в соответствии с ГОСТ 32915-2014. Полученную жировую фракцию использовали для приготовления метиловых эфиров жирных кислот ГОСТ 31665-2012, уровень которых определяли на газовом хроматографе Agilent 6890N (Калифорния, США) с плазменно-ионизационным детектором на капиллярной колонке DB-23 длиной 60 м; условия хроматографического анализа — в соответствии с методикой компании Agilent (Калифорния, США) [16]. Для качественной идентификации метиловых эфиров использовали стандартный раствор Supelco 37 Component FAME Mix (47885-u) (Supelco, Германия), в который входят 37 метиловых эфиров жирных кислот. Для количественного определения линолевой кислоты использовали аналитический стандарт 62230-5ML-F (Supelco, Германия), для определения α-линоленовой кислоты — стандарт Sigma Aldrich 62160-1ML (Supelco, Германия).

Суммарное содержание аскорбиновой и дегидроаскорбиновой кислоты определяли с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии [17], условия проведения — в соответствии с методами анализа минорных биологически активных веществ пищи [18]. Для количественного определения аскорбиновой кислоты использовали аналитический стандарт Sigma Aldrich PHR1008 (Supelco, Германия).

Оценка возможности использования в детском питании

Для оценки норм физиологической потребности детей раннего, дошкольного и школьного возраста использовали общепринятые показатели [19]. При расчете суточного потребления молочных и кисломолочных продуктов для детей в возрасте от 12 до 23 мес использовали рекомендации Союза педиатров России [20].

Этическая экспертиза

Этическая экспертиза протокола исследования не проводилась.

Статистический анализ

Описание количественных признаков выполнено с помощью среднего арифметического значения и стандартного отклонения.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе исследований были определены показатели пищевой ценности кисломолочных и пастообразных продуктов на основе кобыльего молока: содержание белков, жиров, углеводов и влаги.

При исследовании пищевой ценности кобыльего молока и кисломолочных продуктов на его основе выявлено низкое содержание белка и жира, при этом обнаружено более высокое содержание углеводов по сравнению с аналогичными показателями продуктов, изготовленных на коровьем молоке (табл. 1; референсные значения см. в [21]).

Одним из показателей, характеризующих биологическую ценность продуктов, является жирнокислотный состав, и в первую очередь содержание ПНЖК и мононенасыщенных жирных кислот. В табл. 2 приведен жирнокислотный состав продуктов на основе кобыльего молока с количественным расчетом содержания линолевой и α-линоленовой кислоты.

При исследовании жирнокислотного состава кобыльего молока и продуктов на его основе выявлено высокое содержание ПНЖК. Кроме того, данные продукты содержат значительное количество линолевой (до 329–553 мг/100 мл в жидких кисломолочных продуктах и до 1283 мг/100 г в пастообразных) и α-линоленовой кислоты (до 51–102 мг/100 мл в жидких кисломолочных продуктах и до 188 мг/100 г в пастообразных).

Одной из отличительных особенностей кобыльего молока и продуктов на его основе является высокое содержание в них аскорбиновой кислоты. Так, в питьевом молоке ее уровень достигает 8,0 ± 0,6 мг/100 мл, в кисломолочном продукте — 5,2 ± 0,3 мг/100 мл, в йогурте — 7,1 ± 0,3 мг/100 мл, в кобыльем молоке — 8,6 ± 1,0 мг/100 мл, в творожной массе — 5,2 ± 0,3 мг/100 г.

Расчеты удовлетворения норм физиологической потребности при коррекции рационов питания детей кобыльим молоком и продуктами на его основе были произведены согласно рекомендациям по потреблению молока и кисломолочных продуктов детьми раннего возраста (табл. 3). Для детей в возрасте от 2 до 11 лет произведен расчет по удовлетворению суточной физиологической потребности при введении в рацион 200 мл йогурта на кобыльем молоке (табл. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Изучена пищевая ценность продуктов на основе кобыльего молока, установлено высокое содержание линолевой и α-линоленовой кислоты, а также витамина С в кобыльем молоке и продуктах на его основе. Проведенные расчеты по удовлетворению норм физиологической потребности для детей от 1 года до 11 лет указывают на возможность их использования в детском питании.

Обсуждение основного результата исследования

Данные, представленные в табл. 5, выгодно выделяют состав кобыльего молока по многим параметрам: высокий уровень ПНЖК, лизоцима, лактоферрина, витамина С. В современной литературе описывается ряд свойств кобыльего молока, выделяющих его как перспективный источник для детского питания, однако эти данные, как правило, учитывают лишь качественные показатели последнего, при этом нет информации, касающейся вклада кобыльего молока и продуктов на его основе в удовлетворение норм физиологической потребности детей с учетом рекомендованных и адекватных уровней их потребления [22, 23].

В результате проведенной оценки пищевой ценности продуктов на основе кобыльего молока можно выделить следующие особенности в сравнении с традиционными продуктами на основе коровьего молока — небольшое содержание белка и жира при высоком проценте углево-

Таблица 1. Показатели пищевой ценности продуктов на основе кобыльего молока
Table 1. Indicators of the nutritional value of mare's milk products

Показатель	Питьевое молоко	Кисломолочный продукт	Йогурт	Творожная масса	Кобылье молоко
Белки, %	2,0 ± 0,2	2,2 ± 0,15	2,3 ± 0,21	5,25 ± 0,53	2,1 ± 0,2
Жиры, %	1,6 ± 0,1	1,8 ± 0,1	1,9 ± 0,1	5,3 ± 0,52	1,6 ± 0,1
Углеводы, %	6,3 ± 0,4	6,9 ± 0,5	7,0 ± 0,17	14,4 ± 1,44	6,2 ± 0,3
Влага, %	89,8 ± 0,7	88,6 ± 0,6	88,3 ± 0,6	74,1 ± 0,4	89,7 ± 0,8
Калорийность, 100 г • ккал • кДж	 47,6 ± 3,3 202 ± 14	 52,6 ± 3,5 225 ± 15	 54,3 ± 2,4 230 ± 10	 126,4 ± 12,6 536 ± 54	 47,6 ± 2,9 202 ± 12

Таблица 2. Жирнокислотный состав кобыльего молока и продуктов на его основе
Table 2. Fatty acid composition of mare's milk and its products

Жирные кислоты	Питьевое молоко	Кисломолочный продукт	Йогурт	Творожная масса	Кобылье молоко
НЖК, %	30,0 ± 3,0	39,0 ± 3,6	26,0 ± 2,4	39,0 ± 3,8	31,0 ± 3,0
МНЖК, %	38,0 ± 4,1	26,0 ± 3,0	44,0 ± 3,6	28,0 ± 2,8	29,0 ± 2,7
ПНЖК, %	32,0 ± 3,0	35,0 ± 3,2	30,0 ± 2,3	33,0 ± 3,6	39,0 ± 3,9
Линолевая кислота, мг/100 мл*	405 ± 62	506 ± 47	463 ± 39	1283 ± 142	363 ± 34
α-Линоленовая кислота, мг/100 мл*	60 ± 9	74 ± 11	74 ± 20	188 ± 19	85 ± 17

Примечание. * — при жирности продуктов, указанной в табл. 1 (для творожной массы дано значение в 100 г). НЖК/МНЖК/ПНЖК — ненасыщенные/мононенасыщенные/полиненасыщенные жирные кислоты.
Note. * — with fat content of the products indicated in Table 1 (for curds we have a value of 100 g). НЖК/МНЖК/ПНЖК — unsaturated/monounsaturated/polyunsaturated fatty acids.

Таблица 3. Вклад молочных продуктов на основе кобыльего молока в удовлетворение физиологических потребностей детей в возрасте 12–23 мес
Table 3. Contribution of dairy products based on mare's milk to meet the physiological needs of children aged 12–23 months

Продукт	Энергетическая ценность, ккал	Белок, г	Жир, г	Углеводы, г	Витамин С, мг	Омега-6 (линолевая кислота), г	Омега-3 (α-линоленовая), г
Норма физиологической потребности	1200	36	40	174	45	4–9*	0,8–1*
При использовании детской молочной смеси							
Питьевое молоко (100 г)	47,6	2,0	1,6	6,3	8,0	0,4	0,06
Кисломолочный продукт (150 г)	78,9	3,3	2,7	10,3	7,8	0,5	0,07
Масса творожная (40 г)	50,6	2,1	2,1	5,7	2,0	0,5	0,07
Итого	176,2	7,4	6,4	22,3	17,8	1,4	0,2
Норма, %	14,7	20,5	16	12,8	39,6	15–26	15–18
Без использования детской молочной смеси							
Питьевое молоко (200 г)	95,2	4,0	3,2	12,6	16,0	0,8	0,12
Кисломолочный продукт (150 г)	78,9	3,3	2,7	10,3	7,8	0,5	0,07
Творожная масса (40 г)	50,6	2,1	2,1	5,7	2,0	0,5	0,07
Итого	224,7	9,4	8,0	28,6	25,8	1,8	0,26
Норма, %	18,7	26,1	20	16,4	57,3	20–34	19–23

Примечание. * — калорийность суточного рациона, %.
Note. * — energy value of daily ration, %.

Таблица 4. Удовлетворение суточной физиологической потребности детей дошкольного и младшего школьного возраста при употреблении йогурта (200 г) на основе кобыльего молока
Table 4. Satisfaction of the daily physiological needs of preschool and primary school children when consuming yoghurt (200 g) based on mare's milk

Продукт	Энергетическая ценность, ккал	Белки, г	Жиры, г	Углеводы, г	Витамин С, мг	Омега-6 (линолевая кислота), г	Омега-3 (α-линоленовая), г
Йогурт	108,6	4,6	3,8	14,0	14,26	0,9	0,15
Суточная потребность для детей (%*) в возрасте:							
2–3 лет	7,6	11,0	8,1	6,8	31,7	6,4–14,5	9,6–12,0
3–7 лет	6,0	8,5	6,3	5,4	28,5	5,0–11,2	7,5–9,4
7–11 лет	5,2	7,3	5,4	4,6	23,8	4,3–9,6	6,4–8,0

Примечание. * — калорийность суточного рациона, %.
Note. * — energy value of daily ration, %.

дов и низкой в целом калорийности. Полученные данные коррелируют с результатами проведенных ранее исследований, при этом дополняя их новой информацией о составе продуктов на основе кобыльего молока [24, 25]. Кроме того, обнаружено высокое количественное содержание линолевой и α-линоленовой кислоты в продуктах на основе кобыльего молока, что позволяет рассматривать их в качестве источника этих факторов питания. Введение в рацион молочных продуктов на основе кобыльего молока способно в значительной степени обогатить рацион питания детей раннего возраста основными факторами питания и удовлетворить суточную потебность детского организма в энергии на 14,7–18,7%, в белке на 20–26%, в жире на 16–20%, в углеводах на 12,8–16,4%, в аскорбиновой кислоте на 39,6–57,3%, в омега-6 на 15–34%, в омега-3 на 15–23%. Данные, приведенные в табл. 4, указывают на то, что введение в рацион детей в возрасте от 2 до 11 лет 200 мл йогурта позволит удовлетворить суточную потребность в омега-6 жирных кислотах на 4,3–14,5%, в омега-3 жирных кислотах на 6,4–12,0%, в витамине С на 23,8–31,7% от рекомендуемой.

Результаты оценки химического состава продуктов на основе кобыльего молока с учетом норм физиологической потребности делают перспективным использование последних в питании детей в возрасте от 1 года до 11 лет.

Следует, однако, отметить, что остается неизученым содержание макро- и микроэлементов, а также водо- и жирорастворимых витаминов в описанных продуктах на основе кобыльего молока. Более подробная информация о составе позволит полнее оценить возможность использования продуктов на основе кобыльего молока в детском питании.

Ограничения исследования

Малое число исследованных образцов, а также сезонность проведения исследования не позволяют получить полной информации о составе кобыльего молока и продуктов на его основе.

Таблица 5. Сравнительный состав молока различных сельскохозяйственных животных [1]
Table 5. Comparative composition of milk of various farm animals [1]

Показатели	Молоко			
	Кобылье	Коровье	Козье	Верблюжье
Белок, г/100 мл	1,4–3,2	3,0–3,9	3,0–5,2	2,4–4,2
Казеин/сывороточные белки	1,1	4,7	3,5	2,7–3,2
Лактоферрин, мг/100 мл	10–200	2–50	2–20	2–728
Лизоцим, мг/100 мл	50–133	-	-	-
Жир, г/100 мл	0,3–4,2	3,3–5,4	3,0–7,2	2,0–6,0
Лактоза, г/100 мл	5,6–7,2	4,4–5,6	3,2–5,0	3,5–5,1
Энергетическая ценность, ккал	46,0–48,8	64,5–67,7	66,7–68,9	57,4–78,2
Аминокислоты, мг/100 мл				
Незаменимые аминокислоты	936	1380	1668	1073
Аминокислоты	3295	4710	5233	3878
Жирнокислотный состав, %				
НЖК	37,5–55,8	55,7–72,8	59,9–73,7	47,0–69,9
МНЖК	18,9–36,2	22,7–30,3	21,8–35,9	28,1–29,4
ПНЖК	12,8–51,3	2,4–6,3	2,6–5,6	1,8–11,1
Линолевая	3,6–20,3	1,2–3,0	1,9–4,3	1,2–2,0
α-Линоленовая	2,2–31,2	0,3–1,8	0,2–1,2	0,6–1,0
Микроэлементы, мг/100 мл				
Ca	50–135	112–123	85–198	105–157
P	20–121	59–119	79–153	58–104
Mg	3–12	7–12	10–36	8–16
K	25–87	106–163	140–242	124–179
Fe	0,02–0,15	0,03–0,1	0,05–0,1	0,07–0,37
Zn	0,09–0,64	0,3–0,55	0,4–0,6	0,19–0,6
Cu	0,02–0,11	0,01–0,08	0,02–0,05	0,01–0,19
Витамины, в 100 мл				
A, мкг, рет. экв	9,3–34	17–50	50–68	5–97
D, мкг	0,32	0,3	0,25	0,3–1,6
E (α-токоферол), мкг	26–113	20–184	28–110	21–150
B_1, мкг	20–40	28–90	40–68	10–60
B_2, мкг	10–37	116–202	110–210	42–168
C, мг	1,3–8,1	0,3–2,3	0,9–1,5	2,4–18,4

Примечание. НЖК/МНЖК/ПНЖК — ненасыщенные/мононенасыщенные/полиненасыщенные жирные кислоты.
Note. НЖК/МНЖК/ПНЖК — unsaturated/monounsaturated/polyunsaturated fatty acids.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследована пищевая ценность кобыльего молока и продуктов на его основе; обнаружено, что эти кисломолочные продукты отличаются от аналогов на основе коровьего молока меньшим содержанием жира и белка, при этом более высоким содержанием углеводов. Кроме того, установлено количественное содержание линолевой, α-линоленовой кислоты, а также витамина С. На основании полученных данных представлена оценка возможности использования кобыльего молока и кисломолочных продуктов на его основе в питании детей в возрасте от 1 года до 11 лет. Установлен возможный вклад в удовлетворение норм физиологической потребности детей по белку, жиру, углеводам, линолевой и α-линоленовой кислоте, витамину С. Результаты проведенных исследований указывают на целесообразность внедрения продуктов на основе кобыльего молока в рацион детского питания. Показано что вышеперечисленные продукты содержат достаточно высокие уровни омега-6 и омега-3 жирных кислот и аскорбиновой кислоты.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

CONFLICT OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

А. В. Якунин http://orcid.org/0000-0002-0682-0216

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Malacarne M, Martuzzi F, Summer A, Mariani P. Protein and fat composition of mare's milk: some nutritional remarks with reference to human and cow's milk. *Int Dairy J*. 2002;12(11):869–877. doi: 10.1016/s0958-6946(02)00120-6.
2. Potocnik K, Gantner V, Kuterovac K, Cividini A. Mare's milk: composition and protein fraction in comparison with different milk species. *Mljekarstvo*. 2011;61(2):107–113.
3. Devle H, Vetti I, Naess-Andresen CF, et al. A comparative study of fatty acid profiles in ruminant and non-ruminant milk. *Eur J Lipid Sci Technol*. 2012;114(9):1036–1043. doi: 10.1002/ejlt.201100333.
4. Pikul J, Wojtowski J. Fat and cholesterol content and fatty acid composition of mares' colostrums and milk during five lactation months. *Livest Sci*. 2008;113(2–3):285–290. doi: 10.1016/j.livsci.2007.06.005.
5. Конь И.Я., Шилина Н.М., Вольфсон С.Б., Георгиева О.В. Использование полиненасыщенных жирных кислот в питании здоровых детей // *Лечащий врач*. — 2006. — № 1 — С. 42–47. [Kon' IYa, Shilina NM, Vol'fson SB, Georgieva OV. Ispol'zovanie polinenasyshchennykh zhirnykh kislot v pitanii zdorovykh detei. *Practitioner*. 2006;(1):42–47. (In Russ).]
6. Макарова С.Г., Вишнева Е.А. Длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты классов ω-3 и ω-6 как эссенциальный нутриент в разные периоды детства // *Педиатрическая фармакология*. — 2013. — Т. 10. — № 4 — С. 80–88. [Makarova SG, Vishneva EA. ong-chain polyunsaturated ω-3 and ω-6 fatty acids as essential nutrients in different periods of childhood. *Pediatric pharmacology*. 2013;10(4):80–88. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v10i4.758.
7. Шилина Н.М. Современные представления о роли полиненасыщенных жирных кислот в питании женщин и детей // *Вопросы питания*. — 2010. — Т. 79. — № 5 — С. 15–23. [Shilina NM. Modern ideas about the role of polyunsaturated fatty acids in the diet of women and children: new aspects. *Problems of nutrition*. 2010;79(5):15–23. (In Russ).]
8. Claeys WL, Verraes C, Cardoen S, et al. Consumption of raw or heated milk from different species: An evaluation of the nutritional and potential health benefits. *Food Control*. 2014;42:188–201. doi: 10.1016/j.foodcont.2014.01.045.
9. Кудаярова Р.Р., Гильмутдинова Л.Т., Ямалетдинов К.С., и др. Исторические аспекты применения кумыса в медицине // *Бюллетень сибирской медицины*. — 2010. — Т. 9. — № 5 — С. 186–189. [Kudayarova RR, Gilmutdinova LT, Yamaletdinov KS, et al. Historical aspects of the use in medicine kumis. *Bulletin of Siberian medicine*. 2010;9(5):186–189. (In Russ).]
10. Канарейкина С.Г. Разработка и обоснование основных технологических операций при производстве йогурта из кобыльего молока // *Вестник Башкирского государственного аграрного университета*. — 2010. — № 2 — С. 72–75. [Kanareikina SG. Working out and substantiation of the basic technological operations by manufacture of yoghurt from a milk of mare. *Vestnik Bashkirskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta*. 2010;(2):72–75. (In Russ).]
11. Канарейкина С.Г. Возможность производства йогурта из кобыльего молока // *Молочная река*. — 2009. — № 4 — С. 52–54. [Kanareikina SG. Vozmozhnost' proizvodstva iogurta iz kobyl'ego moloka. *Molochnaya reka*. 2009;(4):52–54. (In Russ).]
12. Патент РК на изобретение № 30404 / 15.10.2015. Синявский Ю.А., Выскубова В.Г., Якунин А.В., и др. Кисломолочный продукт на основе кобыльего молока. [Patent KAZ № 30404 /15.10.2015. Sinyavskii YuA, Vyskubova VG, Yakunin AV, et al. Kislomolochnyi produkt na osnove kobyl'ego moloka. (In Russ).] Доступно по: http://kzpatents.com/4-ip30404-kislomolochnyjj-produkt-na-osnove-kobylego-moloka.html. Ссылка активна на 12.03.2017.
13. Патент РК на изобретение № 31593 / 30.09.2016. Синявский Ю.А., Шарманов Т.Ш., Макеева Р.К., и др. Способ производства йогурта. [Patent KAZ № 31593 / 30.09.2016. Sinyavskii YuA, Sharmanov TSh, Makeeva RK, et al. Sposob proizvodstva iogurta. (In Russ).] Доступно по: http://kzpatents.com/4-31593-sposob-proizvodstva-jjogurta.html. Ссылка активна на 12.03.2017.
14. 24.kz [интернет]. Завод по производству продуктов из кумыса открылся в Алматы [Zavod po proizvodstvu produktov iz kumysa otkrylsya v Almaty (In Russ).] [доступ от 21.03.2017]. Доступ по ссылке http://24.kz/ru/news/pokupaj-kazakhstanskoe/item/125004-zavod-po-proizvodstvu.
15. Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого. *Изучение технологии и оценка качества кисломолочных продуктов. Методические указания по выполнению лабораторной работы*. — Великий Новгород; 2011. [Novgorodskii gosudarstvennyi universitet imeni Yaroslava Mudrogo. *Izuchenie tekhnologii i otsenka kachestva kislomolochnykh produktov. Metodicheskie ukazaniya po vypolneniyu laboratornoi raboty*. Veliky Novgorod; 2011. (In Russ).]
16. David F, Sandra P, Vickers AK. *Column selection for the analysis of fatty acid methyl esters. Food analysis application*. Palo Alto, CA: Agilent Technologies; 2005.
17. Romeu-Nadal M, Morera-Pons S, Castellote AI, Lopez-Sabater MC. Rapid high-performance liquid chromatographic method for Vitamin C determination in human milk versus an enzymatic method. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2006;830(1):41–46. doi: 10.1016/j.jchromb.2005.10.018.
18. Тутельян В.А., Эллер К.И. *Методы анализа минорных биологически активных веществ пищи*. — М.: Династия; 2010. — С. 137–140. [Tutel'yan VA, Eller KI. *Metody analiza minornykh biologicheski aktivnykh veshchestv pishchi*. Moscow: Dinastiya; 2010. P. 137–140. (In Russ).]
19. Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора. *Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. Методические рекомендации*. — М.; 2009. — 36 с. [Federal'nyi tsentr gigieny i epidemiologii Rospotrebnadzora. *Normy fiziologicheskikh potrebnostei v energii i pishchevykh veshchestvakh dlya razlichnykh grupp naseleniya Rossiiskoi Federatsii. Metodicheskie rekomendatsii*. Moscow; 2009. 36 p. (In Russ).]
20. Союз педиатров России, Российский союз нутрициологов, диетологов и специалистов пищевой индустрии, ФГАУ «Научный центр здоровья детей», и др. *Национальная программа оптимизации питания детей в возрасте от 1 года до 3 лет в Российской Федерации*. — М.: ПедиатрЪ; 2015. — 24 с. [Soyuz pediatrov Rossii, Rossiiskii soyuz nutritsiologov, dietologov i spetsialistov pishchevoi industrii, FGAU «Nauchnyi tsentr zdorov'ya detei», et al. *Natsional'naya programma optimizatsii pitaniya detei v vozraste ot 1 goda do 3 let v Rossiiskoi Federatsii*. Moscow: Pediatr; 2015. 24 p. (In Russ).]
21. Скурихин И.М., Волгарев М.Н. *Химический состав пищевых продуктов*. — М.: Агропромиздат; 1987. 224 с. [Skurikhin IM, Volgarev MN. *Khimicheskii sostav pishchevykh produktov*. Moscow: Agropromizdat; 1987. 224 p. (In Russ).]
22. Orlandi M, Goracci J, Curadi MC. Fat composition of mare's milk with reference to human nutrition. *Annali della Facolta di Medicina veterinaria*. 2003;56:97–106.
23. Степанов К.М., Лебедева У.М., Ефремова С.Т., Степанов Н.П. Перспективы создания детских продуктов из кобыльего молока в условиях Республики Саха (Якутия) // *Вопросы питания*. — 2015. — Т. 84. — № S3 — С. 165. [Stepanov KM, Lebedeva UM, Efremova ST, Stepanov NP. Perspektivy sozdaniya detskikh produktov iz kobyl'ego moloka v usloviyakh Respubliki Sakha (Yakutiya). *Problems of nutrition*. 2015;84(S3):165. (In Russ).]
24. Канарейкина С.Г. Динамика химического состава кобыльего молока по сезонам года // *Известия Оренбургского государственного аграрного университета*. — 2010. — Т. 3. — № 27 — С. 105–107. [Kanareikina SG. Seasonal dynamics of milk chemical composition in mares. *Izvestiya Orenburgskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta*. 2010;3(27):105–107. (In Russ).]
25. Канарейкина С.Г. Перспективы производства йогурта из кобыльего молока // *Известия Самарской государственной сельскохозяйственной академии*. — 2010. — № 4 — С. 100–104. [Kanareikina SG. Prospects of mare milk using for yoghurt. *Izvestiya Samarskoi gosudarstvennoi sel'skokhozyaistvennoi akademii*. 2010;(4):100–104. (In Russ).]

DOI: 10.15690/vsp.v16i3.1735

Г.А. Харченко, О.Г. Кимирилова

Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Российская Федерация

Гемофильная инфекция у детей при спорадической заболеваемости: клинические случаи с разным (благоприятным или летальным) исходом

Контактная информация:
Харченко Геннадий Андреевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детских инфекций Астраханского государственного медицинского университета
Адрес: 414000, Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, **e-mail:** xarchenkoGA@mail.ru
Статья поступила: 28.04.2017 г., **принята к печати:** 26.06.2017 г.

Инфекция, вызываемая Haemophilus influenzae у детей, регистрируется в виде спорадических случаев и характеризуется полиморфизмом клинической симптоматики (ринофарингит, гнойный менингит, острый эпиглоттит, панникулит и др.), что затрудняет своевременные диагностику и лечение этой патологии. У детей раннего возраста гемофильная инфекция (тип b) часто протекает в виде генерализованных форм и может заканчиваться летально. В статье представлены данные литературы и результаты собственных клинических наблюдений случаев гемофильной инфекции, протекавших с картиной гнойного менингита и панникулита у детей раннего возраста. Обсуждаются тактика комплексной терапии и способы профилактики гемофильной инфекции.
Ключевые слова: *гемофильная инфекция, дети, менингит, панникулит.*

(***Для цитирования:*** Харченко Г.А., Кимирилова О.Г. Гемофильная инфекция у детей при спорадической заболеваемости: клинические случаи с разным (благоприятным или летальным) исходом. *Вопросы современной педиатрии.* 2017; 16 (3): 241–245. doi: 10.15690/vsp.v16i3.1735)

ВВЕДЕНИЕ

Показатели заболеваемости гемофильной инфекцией в Российской Федерации характеризуются региональными различиями и варьируют при менингите гемофильной этиологии от 5 до 15, а при гемофильной пневмонии — до 150 на 100 тыс. детей первых 5 лет жизни. Среди причин летальных исходов у детей инфекция, вызываемая *Haemophilus influenzae* тип *b* (*Hib*), занимает одно из первых мест [1].

В клинической картине гемофильной инфекции в зависимости от локализации процесса выделяют ринофарингит, пневмонию, менингит, эпиглоттит, панникулит, перикардит, гнойный артрит, остеомиелит и др. У детей раннего возраста может развиваться септицемия [2].

Пневмония, вызываемая *H. influenzae* тип *b*, у детей первых двух лет жизни составляет до 5% общего числа заболеваний пневмонией [3]. Клиническая симптоматика не имеет отличий от бактериальных пневмоний

Gennadii A. Kharchenko, Olga G. Kimirilova

Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russian Federation

Haemophilus Influenzae Infection in Children During Sporadic Morbidity: Clinical Cases With Different (Favorable or Fatal) Outcomes

Haemophilus influenzae infection in children is detected as sporadic cases and is characterized by polymorphism of clinical symptoms (rhinopharyngitis, purulent meningitis, acute epiglottitis, panniculitis, etc.), which complicates an early diagnosis and treatment of this pathology. In young children, Haemophilus influenzae infection (type b) often occurs in generalized forms and may result in death. The article presents literature data and the results of own clinical observations of Haemophilus influenzae cases that occurred with an aspect of purulent meningitis and panniculitis in young children. The tactics of a complex therapy and ways to prevent Haemophilus in fluenzae infection are discussed.
Key words: *Haemophilus influenzae, children, meningitis, panniculitis.*

(***For citation:*** Kharchenko Gennadii A., Kimirilova Olga G. Haemophilus Influenzae Infection in Children During Sporadic Morbidity: Clinical Cases With Different (Favorable or Fatal) Outcomes. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2017; 16 (3): 241–245. doi: 10.15690/vsp.v16i3.1735)

другой этиологии. Основными симптомами являются лихорадка, одышка, крепитирующие хрипы и ослабление дыхания в легких. Рентгенологически определяются очаги в прикорневых зонах или в нижних и верхних долях легких, а при развитии экссудативного плеврита — очагово-сливные тени. Определяющее значение для диагностики пневмонии, вызванной *H. influenzae* тип *b*, имеют положительные реакции посева крови и плеврального выпота, а также результаты полимеразной цепной реакции (ПЦР) [3].

Острый эпиглоттит чаще регистрируется у детей в возрасте от 2 до 5 лет. Клиническими симптомами эпиглотитта являются дисфагия, слюнотечение, резкие боли в горле, одышка, затруднение дыхания вследствие сужения гортани в области надгортанника. Течение эпиглотитта тяжелое, быстро прогрессирующее до полной обструкции дыхательных путей в течение нескольких часов [4].

Перикардит, вызываемый *H. influenzae* тип *b*, встречается редко и клинически не отличается от перикардитов другой бактериальной природы. Основными симптомами перикардита являются лихорадка, тахикардия, расширение границ сердечной тупости, глухость сердечных тонов, нарушения дыхания. Течение болезни тяжелое, часто с летальным исходом [5].

Гнойный артрит как клиническая форма гемофильной инфекции встречается в сочетании с другими формами инфекции — пневмонией, менингитом, панникулитом. Поражаются крупные суставы — локтевой, плечевой, коленный, тазобедренный. Клинических отличий от других артритов бактериальной этиологии не имеет [4].

Остеомиелит, вызываемый *H. influenzae* тип *b*, поражает крупные трубчатые кости и клинически проявляется теми же симптомами, что и остеомиелиты другой бактериальной этиологии [5].

Целлюлит (панникулит) чаще встречается у детей в возрасте до 1 года. На фоне других симптомов *Hib*-инфекции на лице и шее появляются плотные болезненные инфильтраты в подкожной клетчатке размером до 10 см и более, кожа над ними багрово-синюшного цвета [6].

Наиболее тяжелой клинической формой гемофильной инфекции является менингит. Показатель заболеваемости *Hib*-менингитом в России составляет 16,9 на 100 тыс. детей в возрасте от 0 до 5 лет [7]. Развитию *Hib*-менингита часто предшествует ринофарингит или нарушение стула. Затем появляются общемозговая симптоматика (рвота, гиперестезия кожи, выбухание большого родничка и др.), реже ригидность мышц затылка, симптомы Кернига, Брудзинского. Характер ликвора — гнойный [8, 9].

Заболеваемость гемофильным менингитом носит спорадический характер, возможно сочетание менингита с пневмонией, панникулитом, что удлиняет время постановки диагноза. Даже при своевременной диагностике и правильном лечении смертность от гемофильного менингита у детей достигает 20%, а осложнениями заболевания могут быть стойкие остаточные явления в виде нейросенсорной тугоухости, задержки развития и др. [10].

Включение пациента в группу исследования проводилось при наличии добровольного информированного согласия законного представителя ребенка на медицинское вмешательство в соответствии со ст. 20, 22 Федерального закона № 323 от 21.11.2011 «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 1

Приводим клиническое наблюдение случая гемофильной инфекции с неблагоприятным исходом (панникулит Вебера–Крисчена в сочетании с менингитом и пневмонией).

Ребенок В., возраст 8 мес. Заболевание началось с клинической картины ринофарингита, лихорадки до 37,5°С. Проводилась базисная терапия острой респираторной инфекции на дому (Виферон, ИРС-19, Називин 0,01%, поливитамины). В динамике болезни интоксикация нарастала, температура тела повысилась до 38–38,5°С. На 6-е сут болезни появилась инфильтрация тканей ягодицы справа. Ребенок госпитализирован с направительным диагнозом флегмоны. При осмотре состояние тяжелое, температура тела 39°С, инфильтрация подкожной клетчатки и тканей ягодицы справа. Кожа в области поражения багрово-синюшного цвета (рис. 1). Одышка смешанного характера до 56/мин. Ослабление дыхания справа ниже угла лопатки. Тахикардия до 160/мин. Умеренная ригидность мышц затылка. Симптом Кернига положительный.

Результаты лабораторного обследования: в общем анализе крови Hb 90 г/л, эритроциты $2{,}8\times10^{12}$/л, лейкоциты $3{,}8\times10^{9}$/л, нейтрофилы — палочкоядерные 5%, сегментоядерные 71%, скорость оседания эритроцитов 46 мм/ч, прокальцитонин крови 12 нг/мл. Цитоз ликвора 120 кл. (65% нейтрофилы, 35% лимфоциты).

Рентгенологически — признаки двусторонней очаговой пневмонии.

Результаты ПЦР-диагностики: в плазме крови и ликворе обнаружена ДНК гемофильной палочки.

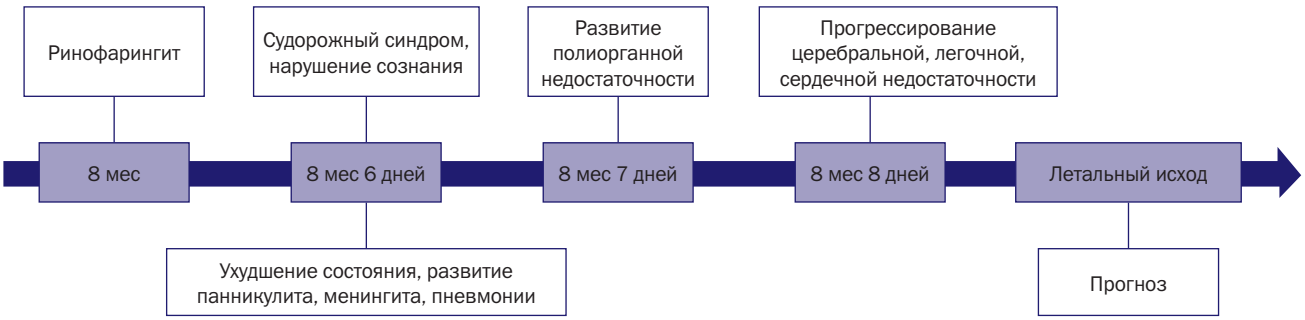
На основании полученных данных установлен диагноз «Гемофильная инфекция (гнойный менингит, двусторонняя очаговая пневмония, панникулит, полиорганная недостаточность)».

Назначено лечение с применением цефепима в суточной дозе 100 мг/кг массы тела и амикацина по 10 мг/кг в сутки внутривенно, а также иммуноглобулина для внутривенного введения (Габриглобин по 5 мл/кг в сутки). Проводились инфузионная терапия (10% раствор глюкозы, Инфукол, альбумин, полиионные растворы) с дегидратацией (маннитол 0,5 г/кг, фуросемид 2 мг/кг), посиндромная терапия с использованием Дексазона в дозе 0,6 мг/кг в сутки (4 введения), Седуксена, Цитофлавина внутривенно капельно из расчета 0,6 мг/кг в сутки, а также искуственная вентиляция легких.

Через 12 ч после госпитализации на фоне проводимого лечения у ребенка зафиксированы судороги тонико-клонического характера, нарушение сознания с последующим развитием полиорганной недостаточности и летальным исходом на 2-е сут госпитализации (8-е сут заболевания) (рис. 2).

Рис. 1. Панникулит у ребенка В., 8 мес: инфильтрация тканей ягодиц багрово-синюшного цвета (наблюдение авторов)
Fig. 1. Panniculitis in the child V., 8 months: Infiltration of the buttock tissues of purplish-cyanotic color (observation of the authors)

Рис. 2. Пациент В., 8 мес: хронология течения *Hib*-инфекции с летальным исходом
Fig. 2. Patient V.: Chronology of the current *Hib*-of an infection with fatal outcome



КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 2

Предлагаем описание клинического наблюдения благоприятного течения генерализованной формы гемофильной инфекции. Ребенок Л., возраст 6 мес. Начало заболевания острое. Лихорадка до 38,5°С, геморрагическая сыпь на туловище. Поступил в отделение реанимации в первый день болезни с диагнозом «Менингококковая инфекция, менингококцемия».

Состояние при поступлении тяжелое, температура тела 38,5°С. Ребенок в сознании, беспокоен, возбужден; гиперестезия, напряжение большого родничка, слабовыраженная ригидность мышц затылка. Кожный покров бледный, цианоз ушных раковин, отечность голеней, единичные геморрагические элементы сыпи без некрозов на туловище и нижних конечностях. Частота дыхания 36/мин. В легких дыхание пуэрильное, проводится по всем полям, хрипов нет. Число сердечных сокращений 130/мин. В зеве умеренная гиперемия небных дужек, задней стенки глотки. Печень +2 см ниже края реберной дуги, плотно-эластичной консистенции. В общем анализе крови лейкоцитоз ($13{,}1\times10^9$/л), нейтрофилы — палочкоядерные 22%, сегментоядерные 52%, лимфоциты 23%, моноциты 3%, скорость оседания эритроцитов 21 мм/ч. Цитоз ликвора 125 кл. (72% нейтрофилов, 28% лимфоцитов). Результаты бактериологического и серологического обследования на менингококковую инфекцию отрицательные. При исследовании ликвора методом ПЦР обнаружена ДНК *H. influenzae*. На основании данных клинического и лабораторного обследования выставлен диагноз «Гемофильная инфекция (менингит, панникулит)».

Лечение: цефтриаксон (100 мг/кг в сутки), преднизолон (5 мг/кг в сутки), Дексазон (0,5 мг/кг в сутки) в течение 3 сут, иммуноглобулин для внутривенного введения (Габриглобин) в суточной дозе 25 мл ежедневно в течение 3 сут. Проводилась инфузионная терапия: Инфукол; 10% раствор глюкозы; 0,9% изотонический раствор NaCl; альбумин со стимуляцией диуреза (фуросемид в дозе 2 мг/кг).

На 4-е сут заболевания на внутренних поверхностях бедер появились болезненные инфильтраты в подкожной клетчатке до 10 см в диаметре темно-фиолетового цвета (рис. 3, 4), которые в течение 10 сут разрешились бесследно. Полная санация ликвора наступила на 20-е сут от начала болезни, выписан на 24-е сут заболевания с выздоровлением (рис. 5).

ОБСУЖДЕНИЕ

В приведенных клинических наблюдениях генерализованной формы гемофильной инфекции представлены два варианта развития заболевания.

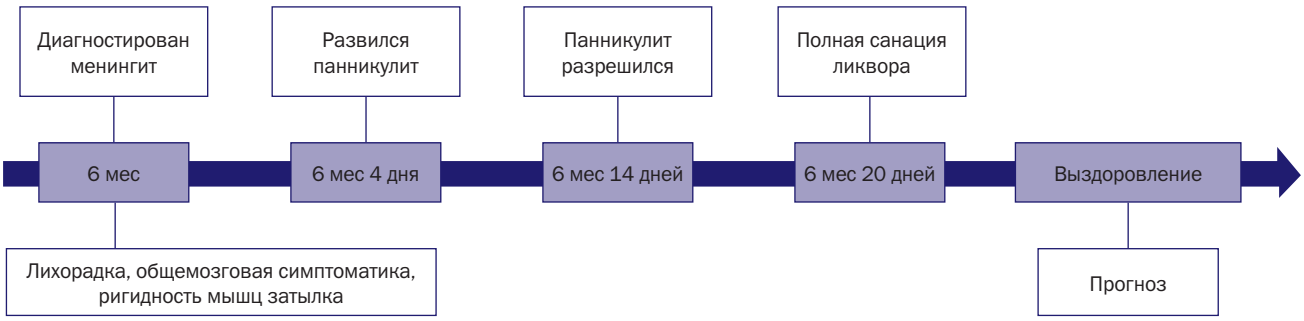
У больного В. генерализации инфекции предшествовал ринофарингит, который рассматривался врачом как острая респираторная инфекция, а развитие неврологической симптоматики и кожных проявлений не нашло должной оценки при постановке диагноза на догоспитальном этапе. Наличие нескольких очагов поражения (гнойный менингит, пневмония, панникулит) в сочетании с несвоевременной диагностикой и несовершенством иммунной системы у ребенка раннего возраста стали основными причинами неблагоприятного исхода заболевания.

У больного Л. острое развитие неврологической симптоматики в сочетании с геморрагической сыпью требовало проведения дифференциальной диагностики и исключения менингококковой инфекции. Кровоизлияния в подкожно-жировую клетчатку бедер, развившиеся на 4-й день заболевания, и их характер не сопровождались нарушениями гемодинамики, нарастанием токсикоза, неврологической симптоматики, что является нехарактерным для менингококцемии. Своевременность госпитализации и адекватная терапия, назначенная больному Л. с генерализованной формой

Рис. 3. Панникулит у ребенка Л., 6 мес: инфильтрация подкожной клетчатки бедер (наблюдение авторов)
Fig. 3. Panniculitis in the child L., 6 months: Infiltration of the subcutaneous tissue of the hips (observation of the authors)

Рис. 4. Бляшечная форма панникулита у ребенка Л., 6 мес (наблюдение авторов)
Fig. 4. Plaque panniculitis in the child L., 6 months (observation of the authors)

Рис. 5. Пациент Л.: хронология течения *Hib*-инфекции с благоприятным исходом
Fig. 5. Patient L.: Chronology of the current *Hib*-infection with a favorable outcome



Hib-инфекции, способствовали благоприятному исходу заболевания.

Основанием для постановки диагноза *Hib*-менингита являются результаты комплексного бактериологического и серологического обследования. При подозрении на гемофильную инфекцию проводятся микроскопия мазков (мокрота, ликвор и др.), окрашенных по Граму; бактериологическое исследование; выявление антигена и его серотипирование в реакции латекс-агглютинации; серологическая диагностика (реакция связывания комплемента, непрямой гемагглютинации); определение ДНК возбудителя методом ПЦР-реакции, иммуноглобулинов классов M и G — методом иммуноферментного анализа.

Этиотропное лечение тяжелых форм гемофильной инфекции проводится цефалоспоринами III–IV поколения: цефотаксим из расчета 200–300 мг/кг массы тела в сутки в 4 введения; цефтриаксон по 100 мг/кг в сутки в 1–2 введения; цефепим из расчета 50 мг/кг каждые 12 ч. При непереносимости беталактамов применяется хлорамфеникол из расчета 100 мг/кг массы тела в сутки в 4 введения. Длительность антибактериальной терапии — не менее 10 дней. В комплексной терапии тяжелых форм болезни применяются иммуноглобулины для внутривенного введения (иммуноглобулин человека нормальный Габриглобин) из расчета 3–5 мл/кг массы тела 1 раз/сут (3–5 введений) [11, 12]. Патогенетическая терапия гемофильного менингита включает в себя оксигенотерапию, инфузионную и дегидратационную терапию (маннитол в дозе 0,25–0,5 г/кг, фуросемид из расчета 1–2 мг/кг массы тела). Введение Дексазона в дозе 0,5–0,6 мг/кг в сутки в течение 2–3 дней при *Hib*-менингите снижает риск развития нейросенсорной тугоухости. Из ноотропных препаратов применяется Пантогам внутрь в дозе 50–70 мг/кг в сутки в 3 приема в течение 6 нед [13].

Вакцинация против гемофильной инфекции (тип *b*) введена в Национальный календарь профилактических прививок РФ для детей из групп риска [14]. Для профилактики используется полисахаридная вакцина (Акт-ХИБ, Хиберикс, комплексная вакцина Пентаксим). Курс вакцинации состоит из 3 прививок, начиная с трехмесячного возраста, с интервалом 1–2 мес и ревакцинацией в 18 мес. При проведении вакцинации после 6-месячного возраста курс состоит из 2 прививок с интервалом 1 мес и ревакцинацией в 18 мес. Детей в возрасте старше 1 года вакцинируют однократно. Учитывая высокий риск заражения и тяжесть заболевания, контактным и не привитым детям в возрасте до 4 лет назначают рифампицин из расчета 20 мг/кг, детям в возрасте до 1 мес — 10 мг/кг в сутки в течение 4 сут.

Вакцинация против гемофильной инфекции снижает до минимума риск развития угрожающего жизни заболевания, уровень носительства и заболеваемости острыми респираторными инфекциями в детских коллективах — в 5–10 раз [14, 15].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гемофильная инфекция у детей раннего возраста является чрезвычайно опасным заболеванием, часто сопровождается быстрой генерализацией процесса с поражением различных систем, органов и может заканчиваться летально. Ранняя диагностика и лечение генерализованных форм гемофильной инфекции, специфическая вакцинация снижают вероятность развития жизнеугрожающих состояний, влияющих на исход заболевания. Авторы данной статьи хотели привлечь внимание педиатров, врачей общей практики к вопросам диагностики, лечения и профилактики гемофильной инфекции у детей как одной из актуальных проблем педиатрии.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

CONFLICT OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

Г.А. Харченко http://orcid.org/0000-0001-7764-0995
О.Г. Кимирилова http://orcid.org/0000-0003-4066-2431

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Фролова Е.Я., Филатов В.Н. Эпидемиологический мониторинг и профилактика гемофильной инфекции типа b в Российской Федерации // *Журнал инфектологии*. — 2012. — Т. 4. — № 2 — С. 73–83. [Frolova EYa, Filatov VN. Epidemiological monitoring and prevention of Haemophilus influenzae type b in the RF. *Zhurnal infektologii*. 2012;4(2):73–83. (In Russ).]
2. Васильев В.С., Кравчук Ю.В., Васильев А.В. Гемофильная инфекция // *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. — 2012. — № 4 — С. 82–85. [Vasilyev VS, Kravchuk YuV, Vasilyev AV. Haemophilus influenzae. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2012;(4):82–85. (In Russ).]
3. Горбунов С.Г., Горелов А.В., Демина А.А., и др. Клиническая характеристика пневмоний у детей, обусловленных Haemophilus influenzae типа b // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2002. — Т. 81. — № 4 — С. 30–34. [Gorbunov SG, Gorelov AV, Demina AA, et al. Clinical characteristics of pneumonia in children caused by Haemophilus influenzae type b // *Pediatria*. 2002;81(4):30–34. (In Russ).]
4. Крамарь Л.В., Хлынина Ю.О. Гемофильная инфекция у детей: проблемы и перспективы // *Лекарственный вестник*. — 2011. — Т. 6. — № 3 — С. 42–47. [Kramar' LV, Khlynina YuO. Gemofil'naya infektsiya u detei: problemy i perspektivy. *Lekarstvennyi vestnik*. 2011;6(3):42–47. (In Russ).]
5. *Болезни детского возраста от А до Я: Вакцинопрофилактика гемофильной инфекции типа b у детей*. / Под ред. Баранова А.А., Намазовой-Барановой Л.С. — М.: ПедиатрЪ; 2016. — 32 с. [*Bolezni detskogo vozrasta ot A do Ya: Vaktsinoprofilaktika gemofil'noi infektsii tipa b u detei*. Ed by Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S. Moscow: Pediatr»»; 2016. 32 p. (In Russ).]
6. Shen LY, Edmondson MB, Williams GP, et al. Lipoatrophic panniculitis: case report and review of literature. *Arch Dermatol*. 2010;146(8):877–881. doi: 10.1001/archdermatol.2010.180.
7. Кириенко О.С. *Клинико-иммунологические особенности гнойных менингитов у детей в Ставропольском крае*: Автореф. дисс. … канд. мед. наук. — Ставрополь; 2011. — 22 с. [Kirienko OS. *Kliniko-immunologicheskie osobennosti gnoinykh meningitov u detei v Stavropol'skom krae*. [dissertation abstract] Stavropol; 2011. 22 p. (In Russ).]
8. Мазанкова Л.Н., Наср М.А., Крючкова Г.В., Гусева Г.Д. Клинико-иммунологическая характеристика менингита гемофильной этиологии // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2010. — Т. 55. — № 3 — С. 100–105. [Mazankova LN, Nasr MA, Kryuchkova GV, Guseva GD. Clinical and immunological characteristics of meningitis of hemophilic etiology. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii*. 2010;55(3):100–105. (In Russ).]
9. Харченко Г.А., Колоколов В.А., Кимирилова О.Г., Кимирилов А.А. Hib-инфекция: менингит, панникулит у ребенка 6 месяцев // *Детские инфекции*. — 2015. — Т. 14. — № 2 — С. 64–65. [Harchenko GA, Kolokolov VA, Kimirilova OG, Kimirilov AA. HIB-infection: meningitis, cellulitis in the child of 6 months. *Detskie infektsii*. 2015;14(2):64–65. (In Russ).]
10. Вильниц А.А., Скрипченко Н.В., Иванова М.В., и др. Современные особенности гемофильного менингита у детей // *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. — 2016. — № 5 — С. 50–54. [Vilnits AA, Skripchenko NV, Ivanova MV, et al. Current features of Haemophilus meningitis in children. *Epidemiology and infectious diseases*. 2016;(5):50–54. (In Russ).]
11. Учайкин В.Ф., Выставкина Г.В., Оксамитная Л.Н., и др. Опыт применения отечественного иммуноглобулина ИМБИО для внутривенного введения при тяжелой инфекционной патологии у детей // *Детские инфекции*. — 2004. — № 2 — С. 42–46. [Uchaikin VF, Vystavkina GV, Oksamitnaya LN, et al. Opyt primeneniya otechestvennogo immunoglobulina IMBIO dlya vnutrivennogo vvedeniya pri tyazheloi infektsionnoi patologii u detei. *Detskie infektsii*. 2004;(2):42–46. (In Russ).]
12. *Внутривенные иммуноглобулины при нейроинфекциях у детей. Пособие для врачей*. / Под ред. Скрипченко Н.В. — М.; 2009. — 18 с. [*Vnutrivennye immunoglobuliny pri neiroinfektsiyakh u detei. Posobie dlya vrachei*. Ed by Skripchenko N.V. Moscow; 2009. 18 p. (In Russ).]
13. Скрипченко Н.В., Вильниц А.А., Иванова М.В. *Федеральные рекомендации (протоколы) по диагностике и лечению бактериальных гнойных менингитов у детей*. — М.; 2013. 11 с. [Skripchenko NV, Vil'nits AA, Ivanova MV. *Federal'nye rekomendatsii (protokoly) po diagnostike i lecheniyu bakterial'nykh gnoinykh meningitov u detei*. Moscow; 2013. 11 p. (In Russ).]
14. Зверева Н.Н. Иммунопрофилактика инфекционных болезней: показания, вакцинация, схемы введения // *Русский медицинский журнал*. — 2014. — Т. 22. — № 3 — С. 247–254. [Zvereva NN. Immunoprofilaktika infektsionnykh boleznei: pokazaniya, vaktsinatsiya, skhemy vvedeniya. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2014;22(3):247–254. (In Russ).]
15. Morris SK, Moss WJ, Halsey N. Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine use and effectiveness. *Lancet Infect Dis*. 2008;8(7):435–443. doi: 10.1016/S1473-3099(08)70152-X.

Из истории медицины

Жан-Франсуа Борель

История трансплантологии началась сравнительно давно: в 1933 г. Ю. Вороной в Херсоне впервые в мире пересадил трупную почку девушке, пытавшейся покончить с собой; в 1950 г. в Чикаго Р. Такер провел трансплантацию почки; в 1967 г. впервые в истории американский хирург К. Барнард, до того изучавший опыты В. Демихова по пересадке сердца у собак, пересадил человеку сердце. Однако первые пациенты жили недолго: организм начинал воспринимать пересаженный орган как чужеродный, и иммунная система атаковала его.

Швейцарский исследователь Ж.-Ф. Борель (род. в 1933 г.) собирался стать художником, даже учился в художественной школе. Но, как это часто водится, родители считали, что «художник — это несерьезно», поэтому пришлось юноше переквалифицироваться сначала в агрономы, затем в животноводы и только потом в иммунологи. Борель работал в базельской компании Sandoz, которая сейчас известна как мировой фармацевтический гигант Novartis. В конце 1960-х гг. эта компания включилась в охоту на антибиотики. После того как З. Ваксман (точнее, его сотрудник А. Шац) открыл в 1943 г. выделявшийся почвенными бактериями стрептомицин (первое целенаправленное открытие антибиотика), стало понятно, что у веществ, которые выделяют населяющие почву существа, огромный потенциал. Компания Бореля тоже стала «гонять» своих сотрудников за новыми образцами почвы. Дошло до того, что любому из них вменялось привозить из отпуска не менее 50 образцов почвы в пакетиках с точным указанием места и времени ее сбора. Привезенные образцы хроматографировали и анализировали при помощи появившегося уже тогда компьютера. Так, почва, привезенная из Норвегии с пустоши Хандаргервидда, содержала *Tolypocladium inflatum*: грибок выделял в нее циклический полипептид из 11 аминокислот. Это вещество назвали циклоспорином. Но вот беда — циклоспорин не проявлял антимикробной активности, несмотря на то, что подавлял возможность других грибов размножаться. Главной проблемой в поиске вещества, ослабляющего иммунную систему, было найти препарат, который не убивал бы Т-лимфоциты — главное оружие иммунитета. В качестве модели, на которой испытывались препараты, были выбраны мыши, которым переливали овечью кровь. Иммунитет вызывал склеивание эритроцитов, агглютинацию. Проверять действие циклоспорина было поручено Борелю: 31 января 1972 г. ученый открыл, что циклоспорин подавляет агглютинацию более чем в 1000 раз. Теперь требовалось доказать, что циклоспорин безопасен для человека. Первоначально Борель и Штеэлин проверяли действие препарата на себе, подмешивая его в водку, — отравления не наступало. Тем временем финансисты и маркетологи Большой Фармы подсчитали, что для доработки препарата, выведения его на рынок и проведения через FDA потребуется более полумиллиарда долларов. А сколько тех трансплантаций выполняется? Так высшее руководство Sandoz решило препарат не разрабатывать, программу закрыть, а остатки спустить в унитаз (таковы правила). Борель успел отдать остаток материала фармакологу Х. Гублеру, экспериментировавшему с аутоиммунным артритом у мышей, который сумел доказать, что циклоспорин полезен и против других заболеваний.

Прошло 5 лет с момента открытия вещества. Борель прочитал лекцию о циклоспорине в Лондонском обществе иммунологов. Там-то и обратил на него внимание британский хирург Р. Калн, который смог вывести препарат на рынок трансплантологии. После первого испытания в 1978 г., приведшего к смерти пациентов с пересаженными органами, Калн догадался, что та доза препарата, в пересчете на вес, которая была безопасна для собак и обезьян, слишком велика для человека.

Так началось торжественное шествие циклоспорина по планете. Сейчас препарат включен в список Примерного перечня ВОЗ основных необходимых лекарств. А Борель… Он вышел в отставку и занялся тем, о чем мечтал всю жизнь, — живописью.

(по материалам интернет-ресурсов)

DOI: 10.15690/vsp.v16i3.1736

В.В. Власюк

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Классификация внутрижелудочковых кровоизлияний у новорожденных в Международной статистической классификации болезней

Контактная информация:
Власюк Василий Васильевич, доктор медицинских наук, профессор, судебно-медицинский эксперт кафедры судебной медицины Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова
Адрес: 194044, Санкт-Петербург, ул. Лебедева, д. 6, **тел.:** +7 (812) 952-05-80, **e-mail:** vasily-vlasyuk@yandex.ru
Статья поступила: 29.01.2017 г., **принята к печати:** 26.06.2017 г.

В статье представлена классификация внутрижелудочковых кровоизлияний (ВЖК), которая содержится в Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ), 10-го пересмотра. Систематизация ВЖК, выполненная более 30 лет назад, в настоящее время устарела. Обсуждаются противоречия, имеющиеся в классификации ВЖК. Автором подчеркивается нейросонографическая основа настоящей классификации и предлагается ее морфологический вариант, который должен стать базовым как для нейровизуализации, так и для клинической диагностики. На основании проведенного анализа высказано мнение исключать любые классификации ВЖК из МКБ нового пересмотра.
Ключевые слова: *нозология, Международная статистическая классификация болезней, внутрижелудочковое кровоизлияние, новорожденные, нейровизуализация.*

(***Для цитирования:*** Власюк В.В. Классификация внутрижелудочковых кровоизлияний у новорожденных в Международной статистической классификации болезней. *Вопросы современной педиатрии.* 2017; 16 (3): 246–248. doi: 10.15690/vsp.v16i3.1736)

МЕЖДУНАРОДНАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ БОЛЕЗНЕЙ

Международная статистическая классификация болезней (МКБ) предназначена для целей статистики, статистического учета всех существующих болезней и патологических состояний организма во всех уголках мира — мало- и высокоразвитых, причем позволяет учитывать различный уровень диагностики. В МКБ фиксируются нозологические единицы, осложнения болезней и различные патологические состояния. Например, в Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра (МКБ-10; 1993) в рубрике «Дыхательное расстройство у новорожденного [дистресс]» (P.22) болезни ряда подрубрик, таких как «Синдром дыхательных расстройств у новорожденного» (P.22.0), «Тяжелая асфиксия при рождении» (P21.0), «Врожденная пневмония неуточненная» (P23.9), «Неонатальная аспирация мекония» (P24.0), «Дыхательная недостаточность у новорожденного» (P28.5), имеют схожую клиническую симптоматику. При разных условиях обследования такие диагнозы можно поставить одному и тому же пациенту. Нередко более точная диагностика возможна только после всестороннего клинического и лабораторного исследования или аутопсии. При использовании МКБ важно, чтобы случай заболевания или смерти ребенка попал в статистический учет. Достоверная причина заболевания или смерти, точная нозология — это для органов статистики вопросы не первостепенной важности, поскольку за качество диагностики отвечают клиницисты и патологоанатомы.

Vasily V. Vlasyuk

S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russian Federation

Classification of Intraventricular Hemorrhage in Newborns in the International Statistical Classification of Diseases

The article presents the classification of intraventricular hemorrhages (IVH) contained in the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD), the 10th revision. The classification of IVH developed over 30 years ago is now obsolete. The contradictions discovered in the classification of IVH are considered. The neurosonographic basis of this classification is underlined and its morphological variant is proposed, which should become the basic one for both neuroimaging and for all clinical diagnostics. Based on the analysis, it was suggested to exclude any classification of IVC from the ICD of a new revision.
Key words: *nosology, International Statistical Classification of Diseases, intraventricular hemorrhage, newborns, neuroimaging.*

(***For citation:*** Vlasyuk Vasily V. Classification of Intraventricular Hemorrhage in Newborns in the International Statistical Classification of Diseases. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2017; 16 (3): 246–248. doi: 10.15690/vsp.v16i3.1736)

Взаимодействие науки и практики формирует современную нозологию, а также классификации болезней, которые составляют основу диагностики и лечения. Нозология, включающая раздел классификаций, — это результат развития всей медицины, прежде всего науки. Тем более что МКБ не предназначена для изложения классификаций болезней. И действительно: классификации болезней по подавляющей части нозологических единиц в МКБ-10 отсутствуют. Одно из исключений — наличие классификации внутрижелудочковых кровоизлияний (ВЖК) у плода и новорожденного. Ввиду высокого статуса МКБ в мире многие исследователи считают такой же авторитетной и данную в настоящее время, но противоречивую по многим позициям (см. ниже) рубрификацию ВЖК, что может приносить вред мировой медицине, поскольку неправильная схема ведет к ошибочной диагностике, неверному учету патогенеза заболевания, безосновательной оценке прогноза и т. д.

Классификация ВЖК в МКБ-10 имеет следующие стадии болезни:

- P52.0 Внутрижелудочковое (нетравматическое) кровоизлияние, стадия 1, плода и новорожденного — субэпендимальное кровоизлияние (без распространения в желудочек);
- P52.1 Внутрижелудочковое (нетравматическое) кровоизлияние, стадия 2, — субэпендимальное кровоизлияние с распространением в желудочек;
- P52.2 Внутрижелудочковое (нетравматическое) кровоизлияние, стадии 3 и 4, — субэпендимальное кровоизлияние вместе с распространением в желудочек и в вещество мозга.

В МКБ-10 имеется еще один код — «P52.3 Неуточненное внутрижелудочковое (нетравматическое) кровоизлияние у плода и новорожденного», но он не относится к классификации ВЖК и предназначен для шифровки тех случаев, когда причина ВЖК неизвестна или не связана с субэпендимальным кровоизлиянием.

МКБ-10 была одобрена Всемирной ассамблеей здравоохранения в 1990 г., а в 1994 г. вступила в силу в странах-членах Всемирной организации здравоохранения [1]. Классификация ВЖК, отраженная в МКБ-10, разработана на основе первых результатов ультразвуковых и компьютерно-томографических исследований мозга новорожденных детей [1–3]. Поскольку ВЖК — это нозология, основанная на морфологии (впервые описана патологоанатомами), должна существовать морфологическая или клинико-морфологическая классификация заболевания. Все клинические методы исследования, в том числе лучевые, могут дать только приближенные к морфологии результаты либо показатели, отражающие эту морфологию. Это не означает, что не должны существовать другие классификации, отражающие те или иные изменения при ВЖК, использующие различные классификационные признаки, тем более прижизненные, но все они не должны противоречить тем фундаментальным положениям, которые дает морфология или которые разработала морфология. Стадии развития ВЖК относятся к фундаментальным морфологическим знаниям, и специалисты нейросонографии должны корректировать свои представления с морфологическими данными. Клинический патолог должен пользоваться своей морфологической, а не нейросонографической классификацией ВЖК.

Многие авторы используют классификацию ВЖК из МКБ-10 и не подвергают ее сомнениям. В то же время существуют иные классификации ВЖК. Так, А. И. Хазанов [4] выделяет 3 стадии ВЖК:

1) кровоизлияние с прорывом крови в боковой желудочек, но без значительного расширения;
2) кровоизлияние с прорывом крови в боковой желудочек со значительным расширением желудочков;
3) кровоизлияние с прорывом крови в боковой желудочек в сочетании с кровоизлиянием в перивентрикулярное белое вещество.

В других работах [5, 6] сообщается о герминальном матриксе внутрижелудочкового кровоизлияния, поскольку, как и в классификации МКБ-10, первая стадия ВЖК ограничивается кровоизлиянием в зародышевый матрикс. Некоторые специалисты в области нейровизуализационных методов исследования в своих классификациях учитывают количество излившейся крови в желудочки мозга и размеры субэпендимального кровоизлияния [7]. А. С. Иова и соавт. [8] справедливо замечают, что нейросонографическая классификация ВЖК, кстати, во многом похожая на классификацию ВЖК в МКБ-10, не учитывает кровоизлияния из сосудистых сплетений боковых желудочков мозга. В настоящее время существуют другие классификации ВЖК [9, 10], которыми пользуются клиницисты и патологи, и которые отличаются от классификации в МКБ. МКБ во многих странах рассматривается как наиболее разработанный общемировой перечень существующих болезней и нозологических единиц, как важный источник знаний при изучении заболеваний не только статистиками, но и врачами всех специальностей. Международные классификации болезней долго не устаревают, редко меняются, поскольку каждый пересмотр предполагает внесение новых на дату рассмотрения данных с учетом старых достижений в развитии нозологии. При этом учитывается уровень развития здравоохранения в разных уголках мира с целью максимально приблизить разработку к использованию как в передовых, так и в странах с низким уровнем развития медицины. Только такой подход обеспечит наиболее полный статистический охват заболеваний в мире. Однако даже такая статистическая классификация требует постоянного пересмотра.

Вряд ли целесообразно включать в МКБ какие-либо классификации стадий болезней, особенно тех из них, которые еще недостаточно изучены. ВЖК как нозология у новорожденных детей только недавно стала формироваться, поэтому нет никакой необходимости выделять в статистической МКБ стадии ВЖК. В МКБ-10, например, отсутствуют стадии при пневмонии, инсульте, инфаркте миокарда, гастрите, гепатите и других известных болезнях, тогда какой смысл в выделении таких стадий при ВЖК у новорожденных? Чем обусловлена подобная избирательность подхода к болезням? Возможно, в каких-то единичных случаях имеется целесообразность выделения стадий болезней в МКБ, но в отношении ВЖК, полагаю, такой необходимости нет. МКБ должна включать нозологические единицы, даже недостаточно сформированные, а не стадии болезни. Классификации различных заболеваний весьма разнообразны, часто меняются, включают субъективные моменты, могут относиться к различным подходам к болезням, различным методам исследования и т. д. Вводить различные классификации в МКБ — значит вносить в нее неустойчивость, субъективность и увеличивать ее объемы до неимоверных границ.

Согласно МКБ-10, первая стадия в классификации ВЖК — это субэпендимальное кровоизлияние, т. е. попадание крови под эпендиму стенки бокового желудочка, имеющего вид небольшого очажка или пятна. Субэпендимальное кровоизлияние — это фактически геморрагия вещества (субэпендимального матрикса) головного мозга, а не ВЖК, т. к. крови в желудочке нет. В таком случае уместно ли называть кровоизлиянием (1-я стадия ВЖК)

такое состояние, при котором нет крови? Это абсурд. Нет ВЖК, следовательно, нет никакой 1-й стадии, даже если бы кровь была обнаружена в веществе мозга, сосудистом сплетении бокового желудочка или под эпендимой стенки желудочка.

Классификация ВЖК в МКБ-10 игнорирует факт существования других причин прорыва крови в боковые желудочки мозга, прежде всего кровоизлияния в сосудистые сплетения боковых желудочков (вторая важная по частоте причина или источник ВЖК). В таких случаях субэпендимальные кровоизлияния отсутствуют. Может наблюдаться прорыв крови в боковые желудочки при внутримозговом кровоизлиянии в полуовальном центре, при перивентрикулярном геморрагическом инфаркте, перивентрикулярной лейкомаляции с геморрагической компонентой, кровоизлияниях в мозжечок: во всех случаях ВЖК является осложнением первичных патологических процессов. В случае если имеется внутримозговое кровоизлияние, то это не классифицируется стадиями ВЖК, поскольку является поражением, сопутствующим ВЖК, либо это возможное осложнение ВЖК. Стадии болезни предполагают закономерный переход одной стадии в другую, но внутримозговое кровоизлияние нельзя считать одной из стадий, поскольку представляет собой абсолютно другую форму поражения головного мозга новорожденных, отличную от ВЖК.

Таким образом, классификация ВЖК у новорожденных, представленная в МКБ-10, отражает прежние нейровизуализационные представления об этом заболевании, не учитывает морфологии процессов, методологически уязвима и должна быть удалена из нового пересмотра МКБ. В соответствии с нашими многочисленными морфологическими [1, 10], ультразвуковыми и клиническими исследованиями, а также с результатами сопоставления данных патоморфологии следует выделять следующие стадии ВЖК:

1) частичное заполнение кровью одного или двух боковых желудочков без их расширения;
2) заполнение кровью боковых желудочков с их возможным расширением и перемещением крови в 3-й и 4-й желудочки мозга;
3) заполнение кровью 4-го желудочка с ее перемещением в большую цистерну мозга, субарахноидальное пространство полушарий мозжечка, варолиева моста, продолговатого и спинного мозга [11, 12].

Поскольку указанная классификация разработана на основе морфологических исследований (наиболее фундаментальных и достоверных), она должна быть использована специалистами в области нейровизуализационных методов и клиницистами. В то же время считаю нецелесообразным включение данной или какой-либо другой классификации в МКБ нового пересмотра.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Классификация ВЖК у новорожденных, представленная в МКБ-10, противоречива и не соответствует современному уровню развития морфологических исследований ВЖК у новорожденных. Более того, полагаю, что любая классификация ВЖК не должна входить в МКБ нового пересмотра.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

CONFLICT OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

В. В. Власюк http://orcid.org/0000-0001-7171-7541

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Власюк В.В., Крюкова И.А., Васильева Ю.П. Внутрижелудочковое кровоизлияние: стадии развития, осложнения, диагностика и лечение // *Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum*. — 2013. — № 3 — С. 32–36. [Vlasyuk VV, Kryukova IA, Vasil'eva YuP. Vnutrizheludochkovoe krovoizliyanie: stadii razvitiya, oslozhneniya, diagnostika i lechenie. *Pediatriya. Prilozhenie k zhurnalu Consilium Medicum*. 2013;(3):32–36. (In Russ).]

2. Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr*. 1978;92(4):529–534. doi: 10.1016/s0022-3476(78)80282-0.

3. Shankaran S, Slovis TL, Bedard MP, Poland RL. Sonographic classification of intracranial hemorrhage. A prognostic indicator of mortality, morbidity, and short-term neurologic outcome. *J Pediatr*. 1982;100(3):469–475. doi: 10.1016/s0022-3476(82)80462-9.

4. Хазанов А.И. *Клиническая неонатология.* — СПб.: Гиппократ; 2009. — 424 с. [Khazanov AI. *Klinicheskaya neonatologiya.* St. Petersburg: Gippokrat; 2009. 424 p. (In Russ).]

5. Volpe JJ. *Neurology of the newborn*. 5th ed. Philadelphia: Elsevier Health Sciences; 2008. 1094 p.

6. *Заболевания нервной системы у детей* / Под ред. Айкарди Ж. Пер. с англ. Том 1. — М.: Бином, 2013. — 568 с. [Aicardi J, editor. *Diseases of the nervous system in childhood.* Vol. 1. Transl. from English. Moscow: Binom; 2013. 568 p. (In Russ).]

7. Власюк В.В. *Родовая травма и перинатальные нарушения мозгового кровообращения*. — СПб.: Нестор-История; 2009. — 252 с. [Vlasyuk V.V. *Rodovaya travma i perinatal'nye narusheniya mozgovogo krovoobrashcheniya.* St. Petersburg: Nestor-Istoriya; 2009. 252 p. (In Russ).]

8. Иова А.С., Гармашов Ю.А., Андрущенко Н.В., Паутницкая Т.С. *Ультрасонография в нейропедиатрии (новые возможности и перспективы)*. — СПб.: Петровский и Ко; 1997. — 160 с. [Iova AS, Garmashov YuA, Andrushchenko NV, Pautnitskaya TS. *Ul'trasonografiya v neiropediatrii (novye vozmozhnosti i perspektivy*). St. Petersburg: Petrovskii i Ko; 1997. 160 p. (In Russ).]

9. *Внутрижелудочковое кровоизлияние, постгеморрагическая гидроцефалия у новорожденных детей, принципы оказания медицинской помощи. Методические рекомендации* / Под ред. Володина Н.Н., Горелышева С.К., Попова В.Е. — М.: 2014. — 52 с. [*Vnutrizheludochkovoe krovoizliyanie, postgemorragicheskaya gidrotsefaliya u novorozhdennykh detei, printsipy okazaniya meditsinskoi pomoshchi. Metodicheskie rekomendatsii.* Ed by Volodin N.N., Gorelyshev S.K., Popov V.E. Moscow: 2014. 52 p. (In Russ).]

10. Власюк В.В. *Патология головного мозга у новорожденных и детей раннего возраста*. — М.: Логосфера; 2014. — 288 с. [Vlasyuk VV. *Patologiya golovnogo mozga u novorozhdennykh i detei rannego vozrasta.* Moscow: Logosfera; 2014. 288 p. (In Russ).]

11. Власюк В.В. Клинико-морфологическая классификация внутрижелудочковых кровоизлияний // *Вопросы современной педиатрии*. — 2013. — Т. 12. — № 6 — С. 24–28. [Vlasyuk VV. Clinical and morphological classification of cerebral intraventricular hemorrhages. *Current pediatrics*. 2013;12(6):24–28. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v12i6.873.

12. Vlasyuk VV. Damages of spinal cord in newborns after intraventricular hemorrhage. *Bull Exp Biol Med.* 2014;157(6):718–720. doi: 10.1007/s10517-014-2650-6.

DOI: 10.15690/vsp.v16i3.1737

М.О. Ревнова, Д.Я. Волков, Л.В. Сахно, И.В. Колтунцева, С.В. Баирова, Т.В. Мишкина, В.И. Булычева, Т.В. Полищук, А.Я. Волков, И.М. Гайдук

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

К вопросу усовершенствования системы массовых медицинских осмотров детского населения

Контактная информация:
Гайдук Ирина Михайловна, доктор медицинских наук, профессор кафедры поликлинической педиатрии им. акад. А.Ф. Тура СПбГПМУ
Адрес: 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, **тел.:** +7 (812) 416-52-48, **e-mail:** sheveluk@inbox.ru
Статья поступила: 20.02.2017 г., **принята к печати:** 26.06.2017 г.

Скрининговые медицинские осмотры детского населения представляют собой мощный инструмент мониторинга здоровья подрастающего поколения, другими словами — это активный метод динамического наблюдения за состоянием здоровья детей. Цель скрининга — раннее выявление отклонений от нормы с дальнейшей постановкой на учет, диспансерным наблюдением и комплексным лечением больных. На сегодняшний день в Российской Федерации действует регламентирующий документ по проведению профилактических периодических и предварительных осмотров (Приказ МЗ РФ № 1346). Проблема заключается в нехватке времени и ресурсов, что приводит к формальному подходу к этому необходимому разделу профилактической работы. В статье предлагаются выходы из сложившейся ситуации, которые бы удовлетворили и руководителей, и самих участковых педиатров.
Ключевые слова: *дети, скрининг, диспансеризация, участковый педиатр, массовые медицинские осмотры.*

(***Для цитирования:*** Ревнова М.О., Волков Д.Я., Сахно Л.В., Колтунцева И.В., Баирова С.В., Мишкина Т.В., Булычева В.И., Полищук Т.В., Волков А.Я., Гайдук И.М. К вопросу усовершенствования системы массовых медицинских осмотров детского населения. *Вопросы современной педиатрии.* 2017; 16 (3): 249–253. doi: 10.15690/vsp.v16i3.1737)

ВВЕДЕНИЕ

Скрининговые медицинские осмотры детского населения — это мощный инструмент мониторинга здоровья подрастающего поколения, активный метод динамического наблюдения за состоянием здоровья детей. Цели скрининга — раннее выявление отклонений от нормы, постановка на учет, диспансерное наблюдение, комплексное лечение больных. В соответствии с приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации (МЗ РФ) № 1346 от 21.12.2012 г., «медицинский осмотр представляет собой комплекс медицинских вмешательств, направленных на выявление патологических состояний, заболеваний и факторов риска их развития» [1].

Прежде чем перейти к обсуждению данной темы, приводим в качестве наглядного примера письмо участкового педиатра.

ПРОБЛЕМЫ МАССОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ОСМОТРОВ ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ И ПУТИ ИХ РЕШЕНИЯ. ВЗГЛЯД ИЗНУТРИ

Из письма участкового педиатра со стажем работы более 25 лет одной из центральных поликлиник города

Maria O. Revnova, Dmitryi Ya. Volkov, Larisa V. Sahno, Inna V. Koltunceva, Svetlana V. Bairova, Tatjana V. Mishkina, Valentina I. Bulicheva, Tatjana V. Policuk, Aleksandr Ya. Volkov, Irina M. Gaiduk

St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Improving the System of Mass Health Examinations of Children

Screening health examinations of children are a powerful tool for monitoring the health of the younger generation, in other words, it is an active method of dynamic monitoring of children's health. The objective of screening is early detection of disorders with further linkage to care, follow-up care, and comprehensive treatment of patients. Currently, the Russian Federation has a regulatory document on the conduct of preventive periodic and preliminary examinations (Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No.1346). The problem is the lack of time and resources, which leads to a formal approach to this necessary part of preventive measures. The article suggests ways out of the current situation that would satisfy both the heads and the district pediatricians themselves.
Key words: *children, screening, check-up, district pediatrician, mass health examinations.*

(***For citation:*** Revnova Maria O., Volkov Dmitryi Ya., Sahno Larisa V., Koltunceva Inna V., Bairova Svetlana V., Mishkina Tatjana V., Bulicheva Valentina I., Policuk Tatjana V., Volkov Aleksandr Ya., Gaiduk Irina M. Improving the System of Mass Health Examinations of Children. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2017; 16 (3): 249–253. doi: 10.15690/vsp.v16i3.1737)

на кафедру поликлинической педиатрии имени академика А. Ф. Тура СПбГПМУ (текст сокращен, но стиль сохранен)

«Диспансеризация детей до года в объеме, указанном в Приказе, **не нужна**. Все ломается о лень современных родителей и **дефицит кадров**. У нас на три ставки невролога всего один человек. На три ставки окулиста также всего один. Хирург принимает по 70! человек за прием. Самое сложное — с анализами. Согласно диспансеризации, в течение первого года жизни надо 4 (четыре) анализа мочи и 4 (четыре) анализа крови, но у нас на 8 (восемь) кабинетов в лаборатории всего 1 (один) лаборант. Запись на анализ крови за 2 недели.

В таких условиях проводить диспансеризацию **очень трудно. Диспансеризация больных примерно 2 (два)** года вообще не проводится, так как у нас на каждого врача по 2 (два) участка. Глубина записи к врачу 1 (неделя). Врач принимает за 2 часа по 14–20 больных. Иногда под дверью врача бывают драки, чтобы попасть к врачу.

О какой диспансеризации в таких условиях может идти речь?

Чтобы вызвать больного на диспансеризацию, **нужны медсестры**. Они вызывают пациентов, но иногда бывает, что одна медсестра на несколько участков.

Нам осенью раздали списки детей, подлежащих диспансеризации. Мы их молча вернули, т. к. у нас **основная доминанта — дефицит** кадров. Я иногда до часу ночи на работе сижу, чтобы дописать вызовы и прием.

Становится все труднее работать.

Летом мы вынуждены были писать липу про диспансеризацию. Не стыдно. Ну, о чем думал чиновник, обязывая предоставить 6000 детей в месяц, если у нас летом на 1 (одного) врача 5! участков. Одна медсестра на 6 (шесть) участков.

И так всюду!

Для того чтобы ввести данные на одного ребенка, надо 42 минуты. Все вводилось на министерский сайт. На короткое время были наняты какие-то люди (не врачи), ну они и вводили.

Не стыдно.

О чем думают чиновники и те, кто эти идеи им подкидывает?!»

«ПОГОНЯ» ВО ИСПОЛНЕНИЕ ПРИКАЗА

Диспансеризация — понятие узкое, скорее, является синонимом «диспансерного наблюдения» за контингентом детей с уже выявленной патологией и не является синонимом массовых скрининговых осмотров, однако термин широко употребляется именно в этом значении. Далее мы будем использовать термины «массовые медицинские осмотры» и «диспансерное наблюдение».

Организатором диспансерного наблюдения больных своего участка является участковый педиатр. Он же несет ответственность за регулярное посещение больными диспансерной группы врачей-специалистов. К этой работе педиатр привлекает участковую медицинскую сестру, которая проводит патронажи и ежемесячно составляет списки детей для приглашения на диспансерный осмотр к врачу-педиатру или специалистам. Контроль эффективности диспансеризации совместно проводят заведующий отделением и участковые врачи. При постановке ребенка на учет и затем весь период диспансеризации педиатр решает ряд задач, направленных на всестороннюю реабилитацию больного ребенка. Постановка на диспансерный учет фиксируется в двух медицинских документах — истории развития ребенка (форма 112/у) и контрольной карте диспансерного больного (форма 30/у) в двух экземплярах. Диспансеризация детей, требующих специальных методов профилактики и лечения (при туберкулезе, психических расстройствах, новообразованиях и т. д.), осуществляется соответствующими диспансерами. При их отсутствии этими больными занимаются врачи-специалисты детских поликлиник.

На сегодняшний день в РФ действует регламентирующий документ по проведению профилактических периодических и предварительных осмотров, который определяет условия проведения массового скрининга по выявлению патологии органов и систем у детей определенных возрастных групп, в т. ч. в критические периоды развития организма ребенка [1]. Введение этого документа в практику первичного звена здравоохранения в течение 2013–2016 гг. должно было обеспечить не только раннее выявление функциональных отклонений, но и своего рода совершенствование профилактического направления в педиатрии. Согласно этому Приказу проводятся:

- профилактические медицинские осмотры несовершеннолетних в установленные возрастные периоды;
- предварительные медицинские осмотры несовершеннолетних при поступлении в образовательные учреждения;
- периодические медицинские осмотры несовершеннолетних в целях динамического наблюдения за состоянием здоровья учащихся.

В приложении № 1 Приказа МЗ РФ № 1346 определен Перечень исследований при проведении профилактических медицинских осмотров в различных возрастных группах. Подсчет кратности обязательных осмотров выявляет следующие нормативы: ребенка до 11 мес жизни участковый врач-педиатр должен осмотреть 14 раз (из них 3 патронажа новорожденного на дому), от 1 года до 2,5 лет — 6 раз, от 3 лет до 17 лет — ежегодно (всего 14 раз). Таким образом, лишь профилактические осмотры за весь период наблюдения (от 0 до 17 лет) одного ребенка должны быть произведены участковым педиатром 34 раза! Несложно подсчитать и количество осмотров каждым специалистом — неврологом, хирургом, офтальмологом, травматологом-ортопедом, стоматологом, отоларингологом, психиатром, акушером-гинекологом, урологом-андрологом, эндокринологом, кардиологом, специалистом ультразвуковой (УЗ) диагностики, врачом функциональной диагностики (ЭКГ): итого 13 специалистов различного профиля должны присутствовать в поликлинике для обеспечения этих осмотров и диспансеризации детского населения в целом.

При оценке эффективности работы участкового педиатра особая роль принадлежит качеству профилактической работы. Полнота охвата профилактическими осмотрами должна составлять не менее 95% общего числа детей соответствующего возраста, подлежащих профилактическим осмотрам, в т. ч. на первом году жизни ребенка — 100% [2].

В Приказе № 1346 меняется кратность осмотра ребенка педиатрами, врачами-специалистами, добавляются новые современные методы исследования. Однако при этом не учитывается всевозрастающая нагрузка на участкового педиатра и врачей-специалистов поликлиники.

А вместе с тем нехватка времени, ресурсов и при этом необходимость строгого выполнения Приказа приводит подчас к формальному подходу к этому, безусловно, необходимому разделу профилактической работы.

Реальная картина на практике такова: педиатр наблюдает на участке 800 детей. План на год формируется

из прикрепленного контингента, в который входят все дети в возрасте от 0 до 17 лет 11 мес 29 дней. Формируется график прохождения осмотров, заполняется информированное согласие. Таким образом, за год участковый педиатр должен осмотреть на профилактических приемах как минимум 800 детей (физических лиц). Если предположить, что детей в возрасте до 1 года, от 1 до 3 лет и от 3 до 17 лет на участке по 33%, осмотров будет не 800 в год, а 265×14+265×6+265×1=5565 (265 — это 33% от 800), или 464 в месяц, или 23 в день при пятидневной рабочей неделе. С учетом времени (15 мин на ребенка) это почти 6 ч/сут. Соответственно, на прием острых больных остается 2 ч при норме 4–6 человек в час, итого в среднем 10 человек. Однако реалии таковы, что с сентября по май на прием в течение дня приходят более 30 детей и это при том, что на заполнение документации отведено 30% времени, т. е. еще 1 ч [3].

Как правило, проведением скрининговых осмотров и осмотров детей с острой патологией занимается один и то же врач. Два дня в неделю он осуществляет прием обратившихся с острой патологией, три дня в неделю — массовые медицинские осмотры (периодические, профилактические, предварительные). В итоге на одного врача формируется поток в 50–70 человек в день (в 4 раза больше норматива). Из-за такой нагрузки попасть на прием с острой патологией крайне затруднительно, а подчас и невозможно. В итоге участковый врач за 3 ч приема должен осмотреть и назначить лечение нескольким десяткам (!) пациентов, заполнить форму № 030 в двух экземплярах, каждому сделать запись в амбулаторной карте (ф. № 112), заполнить на всех «электронные диагнозы», т. е. обеспечить учет в компьютерной системе. В это же время входят безошибочное заполнение листков нетрудоспособности по уходу, эпикризы в детские дошкольные учреждения и школу, работа с детьми-инвалидами; ведение паспорта участка и еще множество форм отчетности. Кроме того, есть еще вызовы на дом — в среднем 8 в день (норматив 30 мин на вызов), при эпидемии — до 50. На всех больных необходимо заполнить форму № 112, «электронный диагноз», итого как минимум 4 ч времени. Огромная нагрузка на врача приводит к снижению качества медицинских осмотров, профессиональному выгоранию, снижению престижности профессии и, как следствие, текучке и нехватке кадров в первичном звене здравоохранения.

Таким образом, инструмент, разработанный МЗ РФ, работает неэффективно, поскольку внимание врача уделяется не ребенку как таковому (здоровому или больному), а заполнению бумаг, что обусловливает запуск порочного круга: снижение выявления патологии на ранних сроках и формирование хронических заболеваний во взрослом возрасте требуют бюджетных затрат на лечение, в т. ч. с применением высокотехнологичных методов.

Резюмируя вышесказанное, а также с учетом мнения амбулаторно-поликлинических врачей, родителей маленьких пациентов, нами выявлено, что к **основным проблемам** «диспансеризации», а точнее массовых медицинских осмотров детского населения, можно отнести:

- недостаточное количество времени у участкового педиатра на проведение профилактических осмотров;
- трудоемкие отчетные сводные формы по диспансерному наблюдению, заполняемые участковым врачом после осмотра специалистами;
- жесткие временные рамки: врачам поликлиники сложно уложиться в обозначенную в приказе максимальную продолжительность I этапа профилактического осмотра (10 сут), что может быть связано не столько с недостатком ресурсов поликлиники, сколько с несознательностью и отсутствием резерва времени у родителей.

Кроме того, следует отметить несогласованность приказов МЗ РФ № 371 от 16.10.2001 и № 1346 от 21.12.2012. В частности, не хватает ставок детских отоларингологов, неврологов, окулистов, кардиологов. У обозначенных специалистов также катастрофически не хватает времени на прием детей с острыми заболеваниями и диспансерных пациентов. **Отмечается острая нехватка УЗ-аппаратов и специалистов** (по Приказу, обязательное обследование по 4 разным зонам в возрасте 1 мес жизни, 7 и 14 лет). Определены временные нормативы для каждого вида исследования, которые сокращаются на 5 мин при одновременном исследовании нескольких зон. Согласно этим нормативам, если проводится диспансеризация ребенка в возрасте 1 мес жизни, а именно УЗИ брюшной полости, тазобедренных суставов, сердца, нейросонография, то на это требуется 100 мин (при условии, что все 4 исследования выполняет один специалист). За одну смену один врач может провести диспансерные исследования только у 3 пациентов в возрасте 1 мес при условии, что он владеет всеми методами. У детей в возрасте 7 и 14 лет также проводится УЗИ четырех зон, а именно органов брюшной полости, сердца, щитовидной железы, органов малого таза, на что требуется 90 мин, или 3,6 человек за одну смену. На деле же нейросонографию, эхографию, УЗ-диагностику брюшной полости, щитовидной железы, органов малого таза, тазобедренных суставов делают от 3 до 5 разных специалистов, что увеличивает время исследования и, как следствие, еще больше снижает пропускную способность. А наличие всего 1–2 УЗ-аппаратов в поликлинике затрудняет работу одновременно 3–5 специалистов. Создаются очереди [4].

Следует также отметить, что к осмотру психиатром детей в возрасте 1 года, гинекологом — в 7 лет большинство родителей относится предвзято и, воспользовавшись своим правом, часто отказываются от осмотра своего ребенка этими специалистами.

И, наконец, профилактическое исследование общих анализов крови и мочи (21 анализ с 0 до 17 лет), исследование уровня глюкозы крови (11 анализов) существенно загружает лабораторную службу и ограничивает возможности острых пациентов и больных с хронической патологией сдавать эти анализы в условиях поликлиники.

Итак, нехватка времени и ресурсов и при этом необходимость строгого выполнения Приказа приводят подчас к формальному подходу к данному, безусловно, необходимому разделу профилактической работы. «Погоня» во исполнение Приказа по раннему выявлению патологии ставит на карту недостаточное наблюдение и лечение собственно выявленной патологии!

Модели решения проблемы

Можно ли найти приемлемые выходы из сложившейся ситуации, которые бы устраивали и функционирующие, и проверяющие органы, и непосредственно исполнителей — врачей первичного звена? Предлагаем несколько путей решения этой проблемы. Один из выходов — это ***создание подразделения***, которое будет заниматься только диспансерным наблюдением, и ***формирование отдельных бригад специалистов*** на основании анализа потребностей кадров в рамках своего объединения главным врачом и ротацией кадров в зависимости от нагрузки.

Преимущества предлагаемой модели в рамках диспансерного наблюдения

- Врач специалист занимается только выявлением патологии и не ведет консультативный прием в поликлинике.
- Врач работает на диспансерных осмотрах 5 дней в неделю (а не 3).
- При выявлении патологии пациент направляется в лечебно-профилактическое учреждение (ЛПУ) для лечения или проведения дополнительных методов исследования.
- При проведении следующего осмотра оценивается динамика проведенного лечения/реабилитации.
- Ответственность за проведение мониторинга лежит на заведующем диспансерным отделением и заведующем поликлиникой.

Преимущества модели для врачей ЛПУ

- Врачи ЛПУ работают 5 дней в неделю, не отвлекаясь на диспансерное наблюдение.
- Нагрузка снижается в несколько раз, что дает возможность более тщательно отслеживать и выявлять патологию.
- Из-за отсутствия диспансерных осмотров врачи поликлиники (для выполнения плана) будут приглашать на осмотры пациентов, состоящих на диспансерном учете.
- Поликлиника будет получать больше средств (в рамках плана) за диспансерные осмотры и лечебно-реабилитационные мероприятия.
- Появится финансовый инструмент стимуляции медицинского персонала и, как следствие, осуществится подбор более квалифицированных кадров.

Модель, в центре которой стоит пациент, а не статистический отчет, позволит снизить экономическое бремя детских болезней. Раннее выявление патологии снизит затраты на лечение и реабилитацию взрослого населения. Профессиональное выгорание специалистов по причине сверхнагрузок будет стремиться к нулю. Появится возможность привлекать более квалифицированных специалистов.

Экономические перспективы внедрения модели

- Врач-специалист при проведении профилактических (периодических, предварительных) осмотров обследует пациента и выставляет статистический талон, либо формирует услугу по законченному случаю (выставляется счет страховой компании после полного выполнения стандарта осмотра), в свою очередь страховая компания переводит средства на счет ЛПУ.
- Выявленная патология направляется в ЛПУ для проведения лечебно-диагностических или реабилитационных мероприятий, за которые ЛПУ выставляет статистические талоны и получает средства от страховой компании.
- Пропущенная патология при старой модели профилактического осмотра приводит к снижению заработанных ЛПУ средств и увеличению затрат государства при лечении сформировавшейся хронической патологии в последующем. Ранняя диагностика и своевременные лечебно-диагностические и реабилитационные мероприятия при новой модели существенно снизят затраты государства в будущем.
- Заработная плата врачей формируется из средств ЛПУ, выставленных за проведение осмотров.

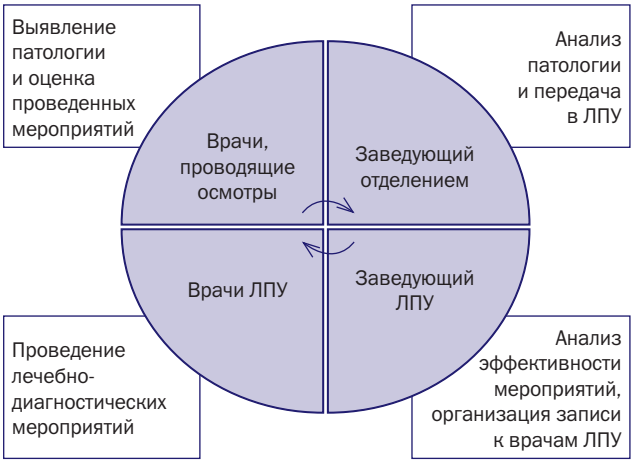
Перспективы работы на практике

1. Врач-специалист получает план на год с адекватной загрузкой на осмотры в день.
2. Проводится осмотр, и при выявлении патологии медицинская документация через руководителя подразделения передается заведующему поликлиническим отделением с последующей записью на лечебно-диагностические и реабилитационные мероприятия.
3. После проведения данных мероприятий производится оценка эффективности при следующих медицинских осмотрах (рис.).

Данное подразделение можно создать в каждой поликлинике, возможно также создание единого центра массовых медицинских осмотров детского населения в каждом районе на базе одной детской поликлиники, либо создание такой бригады на базе уже имеющихся в каждом районе центров здоровья [5]. Функциями центров здоровья являются:

- информирование населения о вредных и опасных для здоровья человека факторах;
- групповая и индивидуальная пропаганда здорового образа жизни, профилактика возникновения и развития факторов риска различных заболеваний (курение, алкоголь, гиподинамия и др.) и формирование у граждан ответственного отношения к своему здоровью и здоровью своих детей и близких;
- формирование у населения принципов «ответственного родительства»;
- обучение граждан, в т. ч. детей, гигиеническим навыкам и мотивирование их к отказу от вредных привычек, включающих помощь в отказе от потребления алкоголя и табака;
- обучение граждан эффективным методам профилактики заболеваний с учетом возрастных особенностей;
- динамическое наблюдение за пациентами группы риска развития неинфекционных заболеваний;
- оценка функциональных и адаптивных резервов организма с учетом возрастных особенностей, прогноз состояния здоровья;
- консультирование по сохранению и укреплению здоровья, включая рекомендации по коррекции питания, двигательной активности, занятиям физкультурой

Рис. Схема подразделения поликлиники, осуществляющего массовые медицинские осмотры детского населения
Fig. Chart of the outpatient clinic subdivision carrying out mass health examinations of children



Примечание. ЛПУ — лечебно-профилактическое учреждение.
Note. ЛПУ — health care facility.

и спортом, режиму сна, условиям быта, труда (учебы) и отдыха;
- разработка индивидуальной программы по ведению здорового образа жизни, в т. ч. с учетом физиологических особенностей детского возраста;
- осуществление мониторинга реализации мероприятий по формированию здорового образа жизни, факторов риска развития заболеваний.

Также возможно использование резервов спортивных диспансеров для создания диспансерных комиссий на их базе: последнее поможет в привлечении здоровых детей к занятиям различными видами спорта — важному разделу молодежной политики РФ, оздоровлению нации. Таким образом, расширение полномочий центров здоровья или спортивных диспансеров может явиться хорошим решением рассматриваемой проблемы.

Другой моделью может быть ***перераспределение обязанностей участкового педиатра внутри поликлиники***: например, массовые медицинские осмотры в возрастной группе до 1 года жизни можно проводить специалистами-неонатологами, 13–17 лет — подростковыми врачами, 1–12 лет — врачами дошкольно-школьного отделения, что значительно освободит время для приема острых и хронических больных участковым педиатром, но, к сожалению, не решит проблемы нехватки узких специалистов.

Третья модель — ***проведение всех массовых медицинских осмотров в летний период***, когда мало острых больных и менее загружены специалисты; ответственность за профилактические и периодические осмотры в большей степени возложить на родителей с обязательным предоставлением ими справки прохождения осмотра всеми специалистами в школу и детский сад к первому сентября (подобная модель успешно работает в Белоруссии). Неорганизованные дети проходят осмотр в течение года.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Резюмируя вышесказанное, коллектив авторов предлагает улучшить качество оценки состояния здоровья детского населения любым из предложенных путей модернизации процесса прохождения диспансеризации детьми всех возрастных групп. Основным решением проблемы диспансерного наблюдения авторы считают создание специального подразделения и формирование отдельных бригад специалистов в рамках объединения, используя ротацию кадров. Данная модель позволит врачу-специалисту заниматься выявлением патологии с последующим направлением в ЛПУ для дальнейшего дообследования и лечения. Контроль диагностики и лечения оцениваются при следующем осмотре. Одним из вариантов модернизации может быть перераспределение обязанностей участкового педиатра с привлечением таких специалистов, как неонатологи, подростковые врачи и врачи школьно-дошкольного отделения. К решению данной проблемы могут быть привлечены уже имеющиеся районные центры здоровья и спортивные диспансеры.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

CONFLICT OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

И. М. Гайдук http://orcid.org/0000-0003-3633-4662

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 21.12.2012 г. № 1346н *«О порядке прохождения несовершеннолетними медицинских осмотров, в том числе при поступлении в образовательные учреждения и в период обучения в них»*. [Decree of the Ministry of Health Policy of the Russian Federation № 1346n *«O poryadke prokhozhdeniya nesovershennoletnimi meditsinskikh osmotrov, v tom chisle pri postuplenii v obrazovatel'nye uchrezhdeniya i v period obucheniya v nikh»* dated December 21, 2012. (In Russ).] Доступно по: http://base.garant.ru/70355102/. Ссылка активна на 15.04.2017.
2. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 19.04.2007 № 283 *«Критерии эффективности работы врача-педиатра участкового»*. [Decree of the Ministry of Health Policy of the Russian Federation №283 *«Kriterii effektivnosti raboty vracha-pediatra uchastkovogo»* dated April 19, 2007. (In Russ).] Доступно по: http://www.webapteka.ru/phdocs/doc13455.html. Ссылка активна на 15.04.2017.
3. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 16.10.2001 г. № 371 *«О штатных нормативах медицинского и педагогического персонала детских городских поликлиник (поликлинических отделений) в городах с населением свыше 25 тысяч человек»*. [Decree of the Ministry of Health Policy of the Russian Federation № 371 *«O shtatnykh normativakh meditsinskogo i pedagogicheskogo personala detskikh gorodskikh poliklinik (poliklinicheskikh otdelenii) v gorodakh s naseleniem svyshe 25 tysyach chelovek»* dated October 16, 2001. (In Russ).] Доступно по: http://docs.cntd.ru/document/901801456. Ссылка активна на 15.04.2017.
4. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 02.06.2015 г. № 290н *«Об утверждении типовых отраслевых норм времени на выполнение работ, связанных с посещением одним пациентом врача-педиатра участкового, врача-терапевта участкового, врача общей практики (семейного врача), врача-невролога, врача-отоларинголога, врача-офтальмолога и врача акушера-гинеколога»*. [Decree of the Ministry of Health Policy of the Russian Federation № 290n *«Ob utverzhdenii tipovykh otraslevykh norm vremeni na vypolnenie rabot, svyazannykh s poseshcheniem odnim patsientom vracha-pediatra uchastkovogo, vracha-terapevta uchastkovogo, vracha obshchei praktiki (semeinogo vracha), vracha-nevrologa, vracha-otolaringologa, vracha-oftal'mologa i vracha akushera-ginekologa»* dated June 02, 2015. (In Russ).] Доступно по: http://minzdrav.gov-murman.ru/documents/poryadki-okazaniya-meditsinskoy-pomoshchi/pr_MZ_RF_290.pdf. Ссылка активна на 15.04.2017.
5. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 19.08.2009 г. № 597н *«Об организации деятельности центров здоровья по формированию здорового образа жизни у граждан Российской Федерации, включая сокращение потребления алкоголя и табака»*. [Decree of the Ministry of Health Policy of the Russian Federation № 597n *«Ob organizatsii deyatel'nosti tsentrov zdorov'ya po formirovaniyu zdorovogo obraza zhizni u grazhdan Rossiiskoi Federatsii, vklyuchaya sokrashchenie potrebleniya alkogolya i tabaka»* dated August 19, 2009. (In Russ).] Доступно по: http://base.garant.ru/12169847/. Ссылка активна на 15.04.2017.

DOI: 10.15690/vsp.v16i3.1738

В.К. Таточенко

Национальный научно-практический центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

О статье М.О. Ревновой и соавт. «К вопросу усовершенствования системы массовых медицинских осмотров детского населения»

Контактная информация:
Таточенко Владимир Кириллович, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отделения диагностики и восстановительного лечения НИИ педиатрии ННПЦЗД
Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, **e-mail:** tatovk@yandex.ru
Статья поступила: 26.04.2017 г., **принята к печати:** 26.06.2017 г.

Статья, хотя и написана сумбурно, является ничем иным, как «криком души» педиатра, через силу выполняющего (или пытающегося выполнить) Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 1346 от 21 декабря 2012 г. Автор ставит ряд вопросов и дает на них свои ответы. Но прежде чем анализировать критические замечания автора и его предложения, следует остановиться на ряде утверждений, на которых основаны его выводы.

(***Для цитирования:*** Таточенко В.К. О статье М.О. Ревновой и соавт. «К вопросу усовершенствования системы массовых медицинских осмотров детского населения». *Вопросы современной педиатрии.* 2017; 16 (3): 254–255. doi: 10.15690/vsp.v16i3.1738)

«**Скрининговые медицинские осмотры детского населения — это мощный инструмент мониторинга здоровья подрастающего поколения**». Другими словами, автор подтверждает эффективность активного метода динамического наблюдения за состоянием здоровья детей. Однако мне неизвестны работы, доказывающие, что такие профилактические осмотры здоровых детей — мощный инструмент во всех случаях. Мы проводили специальное изучение эффективности диспансеризации (1998–2001 гг.) и вынесли весьма негативное суждение о том, как она осуществляется и какова ее результативность.

«**Целью скрининга является раннее выявление отклонений от нормы, постановка на учет, диспансерное наблюдение, комплексное лечение больных**». Это утверждение правомерно в отношении сравнительно немногих видов патологий, при которых раннее выявление субклинических дефектов улучшает прогноз болезни: в основном это формы, включенные в неонатальный скрининг, а также отклонения в физическом и нервно-психическом развитии детей самого раннего возраста, артериальная гипертензия, гиперлипидемия, удлинение интервала *Q–T* у старших детей и подростков, рак разной локализации у взрослых. Для большинства видов хронической патологии выявление на доклиническом уровне не дает больших преимуществ в сравнении с диагностикой при первой манифестации болезни.

Круг скрытых от глаз родителей дефектов (т.е. не вызывающих их жалоб и обращений к врачу), выявление и коррекция которых на ранних этапах позволяет провести полезное вмешательство, сконцентрировано в грудном возрасте: это начальные стадии рахита, подвывих тазобедренного сустава, анемия, гипотрофия, нарушения психомоторного развития. Именно поиск этих состояний стал основой «диспансерного метода» ведения грудных детей педиатрами. Перспективны выявление нарушений слуха и зрения с помощью современной аппаратуры и консультации специалистов.

Со временем к этим элементам диспансерного метода добавились новые, прежде всего лабораторные.

Vladimir K. Tatochenko

National Scientific and Practical Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

About the article by M.O. Revnova et al. «Improving the System of Mass Health Examinations of Children»

Although the article is a muddled one, it is nothing but a cry from the heart of the pediatrician, who forcing herself fulfills (or tries to fulfill) the Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No.1346 dated December 21, 2012. The author raises a number of questions and gives her answers to them. But before analyzing critical comments of the author and her offers, we should dwell on a number of statements on which her conclusions are based.

(***For citation:*** Tatochenko Vladimir K. About the article by M.O. Revnova et al. «Improving the System of Mass Health Examinations of Children». *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2017; 16 (3): 254–255. doi: 10.15690/vsp.v16i3.1738)

Четыре анализа крови на первом году жизни. Что мы можем найти в них, кроме анемии, диагноз которой заподозрить следует клинически? Нейтропению? Но обнаружение ее доброкачественных форм не имеет смысла, а злокачественные — очень скоро проявятся клинически. Лейкоз? Но и он очень быстро проявится клинически, при этом небольшая задержка во времени не повлияет на исходы. Есть ли хоть одно исследование эффективности 4 анализов крови у здоровых грудничков?

Анализ мочи — важный инструмент выявления патологии мочевых путей, которая, однако, чаще всего проявляется острой инфекцией. Есть ли исследования по частоте выявления бессимптомной лейкоцитурии (в отсутствии клинических симптомов инфекции мочевых путей) и ее значению? К тому же многие дети помимо «диспансерных анализов» обследуются в связи с болезнью: может быть, надо именно эти анализы ставить в счет «диспансерных»?

Обязательный осмотр узкими специалистами здоровых детей — свидетельство недоверия к педиатру. Узкие специалисты необходимы, но к ним следует направлять детей в случае, если у педиатра есть сомнения в интерпретации данных осмотра: к кардиологу — при выявлении шумов или увеличения сердца, к ортопеду — при подозрении на подвывих тазобедренного сустава, к урологу — при упорной инфекции мочевых путей, к невропатологу — при отклонениях в двигательной или поведенческой сфере и т. д. Мне могут возразить, что не все педиатры способны заподозрить патологию, что выявляют ее позже, чем можно было бы при консультации узкого специалиста. Ну, а какой коэффициент полезного действия специалиста при осмотре здоровых детей? Наши наблюдения показывают, что, например, невропатологи при обязательном осмотре находят у детей симптомы перинатальной энцефалопатии, и очень часто (в 35–40% случаев!) назначают серьезные средства, хотя дети с такими же симптомами без лечения развиваются ничем не хуже. К тому же при ультразвуковом исследовании мозга зачастую выявляются изменения боковых желудочков, на основании чего ставятся несуществующие диагнозы гипертензионно-гидроцефального синдрома и тому подобные, хотя дальнейшее развитие этих детей не страдает.

Примеры можно продолжать, но очевидно, что дело не в числе профосмотров в том или ином возрасте, а в их целенаправленности: педиатр должен иметь четкое представление, что он ищет у конкретного ребенка (перечень симптомов по системам организма с указанием, в каких случаях следует направлять к специалисту, а в каких — на параклинические исследования). Представляется, что наиболее узким местом являются отклонения в нервно-психическом развитии, требующие не столько аппаратного обследования и медикаментозной терапии, сколько внимания специалистов по развитию ребенка, психологов специальных «отделений развития», весьма востребованных на Западе.

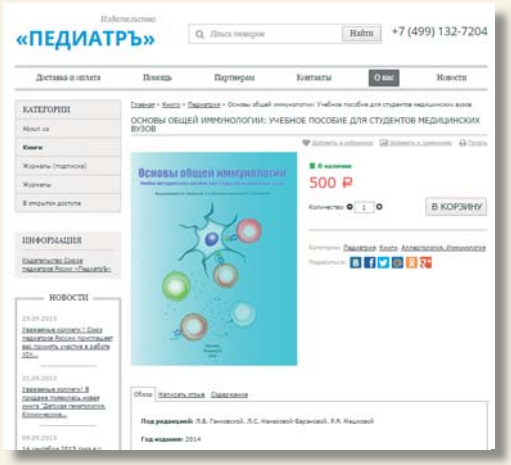
Диспансерное наблюдение детей с хронической патологией проводится специалистами: в идеальном случае — в содружестве со специализированным стационаром или центром (у автора в этом отношении особых пожеланий нет).

Автор основной пафос статьи направил на нехватку кадров, предлагая создать специальное «**подразделение, которое будет заниматься только диспансерным наблюдением и формированием отдельных бригад специалистов на основании анализа потребностей кадров в рамках своего объединения главным врачом и ротацией кадров в зависимости от нагрузки**». Это путь в никуда: врач, который только выявляет патологию, но не лечит ее, очень быстро теряет квалификацию вследствие отсутствия обратной связи, помогающей оценить правильность диагностической практики. В какой-то степени это уже происходит с участковыми врачами, которые лишь ставят диагнозы и отправляют серьезных больных в стационар, не имея повседневной возможности отслеживать, правильным ли был их диагноз и назначенное лечение.

Автор жалуется на «**трудоемкие отчетные сводные формы**», «**жесткие временные рамки**», «**недостаточное количество времени у участкового педиатра**», «**нехватку ультразвуковых аппаратов и специалистов**», но прежде всего на **нехватку кадров педиатров и специалистов в поликлиниках**. Все это так, однако с кадрами в России ситуация уникальная. В стране сохраняется чрезвычайно затратная и неэффективная схема обслуживания на дому остро заболевших детей, на что уходит более половины рабочего времени врача. Осмотр таких больных в поликлинике (или центре неотложной помощи больницы) занял бы в 4–5 раз меньше времени и позволил бы провести дополнительные тесты и консультации, резко повысив качество диагностики и производительность труда. Так, например, в Германии, как и во всем мире, врач к больному на дом не ходит, поэтому педиатр без большого напряжения обслуживает до 10 000 детей в год, а также проводит осмотры детей в декретированные сроки. Это дает возможность иметь много узких специалистов, которые оказывают педиатру весомую поддержку в обследовании, лечении и реабилитации детей. Наша система посещения на дому сохраняется из чистого популизма, поэтому пока педиатр не будет целый рабочий день работать в поликлинике, будет сохраняться и острая кадровая проблема. Те ситуации с кадрами, которые описывает автор, вообще ставят под сомнение существование в этих местностях какой-либо внятной системы педиатрической помощи — где уж тут до диспансеризации и профилактических осмотров.

Мое мнение — система профосмотров детей и подростков требует совершенствования по линии конкретизации, удаления формальных, ненужных элементов, в том числе сокращение отчетных и учетных форм (как письменных, так и электронных), расширения использования возможностей больниц во время пребывания там ребенка для проведения необходимых «диспансерных» осмотров и исследований. Минздрав начал хотя и робкое, но движение в этом направлении, сократив частоту осмотров и некоторых анализов, тем не менее качественные сдвиги требуют более смелых шагов.

Информация о сайте www.spr-journal.ru



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

Электронная библиотека журналов издательства Союза педиатров России «ПедиатрЪ»

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

- Электронные версии журналов в открытом доступе, за исключением последнего года выпуска
- Возможность разместить статью на сайте с помощью электронной редакции
- Подписка на статью, номер, на год журналов последнего года выпуска — по ценам редакции

Преимущества для авторов журналов:

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