



Союз
педиатров
России

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

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

Вопросы современной педиатрии

CURRENT PEDIATRICS (MOSCOW)

2020 / том 19 / № 4



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



Уважаемые читатели!

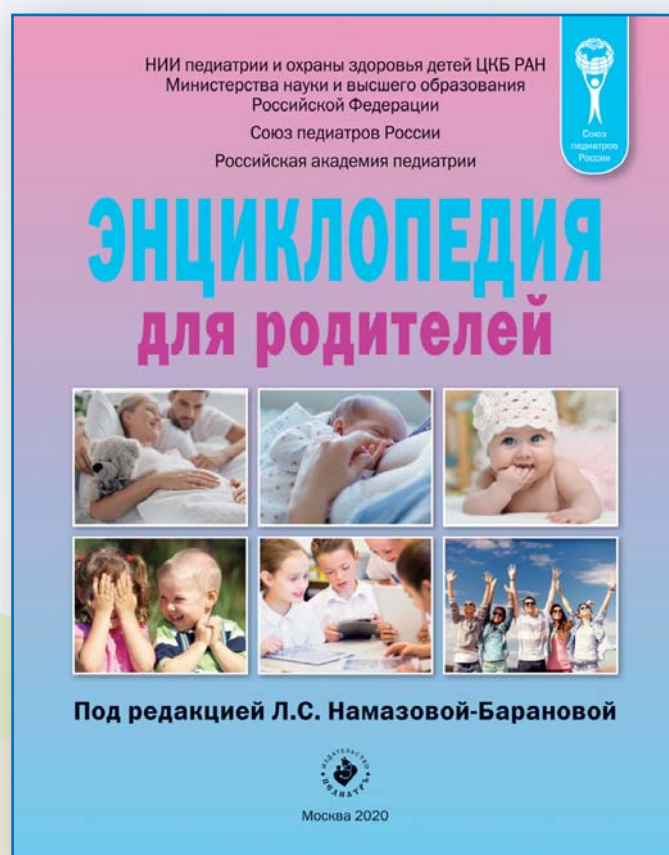
Союз педиатров России объединил ведущих практических врачей и ученых страны для написания данной энциклопедии.

В книге представлена информация для будущих мам и пап, даны рекомендации по подготовке к появлению в семье младенца, подробно освещаются советы по уходу за ребенком, рекомендации по питанию, болезням детского возраста и их лечению.

Вы научитесь определять, когда можно обойтись без помощи доктора, а когда требуется врачебная помощь. Найдете информацию о том, как помочь ребенку в неотложной ситуации и как распознать, что такая ситуация сложилась. Помимо этого, в книге изложены практические приемы психологической поддержки ребенка в трудной ситуации.

Интернет-зависимость, вредные привычки, половое воспитание — это только малая часть актуальных проблем, затронутых авторами. Энциклопедия будет полезна не только настоящим и будущим родителям, но и врачам-педиатрам, а также студентам медицинских вузов.

Книгу можно приобрести на сайте
www.spr-journal.ru



ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ ПЕДИАТРИИ



Союз
педиатров
России

Научно-практический журнал Союза педиатров России

Издается с 2002 г. Выходит один раз в два месяца

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

www.vsp.spr-journal.ru

Учредитель

Общероссийская общественная
организация «Союз педиатров России»

Главный редактор

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

Заместители главного редактора

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

Научный редактор

Сайгитов Р.Т., д.м.н.

Ответственный секретарь

Островская А.С., vsp@spr-journal.ru

Выпускающий редактор

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

Отдел рекламы

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

Адрес редакции

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

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

Редколлегия

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

Бакулев А.Л. (Саратов), д.м.н., проф.

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

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

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

Ваганов Н.Н. (Москва), д.м.н., проф.

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

Волгина С.Я. (Казань), д.м.н., проф.

Деев И.А. (Томск), д.м.н., проф.

Захарова Е.Ю. (Москва), д.м.н.

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

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

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

Клочкова О.А. (Москва), к.м.н.

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

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

Конова С.Р. (Москва), д.м.н.

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

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

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

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

Макинтош Д. (Лондон, Великобритания),
проф.

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

Нисевич Л.Л. (Москва), д.м.н., проф.

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

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

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

Печуров Д.В. (Самара), д.м.н., проф.

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

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

Рахманина Н. (Вашингтон, США), проф.

Рошаль Л.М. (Москва), д.м.н., проф.

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

Суходорова Е.Л. (Москва), д.м.н., проф.

Талалаев А.Г. (Москва), д.м.н., проф.

Устинова Н.В. (Москва), д.м.н.

Федорова О.С. (Томск), д.м.н.

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

Чумакова О.В. (Москва), д.м.н., проф.

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

Эйгенманн Ф. (Цюрих, Швейцария), проф.

Яковлева Т.В. (Москва), д.м.н., проф.

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

Издатель

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



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

издания без согласия редакции является незаконным и влечет ответственность, установленную действующим законодательством РФ. Отпечатано ООО «Буки Веди», 117246, г. Москва, проезд Научный, д. 19, этаж 2, ком. 6Д, офис. 202; тел.: +7 (495) 926-63-96, www.bukivedi.com, info@bukivedi.com. Знаком информационной продукции не маркируется. Дата выхода в свет 28.08.2020. Тираж 7000 экземпляров. Подписной индекс в каталоге «Почта России» — П4843. Свободная цена.

ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ ПЕДИАТРИИ / 2020 / ТОМ 19 / № 4

СОДЕРЖАНИЕ

РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ

- 256 А.А. Баранов, Л.С. Намазова-Баранова, И.А. Беляева, Т.В. Турти, Е.А. Вишнёва, А.И. Молодченков
НОВАЯ ПАРАДИГМА АБИЛИТАЦИИ НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ С ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ — ПЕРСОНАЛИЗАЦИЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ЭТАПОВ: КОГОРТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

СОЦИАЛЬНАЯ ПЕДИАТРИЯ И ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

- 268 Л.Е. Горелова, В.Н. Шелкова
ОХРАНА МАТЕРИНСТВА И ДЕТСТВА НА ЗАВЕРШАЮЩЕМ ЭТАПЕ ВЕЛИКОЙ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ВОЙНЫ И В ПЕРВЫЕ ПОСЛЕВОЕННЫЕ ГОДЫ

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

- 272 А.В. Пашков, Л.С. Намазова-Баранова, Е.А. Вишнёва, И.В. Наумова, И.В. Зеленкова
ВЛИЯНИЕ ТУГОУХОСТИ НА ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ПРОЦЕСС У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ
- 279 Н.Б. Мигачёва, Е.М. Мухаметова, Е.Г. Макарова, С.Е. Украинцев
РОЛЬ И МЕСТО СМЕСЕЙ НА ОСНОВЕ ЧАСТИЧНО ГИДРОЛИЗОВАННЫХ БЕЛКОВ В ПИТАНИИ ДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ: ПИЩЕВАРИТЕЛЬНЫЙ КОМФОРТ И ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ АЛЛЕРГИИ

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

- 291 С.Я. Волгина, Р.Р. Ганиева, З.Р. Гарифуллина, Р.Г. Сайфутдинов, Э.Р. Шамсиева, Д.Т. Абдуллаева
ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНАЯ КАРЦИНОМА У ПОДРОСТКА С СЕМЕЙНЫМ АДЕНОМАТОЗНЫМ ПОЛИПОЗОМ ТОЛСТОЙ КИШКИ КЛАССИЧЕСКОЙ ФОРМЫ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ
- 298 В.П. Гаврилюк, Я.В. Евсеева, О.В. Черевко, Д.А. Северинов
ДИСТАЛЬНЫЙ АРТРОГРИПОЗ У НОВОРОЖДЕННОГО: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

ОБМЕН ОПЫТОМ

- 304 И.В. Высоцкая, В.П. Лetyгин, И.К. Воротников, Е.А. Ким, В.Ю. Кирсанов, С.Б. Поликарпова
ОЧАГОВАЯ ПАТОЛОГИЯ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ У ДЕВОЧЕК ПОДРОСТКОВОГО ВОЗРАСТА
- 309 А.А. Камалова
ДИЕТА ПРИ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИИ У ДЕТЕЙ
- 316 Л.С. Намазова-Баранова, К.Е. Эфендиева, Ю.Г. Левина, Е.А. Вишнёва, А.А. Алексеева, В.Г. Калугина, К.С. Волков, П.С. Аримова, А.Р. Панкова, А.Д. Ламасова
ИННОВАЦИОННЫЕ МЕТОДЫ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С АЛЛЕРГИЕЙ НА КОШЕК

ЮБИЛЕЙ

- 325 **КУЗНЕЦОВА АЛЕВТИНА ВАСИЛЬЕВНА**

CURRENT PEDIATRICS (MOSCOW)



The Union of Pediatricians of Russia Scientific Practical Journal

Published since 2002. Issued once in two months

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

www.vsp.spr-journal.ru

Founder

The Union of Pediatricians of Russia

Editor-in-chief

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

Deputy editors-in-chief

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

Research editor

Saygıtoev R.T., MD, PhD

Editorial secretary

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

Publishing editor

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

Advertising department

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

Correspondence address

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

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

Editorial board

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

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

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

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

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

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

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

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

Fedorova O.S. (Tomsk), PhD

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

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

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

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

Konova S.R. (Moscow), PhD

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ustinova N.V. (Moscow), PhD

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

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

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

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

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

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

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

Publisher

«Paediatrician» Publishers LLC
Office 2-8, Unit № XLIX, 81-1
Vavilova Street, 2nd floor, 117335,
Moscow, Russian Federation
www.spr-journal.ru
Phone: (499) 132-02-07, (916) 650-07-42



Mass media registration certificate dated July 25, 2003.
Series ПИ № 77-159878 Federal service for 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 at Buki Vedi Printing House, 19 Nauchny proezd, Moscow, Russia, 117246; tel.: +7 (495) 926-63-96, www.bukivedi.com, info@bukivedi.com. Signed for printing 28/08/2020. Edition 7000 copies. Subscription indices are in catalogue «Pochta Rossii» 4843. Free price.

CURRENT PEDIATRICS (MOSCOW) / 2020 / V. 19 / № 4

CONTENT

EDITORIAL

- 256 Alexander A. Baranov, Leyla S. Namazova-Baranova, Irina A. Belyaeva, Tatiana V. Turti, Elena A. Vishneva, Alexey I. Molodchenkov

NEW PARADIGM IN ABILITATION OF PREMATURE CHILDREN WITH PERINATAL PATHOLOGY — THERAPEUTIC STAGES PERSONALIZATION: COHORT STUDY

SOCIAL PEDIATRICS AND HEALTH CARE

- 268 Larisa E. Gorelova, Vera N. Shelkova

MATERNITY AND CHILDHOOD WELFARE ON THE FINAL STAGE OF WORLD WAR II AND DURING THE EARLY POST-WAR YEARS

REVIEW

- 272 Aleksandr V. Pashkov, Leyla S. Namazova-Baranova, Elena A. Vishneva, Irina V. Naumova, Irina V. Zelenkova
HEARING LOSS EFFECT ON THE EDUCATIONAL PROCESS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

- 279 Nataliia B. Migacheva, Evgeniia M. Mukhametova, Evgeniia G. Makarova, Sergey E. Ukraintsev
THE ROLE AND PLACE OF PARTIALLY HYDROLYSED PROTEIN INFANT FORMULAS IN THE NUTRITION OF FULL-TERM CHILDREN: DIGESTIVE COMFORT AND ALLERGY PREVENTION

CLINICAL OBSERVATION

- 291 Svetlana Ya. Volgina, Ralina R. Ganieva, Zilyara R. Garifullina, Rafik G. Saifutdinov, Eleonora R. Shamsiyeva, Diloram T. Abdullaeva

HEPATOCELLULAR CARCINOMA IN THE ADOLESCENT WITH CLASSICAL FAMILIAL ADENOMATOUS POLYPOSIS: CLINICAL CASE

- 298 Vasily P. Gavriluk, Yana V. Evseeva, Oleg V. Cherevko, Dmitry A. Severinov

DISTAL ARTHROGRYPOSIS IN NEWBORN: CLINICAL CASE

EXCHANGE OF EXPERIENCE

- 304 Irina V. Visotskaya, Victor P. Letyagin, Igor K. Vorotnikov, Elena A. Kim, Vladislav Yu. Kirsanov, Svetlana B. Polikarpova

FOCAL PATHOLOGY OF MAMMARY GLANDS IN TEENAGE GIRLS

- 309 Aelita A. Kamalova

DIET THERAPY IN CHILDREN WITH HYPERCHOLESTEREMIA

- 316 Leyla S. Namazova-Baranova, Kamilla Y. Efendieva, Julia G. Levina, Elena A. Vishneva, Anna A. Alekseeva, Vera G. Kalugina, Konstantin S. Volkov, Polina S. Arimova, Alina R. Pankova, Anastasiya D. Lamasova

INNOVATIVE MANAGEMENT METHODS FOR PATIENTS ALLERGIC TO CATS

JUBILEE

- 325 KUZNETSOVA ALEVTINA VASILEVNA



Возвращая ДЕТСТВО

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

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

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

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА АКТЕМРА®

АКТЕМРА® (Тоцилизумаб). Регистрационный номер: ЛП-003186. **Лекарственная форма:** Раствор для подкожного введения. **Фармакологическое действие:** тоцилизумаб – рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело к человеческому рецептору интерлейкина-6. **Показания:** Ревматоидный артрит со средней или высокой степенью активности у взрослых как в виде монотерапии, так и в комбинации с метотрексатом и/или с другими базисными противовоспалительными препаратами, в том числе для торможения рентгенологически доказанной деструкции суставов. Гигантоклеточный артрит у взрослых пациентов. Активный полиартрикулярный ювенильный идиопатический артрит у пациентов в возрасте 2 лет и старше как в виде монотерапии, так и в комбинации с метотрексатом. Активный системный ювенильный идиопатический артрит у пациентов в возрасте 1 года и старше как в виде монотерапии, так и в комбинации с метотрексатом. **Противопоказания:** Гиперчувствительность к тоцилизумабу, любому компоненту препарата в анамнезе. Активные инфекционные заболевания (в том числе туберкулез). Комбинация с ингибиторами фактора некроза опухоли (ФНО)-альфа или применение в течение 1 месяца после лечения анти-ФНО антителами. Детский возраст до 18 лет для пациентов с ревматоидным артритом и гигантоклеточным артериитом. Детский возраст до 2 лет для пациентов с полиартрикулярным ювенильным идиопатическим артритом. Детский возраст до 1 года для пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом. **Способ применения и дозы:** Ревматоидный артрит: подкожное введение 162 мг 1 раз в неделю. Гигантоклеточный артрит: подкожное введение 162 мг 1 раз в 3 недели для пациентов с массой тела <30 кг и 162 мг 1 раз в 2 недели для пациентов с массой тела ≥30 кг. Системный ювенильный идиопатический артрит: подкожное введение 162 мг 1 раз в 2 недели для пациентов с массой тела <30 кг и 162 мг 1 раз в неделю для пациентов с массой тела ≥30 кг. **Побочное действие:** очень часто (≥1/10) – инфекции верхних дыхательных путей, гиперхолестеринемия, реакции в месте введения; часто (≥1/100 и <1/10) – флегмона, пневмония, инфекции, вызванные Herpes simplex 1 типа и Herpes zoster, боли в животе, язвы ротовой полости, гастрит, сыпь, зуд, крапивница, головная боль, головокружение, повышение активности «печеночных» трансаминаз, увеличение массы тела, повышение общего билирубина, лейкопения, нейтропения, периферические отеки, реакции гиперчувствительности, кашель, одышка, конъюнктивит; нечасто (≥1/1000 и <1/100) – диарея, стоматит, язвы желудка, перфорация желудочно-кишечного тракта, гипертриглицеридемия, анафилактические реакции, нефролитиаз, гипотиреоз. **Условия хранения:** хранить при температуре 2-8°C в защищенном от света и недоступном для детей месте, не замораживать. **Подробная информация** изложена в инструкции по медицинскому применению препарата Актемра®.

АКТЕМРА® (Тоцилизумаб). Регистрационный номер: ЛСР-003012/09. **Лекарственная форма:** концентрат для приготовления раствора для инфузий, 20 мг/мл. **Фармакологическое действие:** тоцилизумаб – рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело к человеческому рецептору интерлейкина-6. **Показания:** Ревматоидный артрит со средней или высокой степенью активности у взрослых как в виде монотерапии, так и в комбинации с метотрексатом и/или с другими базисными противовоспалительными препаратами, в том числе для торможения рентгенологически доказанной деструкции суставов. Активный полиартрикулярный ювенильный идиопатический артрит у пациентов в возрасте 2 лет и старше как в виде монотерапии, так и в комбинации с метотрексатом. Активный системный ювенильный идиопатический артрит у пациентов в возрасте 2 лет и старше как в виде монотерапии, так и в комбинации с метотрексатом. **Противопоказания:** Гиперчувствительность к тоцилизумабу, любому компоненту препарата в анамнезе; Активные инфекционные заболевания (в т.ч. туберкулез). Детский возраст до 2 лет для пациентов с полиартрикулярным ювенильным идиопатическим артритом и системным ювенильным идиопатическим артритом. Детский возраст до 18 лет для пациентов с ревматоидным артритом. Комбинация с ингибиторами ФНО-альфа или применение в течение 1 месяца после лечения анти-ФНО антителами. **Способ применения и дозы:** Ревматоидный артрит: внутривенно капельно в дозе 8 мг/кг 1 раз в четыре недели. Не рекомендуется увеличение дозы свыше 800 мг на одну инфузию пациентам с массой тела выше 100 кг. Полиартрикулярный ювенильный идиопатический артрит: внутривенно капельно 1 раз в четыре недели в дозе 10 мг/кг пациентам с массой тела <30 кг и 8 мг/кг пациентам с массой тела ≥30 кг. Системный ювенильный идиопатический артрит: внутривенно капельно 1 раз в две недели в дозе 12 мг/кг пациентам с массой тела <30 кг и 8 мг/кг пациентам с массой тела ≥30 кг. **Побочное действие:** очень часто (≥1/10) – инфекции верхних дыхательных путей, гастрит, сыпь, зуд, крапивница, головная боль, головокружение, повышение активности «печеночных» трансаминаз, увеличение массы тела, повышение АД, лейкопения, нейтропения, гиперхолестеринемия, периферические отеки, реакции гиперчувствительности, кашель, одышка, конъюнктивит; нечасто (≥1/1000 и <1/100) – диарея, стоматит, язвы желудка, перфорация желудочно-кишечного тракта, повышение общего билирубина, гипертриглицеридемия, нефролитиаз, гипотиреоз, анафилактические реакции. **Условия хранения:** хранить при температуре 2-8°C в защищенном от света и недоступном для детей месте, не замораживать. **Подробная информация** изложена в инструкции по медицинскому применению препарата Актемра®.

 **АКТЕМРА®**
тоцилизумаб

АО «Рош-Москва»
Официальный дистрибьютор
«Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд.» (Швейцария)
107045, Россия, г. Москва
Трубная площадь, дом 2
Помещение I, этаж 1, комната 42
МФК «Галерея Неглинная»
Тел.: +7 (495) 229-29-99
www.roche.ru



RU/ACTE/1812/0055

NAN® Гипоаллергенный 1 — научно доказанная профилактика аллергии у детей на искусственном вскармливании

Снижение риска развития:

- ✔ Атопического дерматита
на 1-м году жизни на **52%¹**
к 15-му году жизни — на **42%²**
- ✔ Аллергического ринита
к 15-году жизни — на **33%²**



NAN® Гипоаллергенный 2 — смесь выбора для второго этапа ступенчатой диетотерапии АБКМ

- ✔ OPTIPRO® HA способствует
формированию пищевой
толерантности
- ✔ Bifidobacterium lactis BB12
помогают улучшению состава
кишечной микробиоты



1. А. вон Берг и др. Профилактический эффект смеси с частично гидролизованным белком сохраняется до 6 лет: отдаленные результаты исследования GINI. 2. А. вон Берг и др. Аллергические проявления через 15 лет после раннего вмешательства с использованием гидролизovaných формул — исследование GINI, 2016.

ВАЖНОЕ ЗАМЕЧАНИЕ. Оптимальное питание для матерей и их детей в течение первых 1000 дней является основополагающим для здоровья на всю жизнь. Мы считаем, что лучший способ кормить ребенка — это кормить грудью. Грудное молоко обеспечивает идеально сбалансированное питание и защиту от болезней для младенцев. Здоровый рацион матери во время беременности и после родов помогает создавать депо питательных веществ, необходимых для здоровой беременности, а также для подготовки и поддержания лактации. Вернуться к грудному вскармливанию после его отмены трудно, такой отказ имеет социальные и финансовые последствия. Необоснованное введение частичного кормления из бутылочки или других продуктов и напитков отрицательно влияет на кормление грудью. Если мать принимает решение об отказе от грудного вскармливания, важно привести ей изложенные выше доводы и проинструктировать, как правильно готовить смесь, делая особый акцент на том, что некипяченая вода, нестерилизованные бутылки или неправильное разведение смеси могут привести к заболеванию ребенка.

© Владелец товарных знаков: Société des Produits Nestlé S. A. (Швейцария). Товар зарегистрирован.

ИДЕАЛЬНОЙ ПИЩЕЙ ДЛЯ ГРУДНОГО РЕБЕНКА ЯВЛЯЕТСЯ МОЛОКО МАТЕРИ
ИНФОРМАЦИЯ ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ

АЛЛЕРГИЧЕСКАЯ АСТМА

ЭОЗИНОФИЛЬНАЯ АСТМА

ГОРМОНОЗАВИСИМАЯ АСТМА

СМЕШАННАЯ АСТМА

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

T2-АСТМА³
Дупиксент®
(дупилумаб)

ПУТЬ К ДОЛГОСРОЧНОМУ КОНТРОЛЮ АСТМЫ⁴

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

СНИЖЕНИЕ ЧАСТОТЫ
ТЯЖЕЛЫХ ОБОСТРЕНИЙ

до **81%**

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

ПОЛНАЯ ОТМЕНА
ПГКС

у **48%**

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

УЛУЧШЕНИЕ ОФВ₁

до **480** мл

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

ЭОЗ — эозинофилы; кл/мкл — клеток в микролитре; к2н — каждые 2 недели; ПГКС — пероральные глюкокортикостероиды; ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за первую секунду

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

Список литературы:

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Дупиксент® (дупилумаб), Регистрационный номер ЛП-005440 от 04.04.2019 г. 2. Wenzel S, et al. Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting 2 agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. Lancet. 2016; 388: 31–44. 3. Diagnosis and Management of Difficult-to-treat and Severe Asthma in adolescent and adult patients, GINA Pocket Guide for Health Care Professionals v2.0, Global Initiative for Asthma, April 2019, 38 p. 4. Castro M, et al. Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma. N Engl J Med. 2018; 378: 2486–2496. 5. Rabe KF, et al. Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma. N Engl J Med. 2018; 378: 2475–2485.

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

Для работников здравоохранения.

Представительство АО «Санofi-авентис груп» (Франция)

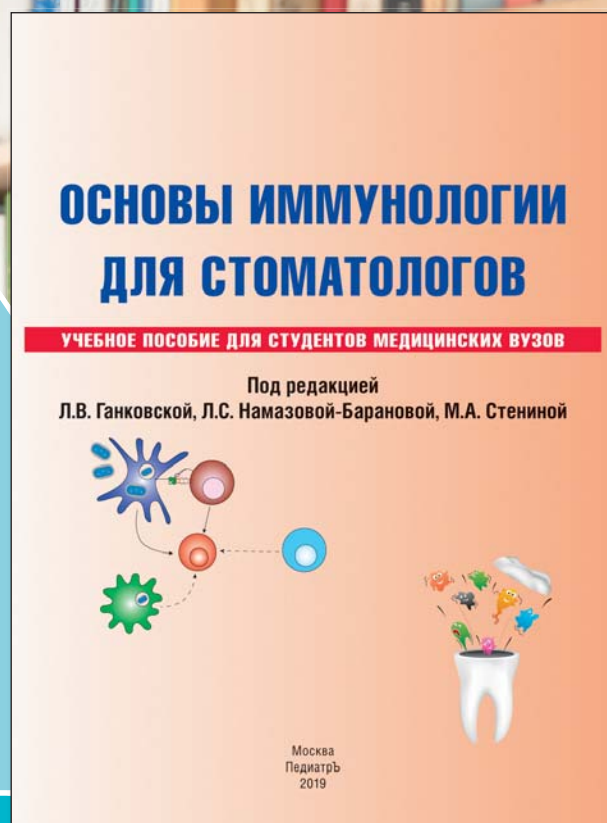
125009, г. Москва, ул. Тверская, д. 22. Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11, www.sanofi.ru
MAT-RU-2001023-2.0-09/2020

SANOFI GENZYME

Дупиксент®
(дупилумаб)

УВАЖАЕМЫЕ ЧИТАТЕЛИ!

Издательство «ПедиатрЪ» выпустило третью книгу серии «Основы иммунологии» — учебно-методическое пособие для студентов-стоматологов «**Основы иммунологии для стоматологов**» под редакцией Л.В. Ганковской, Л.С. Намазовой-Барановой, М.А. Стениной.



В первом разделе

освещаются основы общей иммунологии: структура иммунной системы и общие закономерности ее функционирования. Дана характеристика основных механизмов врожденного и адаптивного иммунитета. Отдельные главы посвящены характеристике клеток иммунной системы, процессам дифференцировки Т- и В-лимфоцитов, структуре и функциям антител, системе цитокинов. Рассматриваются строение и функции главного комплекса гистосовместимости человека.

Во втором разделе

изучаются особенности ответа иммунной системы на микробиоту ротовой полости. Проведен анализ иммунопатогенеза хронических воспалительных процессов в пародонте, а также осложнений вне ротовой полости, вызываемых обитающими в ней бактериями.

По вопросам приобретения можно обращаться в издательство «ПедиатрЪ»

Е-mail: sales@spr-journal.ru, **Тел.:** +7 (916) 650-01-27.
Вильма Саакян

Третий раздел

ознакомит читателей с проявлениями нарушений иммунной системы при первичных и вторичных иммунодефицитах, аллергических и аутоиммунных болезнях. В пособии приведен перечень вопросов для самоконтроля.

Предложенная структура пособия поможет студентам выделить принципиальные аспекты изучаемых процессов, организовать и конкретизировать изучение дисциплины.

Ранее выпущенные книги серии



ИММУНОПРОФИЛАКТИКА МЕНИНГОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ.

Методические рекомендации

Авторы: А.А.Баранов, Л.С. Намазова-Баранова,
В.К. Таточенко и др.

2-е издание, переработанное и дополненное.

Методические рекомендации освещают вопросы иммунопрофилактики менингококковой инфекции у детей. Менингококковая инфекция, обусловленная *Neisseria meningitidis*, остается одной из важнейших причин инвалидности и смертности пациентов всех возрастов от вакциноуправляемых болезней. В настоящем издании представлена ключевая информация о возбудителе, способах его распространения, основных клинических проявлениях заболеваний, вызванных *N. meningitidis*, полностью раскрыты особенности и схемы наиболее эффективного метода профилактики менингококковой инфекции — иммунизации. В рекомендациях подробно представлена характеристика вакцин, зарегистрированных на территории Российской Федерации, рассмотрены общие принципы вакцинации детей, включая пациентов с хронической патологией. Подробно разъяснен алгоритм действий при проведении активной иммунопрофилактики менингококковой инфекции как среди здоровых, так и пациентов с сопутствующими нозологиями. Методические рекомендации предназначены практикующим педиатрам, аллергологам-иммунологам, инфекционистам, врачам общей практики, а также студентам медицинских вузов.



ГИПОАЛЛЕРГЕННО
клинически
доказано



*Первый выбор для первого знакомства с соответствующей категорией продукции «ФрутоНяня». Гипоаллергенность клинически доказана в НЦЗД в 2011, 2013, 2016, 2018 гг., исследование прошли 20 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, обогащенная витаминами и минеральными веществами, каша рисовая безмолочная обогащенная витаминами и минеральными веществами и пребиотиками, каша гречневая безмолочная, обогащенная витаминами и минеральными веществами, каша гречневая безмолочная обогащенная витаминами и минеральными веществами и пребиотиками, сок из яблок прямого отжима, сок из яблок и груш прямого отжима, сок из яблок и слив прямого отжима, сок из яблок и черной смородины прямого отжима, пюре из кабачков. Идеальным питанием для ребенка раннего возраста является грудное молоко. Перед введением прикорма необходимо проконсультироваться с педиатром. Сведения о возрастных ограничениях применения продукции «ФрутоНяня» смотрите на индивидуальной упаковке. На правах рекламы.



ОТСКАНИРУЙ



ПРАВДУ И ТОЛЬКО ПРАВДУ

www.diaskintest.ru



Высокая точность диагностики
туберкулезной инфекции¹

Входит в обязательные стандарты
диагностики туберкулеза у детей с 8 лет²

Препарат не вызывает ложноположительных
реакций, связанных с БЦЖ вакцинацией³



АО «ГЕНЕРИУМ»,
123112, г. Москва, ул. Тестовская, д. 10;
тел./факс: +7 (495) 988-47-94

www.diaskintest.ru

Регистрационное удостоверение №ЛСР-006435/08

1. Слогоцкая Л.В., Сенчихина О.Ю., Никитина Г.В., Богородская Е.М. Эффективность кожного теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным при выявлении туберкулеза у детей и подростков Москвы в 2013 г. // Педиатрическая фармакология, 2015. — N 1. — С.99-103.
2. Приказ Минздрава России №124н от 21 марта 2017 «Об утверждении порядка и сроков проведения профилактических осмотров населения на туберкулез» (зарегистрирован в Минюсте 31 мая 2017 года).
3. Слогоцкая Л.В., Литвинов В.И., Кочетков Я.А., Сенчихина О.Ю. Возможности нового кожного теста «Диаскинтест» в диагностике туберкулезной инфекции у детей // Вопросы диагностики в педиатрии. — 2011 — № 2 — С. 20-24.



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

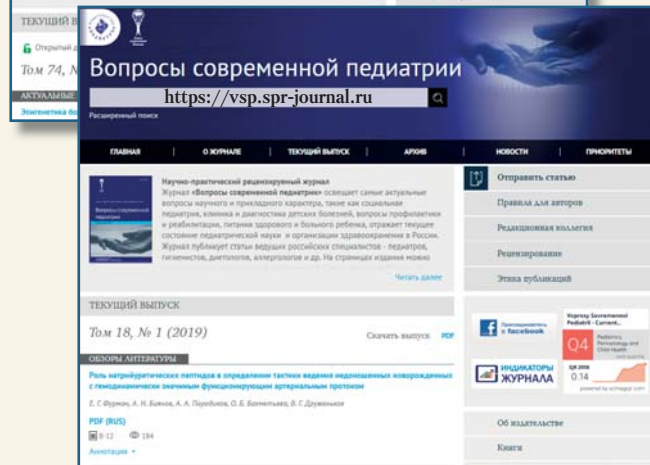
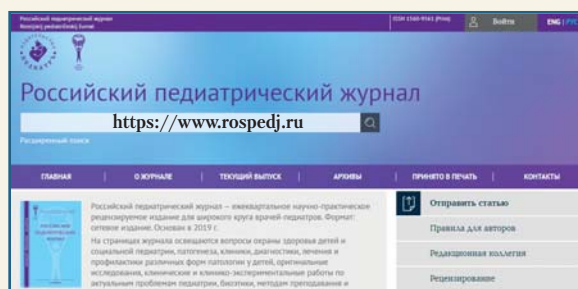
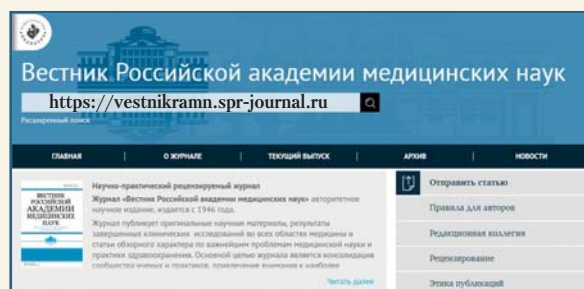
Электронная библиотека журналов издательства Союза педиатров России «ПедиатрЪ»

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

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

Преимущества для авторов журналов:

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



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



sales@spr-journal.ru



www.spr-journal.ru

А.А. Баранов^{1, 2}, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 3, 4}, И.А. Беляева^{1, 3, 5}, Т.В. Турти^{1, 3}, Е.А. Вишнёва^{1, 3}, А.И. Молодченков^{6, 7}

¹ НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, Москва, Российская Федерация

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

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

⁴ Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Российская Федерация

⁵ Морозовская детская городская клиническая больница, Москва, Российская Федерация

⁶ ФИЦ «Информатика и управление», Москва, Российская Федерация

⁷ ООО «Технологии системного анализа», Москва, Российская Федерация

Новая парадигма абилитации недоношенных детей с перинатальной патологией — персонализация терапевтических этапов: когортное исследование

Контактная информация:

Беляева Ирина Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор РАН, профессор кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, руководитель неонатальной службы Морозовской ДГКБ, заведующая отделом пренатальной, антенатальной и неонатальной медицины НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН

Адрес: 119049, Москва, 4-й Добрынинский пер., д. 1/9. e-mail: irinaneo@mail.ru

Статья поступила: 16.06.2020, принята к печати: 20.08.2020

Обоснование. Абилитация недоношенных младенцев приобретает приоритетную значимость в связи с повышенной частотой развития отсроченных нарушений здоровья у этих детей. В статье рассмотрены вопросы индивидуализации восстановительного лечения недоношенных детей на основе прогнозирования исходов перинатальной патологии у них, определения индивидуальных границ «окон абилитации» и разработки персонализированных программ абилитации. **Цель исследования** — определить персонализированные временные чувствительные этапы онтогенеза — «окна абилитации» — для недоношенных детей с различной перинатальной патологией, а также наиболее эффективные для каждого этапа методики восстановительного лечения в зависимости от степени зрелости ребенка и характера нейросоматического дефицита. **Методы.** Проведено двухэтапное когортное исследование недоношенных детей с гестационным возрастом 25⁰⁻⁶–30⁰⁻⁶ нед. 1-й этап — ретроспективный анализ «окон абилитации» у 115 недоношенных, разработка прогностических сценариев. 2-й этап — проспективное когортное наблюдение 109 недоношенных младенцев; использование в этой когорте абилитационных методов в соответствии с прогнозируемыми событиями и оценка эффективности абилитации. Медицинские вмешательства: семейно-ориентированное педагогическое сопровождение, кинезиотерапия, физиотерапия, нейропротекторы, музыкотерапия. **Результаты.** На 1-м этапе разработаны информационные матрицы по наполнению онтогенетических периодов абилитации; определены возрастные границы «окон абилитации». Установлен чувствительный интервал для использования стимулирующих воздействий у крайне незрелых недоношенных (постконцептуальный возраст 34–37 нед). Определена ведущая роль протективных средств абилитации. Проведен анализ исходов перинатальной патологии в группе детей ретроспективного анализа. На 2-м этапе исследования на основании вероятностных прогнозов проводилась направленная абилитация недоношенных от рождения до 18 мес. Подтверждена приоритетность немедикаментозных методов абилитации для незрелых детей. Обоснована необходимость пошаговой динамической коррекции программ абилитации. **Заключение.** Определена прогностическая значимость событий перинатального периода и индивидуального постконцептуального возраста в формировании «окон абилитации» для недоношенных детей. Установлен приоритет немедикаментозной абилитации для этих пациентов, включая семейно-ориентированную педагогику.

Ключевые слова: недоношенные дети, перинатальная патология, прогностический сценарий, постконцептуальный возраст, абилитация

Для цитирования: Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Беляева И.А., Турти Т.В., Вишнёва Е.А., Молодченков А.И. Новая парадигма абилитации недоношенных детей с перинатальной патологией — персонализация терапевтических этапов: когортное исследование. *Вопросы современной педиатрии*. 2020; 19 (4): 256–267. doi: 10.15690/vsp.v19i4.2111

ОБОСНОВАНИЕ

В современных перинатальных центрах подавляющее большинство крайне незрелых недоношенных младенцев (гестационный возраст менее 28 нед), в т.ч.

имеющих сочетанную перинатальную патологию (чаще всего тяжелые дыхательные и церебральные нарушения), выживают. Так, даже у младенцев, родившихся на 24-й нед гестации, выживаемость (по достижении

«возраста доношенности») может достигать 70% [1, 2]. Как известно, у выживших недоношенных младенцев сохраняется высокий риск развития отсроченных нарушений здоровья, прежде всего, разнообразных неврологических расстройств [3–5]. В частности, частота развития детского церебрального паралича у двухлетних детей, родившихся с экстремально низкой массой тела, достигает 13–17%; частота формирования поведенческих и когнитивных нарушений к достижению пятилетнего возраста — почти 70% [6]. Таким образом, выписанные недоношенные дети нуждаются в современном восстановительном лечении (ре- или абилитации), для повышения эффективности которого необходима комплексная диагностико-прогностическая оценка реабилитационного потенциала каждого пациента, что у недоношенных детей существенно затруднено [7, 8]. Именно поэтому этапная абилитация недоношенных младенцев становится приоритетной задачей педиатров и смежных специалистов — неврологов, врачей лечебной физической культуры, физиотерапевтов, а также коррекционных педагогов и психологов [9].

Нуждаются в уточнении критерии прогнозирования отсроченной неврологической патологии [7, 10]. В педиатрии и детской неврологии за последние десятилетия разработано значительное число средств и методов восстановительного лечения, как медикаментозных, так и немедикаментозных [10–12]. Эффективность восстановительного лечения достигается при комплексных (мультисистемных) абилитационных воздействиях, однако

в отношении недоношенных младенцев многие методики не могут быть использованы вследствие их травматичности для незрелого организма [13]. В целом эффективность применяемых методов у недоношенных детей не всегда достаточна [14, 15], не оценены отдаленные перспективы абилитации этих пациентов [5, 16]. Оценка реабилитационного потенциала недоношенных младенцев сопряжена с большими затруднениями, поскольку она требует учета многих составляющих, из которых масса при рождении не всегда является решающим фактором: более значимыми оказываются гестационный возраст и степень тяжести перинатальной патологии [13, 14]. Количественные и качественные показатели потенциала реабилитации для недоношенных не разработаны; а также не определены и целевые направления абилитации для каждого конкретного пациента. Ни в отечественных, ни в зарубежных публикациях не отражены вопросы определения индивидуальных временных периодов сенситивности и, напротив, рефрактерности к активным реабилитационным пособиям у незрелых младенцев. Не установлены индивидуальные показания и временные этапы (наиболее сенситивные периоды онтогенеза — «окна абилитации») использования средств нейропротекции и методов восстановительного лечения у недоношенных детей, что и послужило обоснованием для выполнения настоящего исследования.

Целью исследования было определение персонализированных временных сенситивных этапов онтогенеза — «окон абилитации» — для недоношенных детей

Alexander A. Baranov^{1, 2}, Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 3, 4}, Irina A. Belyaeva^{1, 3, 5}, Tatiana V. Turti^{1, 3}, Elena A. Vishneva^{1, 3}, Alexey I. Molodchenkov^{6, 7}

¹ Research Institute of Pediatrics and Children's Health in «Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences», Moscow, Russian Federation

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

³ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

⁴ Belgorod State National Research University, Belgorod, Russian Federation

⁵ Morozov Children's City Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

⁶ Federal Research Center «Computer Science and Control», Moscow, Russian Federation

⁷ SIA «Technologies for systems analysis», Moscow, Russian Federation

New Paradigm in Abilitation of Premature Children with Perinatal Pathology — Therapeutic Stages Personalization: Cohort Study

Background. The abilitation of premature infants acquires importance due to the increased prevalence of delayed health disorders in these children. The article considers the issues of individualization of rehabilitation treatment for premature infants according to prediction of perinatal pathology outcomes, determining the individual levels of «abilitation windows» and developing personalized abilitation programs. **Objective.** The aim of the study was to determine individual timely sensitive ontogenesis stages («abilitation windows») for premature children with various perinatal pathology, as well as the most effective methods of rehabilitation treatment according to the maturity of the child and the type of neurosomatic deficiency. **Methods.** Two-stage cohort study of premature children with gestational age of 25^{0–6}–30^{0–6} weeks was conducted. Stage 1 — retrospective analysis of «abilitation windows» in 115 premature children, development of prognostic scenarios. Stage 2 — prospective cohort study of 109 premature children, using abilitation methods in this cohort according to predicted events and estimation of abilitation efficacy. Medical interventions: family-oriented educational counseling, kinesiotherapy, physiotherapy, neuroprotectors, music therapy. **Results.** Information matrixes on filling ontogenetic abilitation periods have been developed, as well as age limits for «abilitation windows» have been defined on the 1st stage. Sensitive interval has been established for the use of stimulating effects in extremely immature children (postconceptional age of 34–37 weeks). The leading role of abilitation protective measures has been identified. Perinatal pathology outcomes have been analyzed in children from retrospective analysis group. Direct abilitation of premature children (from birth to 18 months) was carried out on the 2nd stage of the study according to probability forecasts. The priority of non-drug abilitation methods usage in immature children was confirmed. The need in step-by-step dynamic correction of abilitation programs was established. **Conclusion.** Prognostic significance of perinatal period events and individual postconceptional age in «abilitation windows» development for premature children was determined. The priority of non-drug abilitation for such patients (including family-oriented pedagogics) is established.

Key words: premature children, perinatal pathology, prognostic scenario, postconceptional age, abilitation

For citation: Baranov Alexander A., Namazova-Baranova Leyla S., Belyaeva Irina A., Turti Tatiana V., Vishneva Elena A., Molodchenkov Alexey I. New Paradigm in Abilitation of Premature Children with Perinatal Pathology — Therapeutic Stages Personalization: Cohort Study. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2020; 19 (4): 256–267. doi: 10.15690/vsp.v19i4.2111

с различной перинатальной патологией, а также наиболее эффективных для каждого этапа методик восстановительного лечения в зависимости от степени зрелости ребенка и характера нейросоматического дефицита.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено двухэтапное нерандомизированное исследование двух когорт недоношенных младенцев. На 1-м этапе осуществлен ретроспективный анализ связей пери- и неонатальных событий и исходов перинатальной патологии. На 2-м этапе проведено проспективное наблюдение за развитием когорты недоношенных от рождения до достижения возраста 18 мес, получавших персонализированное (с учетом результатов, полученных на 1-м этапе) восстановительное лечение.

Схема исследования представлена на рис. 1.

Критерии соответствия

Общие критерии включения:

- гестационный возраст 25^{0-6} – 30^{0-6} нед;
- масса тела при рождении ≤ 1500 г;
- одноплодная беременность;
- родители — жители Москвы и Московской обл.;
- принадлежность пациентов к славянской этнической группе.

Для всех пациентов родителями оформлялось информированное согласие на включение в исследование; в группе проспективного наблюдения подписывали

информированное добровольное согласие на каждое из реабилитационных воздействий.

Критерии не включения:

- серьезные врожденные пороки развития (врожденные пороки сердца и желудочно-кишечного тракта);
- выявление наследственных (генетических) заболеваний;
- зачатие путем вспомогательных репродуктивных технологий.

Критерии исключения:

- 1) отказ родителей на очередном этапе от последующего наблюдения;
- 2) переезд семьи в другие регионы России или за границу.

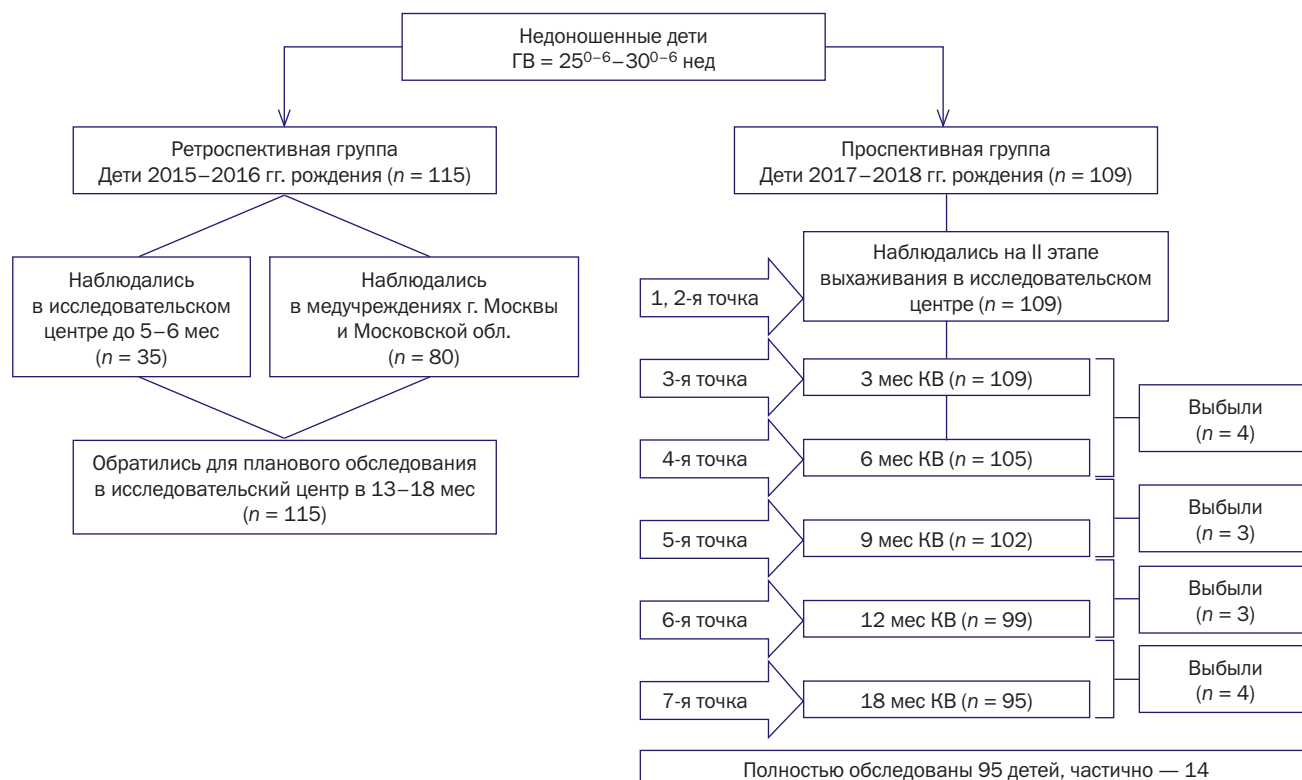
Условия проведения

Дети группы ретроспективного контроля родились в 2015–2016 гг. в различных перинатальных центрах Москвы и Московской обл. и обратились в Клинико-диагностический центр федеральной медицинской организации для планового осмотра.

Все дети группы проспективного наблюдения родились в 2017–2018 гг., выхаживались в стационаре второго этапа указанной федеральной медицинской организации и после выписки — до достижения конечной точки наблюдения (18 мес постменструального возраста) — в декретированные сроки госпитализировались в стационар для осуществления реабилитации.

Рис. 1. Схема проведения исследования

Fig. 1. Research design



Примечание. ГВ — гестационный возраст, КВ — скорректированный возраст.

Note. ГВ — gestational age, КВ — corrected age.

Продолжительность исследования

1-й этап — январь 2017 – декабрь 2017 г.

2-й этап — декабрь 2017 – июнь 2019 г.

Промежуточные контрольные точки — сроки катамнестического (проспективного) наблюдения детей второй когорты (постменструальный возраст):

- 1-я точка — рождение (25^{0-6} – 30^{0-6} нед, гестационный возраст равен постменструальному возрасту, ПМВ);
- 2-я точка — «возраст доношенности» (38–42 нед ПМВ);
- 3-я точка — 3 мес скорректированного возраста (52 нед ПМВ);
- 4-я точка — 6 мес скорректированного возраста (64 нед ПМВ);
- 5-я точка — 9 мес скорректированного возраста (76 нед ПМВ);
- 6-я точка — 12 мес скорректированного возраста (88 нед ПМВ);
- 7-я точка — 18 мес скорректированного возраста (112 нед ПМВ).

На 1-м этапе работы проводилась выкопировка данных из медицинских документов, их анализ и статистическая обработка.

На 2-м этапе работы, помимо выкопировки данных (получение анамнестических сведений), фиксировалась реальная клиническая практика назначения диагностических и лечебных процедур по показаниям и в соответствии с индивидуальной программой реабилитации, с последующим наблюдением детей в декретированные сроки и анализом полученных данных в сравнении с ретроспективной группой.

Диагностические процедуры:

- осмотр и физикальное обследование;
- общеклинические лабораторные исследования;
- инструментальные исследования (нейросонограмма с ультразвуковой доплерометрией, электроэнцефалограмма, магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга).

Ургентная терапия проводилась по показаниям, в т. ч. в связи с коморбидной инфекционной патологией.

Восстановительное лечение (абилитация):

- нейропротекторы и противосудорожные средства — по индивидуальным показаниям;
- контакт кожа-к-коже (метод «кенгуру»);
- кинезиотерапия (лечебная физкультура, массаж, тактильно-кинестетическая стимуляция);
- гидротерапия;
- физиотерапия — по индивидуальным показаниям, в т. ч. сухая иммерсия;
- музыкотерапия;
- работа с семьей (психолог, кондуктивный педагог) — семейно-ориентированное психолого-педагогическое сопровождение.

Исходы исследования

Основной исход исследования

В качестве основных исходов сочетанной перинатальной патологии у детей в обеих когортах фиксировались частоты:

- а) грубых органических поражений центральной нервной системы (ЦНС), таких как детский церебральный паралич, судорожный синдром, выраженная задержка психомоторного (когнитивного) развития;

- б) негрубых резидуальных (функциональных) нарушений — темповой задержки психомоторного развития, поведенческих и вегето-висцеральных нарушений (в т. ч. дискинезии желудочно-кишечного тракта).

Дополнительные исходы исследования

- а) удельный вес детей (в каждой из когорт) с оформленной инвалидностью;
- б) удельный вес практически здоровых детей.

Анализ в подгруппах

Осуществлялся по критериям:

- а) гестационный возраст;
- б) степень тяжести перинатального поражения ЦНС (общепринятое разделение на 3 степени тяжести — наличие/отсутствие внутрижелудочковых кровоизлияний III–IV степени, наличие/отсутствие перивентрикулярной лейкомаляции (ПВЛ));
- в) наличие/отсутствие коморбидной патологии в периоде новорожденности;
- г) длительность респираторной поддержки в периоде новорожденности;
- д) особенности «социального статуса» семьи — отнесение семьи в одну из двух групп по уровню социально-экономического благополучия:

- I группа — удовлетворительный социально-экономический статус — полная семья, высшее или средне-специальное образование родителей, отсутствие вредных привычек у матери (возможно курение отца), родители считают достаточным материальное обеспечение;
- II группа — неудовлетворительный социально-экономический статус — присваивался при наличии хотя бы одного из признаков: неполная семья, среднее или незаконченное среднее образование родителей, наличие вредной привычки у матери (курение, употребление алкоголя), родители считают недостаточным материальное обеспечение.

В связи с ограниченным контингентом больных и небольшой длительностью наблюдения гендерные различия не фиксировали.

С целью определения временных (темпоральных) характеристик «окон реабилитации», или периодов сенситивности, учитывали сроки проведения курсовой реабилитации в неделях ПКВ.

Методы регистрации исходов

Исходы регистрировали на основании развернутого клинического диагноза, включающего: формулировку основного и сопутствующего диагнозов в соответствии с МКБ-10; осложнений основного и сопутствующего диагнозов; регистрацию уровня физического и нервно-психического развития ребенка; группу здоровья по общепринятой классификации [17]. Оценку физического развития (антропометрию) проводили по центильной шкале Antrho (WHO, 2009), оценку уровня нервно-психического развития — с помощью отечественной стандартизированной шкалы «Гном» [18]:

- а) в группе ретроспективного анализа — в момент включения пациента в исследование;
- б) в группе проспективного наблюдения — в момент заключительного осмотра в возрасте 18 мес скорректированного возраста (112 нед ПМВ).

Определяли частоту каждого из исходов в сравнительных когортах, значимость различий, связь с событиями перинатального и неонатального периода.

Этическая экспертиза

Осуществлена в соответствии с процедурой комплексной экспертной оценки полного конкурсного цикла Российского фундаментального фонда исследований, предусмотренной для исследования по данному направлению.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки

Размер выборки предварительно не рассчитывали. Он зависел от числа недоношенных детей соответствующего гестационного возраста, поступивших из родильных домов на II этап выхаживания в отделение патологии новорожденных федеральной медицинской организации в декретированные сроки, а также числа детей, удовлетворяющих критериям включения в исследование, обратившихся в консультативно-диагностический центр данного учреждения для этапного клиничко-лабораторно-инструментального обследования.

Методы статистического анализа данных

Помимо общепринятой оценки значимости различий в сравниваемых когортах пациентов, проведен многофакторный статистический анализ. Для определения значимых факторов и зависимостей между ними использовали несколько подходов.

Для выявления самих факторов применяли методы машинного обучения с учителем (методы классификации). Для их приложения были выгружены истории болезней согласно условиям, описанным в разделе «Критерии отбора пациентов в группу проспективного наблюдения». Эти истории болезней преобразовали в табличный вид. В таблице присутствовали значения показателей пациентов для дальнейшего анализа. Оценку проводили более чем по 20 показателям. Значения показателей были числовые и категориальные. Пациенты были разбиты на 2 класса — наличие и отсутствие инвалидности, — а также по результатам обследований и проведенного лечения. Далее использовали следующие методы классификации: «случайный лес», метод опорных векторов и логистическую регрессию.

Процесс выделения значимых факторов включал следующие шаги:

- предобработка данных;
- запуск алгоритмов классификации;
- поиск наиболее значимых признаков, по которым проводится классификация;
- экспертный анализ полученных признаков.

Предобработка данных включает в себя ряд действий с признаками различного типа. В нашем случае все признаки двух типов: числовые и категориальные. Категориальные были векторизованы следующим образом. Каждый признак был разделен на несколько новых признаков в зависимости от значений, которые он принимает. Далее для каждого пациента присваивались значения 0, если категориальному признаку не установлено значение, которому соответствует новый признак, и 1, если иначе. Для числовых признаков были автоматически заполнены пустые значения путем анализа близости состояний пациентов по другим признакам.

После предобработки данных были запущены алгоритмы классификации. Подбор оптимальных настроечных коэффициентов для каждого алгоритма проводили путем перебора по сетке и максимизации параметра F_1 -мера с применением метода кросс-валидации. В результате было построено 3 модели классификации. При этом среднее значение F_1 -меры для них равно 0,8. Модель самого высокого качества получилась при построении с помощью алгоритма «случайный лес» (значение F_1 -меры равно 0,87). Далее для каждой построенной модели классификации были выявлены признаки, которые вносят наибольший вклад в отнесение пациентов к одному из классов. Среди этих признаков оказались как те, которые характеризуют состояние пациента (например, ПВЛ МРТ, ортопедическая патология и др.), так и указывающие на проведение реабилитации (например, получал кинезиотерапию, семейно-ориентированную педагогическую коррекцию, число курсов реабилитации на III этапе (1 год жизни) и др.). Все это свидетельствует о том, что проведение курсов реабилитации влияет на тот факт, будет в итоге поставлена ребенку инвалидность или нет.

Для поиска зависимостей между самими отобранными признаками в представленном нами исследовании использован многофакторный статистический анализ с созданием корреляционной матрицы и кластеризацией признаков на группы, наиболее коррелирующие между собой.

Для извлечения информации из историй болезни был использован метод на основе регулярных выражений и правил (математико-лингвистический анализ конкретных слов, словосочетаний и фрагментов предложений), что позволяет объективизировать и формализовать оценку клиничко-лабораторно-инструментальных данных.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

а) В когорту пациентов, данные о которых были подвергнуты ретроспективному анализу, включено 115 детей, родители которых обратились в консультативно-диагностический центр федеральной медицинской организации для проведения комплексного этапного обследования пациентов (первое обращение в возрасте 13–18 мес). Все дети родились преждевременно и имели необходимые критерии соответствия для включения в исследование; 35 (30,4%) пациентов ранее находились на выхаживании в отделении патологии новорожденных детей указанной федеральной медицинской организации, из них 13 наблюдались в консультативно-диагностическом центре данного учреждения до 5–6-месячного возраста. Прочих пациентов в периоде новорожденности выхаживали в перинатальных центрах Москвы и Московской обл. На протяжении первого года жизни все дети получали восстановительное лечение: эпизодические курсы лечебной физической культуры, различные нейропротекторы (абилитацию осуществляли у большинства детей — 98 (85,2%) амбулаторно, в единичных случаях — в неврологических стационарах).

Объектами исследования в этой когорте явились медицинские документы (выписки из историй болезни и амбулаторных карт, копии вышеуказанных документов, а также врачебных заключений и бланков регистрации результатов обследований).

В когорту проспективного наблюдения были включены 109 недоношенных младенцев (в соответствии с критериями включения). Все пациенты после рождения были госпитализированы в отделение патологии новорожденных детей федеральной медицинской организации, после выписки из стационара непрерывно наблюдались в консультативно-диагностическом центре и получали восстановительное лечение в соответствии с индивидуальной программой. Анализ результатов проводили после заключительного осмотра в скорректированном возрасте пациентов 18 мес. Источники информации для анализа — подробные карты выкопировки данных из медицинских документов при каждом осмотре (обследовании).

- б) Исходные характеристики участников исследования
Гендерное распределение пациентов в обеих когортах было сходным: в ретроспективной — 60 мальчиков и 55 девочек; в проспективной — 59 мальчиков и 50 девочек.

В табл. 1 представлены сравнительные клинико-анамнестические данные в двух когортах пациентов.

Таким образом, по факторам перинатального анамнеза существенной разницы в сравниваемых когортах не отмечено.

По представленным выше социально-экономическим характеристикам значимых различий между когортами также не выявлено, в каждой из них подавляющее большинство семей отнесено к I группе (удовлетворительный социальный статус): в ретроспективной группе таковых семей было 83 (72,2%), в проспективной — 78 (71,6%).

В табл. 2 приведены основные клинические диагнозы, установленные в неонатальном периоде, на этапе стационарного выхаживания.

Таким образом, по степени тяжести основной перинатальной патологии обе когорты также были сравнимы. По наличию коморбидной неонатальной патологии существенных различий между пациентами не выявлено: при основном диагнозе, фиксирующем перинатальное поражение ЦНС (внутрижелудочковые кровоизлияния или церебральную ишемию), 80% пациентов имели в качестве сопутствующих заболеваний синдром дыхательных расстройств, около 15% — пневмонию; у 25% был установлен диагноз формирующейся бронхолегочной дисплазии.

Основные результаты исследования

Концепция настоящего исследования включала в себя как определение наиболее информативных предикторов исходов перинатальной патологии у новорожденных, так и апробацию таргетных (с учетом предполагаемых исходов) схем абилитации (восстановительного лечения). В обеих сравниваемых когортах пациентов оценены информативные стартовые признаки степени тяжести поражения ЦНС в сопоставлении с исходом патологии (табл. 3).

Таким образом, общепризнанные предикторы тяжелых исходов перинатальной патологии в сравниваемых когортах отмечались с одинаковой частотой, зафиксировано некоторое преобладание частоты использования сурфактанта у младенцев с более благоприятными исходами.

На следующем этапе анализа была проведена оценка факторов абилитации в сравниваемых когортах.

В когорте ретроспективного анализа осуществлена предварительная оценка временных сроков применения стимулирующих методов абилитации (сравнивали два

Таблица 1. Факторы риска формирования нейросоматических нарушений в сравниваемых когортах пациентов
Table 1. Risk factors for neurosomatic disorders development in compared patient cohorts

Признак	Ретроспективная группа (n = 115)	Проспективная группа (n = 109)	p
	абс. (%)	абс. (%)	
Хронические соматические и эндокринные заболевания у матери	61 (53,1)	54 (48,8)	> 0,05
Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез	62 (53,9)	70 (64,2)	> 0,05
Патология беременности (токсикоз, угроза прерывания)	94 (81,1)	88 (80,7)	> 0,05
Оценка по шкале APGAR на 1-й мин ≤ 3 балла	58 (50,4)	60 (55,8)	> 0,05
Оценка по шкале APGAR на 5-й мин ≤ 3 балла	40 (34,6)	39 (35,7)	> 0,05
Длительность пребывания в отделении реанимации и неотложной терапии ≥ 20 сут	55 (47,9)	42 (38,5)	> 0,05

Таблица 2. Основные клинические диагнозы у детей в сравниваемых когортах
Table 2. Leading clinical diagnosis in children from compared patient cohorts

Признак	Ретроспективная группа (n = 115)	Проспективная группа (n = 109)	p
	абс. (%)	абс. (%)	
Пери-, интравентрикулярные кровоизлияния II–III степени	39 (33,9)	34 (31,2)	> 0,05
Пери-, интравентрикулярные кровоизлияния I степени	29 (25,2)	28 (25,6)	> 0,05
Респираторный дистресс-синдром тяжелой степени	64 (55,6)	59 (54,1)	> 0,05
Пневмония	56 (49,9)	52 (49,8)	> 0,05
Церебральная ишемия II–III степени	47 (40,9)	57 (52,3)	> 0,05
Некротизирующий энтероколит	32 (27,8)	28 (25,9)	> 0,05

Таблица 3. Стартовые предикторы исхода перинатальной патологии в сравниваемых когортах пациентов (сравнительные частоты)
Table 3. Starting predictors of perinatal pathology outcome in compared patient cohorts (compare frequencies)

Признак	Грубая органическая патология центральной нервной системы		Негрубые (функциональные) нарушения		p [#]
	Ретроспективная группа	Проспективная группа	Ретроспективная группа	Проспективная группа	
Гестационный возраст ≤ 27 нед	0,47	0,45	0,11	0,12	< 0,05
Длительность искусственной вентиляции легких ≥ 14 сут	0,32	0,34	0,05	0,04	< 0,05
Использование сурфактанта	0,53	0,58	0,62	0,68	< 0,01
Неонатальные судороги	0,28	0,31	0,03	0,02	< 0,05
Признаки перивентрикулярной лейкомаляции (в т.ч. кисты)*	0,44	0,39	0,02	0,01	< 0,05

Примечание. * По данным магнитно-резонансной томографии в «возрасте доношенности» (38–42 нед постменструального возраста).
Сравнение в целом групп с грубой органической патологией и негрубыми (функциональными) нарушениями.
Note. * According to MRI data at «full-term age» (38–42 week of postmenstrual age). # Comparison of entire groups with severe organic pathology and soft (functional) malformations.

индивидуальных для каждого из пациентов онтогенетических этапа, при которых назначали ноотропы и кинезиотерапию — 32–33 и 34–37 нед ПМВ). При анализе взаимосвязей между диагнозом у ребенка в возрасте 18 мес и сроком начала «активной» реабилитации установлено, что при более отсроченном начале (34–37 нед индивидуального ПМВ) имеется слабая, но статистически значимая корреляция ($R = 0,48$ при $p < 0,05$) между указанным сроком и отсутствием в возрасте 18 мес грубой органической патологии ЦНС. Именно поэтому у всех пациентов группы проспективного этапного наблюдения ПМВ 34–37 нед был признан в качестве индивидуального «сенситивного окна» и именно в этом сроке началась активная реабилитация.

Как представлено в табл. 4 и 5, единственное значимое различие по качеству реабилитационных воздействий между сравниваемыми когортами — это различие по семейно-ориентированным психолого-педагогическим воздействиям. Оно во многом связано с недостаточной комплаентностью родителей пациентов группы ретроспективного анализа даже среди семей, чьи дети выхаживались в исследовательском стационаре. Младенцы, выхаживаемые в других учреждениях, как правило, не имели психолого-педагогического сопровождения. В группе проспективного наблюдения семейно-ориентированный подход был дополнен работой психолога с каждой семейной парой и элементами психотерапии, благодаря чему в течение всего срока наблюдения ком-

Таблица 4. Использование различных методов лечения и реабилитации в стационаре II этапа выхаживания
Table 4. Use of various methods of treatment and abilitation in the hospital with second stage nursery

Методы лечения и реабилитации	Ретроспективная группа (n = 115)	Проспективная группа (n = 109)	p
	абс. (%)	абс. (%)	
Антибактериальные препараты	115 (100)	109 (100)	< 0,05
Нейропротекторы (метаболиты, ноотропы)	63 (54,7)	40 (36,7)	< 0,05
Контролируемая O ₂ -терапия	115 (100)	109 (100)	< 0,01
Иммунокоррекция (внутривенные иммуноглобулины)	38 (33,0)	24 (22,0)	< 0,05
Лечение положением (укладки)	91 (79,1)	94 (86,2)	< 0,01
Семейно-ориентированное выхаживание с участием психолога и кондуктивного педагога, включающее музыкотерапию и тактильно-кинестетическую стимуляцию	18 (15,7)	98 (89,9)	< 0,01

Таблица 5. Использование различных методов восстановительного лечения после выписки из стационара выхаживания
Table 5. Use of various methods of rehabilitation treatment after special care nursery discharge

Методы лечения и реабилитации	Ретроспективная группа (n = 115)	Проспективная группа (n = 109)	p
	абс. (%)	абс. (%)	
Кинезиотерапия (лечебная физическая культура, массаж, Войта-терапия)	106 (92,2)	109 (100)	< 0,05
Нейропротекторы (метаболиты, ноотропы)	89 (77,4)	91 (83,5)	< 0,05
Семейно-ориентированное выхаживание с участием психолога и кондуктивного педагога, включающее музыкотерапию и тактильно-кинестетическую стимуляцию	12 (10,4)	99 (90,8)	< 0,01

плаентность по отношению к рекомендуемым мероприятиям была высокой. Некомплаентными оставались родители пациентов, относящиеся к семьям с низким социально-экономическим статусом.

Оценивали также количественную составляющую — этапность и последовательность восстановительного лечения в сравниваемых когортах (табл. 6).

Таким образом, наибольшая интенсивность и последовательность целенаправленной абилитации была значимой в группе проспективного наблюдения, начиная со 2-го полугодия жизни.

В табл. 7 представлены как основные, так и дополнительные исходы перинатальной патологии в сравниваемых когортах пациентов в соответствии с дизайном проведенного исследования и вышеописанными критериями оценки исходов (т.н. реперные точки).

Как видно из представленной таблицы, структура исходов в сравниваемых когортах различна: в группе проспективного наблюдения значимо меньшее число пациентов в 18 мес скорректированного возраста имело негрубые резидуальные проявления перинатальной патологии ЦНС — темповую задержку психомоторного развития, поведенческие и вегето-висцеральные нарушения. В 2,3 раза чаще детям устанавливали диагноз практического здоровья.

Дополнительные результаты исследования

Отдельно для каждой группы определены корреляции частот исходов с наиболее значимыми факторами как повреждения ЦНС, так и саногенеза (прежде всего с факторами абилитации, табл. 8).

Наглядно выявленные закономерности представлены в виде корреляционной матрицы (рис. 2).

Нежелательные явления

Нежелательных явлений в ходе исследования зарегистрировано не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Возможности персонализации восстановительного лечения недоношенных младенцев во многом определяются базовыми характеристиками их реабилитационного потенциала: прежде всего степенью зрелости к моменту рождения и тяжестью перинатального поражения органов мишени (головного мозга), верифицированной при помощи МРТ. Зафиксирована значимая взаимосвязь между минимизацией последствий перинатальной патологии и использованием для абилитационных воздействий сенситивного периода, индивидуального для каждого пациента «окна абилитации», а также с числом курсов абилитации, которые ребенок успевает получить на протяжении первых 18 мес жизни (преимущественно начиная со второго полугодия). Семейно-ориентированное выхаживание и медико-педагогическое сопровождение семьи существенно улучшают прогноз развития младенцев с негрубыми (функциональными) нарушениями, что, безусловно, будет способствовать профилактике негрубых когнитивных расстройств и последующей социализации этих пациентов.

Обсуждение основного результата исследования

Сохранение высокой частоты развития последствий перинатальной патологии у крайне незрелых недоношенных детей обусловило медико-социальную значимость разработки программ их направленной абилитации [9]. Среди факторов, определяющих риск инвалидизиру-

Таблица 6. Среднее число курсов восстановительного лечения в сравниваемых когортах

Table 6. Mean number of rehabilitation treatment courses in compared patient cohorts

Методы лечения и абилитации	Ретроспективная группа (n = 115)	Проспективная группа (n = 109)	p
	Среднее число курсов (M ± m)	Среднее число курсов (M ± m)	
До истечения 6 мес скорректированного возраста	1,8 ± 0,3	2,1 ± 0,2	0,46
В скорректированном возрасте от 6 мес 1 сут до 18 мес	2,7 ± 0,2	4,2 ± 0,4	< 0,05

Таблица 7. Исходы перинатальной патологии у пациентов, достигших 18 мес скорректированного возраста

Table 7. Perinatal pathology outcomes in patients who has reached the corrected age of 18 months

Исходы перинатальной патологии	Ретроспективная группа (n = 115)	Проспективная группа (n = 109)	p
	абс. (%)	абс. (%)	
Грубая органическая патология центральной нервной системы (детский церебральный паралич, выраженная задержка психомоторного развития)	34 (29,6)	31 (28,4)	< 0,05
Негрубые резидуальные проявления перинатальной патологии центральной нервной системы — темповая задержка психомоторного развития, поведенческие и вегето-висцеральные нарушения	68 (59,1)	49 (45,0)	< 0,05
Практически отсутствует резидуальная неврологическая патология (условно здоровые дети)	13 (11,3)	29 (26,6)	< 0,01
Оформлена инвалидность по неврологической патологии	28 (24,3)	26 (23,9)	0,151
Оформлена инвалидность в связи с бронхолегочной дисплазией и ретинопатией	3 (2,6)	2 (1,8)	0,206

Таблица 8. Коэффициенты корреляции (R)* между изучаемыми факторами и исходами перинатальной патологии в двух когортах недоношенных детей

Table 8. Correlation coefficients (R)* between studying factors and perinatal pathology outcomes in two cohorts of premature children

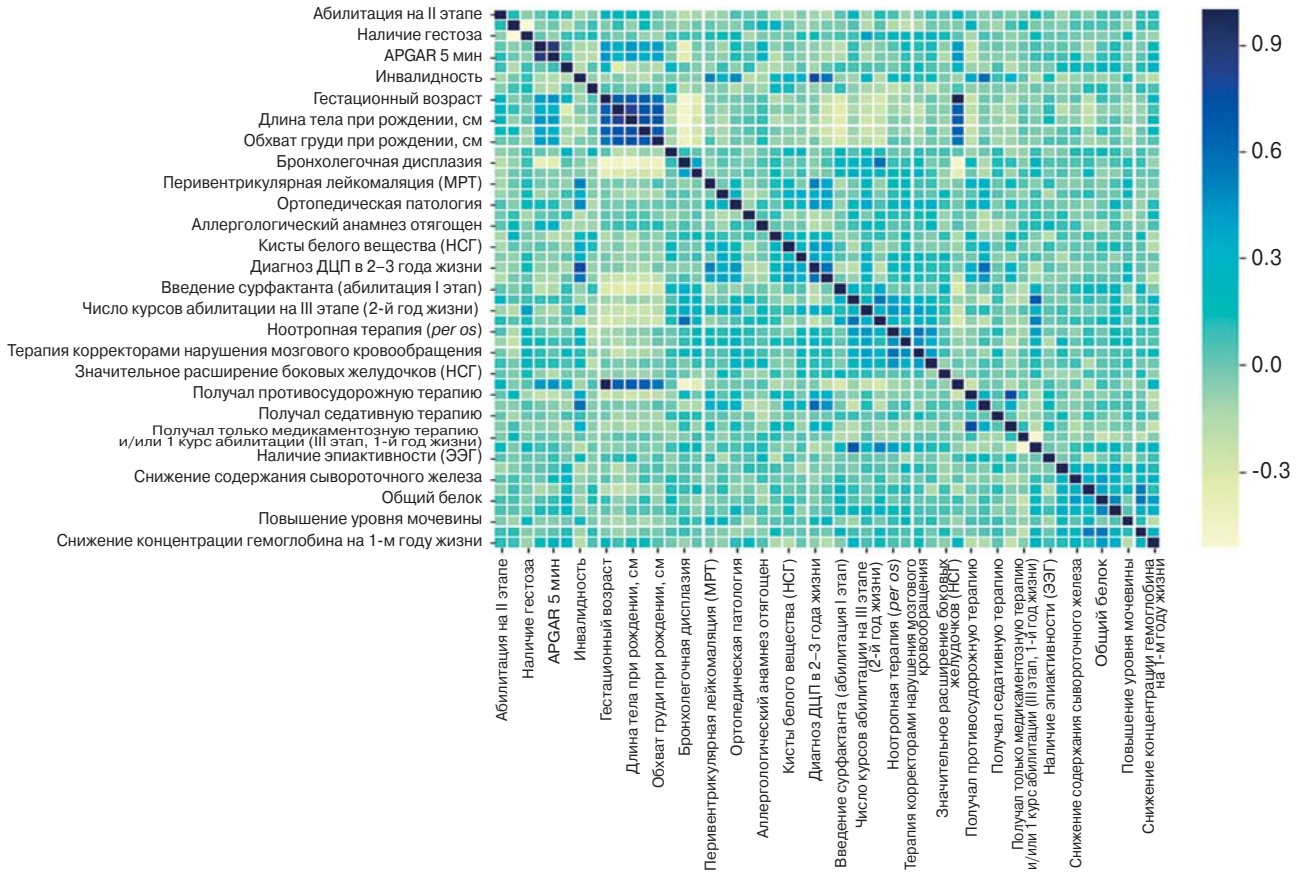
Исходы перинатальной патологии	Ретроспективная группа (n = 115) R ₁	Проспективная группа (n = 109) R ₂	p между R ₁ и R ₂
Грубая органическая патология			
Гестационный возраст	-0,68	-0,72	< 0,05
Судорожный синдром в неонатальном периоде	0,59	0,62	< 0,05
Признаки ПВЛ при магнитно-резонансной томографии	0,64	0,61	< 0,05
Число курсов абилитации > 6 мес	-0,43	-0,54	< 0,05
Включение семейно-ориентированного подхода	-0,48	-0,56	0,56
Функциональные нарушения центральной нервной системы			
Гестационный возраст	0,34	0,37	0,77
Судорожный синдром в неонатальном периоде	0,44	0,47	0,34
Признаки ПВЛ при магнитно-резонансной томографии	0,44	0,51	0,58
Число курсов абилитации > 6 мес	- 0,78	-0,80	< 0,01
Включение семейно-ориентированного подхода	-0,48	-0,32	< 0,05
Практически здоровые			
Гестационный возраст	0,62	0,67	< 0,05
Судорожный синдром в неонатальном периоде	-0,57	-0,54	0,64
Признаки ПВЛ при магнитно-резонансной томографии	-0,59	-0,61	< 0,05
Число курсов абилитации > 6 мес	0,64	0,68	< 0,05
Включение семейно-ориентированного подхода	0,74	0,86	< 0,01

Примечание. * Все корреляции скорректированы с учетом социально-экономического статуса семьи. ПВЛ — перивентрикулярная лейкомаляция.

 Note. * All correlations are adjusted according to the family socio-economic status. PVL (ПВЛ) — periventricular leukomalacia.

Рис. 2. Корреляционные взаимодействия изучаемых факторов

Fig. 2. Correlation interactions between studying factors



щей патологии у недоношенных, важнейшей онтогенетической характеристикой признана степень незрелости к моменту рождения — гестационный возраст. Так, в многоцентровом исследовании [19] установлено, что частота детского церебрального паралича на 100 тыс. родов среди семилетних детей с гестационным возрастом 26 нед достигает 14 тыс. (14%), в то время как при гестационном возрасте в 31 нед она снижается до 4 тыс. (4%).

Проведенный нами анализ подтверждает значимость базового критерия — гестационного возраста — в определении прогноза развития пациентов. В частности, именно для фактора гестационного возраста нами установлен наиболее значимый положительный коэффициент корреляции с удельным весом практически здоровых детей в каждой из изучаемых когорт недоношенных младенцев вне зависимости от использованных программ реабилитации. Значимая отрицательная корреляция (также практически одинаковая по величине в обеих когортах) установлена для связи гестационного возраста с тяжелой органической патологией ЦНС. В то же время достоверных связей между гестационным возрастом и риском развития функциональных нарушений не установлено, что, вероятно, связано с относительно небольшой численностью наших когорт и ограниченным сроком исследования (возрастом наблюдаемых детей). В многоцентровых рандомизированных исследованиях существенная значимость фактора гестационного возраста установлена также для сроков «школьной зрелости» недоношенных детей, не имеющих грубых неврологических нарушений [20], а также для общего уровня когнитивных способностей и способностей к усвоению математики [21]. Помимо этого, недоношенные дети, родившиеся при сроке гестации менее 34 нед, более часто имеют повышенный риск развития поведенческих нарушений в школьном возрасте и в т.ч. агрессивных реакций [22].

Другим важным клиническим предиктором неблагоприятного исхода перинатального поражения ЦНС у недоношенных детей является наличие судорожного синдрома в периоде новорожденности. Так, в лонгитудинальном российском наблюдении младенцев с неонатальными судорогами у 33% наблюдаемых к возрасту 1 года сформировался детский церебральный паралич, у 27% имела место задержка моторного развития; частота формирования симптоматической эпилепсии в зависимости от гестационного возраста составила от 18 до 25% [23]. Таким образом, полученные нами данные — относительно небольшая, но значимая величина коэффициента корреляции между неонатальными судорогами и серьезной резидуальной патологией ЦНС у недоношенных младенцев в обеих когортах — подтверждают закономерность, описанную ранее (вне зависимости от характера полученной пациентами терапии).

Общепринятое объективное доказательство тяжелого перинатального поражения мозга — признаки ПВЛ, в т.ч. с кистозной дегенерацией, обнаруженные при проведении МРТ у недоношенных детей на первом месяце жизни (или в т.н. возрасте доношенности). Частота выявления ПВЛ у недоношенных детей колеблется в зависимости от гестационного возраста и составляет от 7,3 до 39,6% [24]. Установлено также, что наиболее демонстративные признаки тяжелого поражения мозга на МРТ становятся к достижению постконцептуального возраста 30 нед [25]. В нашем сравнительном исследовании

двух когорт недоношенных детей, несмотря на различия в насыщенности терапевтическими (абилитационными) мероприятиями, получены сходные коэффициенты тетра-хорической корреляции (умеренная по силе статистически значимая связь) для фактора ПВЛ и серьезной резидуальной патологии, а также отрицательная связь с благоприятным исходом перинатальной патологии. Для негрубых резидуальных расстройств связей с факторами ПВЛ не установлено. Возможно, это связано с недлительными (18 мес) сроками наблюдения за пациентами. Помимо этого, в нашем исследовании у всех пациентов МРТ выполнялась не более 1–2 раз по стандартной методике; детального МРТ-исследования формирования нейрональных связей в динамике (МРТ-трактография) не проводилось. Как известно, подобные исследования способны выявить тонкие нарушения формирования структуры белого мозгового вещества, которые у недоношенных могут быть связаны с негрубыми моторными дефектами [26].

К значимым предикторам высокой вероятности неблагоприятного исхода перинатальной патологии относится также потребность ребенка в ИВЛ больше 2 нед. Эти данные коррелируют с аналогичным указанием на связь потребности в продолжительной ИВЛ с органической патологией ЦНС в работах зарубежных специалистов [6]. Поскольку в обеих наших группах подавляющее большинство пациентов получали препараты сурфактантов, значимого влияния этого фактора на отсроченный исход не отмечено, в отличие от зарубежных коллег, сравнивавших когорты маловесных пациентов на разных исторических этапах: до и после широкого внедрения сурфактантов [21].

Таким образом, в отношении предикторов неблагоприятных прогнозов развития недоношенных младенцев наше исследование во многом согласуется с данными российских и зарубежных коллег. Однако в отношении мер реабилитации пациентов и оценки эффективности конкретных методов восстановительного лечения имеются разногласия.

Как известно, у недоношенных практически неприменима такая эффективная методика ургентной нейропротекции, как терапевтическая гипотермия [16]. Эффективность эритропоэтина как нейропротектора у них в последние годы подвергается сомнению [27]. Среди профилактических (антенатальных) способов опережающей нейропротекции наряду с антенатальными глюкокортикостероидами указывают на роль дородового использования сульфата магния в профилактике геморрагических поражений ЦНС у недоношенных [28]. Безусловно, все терапевтические подходы, используемые на этапах выхаживания, лечения, реабилитации недоношенных детей (включая ургентную терапию коморбидных заболеваний), влияя на отдаленные исходы перинатальной патологии. В сравниваемых нами когортах большинство терапевтических методик значимых различий по частоте применения не имело. Однако в одном две когорты пациентов существенно различались, а именно — в частоте применения семейно-ориентированного подхода в восстановительном лечении на II и III этапах реабилитации. Если в когорте ретроспективного контроля работа с семьей пациента (включая психологов и педагогов) носила эпизодический характер, то в группе проспективного наблюдения такой подход целенаправленно использован у подавляющего большинства пациентов

(10,4 и 90,8% соответственно). В связи с относительно небольшим размером выборки не удалось оценить достоверность связей семейно-ориентированной модели абилитации и снижения риска грубых резидуальных последствий перинатальной патологии, однако установлена достоверная связь индивидуализированного использования указанной модели с удовлетворительным уровнем адаптации («практически здоровы») и со снижением рисков развития функциональных нарушений. Специалисты неоднократно подчеркивали значимость активного участия семьи и ее социально-экономического статуса в абилитации недоношенного младенца [21, 29]. Так, в исследовании W. Voss и соавт. установлены связи между недостаточным уровнем образования матерей и риском негрубых поведенческих и речевых нарушений у недоношенных детей не только в возрасте 2, но и в 5, и в 10 лет [6]. Именно при посредничестве семьи, прежде всего — матери, возможно наиболее эффективное проведение педагогической коррекции, музыкотерапии, тактильной стимуляции [30], поэтому в зарубежных исследованиях немаловажное значение уделяют мотивации родителей недоношенного младенца и их активному обучению, в т. ч. кинезиотерапии [5]. В последние годы большинство исследователей говорят о необходимости раннего восстановительного лечения недоношенных детей с перинатальным поражением мозга, поскольку те нарушения, которые сформировались у них к возрасту 18–24 мес, как правило, носят стойкий характер [5, 6]. Однако при этом не указывается на наличие индивидуальных периодов сенситивности — персональных «окон абилитации» — для каждого младенца. В перспективе возможно определение таких индивидуальных временных параметров для отдельных методов восстановительного лечения.

Ограничения исследования

Хотя 88% включенных в исследование маловесных недоношенных детей полностью закончили этап проспективного наблюдения, отсев из исследования не был случайным. Как сообщалось во многих лонгитудинальных исследованиях, семьи, находящиеся в неблагоприятном социальном положении, имеют меньшую вероятность комплаентного взаимодействия. Однако использование моделирования показало, что в тех случаях, когда отсев является селективным или даже коррелирует с исследовательскими точками, результаты прогнозирования меняются лишь незначительно. Кроме того, чтобы контролировать возможные отклонения, мы скорректировали показатели корреляции между изучаемыми факторами (гестационный возраст, судорожный синдром в неонатальном периоде, признаки ПВЛ на МРТ, число курсов абилитации во втором полугодии жизни, включение семейно-ориентированного подхода) и исходами перинатальной патологии в когортах недоношенных детей для социально-экономического статуса семьи.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В двух когортах недоношенных младенцев нами определены наиболее значимые предикторы неблагоприятных исходов перинатальной патологии у недоношенных детей — низкий гестационный возраст, наличие неонатальных судорог и признаков перивентрикулярной лейкомаля-

ции при проведении магнитно-резонансной томографии в «возрасте доношенности». Установлены оптимальные индивидуальные сроки для начала активной абилитации в постконцептуальном возрасте 34–37 нед. Определена необходимость и кратность повторных (этапных) курсов восстановительного лечения. Дети с неблагоприятным прогнозом нуждались в наиболее интенсивной и целенаправленной этапной абилитации, значимость повторных циклов которой возрастала начиная со 2-го полугодия жизни ребенка. Динамическое наблюдение и последовательное применение семейно-ориентированной модели выхаживания и абилитации недоношенных младенцев позволило к достижению ими 18 мес скорректированного возраста значимо улучшить показатели здоровья и развития, прежде всего в отношении коррекции негрубых (функциональных) нарушений. Такая планомерная этапная абилитация приобретает особую значимость в отношении детей, рожденных в социально-неблагополучных семьях, она позволяет, условно говоря, нивелировать неблагоприятное влияние как перинатальных, так и средовых факторов риска. Предполагается продолжить медико-педагогическое сопровождение семей недоношенных детей группы проспективного наблюдения с целью этапной коррекции дизонтогенеза и обеспечения адекватной социализации пациентов.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Этап исследования был выполнен в федеральной медицинской организации — ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России — на средства гранта РФФИ № 17-29-02424/17 «Модели и методы расчета "окна абилитации" восстановления психосоматического здоровья детей с патологией перинатального периода».

FINANCING SOURCE

This part of the study was carried out in federal medical facility — National Medical Research Center for Children's Health and was funded by the RFBR grant № 17-29-02424/17 «Models and methods of "abilitation window" calculation of psychosomatic health restoration in children with perinatal pathology».

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

CONFLICT OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

А. А. Баранов

<http://orcid.org/0000-0003-3987-8112>

Л. С. Намазова-Баранова

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

И. А. Беляева

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

Т. В. Турти

<http://orcid.org/0000-0002-4955-0121>

Е. А. Вишнёва

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

А. И. Молодченков

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCE

1. Hintz SR, Poole WK, Wright LL, et al. Changes in mortality and morbidities among infants born at less than 25 weeks during the postsurfactant era. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2005; 90(2):F128–F133. doi: 10.1136/adc.2003.046268.
2. Blencowe H, Cousens S, Chou D, et al. Born too soon: the global epidemiology of 15 million preterm births. *Reprod Health.* 2013; 10(Suppl. 1):S2. doi: 10.1186/1742-4755-10-S1-S2.
3. Pierrat V, Marchand-Martin L, Arnaud C, et al. Neurodevelopmental outcome at 2 years for preterm children born at 22 to 34 weeks' gestation in France in 2011: EPIPAGE-2 cohort study. *BMJ.* 2017; 358:j3448. doi: 10.1136/bmj.j3448.
4. Moore GP, Lemyre B, Barrowman N, Daboval T. Neurodevelopmental outcomes at 4 to 8 years of children born at 22 to 25 weeks' gestational age: a meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 2013; 167(10): 967–974. doi: 10.1001/jamapediatrics.2013.2395.
5. Finch-Edmondson M, Morgan C, Hunt RW, Novak I. Emergent Prophylactic, Reparative and Restorative Brain Interventions for Infants Born Preterm with Cerebral Palsy. *Front. Physiol.* 2019;10:15. doi: 10.3389/fphys.2019.00015
6. Voss W, Hobbiebrunken E, Ungermann U, et al. The development of extremely premature infants — results from the Lower Longitudinal Study of Prematurity. *Dtsch Arztebl Int.* 2016;113: 871–878. doi: 10.3238/arztebl.2016.0871.
7. Wang M, Liu H, Liu C, et al. Prediction of adverse motor outcome for neonates with punctate white matter lesions by MRI images using radiomics strategy: protocol for a prospective cohort multicentre study. *BMJ Open.* 2019;9(4):e023157. doi:10.1136/bmjopen-2018-023157.
8. *Неонатальная неврология* / под ред. В.М. Студеникина, Ш.Ш. Шамансурова. — М.: Медфорум; 2014. — 480 с. [*Neonatal'naya neurologiya*. Studenikin VM, Shamansurov ShSh, eds. Moscow: Medforum; 2014. 480 p. (In Russ).]
9. *Современные медико-социальные проблемы неонатологии* / под ред. А.А. Баранова, Г.В. Яцык. — М.: ПедиатрЪ; 2015. — 352 с. [*Sovremennye mediko-sotsial'nye problemy neonatologii*. Baranov AA, Yatsyk GV, eds. Moscow: Pediatr; 2015. 352 p. (In Russ).]
10. Vesoulis ZA, El Ters NM, Herco M, et al. A Web-Based Calculator for the Prediction of Severe Neurodevelopmental Impairment in Preterm Infants Using Clinical and Imaging Characteristics. *Children.* 2018;5(11):151. doi:10.3390/children5110151.
11. *Принципы этапного выхаживания недоношенных детей* / под ред. Л.С. Намазовой-Барановой. — М.: ПедиатрЪ; 2013. — 240 с. [*Printsipy etapnogo vykhazhivaniya nedonoshennykh detej*. Namazova-Baranova LS, ed. Moscow: Pediatr; 2013. 240 p. (In Russ).]
12. *Диагностика и комплексная реабилитация перинатальной патологии новорожденных детей* / под ред. Г.В. Яцык. — М.: ПедиатрЪ; 2012. — 156 с. [*Diagnostika i kompleksnaya reabilitatsiya perinatal'noj patologii novorozhdennykh detej*. Yatsyk GV, ed. Moscow: Pediatr; 2012. 156 p. (In Russ).]
13. Laptok AR. Therapeutic Hypothermia for Preterm Infants With Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: How Do We Move Forward? *Editorial J Pediatr.* 2017;183:8–9. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.12.074.
14. Spittle A, Orton J, Anderson PJ, et al. Early developmental intervention programmes provided post hospital discharge to prevent motor and cognitive impairment in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(11):CD005495. doi: 10.1002/14651858.CD005495.pub4.
15. Morgan C, Darrah J, Gordon AM, et al. Effectiveness of motor interventions in infants with cerebral palsy: a systematic review. *Dev Med Child Neurol.* 2016;58(9):900–909. doi: 10.1111/dmnc.13105.
16. Nair J, Kumar V.H.S. Current and Emerging Therapies in the Management of Hypoxic Ischemic Encephalopathy in Neonates. *Children.* 2018;5(7):99. doi: 10.3390/children5070099.
17. Приказ от 21 декабря 2012 г. N 1346н «О порядке прохождения несовершеннолетними медицинских осмотров, в том числе при поступлении в образовательные учреждения и в период обучения в них». Приложение N 1 к приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21 декабря 2012 г. N 1346н. [Приказ от 21 dekabrya 2012 N 1346n “O porядке prokhozhdeniya nesovershennoletnimi meditsinskikh osmotrov, v tom chisle pri postuplenii v obrazovatel'nye uchrezhdeniya i v period obucheniya v nikh”. Prilozhenie N 1 k prikazu Ministerstva zdravookhraneniya Rossiiskoi Federatsii ot 21 dekabrya 2012. N 1346n. (In Russ).]
18. Козловская Г.В., Калинина М.А., Горюнова А.В. *Определение отклонений в психическом развитии детей раннего возраста: психодиагностический тест «Гном»*. — М.: МНИУ; 2012. — 89 с. [Kozlovskaya GV, Kalinina MA, Goryunova AV. *Opreделение otklonenii v psikhicheskom razvii detei rannego vozrasta: psikhodiagnosticheskii test “Gnom”*. Moscow: MNIU; 2012. 89 p. (In Russ).]
19. Hirvonen M, Ojala R, Korhonen P, et al. Cerebral Palsy Among Children Born Moderately and Late Preterm. *Pediatrics.* 2014; 134(6):e1584–e1593. doi: 10.1542/peds.2014-0945.
20. Shah PE, Kaciroti N, Richards B, Lumeng JC. Gestational Age and Kindergarten School Readiness in a National Sample of Preterm Infants. *J Pediatr.* 2016;178:61–67. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.06.062
21. Wolke D, Strauss VYC, Johnson S, et al. Universal gestational age effects on cognitive and basic mathematic processing: 2 cohorts in 2 countries. *J Pediatr.* 2015;166(6):1410–1416.e1–2. doi: 10.1016/j.jpeds.2015.02.065.
22. Higa DM, Yorifuji T, Kado Y, et al. Preterm birth and behavioural outcomes at 8 years of age: a nationwide survey in Japan. *Arch Dis Child.* 2016;101(4):338–343. doi: 10.1136/archdischild-2015-309272.
23. Заваденко А.И., Дегтярева М.Г., Медведев М.И. и др. Динамическое клинико-нейрофизиологическое наблюдение детей различного гестационного возраста с неонатальными судорогами // *Педиатрия*. — 2017. — Т. 96. — № 1. — С. 23–28. [Zavadenko AN, Degtyareva MG, Medvedev MI, et al. Clinical and neurophysiological follow up of children of different gestational age with neonatal seizures. *Pediatrics.* 2017;96(1):23–28. (In Russ).] doi: 10.24110/0031-403X-2017-96-1-23-28.
24. Agut T, Alarcon A, Cabanas F, et al. Preterm white matter injury: ultrasound diagnosis and classification. *Pediatr Res.* 2020;87 (Suppl 1):37–49. doi: 10.1038/s41390-020-0781-1.
25. Kersbergen KJ, Makropoulos A, Aljabar P, et al. Longitudinal regional brain development and clinical risk factors in extremely preterm infants. *J Pediatr.* 2016;178:93–100.e6. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.08.024.
26. Pecheva D, Kelly C, Kimpton J et al. Recent advances in diffusion neuroimaging: applications in the developing preterm brain. *F1000Res.* 2018;7:F1000. doi: 10.12688/f1000research.15073.1.
27. Natalucci G, Latal B, Koller B, et al. Effect of early prophylactic high-dose recombinant human erythropoietin in very preterm infants on neurodevelopmental outcome at 2 years: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2016;315(19):2079–2085. doi: 10.1001/jama.2016.5504.
28. Gano D, Ho M-L, Partridge JC, Glass HC, et al. Antenatal exposure to magnesium sulfate is associated with reduced cerebellar hemorrhage in preterm newborns. *J Pediatr.* 2016;178:68–74
29. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Беляева И.А. и др. Неонатальный стационар II этапа «Мать и дитя» как медико-организационная технология совершенствования системы медицинской помощи новорожденным // *Российский педиатрический журнал*. — 2014. — Т. 17. — № 6. — С. 16–22. [Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Belyaeva IA, et al. Stage ii neonatal hospital “Mother and child” as a health organizational technology for the improvement of the system of medical care for newborns *Rossiiskij pediatrieskij zhurnal — Russian Pediatric Journal.* 2014;17(6): 16–22. (In Russ).]
30. Беляева И.А., Бомбардинова Е.П., Токовая Е.И. и др. Немедикаментозная абилитация детей с перинатальными поражениями нервной системы // *Вопросы современной педиатрии*. — 2017. — Т. 16. — № 5. — С. 383–391. [Belyaeva IA, Bombardirova EP, Tokovaya EI, et al. Non-Drug Habilitation of Children With Perinatal Affections of the Nervous System. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics.* 2017;16(5):383–391. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v16i5.1802.

Л.Е. Горелова¹, В.Н. Шелкова²¹ Национальный НИИ общественного здоровья им. Н.А. Семашко, Москва, Российская Федерация² Детская городская клиническая больница № 9 им. Г.Н. Сперанского, Москва, Российская Федерация

Охрана материнства и детства на завершающем этапе Великой Отечественной войны и в первые послевоенные годы

Контактная информация:

Горелова Лариса Евгеньевна, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник Национального НИИ общественного здоровья им. Н.А. Семашко

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

Статья поступила: 08.05.2020, принята к печати: 20.08.2020

Статья посвящена проблемам восстановления сети учреждений охраны материнства и детства в СССР во второй половине 40-х гг. XX в. В ней отражен вклад медицинских научных учреждений в подготовку педиатрических кадров.

Ключевые слова: охрана материнства и детства, Великая Отечественная война, питание, вскармливание, научные институты

Для цитирования: Горелова Л.Е., Шелкова В.Н. Охрана материнства и детства на завершающем этапе Великой Отечественной войны и в первые послевоенные годы. *Вопросы современной педиатрии*. 2020; 19 (4): 268–271. doi: 10.15690/vsp.v19i4.2113

268

Сохранение и преумножение населения имеет стратегическое значение для России. В настоящее время семьи создают внуки детей войны, малочисленное поколение, родившееся в годы катастрофы 90-х гг. Тогда коэффициент рождаемости был ниже, чем в военное время (1,3 и 1,16 в 1943 и 1999 гг. соответственно) [1]. Очевидно, что выход из «демографической ямы» и предотвращение депопуляции требуют экстренных государственных мер поддержки семей с детьми.

Для эффективного ответа этому вызову целесообразно обращение к историческому опыту восполнения потерь народонаселения на завершающем этапе Великой Отечественной войны и в первые послевоенные годы.

Война принесла с собой колоссальные потери военного и гражданского населения, вызвала рез-

кое ухудшение условий жизни и санитарно-эпидемиологической обстановки. На территориях, переживших фашистскую оккупацию, сеть учреждений охраны материнства и детства была фактически уничтожена. Так, в Воронеже подверглись разрушению 14 детских консультаций, 2 поликлиники, 2 детских санатория на 200 коек, 9 молочных кухонь, 36 яслей на 3075 мест, 4 детских больницы на 425 коек. В целом Воронежская область потеряла 42 консультации, 31 молочную кухню, ясли на 4072 места (включая небольшие колхозные) [2].

Данные обстоятельства обусловили резкое снижение рождаемости и повышение детской и особенно младенческой смертности. Даже в глубоком тылу, как, например, в Чкаловской области Южного Урала, за 1942 г. родилось на 24 406 младенцев меньше, чем

Larisa E. Gorelova¹, Vera N. Shelkova²¹ Semashko National Research Institute of Public Health, Moscow, Russian Federation² Speransky Children's City Clinical Hospital № 9, Moscow, Russian Federation

Maternity and Childhood Welfare on the Final Stage of World War II and During the Early Post-War Years

The article is devoted to the problems of the maternity and childhood welfare services recovery in the USSR in the second half of the 40s. of XX century. It shows the contribution of medical scientific institutions in the training of pediatric professionals.

Key words: maternity and child welfare, World War II, nutrition, feeding, scientific institutes

For citation: Gorelova Larisa E., Shelkova Vera N. Maternity and Childhood Welfare on the Final Stage of World War II and During the Early Post-War Years. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2020; 19 (4): 268–271. doi: 10.15690/vsp.v19i4.2113

в довоенном 1940 г., а младенческая смертность возросла с 203 до 250% [3].

В изучаемый период перед Советским Союзом стояли, казалось бы, взаимоисключающие задачи. Восстановление разрушенной страны требовало широкого вовлечения женщин в производство, одновременного увеличения рождаемости и максимального сбережения детских жизней. 8 июля 1944 г. вышел Указ Президиума Верховного Совета СССР «Об увеличении государственной помощи беременным женщинам, многодетства и одиноким матерям, усилении охраны материнства и детства, об установлении почетного звания "Мать героиня" и учреждении ордена "Материнская слава" и медали "Медаль материнства"». В развитие Указа 10 ноября 1944 г. были изданы Постановление Совета Народных Комиссаров № 1571 «О мероприятиях по расширению сети детских учреждений и улучшению медицинского и бытового обслуживания женщин и детей» и Приказ Народного Комиссара Здравоохранения СССР от 21 ноября 1944 г. за № 755 [2].

Для выполнения поставленных задач требовалось не только быстрое восстановление довоенной сети учреждений охраны материнства и детства, но и ее значительное расширение.

Нами были проанализированы архивные материалы Народных Комиссариатов Здравоохранения СССР, РСФСР, Украинской ССР и Карело-Финской ССР за 1944–1945 гг., а также труды Пленумов Совета лечебно-профилактической помощи детям Наркомздрава СССР за 1945–1946 гг. При сравнении с сообщениями массовых изданий об успешном претворении в жизнь решений руководства страны, позволявших женщине совмещать общественно-полезный труд с материнством, эти документы свидетельствуют о наличии серьезных проблем в реализации мероприятий по охране материнства и детства.

Одним из самых острых в военное время оказался вопрос организации питания матерей и детей. Сдача продовольственных карточек женщинами при поступлении их в родильные дома отменялась. Были увеличены нормы выдачи продовольствия по карточкам беременным, кормящим матерям и детям. Однако новые нормы питания были введены с задержкой даже в таких благополучных регионах, как Москва и Московская область. Многие продукты питания как медицинские учреждения, так и люди получить не могли. Их попросту не было, поскольку централизованно выделяемые регионам продуктовые фонды отоваривались недостаточно. Мясо, свежая рыба, сыр, сметана, творог и яйца практически отсутствовали, недодавались овощи, картофель и крупы. При выдаче продуктов широко практиковали их замену. Мясо заменяли яичным порошком, сушеной и соленой рыбой, сливочное масло — растительными жирами или нутряным салом, сахар — печеньем или кондитерскими изделиями, рис и манную крупу — горохом, ячменем и овсом, часто низкого качества.

В детские учреждения Одессы вместо крупы поступал витаминизированный корм для свиней. Доля импортных консервов в снабжении детских учреждений была незначительной.

Особенно острым был дефицит коровьего молока. Однако даже небольшие его объемы, которые получали медицинские учреждения, нередко доходили испорчен-

ными ввиду отсутствия транспорта и холодильного оборудования. Выходом стало применение сухого молока. Но если взрослые и старшие дети могли нормально пережить смену продуктов, то для грудных детей замена молока, риса, манной крупы, сливочного масла и сахара, используемых для изготовления молочных смесей, была неприемлемой. Молочные кухни, где по рецептам врачей получали питание дети раннего возраста, при отсутствии молока закрывались или отпускали готовые блюда из имеющихся в наличии продуктов. Из-за отсутствия топлива и посуды питание выдавали также и сухим пайком [4].

Недостаточное централизованное снабжение продуктами пытались преодолеть организацией при лечебных учреждениях подсобных хозяйств. По Постановлению СНК СССР № 1571 местные власти предоставляли учреждениям охраны материнства и детства участки земли, инвентарь, скот и птицу. Однако выделение молочного скота для детских учреждений реализовалось слабо [5]. Эти небольшие хозяйства не могли существенно восполнить дефицит продовольствия, в особенности в северных регионах, например в Карело-Финской республике [6].

В военное время вскармливание грудного ребенка молоком матери было важнейшим условием сохранения его жизни. По данным Наркомздрава СССР, в 1944 и 1945 гг. в городских яслях «отставали» в наборе массы тела 30% детей первого года жизни. Руководителей предприятий обязывали к организации на производстве комнат для грудного вскармливания из расчета 1 комната на 300 работающих женщин [7]. В них, как и в яслях, если они находились рядом с производством, женщины могли кормить младенцев каждые 3–4 ч во время специальных перерывов. Фактически же комнат для кормления открывалось мало. Матери были вынуждены начинать ранний (до 5–6 мес) прикорм, что плохо сказывалось на развитии детей и повышало риск жизнеугрожающей токсической диспепсии [6].

Организация вскармливания, профилактика и лечение гипотрофии стали важнейшей стороной работы детских и сельских детско-женских консультаций. Им отводилась основная роль в оздоровлении детей и снижении уровня их смертности. Медицинских работников обязывали активно бороться за сохранение грудного вскармливания. Этому должен был способствовать патронаж с посещением новорожденных после выписки из роддома, при лечении ребенка на дому и после выписки из больницы. В 1946 г. в 10 консультациях Москвы патронажные сестры посетили на дому до визита в консультацию 97,5% новорожденных. В крупных городах эти показатели достигали 90–95% [2]. Однако во многих регионах и на селе состояние патронажа было неблагополучным. Проверка Госконтроля в 1945 г. выявила, что в детско-женских консультациях Украины наблюдается только 70% детей младше 1 года [7]. В восточных областях РСФСР (Бурят-Монгольской АССР и Читинской области) «патронаж детей хотя и улучшился, но еще не стал массовым и повседневным явлением» [5].

На детские консультации возлагалась также и организация сбора донорского молока. Эту необходимость объясняли отсутствием адаптированных молочных смесей. Женщин-доноров обследовали и как доноров крови, и как работников пищевых предприятий. Медицинское обследование проходили и их грудные дети. Доноров

молока обеспечивали рабочими карточками, и наравне с беременными они должны были получать ежемесячно сверх установленных по карточкам норм 400 г масла, 300 г сахара, 600 г крупы и 6 л молока. Сцеживание молока проводили в специальных пунктах либо на дому. Если его доверяли женщине, то качество молока рекомендовалось контролировать лабораторно [8].

Донорство молока было успешно организовано в ряде регионов. В Москве и Ленинграде в 1945 г. ежедневно собирали до 1000 л грудного молока. За последние 6 мес 1944 г. в Якутске было собрано 1500 л донорского молока и не было ни одного младенца, находившегося на искусственном вскармливании. Пункты сбора грудного молока в Новосибирске были организованы при всех консультациях. Лучшие из них имели по 28–30 доноров и ежедневно собирали 10–12 л молока. В Сталинграде к лету 1945 г. удалось перевести на грудное вскармливание всех детей младше 6 мес.

Но не везде донорство молока налаживалось успешно. Так, в Красноярске его собирали крайне мало — всего 2–3 л в день [4]. В Карело-Финской ССР систематический сбор грудного молока осуществлялся только в родильных домах и, конечно, не удовлетворял потребности в нем [6].

Донорское молоко выдавали до возраста 5–6 мес, в первую очередь — больным и ослабленным детям. Очень остро стояла проблема вскармливания в домах ребенка, где проживали сироты и дети, о которых временно не могли заботиться родители, младше 4 лет. Матери допускались в них для кормления грудью, что имело большое значение для сохранения жизни детей и их связи с семьей. Однако нередко женщины даже не интересовались судьбой своих детей [2].

В 1944 г. из 2980 детей, поступивших в дома ребенка г. Киева и 6 промышленных областей Украины, умерло 389 (13%) человек, а смертность среди вновь поступивших детей в Черниговской области составила 40% (42/105), причем в возрасте до 1 года умерли больше половины детей. В Прилукском доме ребенка младенцы находились практически на полном искусственном вскармливании, поскольку в учреждении имелись только один донор грудного молока и одна кормилица [7].

Штат кормилиц был не укомплектован ввиду низкой зарплаты. На Украине дома ребенка не могли оплатить женское молоко, т. к. его стоимость, утвержденная республиканским Совнаркомом, составляла 50 руб. за 1 л, а на питание детей отпускалось только 5 руб. в день [4]. В этих условиях практически полное отсутствие поставок коровьего молока в дома ребенка зимой 1945 г. привело к катастрофическому увеличению заболеваемости и смертности грудных детей. В карантине-распределителе г. Киева 50% детей страдали гипотрофией, в других домах ребенка Украины — до 30%. Для разгрузки домов ребенка сирот передавали на усыновление и патронат. На Украине, добившейся лучших результатов по семейному устройству сирот, в 1945 г. патронатом было охвачено 4500 и усыновлено 169 детей. Семьи, принявшие детей на воспитание, получали денежную и материальную помощь. Однако специального медицинского наблюдения за устроенными таким образом детьми не осуществлялось [7].

Работу затруднял и кадровый дефицит. Многие акушеры-гинекологи, педиатры, акушерки и медсестры находились на фронте или трудились в эвакуации. Широко

практиковалось совместительство. Однако многие должности, в особенности в консультациях и яслях, все равно оставались вакантными. В 1946 г. число детских учреждений превысило довоенный уровень, чего нельзя было сказать о числе врачей-педиатров [2]. Районные и городские отделы здравоохранения обязывали возвращать к педиатрической практике детских врачей, работавших в госпиталях и взрослой сети. Проводили срочную переподготовку врачей по специальностям «педиатр» и «акушер-гинеколог» [6]. Консультации требовали большого штата патронажных сестер, но многие из них, обладая практическим стажем, не имели законченного среднего медицинского образования [2].

По воспоминаниям заведующего рентгенологическим отделением детской городской клинической больницы № 9 им. Г.Н. Сперанского в Москве (записано в феврале 2017 г.) Е.Г. Струнина, ему в послевоенные годы после прохождения последиplomной подготовки по детской хирургии во Втором Московском Государственном медицинском институте не пришлось трудиться в операционной. Всех детских хирургов его года выпуска после срочной переподготовки обязали работать педиатрами, поскольку в них остро нуждалась участковая сеть.

Подготовку и повышение квалификации педиатрических кадров активно проводили Институт педиатрии Наркомздрава СССР (с 1945 г. — Институт педиатрии АМН СССР), Центральный педиатрический институт Наркомздрава РСФСР, Центральный институт усовершенствования врачей в Москве, Киевский институт охраны материнства и детства, Ленинградский педиатрический институт и другие педиатрические кафедры [9]. В 1945 г. в детские и родовспомогательные учреждения направили 922 выпускника медицинских институтов, что, однако, не покрыло потребности во врачебных кадрах [4].

При объединении во второй половине 40-х гг. сети детских больниц, консультаций и поликлиник педиатрический стационар вместе с детской консультацией и поликлиникой стали типовыми учреждениями по оказанию лечебно-профилактической помощи детям. В результате районная детская больница стала для прикрепленных амбулаторных учреждений методическим центром, что обеспечивало преемственность при лечении ребенка в стационаре и на дому, а также широкие дополнительные возможности для обмена опытом и обучения персонала [2].

Ярким примером успешной реализации данной концепции можно назвать деятельность детской больницы № 9 им. Ф.Э. Дзержинского Краснопресненского района Москвы, ставшей в 1948 г. клинической базой кафедры педиатрии Центрального института усовершенствования врачей под руководством проф. Г.Н. Сперанского. Благодаря плодотворной работе Георгия Несторовича, сотрудников кафедры (А.С. Розенталя, Р.Л. Гамбург, С.Г. Звягинцевой и др.) и медицинского персонала под руководством главного врача А.Н. Кудряшовой больница стала известным клинко-диагностическим центром. На ее базе обучались и повышали квалификацию педиатры из Москвы и других регионов Советского Союза, действовала медицинская школа по подготовке детских сестер [10].

Пример изученных регионов показывает, что реализация Указа от 8 июля 1944 г. во многом имела противо-

речивый характер. С одной стороны, расширение сети медицинских учреждений для женщин и детей упреждало, в отличие от современной «оптимизации», рост населения и ожидаемое увеличение рождаемости [4]. Однако эта деятельность осуществлялась в условиях системных проблем в экономике воюющего государства, что препятствовало выполнению медицинскими учреждениями их функций. Острый дефицит врачей и среднего медицинского персонала был значительной проблемой, но стал и стимулом к развитию системы повышения квалификации и профессиональной подготовки специалистов здравоохранения при ведущей роли научных институтов.

Охрана материнства и детства в СССР на завершающем этапе Великой Отечественной войны и в первые послевоенные годы проводилась в чрезвычайно сложных условиях и была осуществлена благодаря героическому труду медицинских работников и ученых.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCE

1. Путин В.В. Послание Президента Федеральному Собранию // *Российская Газета*. — 2020. — № 7 (8061) — С. 1–2. [Putin VV. Poslanie Prezidenta Federal'nomu Sobraniyu. *Rossiiskaya Gazeta*. 2020;(7(8061)):1–2. (In Russ).]
2. Труды Пленумов Совета лечебно-профилактической помощи детям. — Медгиз; 1948. [*Trudy Plenumov Soveta lechebno-profilakticheskoi pomoshchi detyam*. Medgiz; 1948. (In Russ).]
3. Богданова Е.Г. Военное поколение детей: демографические характеристики (по материалам Южного Урала) // *Вестник Челябинского государственного университета*. — 2009. — № 10(191). История. — Вып. 39. — С. 87–97. [Bogdanova EG. Voennoe pokolenie detei: demograficheskie kharakteristiki (po materialam Yuzhnogo Urala). *Vestnik Chelyabinskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2009;(10(191)) Istoriya. Is. 39:87–97. (In Russ).]
4. ГАРФ. Ф. 8009, оп. 21, д. 125, л. 7–194. — Копия. [CGA, fund 8009, inventory 125, file 97, sheet 7–194. Copy. (In Russ).]
5. ГАРФ. Ф. 8009, оп. 21, д. 126, л. 162–175. — Копия. [CGA, fund 8009, inventory 126, file 97, sheet 162–175. Copy. (In Russ).]

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

CONFLICT OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

Л. Е. Горелова

<http://orcid.org/0000-0002-1988-549X>

В. Н. Шелкова

<http://orcid.org/0000-0003-4257-5147>

6. ГАРФ. Ф. 8009, оп. 21, д. 132, л. 21–59. — Копия. [CGA, fund 8009, inventory 132, file 97, sheet 21–59. Copy. (In Russ).]
7. ГАРФ. Ф. 8009, оп. 21, д. 139, л. 106–289. — Копия. [CGA, fund 8009, inventory 139, file 97, sheet 106–289. Copy. (In Russ).]
8. Здравоохранение в годы Великой Отечественной войны 1941–1945. Сборник документов и материалов / под ред. М.И. Барсукова и Д.Д. Кувшинского. — М.: Медицина; 1977. — С. 374. [*Zdravookhranenie v gody Velikoi Otechestvennoi voyny 1941–1945. Sbornik dokumentov i materialov*. Barsukov MI, Kuvshinskii D.D., eds. Moscow: Meditsina; 1977. p. 374. (In Russ).]
9. Альбицкий В.Ю., Баранов А.А., Шер С.А. Государственный научный институт охраны материнства и младенчества. — М.: ПедиатрЪ; 2013. [Al'bitskiy VYu, Baranov AA, Sher SA. *Gosudarstvennyi nauchnyi institut okhrany materinstva i mladenchestva*. Moscow: Peditr; 2009. (In Russ).]
10. Захарова И.Н., Власова Н.Л., Заплатников А.Л. и др. *Рыцарь педиатрии*. — М.: Тритон; 2018. [Zakharova IN, Vlasova NL, Zaplatnikov AL, et al. *Rytsar' pediatrii*. Moscow: Triton; 2018. (In Russ).]

ПЕРВАЯ ПОМОЩЬ ДЕТЯМ.

Советы для тех, кто хочет помочь, когда ребенку плохо

Под редакцией: А.А. Баранова, Л.С. Намазовой-Барановой

В данной брошюре описаны способы оказания первой помощи детям при неотложных состояниях, таких как потеря сознания, остановка дыхания и кровообращения, кровотечения, травмы, ожоги, отравления и др.

Издание рассчитано на широкий круг читателей и будет полезно не только медицинским работникам, педагогам и родителям, но и подросткам с активной жизненной позицией. Оно позволит расширить кругозор в области оказания первой помощи пострадавшему и необходимых действий в конкретной сложившейся ситуации. Мы очень надеемся, что, изучив нашу книгу и став случайным свидетелем экстренной ситуации, и вы своими действиями спасете жизнь какому-то конкретному человеку.



А.В. Пашков¹, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2, 3}, Е.А. Вишнёва^{1, 2}, И.В. Наумова¹, И.В. Зеленкова^{1, 2}¹ Научно-исследовательский институт педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, Москва, Российская Федерация² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация³ Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Российская Федерация

Влияние тугоухости на образовательный процесс у детей и подростков

Контактная информация:

Пашков Александр Владимирович, доктор медицинских наук, руководитель отдела сурдологии НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН
Адрес: 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, стр. 1, e-mail: avpashkov@yandex.ru

Статья поступила: 18.06.2020, принята к печати: 20.08.2020

По данным экспертов Всемирной организации здравоохранения, в мире зарегистрировано около 466 млн людей (6,1% населения) с нарушениями слуха. В Российской Федерации их количество превышает 13 млн, из которых более 1 млн — дети. Результаты программы универсального аудиологического скрининга новорожденных показывают, что на 1000 новорожденных 1 ребенок рождается глухим, а в течение первых лет жизни слух теряют еще 2–3 ребенка. По прогнозу Всемирной организации здравоохранения, к 2050 г. число лиц с нарушениями слуха достигнет 900 млн человек. Профилактика и ранняя диагностика тугоухости и реабилитация детей с такими нарушениями необходимы для предотвращения проблем социальной интеграции. В обзоре представлен анализ развития когнитивных способностей у детей и подростков с различными видами и степенью тугоухости с учетом различных подходов к их ведению и реабилитации.

Ключевые слова: слух, дети, подростки, тугоухость, глухота, диагностика, скрининг, слуховые аппараты, кохлеарная имплантация

Для цитирования: Пашков А.В., Намазова-Баранова Л.С., Вишнёва Е.А., Наумова И.В., Зеленкова И.В. Влияние тугоухости на образовательный процесс у детей и подростков. *Вопросы современной педиатрии*. 2020; 19 (4): 272–278. doi: 10.15690/vsp.v19i4.2134

ВВЕДЕНИЕ

Сенсорные системы организма человека позволяют осуществлять взаимодействие с окружающей средой. Восприятие сенсорной информации зависит от целостности специализированных рецепторных клеток, которые кодируют физические стимулы и преобразовывают их в электрические импульсы для обработки информации мозгом. Нарушение этого механизма оказывает негативное влияние на качество жизни как самостоятельное

нарушение или в комплексе с другой сочетанной патологией, что усугубляет состояние пациентов с инвалидностью. Распространенность сенсорных нарушений увеличивается экспоненциально с возрастом [1]. По оценкам экспертов Всемирной организации здравоохранения, в мире зарегистрировано 466 млн человек с различными нарушениями слуха, это пятая по частоте причина инвалидности [1].

Достижения в области биомедицинских технологий привели к разработке устройств эффективного протези-

Aleksandr V. Pashkov¹, Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 2, 3}, Elena A. Vishneva^{1, 2}, Irina V. Naumova¹, Irina V. Zelenkova^{1, 2}¹ Research Institute of Pediatrics and Children's Health in «Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences», Moscow, Russian Federation² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation³ Belgorod State National Research University, Belgorod, Russian Federation

Hearing Loss Effect on the Educational Process in Children and Adolescents

There are about 466 million people (6.1% of global population) with hearing impairment registered in the world according to the data from WHO experts. Their number exceeds 13 million in Russian Federation, and more than 1 million are children. The results of the universal audiological screening program for newborns has shown that 1 child per 1000 newborns is born deaf, another 2–3 children grow deaf during the first years of life. The number of people with hearing impairment will reach 900 million people by 2050 according to the WHO forecasts. Prevention and early diagnosis of hearing loss and rehabilitation of children with such disorders are necessary for avoiding problems with social integration. This review presents the analysis of cognitive abilities development in children and adolescents with different types and degrees of hearing loss with regard to different approaches in their management and rehabilitation.

Key words: hearing, children, adolescents, hearing loss, deafness, diagnosis, screening, hearing aid, cochlear implantation

For citation: Pashkov Aleksandr V., Namazova-Baranova Leyla S., Vishneva Elena A., Naumova Irina V., Zelenkova Irina V. Hearing Loss Effect on the Educational Process in Children and Adolescents. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2020; 19 (4): 272–278. doi: 10.15690/vsp.v19i4.2134

рования, которые частично восстанавливают сенсорную (например, слуховую) функцию, даже когда сенсорные клетки полностью утрачивают свои способности. Кохлеарные имплантаты, используемые для лечения тяжелой и глубокой сенсоневральной тугоухости более чем у 350 тыс человек по всему миру, стали самым эффективным, исходя из результатов реабилитации, нейропротезным устройством [2]. Активно проводят разработку ретинальных (сетчатки глаза) и вестибулярных имплантатов [3, 4], хотя их клиническая эффективность еще не оптимальна.

Сенсорные нарушения могут быть не только частью сочетанной психоневрологической патологии, но также приводить к нейрокогнитивным нарушениям самостоятельно. Благодаря эффективности слухопротезирования слуховая система стала наиболее изученной моделью для исследования сенсорных потерь. Восстановление компонентов сенсорного опыта при помощи нейропротезных устройств не компенсирует полностью нормальную сенсорную функцию, но позволяет развивать периферические когнитивные навыки, зависящие от этого опыта. Так, например, большинство глухих детей, которые получают кохлеарный имплантат в раннем возрасте (до 2–3 лет), максимально развивают навыки разговорной речи [5]. Реже рассматривают когнитивные эффекты слухопротезирования или кохлеарной имплантации (КИ), которые не связаны непосредственно с потерей чувствительности, например их воздействие на рабочую память и внимание [6]. Мозг является динамической самоорганизующейся системой, которая развивается на основе взаимодействия между нейронной активностью и стимуляцией со стороны окружающей среды [6].

Слуховой опыт развивает временные паттерны мозга [7], которые могут быть важны для становления способностей последовательной обработки, таких как обнаружение образов, последовательная память и устойчивое внимание в целом [8, 9]. В результате ограничение слухового опыта во время развития может повлиять на нейрокогнитивные функции далеко за пределами разговорной речи [6]. И наоборот, восстановление сенсорной функции с помощью нейропротезных устройств, таких как кохлеарные имплантаты (слуховые аппараты), может обратить вспять или реорганизовать некоторые неврологические и нейрокогнитивные эффекты сенсорной потери [10].

РАЗВИТИЕ МОЗГА И ТУГОУХОСТЬ

Тугоухость (в случае ее наступления по любым причинам) и восстановление слуховой функции у детей реализуются в условиях динамично развивающегося мозга. Развитие мозга проходит ряд последовательных процессов, от транскрипции гена до нейрогенеза (с последующей гибелью нейронов): миграцию нейронов, развитие межнейронных связей (и их разрушение), а также формирование центральных путей с целью в конечном итоге формирования функциональных взаимосвязей. Мозг ребенка быстро адаптируется к окружающим изменениям и, следовательно, очень чувствителен к потере сенсорной информации [10–12].

Развитие афферентного слухового пути начинается до завершения формирования улитки и продолжается после этого [13]. Утрата функции волосковых клеток до начала развития слухового анализатора может привести к последующей гибели нейронов ствола мозга [14, 15]. Таким образом, внутриутробный срок нарушения

функции улитки может серьезно повлиять на функциональную целостность слуховых путей и, как следствие, на структуры головного мозга.

Формирование корковых связей (синапсов) у человека происходит в период, начинающийся незадолго до рождения и продолжающийся вплоть до подросткового периода. Созревание миелиновых оболочек протекает и во взрослом возрасте [16]. Максимальная скорость — пик создания синаптических связей, определяющий потенциал коры головного мозга, — наблюдается в период между первым и четвертым годом жизни [17] и служит, вероятно, для создания потенциала развития новых навыков, например языковых [18, 19]. Таким образом, врожденная генетическая программа включает периоды восприимчивости к окружающим изменениям (чувствительные периоды) и периоды с повышенной пластичностью нейрональных связей в молодом возрасте [16, 19, 20]. Слуховая депривация в раннем возрасте препятствует функциональному созреванию, задерживает корковый синаптогенез и усиливает последующую синаптическую элиминацию [10, 21], что в конечном итоге затрагивает центральные слуховые функции. В связи с этим ранние реабилитационные мероприятия при врожденной тугоухости (например, КИ), проведенные в течение чувствительного периода, позволяют использовать ювенильную пластичность, вызывать созревание и компенсировать дефицит слуховой функции [22, 23].

Остаточная функциональная способность слуховой системы определяется возрастом возникновения глухоты, который ограничивает дальнейшее созревание, а также степень дегенеративных изменений нейронов слухового анализатора, произошедших после возникновения глухоты [22]. Вмешательство (слухопротезирование, КИ) в чувствительный период предотвращает дальнейшие дегенеративные изменения, вызывает функциональное созревание мозга и приводит к улучшению результатов слухоречевой реабилитации [24, 25] по сравнению с «поздним» вмешательством. Последнее ассоциировано с недостаточной адаптацией и, таким образом, достаточно слабым результатом вне зависимости от того, было ли возникновение глухоты пренатальным или врожденным. Позднее вмешательство дает значимые результаты только в том случае, если слуховая система сравнительно зрелая за счет предшествующего слухового опыта, или у пациентов с приобретенной глухотой. Понимание этой закономерности обосновывает необходимость ранней диагностики, слухопротезирования и проведения КИ (при наличии показаний), а также внедрение программы универсального аудиологического скрининга новорожденных [26–38].

Вышеуказанные подходы наиболее критичны в отношении детей младшего возраста с врожденными или приобретенными в прелингвальном периоде тяжелыми нарушениями слуха. Незизученной остается группа детей и подростков — учащихся общеобразовательных учреждений с незначительным снижением слуха, которые, возможно, не информированы о состоянии своего слуха и не получили технические средства реабилитации (слуховые аппараты). Такие пациенты тем не менее могут испытывать ограничения, влияющие на успеваемость, качество жизни или психическое здоровье [29–31]. В исследованиях продемонстрировали относительно низкое качество жизни и большее количество проблем с психическим здоровьем у детей и подростков с незначительным снижением слуха, чем у их сверстников с нормальным слухом.

ЛИТЕРАТУРНЫЙ ПОИСК

Систематический поиск литературы по различным видам тугоухости был проведен в открытой базе данных MEDLINE (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>). Поисковый запрос включал следующие ключевые слова: “cognitive” AND “hearing loss” AND “adolescent”. Поиск был ограничен источниками, проиндексированными в базе данных до 21.04.2020. Изучены статьи только на английском языке.

ВЫБРАННЫЕ ИСТОЧНИКИ

Первоначальный поиск по указанным ключевым словам показал 690 резюме. Из полученного перечня были исключены источники следующих категорий: книги и документы, клинические испытания, рандомизированные контролируемые исследования. Оставшиеся источ-

ники в количестве 44 работ относились к категориям «метаанализ», «обзор», «систематический обзор». Далее были исключены главы из книг и статьи не на английском языке. Для дальнейшего анализа было отобрано 19 работ. Все выбранные статьи опубликованы в рецензируемых журналах. Алгоритм поиска данных литературы отображен на диаграмме (рис.).

Поскольку пациенты с тугоухостью высокой степени и глухотой имеют унифицированный алгоритм слухоречевой реабилитации, связанный с КИ (сравнительно реже — сверхмощные слуховые аппараты) и соответствующими подходами к технической поддержке (проверка работоспособности элементов системы, настройки процессора кохлеарного имплантата) [5, 29], исследования этой группы пациентов были выделены отдельно (табл. 1).

Рис. Процедура отбора работ по оценке когнитивных способностей у детей и подростков с тугоухостью
Fig. Selection procedure for papers on cognitive assessment in children and adolescents with hearing loss

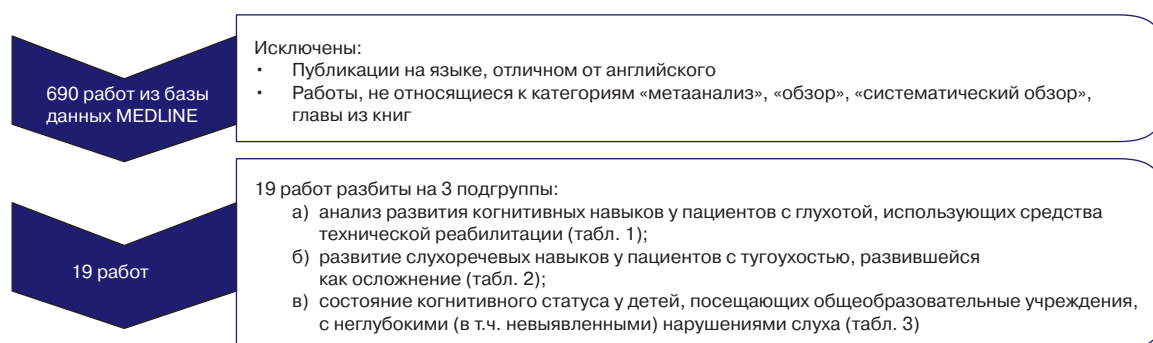


Таблица 1. Анализ развития когнитивных навыков у пациентов с глухотой, использующих средства технической реабилитации
Table 1. Analysis of cognitive skills development in patients with deafness and who is using assistive devices

Источник (год)	Категория пациентов	Результаты исследования	Рекомендации
Cawthon и соавт. (2018) [32]	Студенты с глухотой; оценка развития социальных навыков за период 1990–2015 гг.	Выявлено изменение подходов к реабилитации пациентов с глухотой в период начиная с 2000-х гг. В настоящее время наибольшее внимание уделяют социально-эмоциональному развитию глухих людей	Необходимо развивать методики образования, а также методы оценки развития слухоречевых навыков у пациентов с глухотой, обучать таким методикам в т.ч. родителей и учителей
Supalla и соавт. (2017) [33], Russell и соавт. (2017) [34]	Пациенты детского возраста с тугоухостью высокой степени и глухотой (врожденная или развившаяся в возрасте до 2 лет)	Изучены особенности развития навыков чтения и письма у пациентов с тугоухостью высокой степени и глухотой как механизма развития речи	Предложены подходы к развитию навыков чтения и письма у пациентов с глухотой
Wang и соавт. (2014) [35]	Студенты с тугоухостью высокой степени и глухотой	Показаны закономерности развития навыков чтения у пациентов с глухотой	Отмечена необходимость в специальных учебных подходах и стратегиях для развития навыков чтения у студентов с учетом продолжительности глухоты
Mayer и соавт. (2018) [36]	Учащиеся (возраст 5–18 лет) с глухотой, использующие системы КИ	Показано, что на эффективность реабилитации с КИ влияют возраст проведения имплантации, наличие сочетанной патологии, постоянство использования имплантатов и степень развития речевых навыков	Необходимы дополнительные исследования результатов развития навыков чтения и письма в отдаленном периоде после КИ для достижения показателей как у нормально слышащих сверстников
Luckner и соавт. (2008) [37]	Пациенты (возраст 3–21 год) с тугоухостью высокой степени и глухотой	Изучен уровень печатной грамотности пользователей систем КИ	Необходимо продолжить разрабатывать учебные подходы и стратегии, которые наилучшим образом развивают навыки чтения

Примечание. КИ — кохлеарная имплантация.
Note. КИ — cochlear implantation.

Таблица 2. Развитие слухоречевых навыков у пациентов с тугоухостью, развившейся как осложнение
Table 2. Development of hearing and verbal skills in patients with hearing loss developed as complication

Источник (год)	Причина тугоухости	Результаты исследования	Рекомендации
Davis и соавт. (2018) [38], Olbrich и соавт. (2018) [39], Ramakrishnan и соавт. (2009) [40], Sabatini и соавт. (2012) [41]	Менингококковая инфекция	Показано снижение слуха у 19% новорожденных, 13% детей, 12% подростков и 8% взрослых, перенесших менингококковую инфекцию. У данной категории пациентов высокий риск наступления смерти. Нарушения слуха негативно влияли на развитие слуховых и речевых навыков, ассоциированы с неврологическими и когнитивными нарушениями, снижением качества жизни	Несмотря на широкие возможности антибиотикотерапии и развитые возможности слухопротезирования, нельзя отказываться (в т.ч. с точки зрения предотвращения развития тугоухости как осложнения) от вакцинации против менингококковой инфекции
Synnes и соавт. (2018) [42], Burnett и соавт. (2018) [43]	Недоношенность	Проведена оценка развития когнитивных навыков у пациентов с нарушениями слуха в сочетании с недоношенностью	В процессе слухоречевой реабилитации необходимо учитывать гестационный возраст, который влияет на развитие в т.ч. когнитивных навыков. Дети с недоношенностью имеют сравнительно высокий риск развития нарушений слуха в сочетании с когнитивными нарушениями
Melo и соавт. (2019) [44]	Патология вестибулярного аппарата	Представлены результаты слухоречевой реабилитации у пациентов с нарушениями слуха в сочетании с патологией вестибулярного аппарата	Реабилитация вестибулярных нарушений у детей с сенсоневральной тугоухостью изучена недостаточно, исследования данной категории пациентов должны быть продолжены
van Kamp и соавт. (2013) [45]	Длительное шумовое воздействие	Установлено негативное влияние шума на качество сна, сердечно-сосудистую деятельность, физиологическое состояние (головная боль, усталость, стресс). Также при воздействии шума показано снижение когнитивных способностей и слуховой функции (за счет повышения порогов звуковосприятия на высоких частотах и развития тиннитуса)	Рекомендовано выявлять и предотвращать чрезмерные шумовые нагрузки на слуховой анализатор
van Zon и соавт. (2012) [46]	Экссудативный средний отит	Исследована эффективность антибиотикотерапии для лечения пациентов с экссудативным средним отитом	Применение антибактериальной терапии при экссудативном среднем отите не является обязательной рекомендацией
Maberly и соавт. (2003) [47]	Дефицит йода	Изучены особенности развития детей с дефицитом йода	Дефицит йода может привести к когнитивным, двигательным и слуховым нарушениям

Отдельно были выделены работы, посвященные тугоухости как сочетанной патологии, где оценивали влияние основного заболевания на состояние слуха и связанные с этим изменения когнитивного статуса. Эти работы систематизированы по виду патологии, на фоне которой сформировалась тугоухость (табл. 2).

Часть исследований была посвящена состоянию когнитивной функции у детей с незначительным, в т.ч. односторонним, снижением слуха (табл. 3). В обзоре не рассматривали результаты исследований развития когнитивных навыков у пациентов с отсутствием нарушений слуха или с нарушениями слуха, связанными с аномалиями развития костей черепа (в т.ч. височной кости). Также из обзора исключены исследования, посвященные сенсоневральной тугоухости генетической природы. Данная категория пациентов получает курс реабилитации нарушений слуха посредством слуховых аппаратов или КИ (см. табл. 1).

ОБСУЖДЕНИЕ

В представленном обзоре литературы наиболее изученным видится аспект реабилитации пациентов

с глубокими нарушениями слуха и глухотой посредством технологии КИ. Технология КИ имеет широкое распространение, что позволяет получать большой массив данных о состоянии когнитивной функции и улучшать ее развитие. Поскольку традиционные аудиологические методики оценки звуковосприятия у пациентов с КИ позволяют оценить только слуховые ощущения, развитие когнитивных изменений в представленных источниках оценивали с помощью редко применяемых методик регистрации соматосенсорных корковых потенциалов и МРТ-исследований коры головного мозга [51, 52]. В данных работах отражены также изменения у пациентов не только с глухотой, но и с незначительным снижением слуха. Показано, что даже при незначительном снижении слуха возможно нарушение когнитивных способностей ребенка, что критически важно в детском и подростковом возрасте. На примере пациентов различных возрастных групп с различной степенью тугоухости продемонстрировано [51], что изменения в структурах коры головного мозга как результат слуховой депривации возникают у всех пациентов с сенсоневральной тугоухостью вне зависимости от степени сниже-

Таблица 3. Состояние когнитивного статуса у детей, посещающих общеобразовательные учреждения, с неглубокими (в т.ч. невыявленными) нарушениями слуха

Table 3. State of cognitive status in children attending general education institution with mild (including not revealed) hearing impairments

Источник (год)	Категория пациентов	Результаты исследования	Рекомендации
Rohlfс и соавт. (2017) [48]	Дети и подростки (возраст 4–18 лет) с односторонней тугоухостью	Ранняя диагностика и коррекция односторонней тугоухости оказывают положительное влияние на вербально-когнитивное, лингвистическое, коммуникативное и социоэмоциональное развитие. У детей с односторонней потерей слуха сравнительно ниже успеваемость	Во всех случаях, когда это возможно, необходимы выявление и коррекция односторонней тугоухости (предоставление слуховых аппаратов) начиная с первого года жизни
Theunissen и соавт. (2014) [49]	Дети и подростки (6–18 лет) с сенсоневральной тугоухостью различной степени тяжести, в т.ч. использующие технические средства реабилитации	Дети и подростки с нарушениями слуха более склонны к развитию депрессии, агрессии, расстройствам поведения и психопатии по сравнению с их нормально слышащими сверстниками. Не установлено устойчивой зависимости результатов уровня дефицита внимания, гиперактивности или влияния типа слухового аппарата на психопатологию	Необходимы дополнительные исследования по изучению проявлений психопатологии у данной группы пациентов
Sharma и соавт. (2015) [50]	Дети (возраст 2–7 лет) с сенсоневральной тугоухостью, связанной с расстройством спектра аудиторных нейропатий	Развития слуховой депривации можно избежать при своевременной коррекции тугоухости	Необходимы раннее выявление и коррекция тугоухости, связанной с расстройством спектра аудиторных нейропатий

ния слуха и возраста пациентов. При этом реабилитация нарушений слуха позволяет адаптироваться к слуховой информации, что находит подтверждение в положительной динамике электрофизиологических показателей соматосенсорных корковых потенциалов т.н. слуховой коры головного мозга. У детей с пре- и перилингвальной врожденной сенсоневральной тугоухостью, а также у детей и подростков с приобретенной сенсоневральной тугоухостью вне зависимости от возраста ее возникновения создаются пластические мультифокальные изменения в головном мозге. Эти изменения затрагивают области, участвующие в слуховых, речевых и языковых сетях. Предложено использовать клиническую нейровизуализацию [52] для оценки изменений на фоне применения технологий реабилитации слуха (слуховые аппараты, КИ).

Одним из подходов к изучению данного аспекта реабилитации является разработка технологии регистрации стационарных слуховых потенциалов мозга на акустическую стимуляцию у пациентов с глухотой, использующих системы КИ [53, 54] или слуховые аппараты [55]. Применение электрофизиологических ответов слухового анализатора позволяет объективно оценить пороги звуковосприятия, что служит основой для эффективного слухоречевого развития.

Отдельная группа работ (см. табл. 2) посвящена развитию когнитивных навыков у пациентов с тугоухостью, являющейся компонентом сочетанной патологии или следствием патологического процесса. В представленных исследованиях показано, что наличие таких состояний оказывает дополнительное негативное воздействие на развитие когнитивных навыков; описаны подходы к реабилитации (профилактике, лечению) таких пациентов. Снижение слуха как сопутствующее состояние может быть временным (на период основного заболевания), однако своевременная диагностика тугоухости у таких пациентов также должна проводиться в т.ч. с помощью объективных методик [56], что повышает

вероятность выявления даже незначительного компонента тугоухости.

Наименее изученными представляются особенности развития когнитивных навыков у детей и подростков с незначительным, в т.ч. не диагностированным, снижением слуха, что влияет на развитие ребенка [57]. Это имеет большое значение, поскольку большая часть таких нарушений возникает в постнатальном периоде, когда скрининговых исследований слуха не проводят. Разработка и внедрение таких технологий представляется перспективным направлением в педиатрии и сурдологии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наиболее изученным контингентом лиц с тугоухостью являются пациенты с двусторонней сенсоневральной глухотой в связи с наиболее выраженной проблемой их социальной интеграции. У них успешно применяют технологию КИ, причем развитие идет по всем трем направлениям данного процесса: ранняя диагностика и отбор, совершенствование компонентов и техник установки систем КИ, реабилитационных алгоритмов. При незначительном снижении слуха эффективным средством реабилитации является слухопротезирование. Однако проблематичным остается аспект выявления пациентов с незначительным снижением слуха, при котором больной субъективно не осознает проблем, связанных со своим состоянием. Наиболее критичным периодом для таких форм тугоухости является детский и подростковый возраст, когда происходит развитие когнитивных навыков. Развитие технологии массового обследования детей и подростков на выявление тугоухости любой степени — актуальная проблема в сурдологии и 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

А. В. Пашков

<https://orcid.org/0000-0002-3197-2879>

Л. С. Намазова-Баранова

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

Е. А. Вишнёва

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

И. В. Наумова

<https://orcid.org/0000-0002-0559-4878>

И. В. Зеленкова

<https://orcid.org/0000-0001-6158-9064>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCE

- Vos T, Barber RM, Bell B, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015;386(9995):743–800. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60692-4.
- Wilson BS. Getting a decent (but sparse) signal to the brain for users of cochlear implants. *Hear Res*. 2015;322:24–38. doi: 10.1016/j.heares.2014.11.009.
- Zrenner E, Bartz-Schmidt KU, Benav H, et al. Subretinal electronic chips allow blind patients to read letters and combine them to words. *Proc Biol Sci*. 2011;278(1711):1489–1497. doi: 10.1098/rspb.2010.1747.
- Valentin NS, Hageman KN, Dai C, et al. Development of a multichannel vestibular prosthesis prototype by modification of a commercially available cochlear implant. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng*. 2013;21(5):830–839. doi: 10.1109/TNSRE.2013.2259261.
- Niparko JK, Tobey EA, Thal DJ, et al. Spoken language development in children following cochlear implantation. *JAMA*. 2010;303(15):1498–1506. doi: 10.1001/jama.2010.451.
- Kral A. Auditory critical periods: a review from system's perspective. *Neuroscience*. 2013;247:117–133. doi: 10.1016/j.neuroscience.2013.05.021.
- Tallal P. Fast ForWord®: the birth of the neurocognitive training revolution. *Prog Brain Res*. 2013;207:175–207. doi: 10.1016/B978-0-444-63327-9.00006-0.
- Conway CM, Pisoni DB, Kronenberger WG. The importance of sound for cognitive sequencing abilities: the auditory scaffolding hypothesis. *Curr Dir PsycholSci*. 2009;18(5):275–279. doi: 10.1111/j.1467-8721.2009.01651.x.
- Conway CM, Karpicke J, Anaya EM, et al. Nonverbal cognition in deaf children following cochlear implantation: motor sequencing disturbances mediate language delays. *Dev Neuropsychol*. 2011;36(2):237–254. doi: 10.1080/87565641.2010.549869.
- Kral A, Sharma A. Developmental neuroplasticity after cochlear implantation. *Trends Neurosci*. 2012;35(2):111–122. doi: 10.1016/j.tins.2011.09.004.
- Hubener M, Bonhoeffer T. Neuronal plasticity: beyond the critical period. *Cell*. 2014;159(4):727–737. doi: 10.1016/j.cell.2014.10.035.
- Whiteus C, Freitas C, Grutzendler J. Perturbed neural activity disrupts cerebral angiogenesis during a postnatal critical period. *Nature*. 2014;505(7483):407–411. doi: 10.1038/nature12821.
- Tillein J, Heid S, Lang E, et al. Development of brainstem-evoked responses in congenital auditory deprivation. *Neural Plast*. 2012;2012:182767. doi: 10.1155/2012/182767.
- Tong L, Strong MK, Kaur T, et al. Selective deletion of cochlear hair cells causes rapid agedependent changes in spiral ganglion and cochlear nucleus neurons. *J Neurosci*. 2015;35(20):7878–7891. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2179-14.2015.
- McBride EG, Rubel EW, Wang Y. Afferent regulation of chicken auditory brainstem neurons: rapid changes in phosphorylation of elongation factor 2. *J Comp Neurol*. 2013;521(5):1165–1183. doi: 10.1002/cne.23227.
- Maurer D, Werker JF. Perceptual narrowing during infancy: a comparison of language and faces. *Dev Psychobiol*. 2014;56(2):154–178. doi: 10.1002/dev.21177.
- Lin JJ, Mula M, Hermann BP. Uncovering the neurobehavioural comorbidities of epilepsy over the lifespan. *Lancet*. 2012;380(9848):1180–1192. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61455-X.
- Huttenlocher PR, Dabholkar AS. Regional differences in synaptogenesis in human cerebral cortex. *J Comp Neurol*. 1997;387(2):167–178. doi: 10.1002/(sici)1096-9861(19971020)387:2<167::aid-cne1>3.0.co;2-z.
- Werker J. Perceptual foundations of bilingual acquisition in infancy. *Ann NY Acad Sci*. 2012;1251:50–61. doi: 10.1111/j.1749-6632.2012.06484.x.
- Chun S, Bayazitov IT, Blundon JA, Zakharenko SS. Thalamocortical long-term potentiation becomes gated after the early critical period in the auditory cortex. *J Neurosci*. 2013;33(17):7345–7357. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4500-12.2013.
- Blundon JA, Zakharenko SS. Presynaptic gating of postsynaptic synaptic plasticity: a plasticity filter in the adult auditory cortex. *Neuroscientist*. 2013;19(5):465–478. doi: 10.1177/1073858413482983.
- Kral A, O'Donoghue GM. Profound deafness in childhood. *N Engl J Med*. 2010;363(15):1438–1450. doi: 10.1056/NEJMra0911225.
- Sharma A, Nash AA, Dorman M. Cortical development, plasticity and re-organization in children with cochlear implants. *Int J Lang Commun Disord*. 2009;42(4):272–279. doi: 10.1016/j.jcomdis.2009.03.003.
- Дайхес Н.А., Таварткиладзе Г.А., Яблонский С.В. и др. Универсальный аудиологический скрининг новорожденных и детей первого года: пособие для врачей / ФГУ «Научно-клинический центр оториноларингологии» Росздрава; ФГУ «Рос. научно-практический центр аудиологии и слухопротезирования» Росздрава. — М.; 2008. — 28 с. [Daikhes NA, Tavartkiladze GA, Yablonskii SV, et al. *Universal'nyi audiologicheskii skрининг novorozhdennykh i detei per vogo goda: posobie dlya vrachei*. FGU "Nauchno-klinicheskii tsentr otorinolaringologii" Roszdava; FGU "Ros. nauchno-prakticheskii tsentr audiologii i slukhoprotezirovaniya" Roszdava. Moscow; 2008. 28 p. (In Russ).]
- Дайхес Н.А., Пашков А.В., Петров С.М. и др. Модифицированный способ регистрации стапеддиального рефлекса у имплантированных пациентов при настройке речевого процессора // *Российская оториноларингология*. — 2007. — № 3(28). — С. 19–21. [Daikhes NA, Pashkov AV, Petrov SM, et al. *Modifitsirovannyi sposob registratsii stapendial'nogo refleksa u implantirovannykh patsientov pri nastroi ke rechevogo protsessora*. Rossiiskaya otorinolaringologiya. 2007;(3(28));19–21. (In Russ).]
- Дайхес Н.А., Пашков А.В., Яблонский С.В. Методы исследования слуха: учебно-методическое пособие / ФГУ «Научно-клинический центр оториноларингологии ФМБА России». М.; 2009. — 119 с. [Daikhes NA, Pashkov AV, Yablonskii SV. *Metody issledovaniya slukha: uchebno-metodicheskoe posobie*. FGU "Nauchno-klinicheskii tsentr otorinolaringologii FMBA Rossii". Moscow; 2009. — 119 p. (In Russ).]
- Грычынський М., Хоффманн Б., Яськевич М. и др. *Руководство по аудиологии и слухопротезированию* / под ред. Я.Б. Лятковського; пер. с польск. под ред. Н.А. Дайхеса. — М.; 2009. — 240 с. [Grychyn'skii M., Khoffmann B., Yas'kevich M., et al. *Guide to an Audiology and Hearing Aid*. Lyatkovskii YaB, ed.; translation from Polish Daikhes N.A., ed. Moscow; 2009. 240 p. (In Russ).]

28. Патент № 2414168 Российская Федерация, МПК А61В 5/0484 (2006.01), А61В 5/12 (2006.01). *Способ определения оптимальных параметров слухопротезирования*: № 2010112164/14: заявл. 29.03.2010: опубл. 20.03.2011 / Дайхес Н.А., Пашков А.В., Староха А.В. и др. — 8 с. [Patent № 2414168 Russian Federation, IPC А61В 5/0484 (2006.01), А61В 5/12 (2006.01). *Method of Determining Optimal Parametres of Hearing Aid*: № 2010112164/14: declare 29.03.2010: publ. 20.03.2011. Dajkhes NA, Pashkov AV, Starokha AV, et al. 8 p. (In Russ).]
29. Moeller MP. Current state of knowledge: psychosocial development in children with hearing impairment. *Ear Hear.* 2007; 28(6):729–739. doi: 10.1097/AUD.0b013e318157f033.
30. Kvam MH, Loeb M, Tambs K. Mental health in deaf adults: symptoms of anxiety and depression among hearing and deaf individuals. *J Deaf Stud Deaf Educ.* 2007;12(1):1–7. doi: 10.1093/deafened/enl015.
31. Remine MD, Brown MP. Comparison of the Prevalence of Mental Health Problems in Deaf and Hearing Children and Adolescents in Australia. *Aust N Z J Psychiatry.* 2010;44(4):351–357. doi: 10.3109/00048670903489866.
32. Cawthon SW, Fink B, Schoffstall S, Wendel E. In the Rearview Mirror: Social Skill Development in Deaf Youth, 1990–2015. *Am Ann Deaf.* 2018;162(5):479–485. doi: 10.1353/aad.2018.0005.
33. Supalla SJ, Cripps JH, Byrne AP. Why American Sign Language Gloss Must Matter. *Am Ann Deaf.* 2017;161(5):540–551. doi: 10.1353/aad.2017.0004.
34. Rosen RS, Hartman MC, Wang Y. “Thinking-for-Writing”: A Prolegomenon on Writing Signed Languages. *Am Ann Deaf.* 2017; 161(5):528–536. doi: 10.1353/aad.2017.0002.
35. Wang Y, Williams C. Are we hammering square pegs into round holes? An investigation of the meta-analyses of reading research with students who are d/Deaf or hard of hearing and students who are hearing. *Am Ann Deaf.* 2014;159(4):323–345. doi: 10.1353/aad.2014.0029.
36. Mayer C, Trezek BJ. Literacy Outcomes in Deaf Students with Cochlear Implants: Current State of the Knowledge. *J Deaf Stud Deaf Educ.* 2018;23(1):1–16. doi: 10.1093/deafened/enx043.
37. Luckner JL, Handley CM. A summary of the reading comprehension research undertaken with students who are deaf or hard of hearing. *Am Ann Deaf.* 2008;153(1):6–36. doi: 10.1353/aad.0.0006.
38. Davis LE. Acute Bacterial Meningitis. *Continuum (Minneap Minn).* 2018;24(5, Neuroinfectious Disease):1264–1283. doi: 10.1212/CON.0000000000000660.
39. Olbrich KJ, Muller D, Schumacher S, et al. Systematic Review of Invasive Meningococcal Disease: Sequelae and Quality of Life Impact on Patients and Their Caregivers. *Infect Dis Ther.* 2018; 7(4):421–438. doi: 10.1007/s40121-018-0213-2.
40. Ramakrishnan M, Ulland AJ, Steinhart LC, et al. Sequelae due to bacterial meningitis among African children: a systematic literature review. *BMC Med.* 2009;7:47. doi: 10.1186/1741-7015-7-47.
41. Sabatini C, Bosis S, Semino M, et al. Clinical presentation of meningococcal disease in childhood. *J Prev Med Hyg.* 2012;53(2):116–119.
42. Synnes A, Hicks M. Neurodevelopmental Outcomes of Preterm Children at School Age and Beyond. *Clin Perinatol.* 2018;45(3): 393–408. doi: 10.1016/j.clp.2018.05.002.
43. Burnett AC, Cheong JLY, Doyle LW. Biological and Social Influences on the Neurodevelopmental Outcomes of Preterm Infants. *Clin Perinatol.* 2018;45(3):485–500. doi: 10.1016/j.clp.2018.05.005.
44. Melo RS, Lemos A, Paiva GS, et al. Vestibular rehabilitation exercises programs to improve the postural control, balance and gait of children with sensorineural hearing loss: A systematic review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2019;127:109650. doi: 10.1016/j.ijporl.2019.109650.
45. van Kamp I, Davies H. Noise and health in vulnerable groups: a review. *Noise Health.* 2013;15(64):153–159. doi: 10.4103/1463-1741.112361.
46. van Zon A, van der Heijden GJ, van Dongen TM, et al. Antibiotics for otitis media with effusion in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(9):CD009163. doi: 10.1002/14651858.CD009163.pub2.
47. Maberly GF, Haxton DP, van der Haar F. Iodine deficiency: consequences and progress toward elimination. *Food Nutr Bull.* 2003;24(4 Suppl): S91–S98. doi: 10.1177/15648265030244S205.
48. Rohlf AK, Friedhoff J, Bohnert A, et al. Unilateral hearing loss in children: a retrospective study and a review of the current literature. *Eur J Pediatr.* 2017;176(4):475–486. doi: 10.1007/s00431-016-2827-2.
49. Theunissen SC, Rieffe C, Netten AP, et al. Psychopathology and its risk and protective factors in hearing-impaired children and adolescents: a systematic review. *JAMA Pediatr.* 2014;168(2): 170–177. doi: 10.1001/jamapediatrics.2013.3974.
50. Sharma A, Cardon G. Cortical development and neuroplasticity in Auditory Neuropathy Spectrum Disorder. *Hear Res.* 2015; 330(Pt B):221–232. doi: 10.1016/j.heares.2015.06.001.
51. Glick H, Sharma A. Cross-modal Plasticity in Developmental and Age-Related Hearing Loss: Clinical Implications. *Hear Res.* 2017; 343:191–201. doi: 10.1016/j.heares.2016.08.012.
52. Ratnanather JT. Structural neuroimaging of the altered brain stemming from pediatric and adolescent hearing loss-Scientific and clinical challenges. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med.* 2020; 12(2):e1469. doi: 10.1002/wsbm.1469.
53. Патент № 2652733 Российская Федерация, МПК А61В 5/0484 (2006.01), А61В 11/00 (2006.01). *Способ настройки речевого процессора системы кохлеарной имплантации*: № 2017107712: заявл. 09.03.2017: опубл. 28.04.2018 / Пашков А.В., Наумова И.В., Гадалева С.В. и др. — 5 с. [Patent № 2652733 Russian Federation, IPC А61В 5/0484 (2006.01), А61В 11/00 (2006.01). *Method of adjusting the speech processor of the cochlear implant system*: № 2017107712: declare 09.03.2017: publ. 28.04.2018. Pashkov AV, Naumova IV, Gadaleva SV, et al. 5 p. (In Russ).]
54. Наумова И.В., Пашков А.В., Гадалева С.В. и др. Регистрация стационарных слуховых потенциалов у пациентов — пользователей систем кохлеарной имплантации. Наш опыт // *Российская оториноларингология*. — 2019. — Т. 18. — № 2. — С. 57–63. [Naumova IV, Pashkov AV, Gadaleva SV, et al. Our experience of recording the auditory steady-state responses in the patients using cochlear implant system. *Rossiiskaya otorinolaringologiya*. 2019; 18(2):57–63. (In Russ).] doi: 10.18692/1810-4800-2019-2-57-63.
55. Патент № 2610829 Российская Федерация, МПК А61В 5/00 (2006.01), А61В 5/0484 (2006.01), А61В 5/12(2006.01). *Способ определения динамического диапазона слуха у пациентов со слуховыми аппаратами*: № 2015154552: заявл. 21.12.2015: опубл. 15.02.2017 / Намазова-Баранова Л.С., Доценко Р. Н., Полунина Т.А. и др. — 5 с. [Patent № 2610829 Russian Federation, IPC А61В 5/00 (2006.01), А61В 5/0484 (2006.01), А61В 5/12(2006.01). *Method for determining dynamic range of hearing in patients with hearing aid*: № 2015154552: declare 21.12.2015: publ. 15.02.2017. Namazova-Baranova LS, Dotsenko RN, Polunina TA, et al. 5 p. (In Russ).]
56. Пашков А.В., Самкова А.С. Сенсоневральный компонент тугоухости у детей с экссудативным отитом // *Врач*. — 2014. — № 2. — С. 9–62. [Pashkov AV, Samkova AS. The sensorineural component of hearing loss in children with exudative otitis. *Vrach*. 2014;(2):9–62. (In Russ).]
57. Маслова О.И., Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С. и др. Современные аспекты изучения когнитивной сферы в развитии ребенка // *Педиатрическая фармакология*. — 2012. — Т. 9. — № 6. — С. 72–78. [Maslova OI, Baranov AA, Namazova-Baranova LS, et al. Modern aspects of studying the cognitive sphere in child development. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2012;9(6):72–78. (In Russ).]

Н.Б. Мигачёва¹, Е.М. Мухаметова², Е.Г. Макарова^{3, 4}, С.Е. Украинцев⁴¹ Самарский государственный медицинский университет, Самара, Российская Федерация² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация³ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Российская Федерация⁴ ООО «НЕСТЛЕ РОССИЯ», Москва, Российская Федерация

Роль и место смесей на основе частично гидролизированных белков в питании доношенных детей: пищеварительный комфорт и предупреждение аллергии

Контактная информация:

Мигачёва Наталья Бегиевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии Института профессионального образования СамГМУ

Адрес: 443099, Самара, ул. Чапаевская, д. 89, тел.: +7 (846) 207-30-45, e-mail: nbmigacheva@gmail.com

Статья поступила: 06.07.2020, принята к печати: 20.08.2020

279

Продолжающийся рост числа случаев развития аллергических болезней и высокая распространенность явлений пищеварительного дискомфорта у детей раннего возраста объясняют интерес педиатров, аллергологов и гастроэнтерологов к разработке и оптимизации диетологических методов профилактики и коррекции данной патологии. В статье обсуждаются современные представления о роли смесей на основе частично гидролизированных белков в питании доношенных детей для коррекции наиболее часто встречающихся функциональных расстройств пищеварения, первичной профилактики аллергии, а также их место в ступенчатой диетотерапии пищевой аллергии. Представлено описание молекулярной характеристики белков коровьего молока и свойств его аллергенов, а также описаны особенности создания и производства смесей на основе частично гидролизированных белков.

Ключевые слова: смеси, частично гидролизированные белки, младенцы, функциональные расстройства, пищеварение, профилактика, аллергия, белок коровьего молока

Для цитирования: Мигачёва Н.Б., Мухаметова Е.М., Макарова Е.Г., Украинцев С.Е. Роль и место смесей на основе частично гидролизированных белков в питании доношенных детей: пищеварительный комфорт и предупреждение аллергии. Вопросы современной педиатрии. 2020; 19 (4): 279–290. doi: 10.15690/vsp.v19i4.2135

Nataliia B. Migacheva¹, Evgeniia M. Mukhametova², Evgeniia G. Makarova^{3, 4}, Sergey E. Ukraintsev⁴¹ Samara State Medical University, Samara, Russian Federation² Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation³ Mechnikov North-Western State Medical University, Saint-Petersburg, Russian Federation⁴ Nestle Russia LLC, Moscow, Russian Federation

The Role and Place of Partially Hydrolysed Protein Infant Formulas in the Nutrition of Full-term Children: Digestive Comfort and Allergy Prevention

The continued increase in the number of allergic diseases and the high prevalence of digestive disturbances in infants explain the interest of pediatricians, allergists and gastroenterologists in the development and improvement of nutritional methods for the prevention and correction of these pathologies. This article discusses current ideas on the role of partially hydrolysed protein formulas in infants' nutrition for recovery of most common functional gastrointestinal disorders, allergy primary prevention. Also, the article discusses formulas place in sequential nutrition therapy of food allergy. Descriptions of cow milk proteins molecular characteristics and its allergens properties are presented. Features of creation and production of partially hydrolysed protein formulas are described as well.

Key words: formulas, partially hydrolysed proteins, infants, functional illness, digestion, prevention, allergy, cow milk protein

For citation: Migacheva Nataliia B., Mukhametova Evgeniia M., Makarova Evgeniia G., Ukraintsev Sergey E. The Role and Place of Partially Hydrolysed Protein Infant Formulas in the Nutrition of Full-term Children: Digestive Comfort and Allergy Prevention. Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2020; 19 (4): 279–290. doi: 10.15690/vsp.v19i4.2135

Смеси на основе частично гидролизированных белков (ЧГС) широко применяют у здоровых детей, в т.ч. для профилактики развития аллергических болезней (в частности, атопического дерматита) у детей из группы риска по развитию аллергии [1]. Кроме того, ЧГС в настоящее время нашли применение и в поэтапной диетологической коррекции у детей с функциональными расстройствами пищеварения, находящихся на искусственном вскармливании.

ИСТОРИЧЕСКАЯ СПРАВКА

Первоначально ЧГС создавались для снижения аллергенной нагрузки на ребенка в противовес стандартным формулам, содержащим интактные белки коровьего молока (БКМ). Ожидалось, что это приведет к снижению риска развития аллергических проявлений у ребенка на искусственном вскармливании [2].

Нежелательные реакции (кожные и гастроинтестинальные симптомы), возникающие после употребления коровьего молока, впервые были описаны еще Гиппократом в 370 г. до н.э. [3]. Пять столетий спустя на это указал и греческий врач Гален [3]. С начала XX в. нежелательные реакции на молоко стали наблюдать и представлять в научной литературе чаще. Так, случаи возникновения диареи и анафилактические реакции впервые были описаны европейскими исследователями [3]. В связи с исключительным ростом распространенности аллергических болезней в популяции [4] и необходимостью разработки новых эффективных стратегий первичной профилактики аллергии [4] задача по созданию ЧГС оказалась чрезвычайно актуальной во второй половине XX в.

МОЛЕКУЛЯРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БЕЛКОВ КОРОВЬЕГО МОЛОКА

Общее содержание белков в коровьем молоке составляет 30–35 г/л. БКМ представлены более чем 25 разными пептидами, однако только некоторые из них являются аллергенами. В процессе ферментации цельного молока при pH 4,6 и 20°C происходит разделение белков на две фракции: коагулированный казеин, составляющий около 80% общего содержания белка, и молочную сыворотку, или сывороточные белки, на долю которых приходится 20% [3]. Обе фракции обладают аллергенными свойствами, однако имеют различные физико-химические

характеристики. В состав молочной сыворотки коровьего молока входят α -лактальбумин и β -лактоглобулин, которые продуцируются молочной железой, а также белки, попадающие в молоко из кровотока: бычий сывороточный альбумин, лактоферрин, иммуноглобулины и протеозопептоны [5]. Иммунореактивные эпитопы и пептидные фрагменты обеих фракций хорошо известны и подробно описаны. Известно, что, в отличие от респираторных аллергенов, которые содержат в основном конформационные эпитопы, в аллергенах пищи описаны множественные линейные эпитопы [3].

Казеиновая фракция (Bos d8, *Bos domesticus*) представлена четырьмя белками: α S1-казеин (Bos d9, 32% от общего содержания белков казеиновой и сывороточной фракций), α S2-казеин (Bos d10, 10%), β -казеин (Bos d11, 28%) и κ -казеин (Bos d12, 10%). Необходимо отметить, что κ - и α S1-казеин наиболее часто выступают в качестве причинно-значимого фактора развития сенсибилизации среди аллергенов казеиновой фракции БКМ [3].

Аллергены сывороточной фракции представлены α -лактальбумином (Bos d4), β -лактоглобулином (Bos d5), иммуноглобулинами (Bos d7), бычьим сывороточным альбумином (BSA, Bos d6) и лактоферрином (Bos d lactoferrin). Среди аллергенов сывороточной фракции α -лактальбумин и β -лактоглобулин, составляющие от 5 до 10% общего содержания белков, чаще других являются причиной развития аллергии [3] (см. таблицу). Аллергические реакции к минорным сывороточным белкам, таким как иммуноглобулины, бычий сывороточный альбумин и лактоферрин, развиваются крайне редко и описаны только в небольшом числе исследований [7].

Сложность профилактики, диагностики и диетотерапии аллергии к БКМ объясняется трудностью определения конкретного аллергена или фракции белка, ответственных за аллергенность молока. У 75% детей с аллергией к БКМ зафиксирована сенсибилизация одновременно к нескольким белкам и высокая вариабельность интенсивности IgE-ответа. Наиболее часто аллергенами являются казеин, β -лактоглобулин и α -лактальбумин [3].

Казеиновые белки

Белки этой фракции присутствуют в молоке в форме мицелл — сферических образований диаметром от 100 до 300 нм [3]. При этом α - и β -казеины формируют внутреннюю сторону мицеллы, а κ -казеин рас-

Таблица. Основные характеристики белков коровьего молока (адаптировано из [3])

Table. Main milk proteins characteristics (adapted from [3])

Фракции	Аллерген	Белок	Концентрация, г/л	Размер, кДа	Аминокислот в молекуле
Молочная сыворотка (20%) (~5 г/л)	Bos d4	α -лактальбумин	1–1,5	14,2	123
	Bos d5	β -лактоглобулин	3–4	18,3	162
	Bos d6	Бычий сывороточный альбумин	0,1–0,4	66,3	582
	Bos d7	Иммуноглобулины	0,6–1	160	–
	Bos d lactoferrin	Лактоферрин	0,09	80	703
Казеин (80%) (~30 г/л)	Bos d9	α S1-казеин	12–15	23,6	199
	Bos d10	α S2-казеин	3–4	25,2	207
	Bos d11	β -казеин	9–11	24	209
	Bos d12	κ -казеин	3–4	19	169

Примечание. «–» — нет данных.

Note. «–» — no data.

полагается на ее поверхности. Несмотря на небольшое структурное сходство, все четыре аллергена казеина обладают схожими биофизическими свойствами, в частности термостабильностью. Казеиновые белки сохраняют свою структуру даже при нагревании до 50°C. Вместе с этим они неустойчивы к действию ферментов пищеварительного тракта, что является необычным свойством для аллергенов [3]. Как правило, пациенты с аллергией к БКМ имеют сенсibilизацию к нескольким аллергенам казеиновой фракции коровьего молока [3]. При этом существуют различия в специфичности и интенсивности IgE-ответа к этим казеиновым фракциям в связи с наличием различных эпитопов. Так, сенсibilизация к α S1- и α S2-казеинам отмечается у всех пациентов с аллергией к БКМ, к κ -казеину — у 92%, к β -казеину — у 67% пациентов [8]. Казеин содержит большое количество линейных эпитопов, что может быть причиной развития персистирующей аллергии. Показано, что дети с симптомами стойкой аллергии к БКМ имеют значительно более высокий уровень специфического IgE к линейным эпитопам α S1- и β -казеина, чем дети, у которых сформировалась толерантность [9, 10]. В настоящее время в молекуле казеина описано пять основных IgE-связывающих эпитопов, ассоциированных с развитием стойкой аллергии к БКМ [9, 10]. Кроме того, гомологичность аминокислотной последовательности казеинов молока коровы, козы и овцы составляет до 90%, что лежит в основе развития перекрестных аллергических реакций [3]. Предполагают, что существуют общие эпитопы для IgE, поэтому профилактика и лечение больных с аллергией к БКМ не могут быть достигнуты путем употребления в пищу молока других видов животных (козьего, овечьего и т.д.) [11]. Также отмечена перекрестная реакция казеина с белком соевых бобов, что свидетельствует о нецелесообразности использования смесей на основе сои в питании детей первого года жизни при наличии сенсibilизации к казеину [12].

Лактоферрин

Лактоферрин представляет собой гликопротеин, способный связывать железо. Состоит из одной полипептидной цепи из 703 аминокислот, имеет массу 80 кДа и относится к семейству трансферринов. Помимо участия в обмене железа, лактоферрин выполняет функцию антиоксиданта, обладает антимикробными свойствами и играет важную роль в защите от инфекций [3]. Является относительно термостабильным белком и устойчив к действию протеаз, в результате чего не полностью разрушается в процессе пищеварения [5]. Лактоферрин грудного молока на 70% гомологичен лактоферрину коровьего молока, что может стать причиной перекрестной реактивности [5].

Бычий сывороточный альбумин

Бычий сывороточный альбумин (Bos d6) содержит 582 аминокислоты, молекулярная масса — 66,3 кДа. Является основным протеином крови млекопитающих и играет важную роль в транспорте, поддержании осмотического давления крови и защите от свободных радикалов [3]. Этот аллерген имеет значение в развитии аллергии не столько к БКМ, сколько на говядину [3]. По этой причине пациенты с пищевой аллергией к говядине находятся в группе риска по развитию аллергии к БКМ, и наоборот [13]. Кроме того, пациенты с персистирующей аллергией к БКМ и наличием сенсibilизации к бычьему сывороточному альбумину имеют более высокий риск

развития аллергии к перхоти животных, которая проявляется респираторными симптомами [14]. Структура бычьего сывороточного альбумина гомологична структуре овечьего сывороточного альбумина и альбуминов некоторых других видов животных, что лежит в основе развития перекрестных реакций [13].

Иммуноглобулины

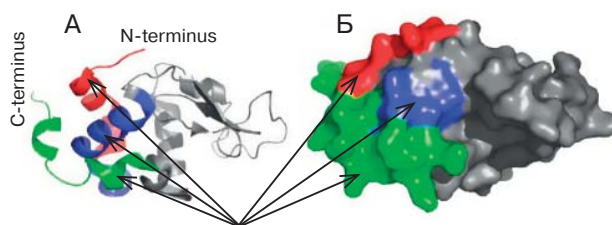
Иммуноглобулины (Bos d7) молока играют незначительную роль в развитии аллергии к БКМ. Они представлены в основном иммуноглобулинами класса G, которые попадают в молоко из кровотока [5].

α -Лактальбумин

α -Лактальбумин — небольшой (14 кДа) белок из семейства гидролаз (лизоцима), стабильность структуры которого обеспечивается четырьмя дисульфидными мостиками. Стабильность третичной структуры обусловлена связью с кальцием, что повышает его устойчивость к нагреванию и воздействию других денатурирующих агентов [15]. На его долю приходится 25% всех белков молочной сыворотки и 5% всех белков молока [16, 17]. α -Лактальбумин действует как регулятор галактозил-трансферазной системы синтеза лактозы, может взаимодействовать с липидами мембран, стеариновой и пальмитиновой жирными кислотами. Показано, что α -лактальбумин может выступать индуктором апоптоза клеток опухолей, но не здоровых клеток [15, 16]. Аминокислотная последовательность α -лактальбумина у человека, коров и грызунов характеризуется высокой степенью гомологичности, идентичность составляет до 75% [3]. С помощью синтетических пептидов удалось локализовать эпитопы IgE внутри этого аллергена [3]. Они в основном расположены на N- и C-концевых участках белка, которые находятся в непосредственной близости от поверхности α -лактальбумина и определяют IgE-реактивность на белок (рис. 1). Кластеризация IgE-эпитопов может играть важную роль в связывании IgE с клетками-эффекторами и определять силу аллергена, как это было описано и для других аллергенов, например β -лактоглобулина (Bos d5), которые содержат кластеры IgE-эпитопов [3]. Интересным представляется факт, что в нативной молекуле белка определяются конформационные, или трехмерные, эпитопы для связывания IgE, которые обуславливают аллергенность α -лактальбумина [17], а в денатурированной молекуле —

Рис. 1. IgE-связывающие эпитопы в структуре молекулы α -лактальбумина (заимствовано из [3])

Fig. 1. IgE-binding epitopes in the structure of α -lactalbumin molecule (borrowed from [3])



Примечание. Стрелками отмечены IgE-связывающие эпитопы на поверхности молекулы α -лактальбумина.

Источник: Hochwallner H. и соавт., 2014.

Note. IgE-binding epitopes on the surface of α -lactalbumin molecule are shown with arrows.

Source: Hochwallner H. et al., 2014.

линейные эпитопы, обладающие подобной или более высокой IgE-связывающей способностью [18].

β-Лактоглобулин

Наибольшую долю в сывороточной фракции молока большинства видов млекопитающих, за исключением грызунов и человека, занимает β-лактоглобулин (50% белка молочной сыворотки и около 10% всех БКМ) [5]. Это небольшой белок с молекулярной массой 18,3 кДа, состоящий из 162 аминокислот. Известно, что он принадлежит к липокалинам — суперсемейству белков, которые связывают гидрофобные лиганды, такие как холестерин, витамины А и D₂ [3]. Структура β-лактоглобулина сходна со структурой соответствующего белка других видов животных, что определяет возможность развития перекрестных аллергических реакций [19]. Белок представляет собой смесь из моно- и димеров, при этом количество мономеров увеличивается при нагревании до 70°C [20]. Молекула β-лактоглобулина содержит большое количество IgE-связывающих эпитопов. Часть из них образована последовательно расположенными аминокислотами (линейные эпитопы), а часть имеет сложную пространственную структуру из компонентов разных участков пептидной цепи (конформационные эпитопы) [21, 22]. Наличие двух дисульфидных связей обеспечивает этому белку устойчивость к действию протеаз и кислотному гидролизу, по причине чего часть белка остается интактной в желудочно-кишечном тракте и может проникать через кишечную стенку [23]. Термическая обработка способна снижать IgE-связывающую способность β-лактоглобулина, однако в процессе денатурации появляются новые эпитопы, которые были недоступны для связывания в интактной молекуле [24]. Показано, что IgE-связывающая активность β-лактоглобулина иногда сохраняется в процессе ферментации и может проявляться в кисломолочных продуктах [23]. Предполагают, что аллергенный потенциал молекулы связан как с высокой устойчивостью к действию пищеварительных ферментов и нагреванию, так и с тем, что β-лактоглобулин не присутствует в грудном молоке. Отсутствие β-лактоглобулина в грудном молоке лежало в основе гипотезы о его ключевой роли в развитии аллергии к БКМ и послужило поводом для проведения многочисленных работ, направленных на снижение аллергенности коровьего молока путем модификации молекулы β-лактоглобулина.

СМЕСИ НА ОСНОВЕ ГИДРОЛИЗОВАННОГО БЕЛКА: ОСОБЕННОСТИ ПРОИЗВОДСТВА И ОСНОВНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

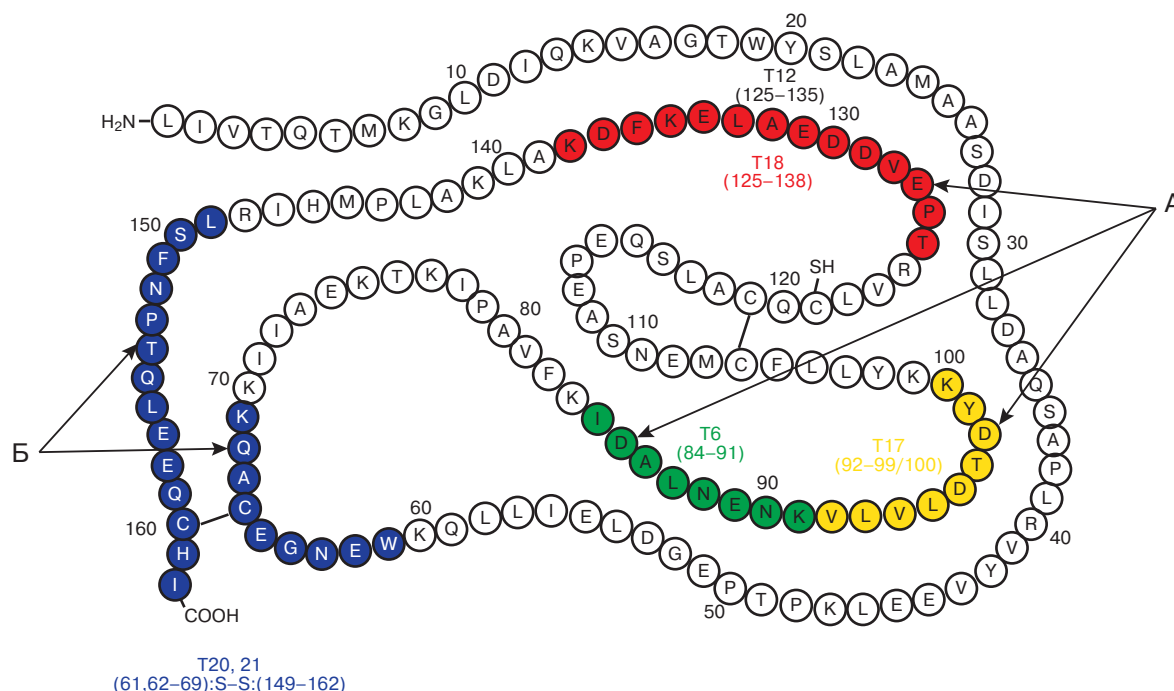
Пептиды белковых фракций коровьего молока имеют не только аллергенные эпитопы. Некоторые участки белковых молекул обладают толерогенными свойствами: при их взаимодействии с иммунной системой формируется иммунологическая толерантность к белкам [25]. Для снижения аллергенности молока применяют различные процессы, основным из которых является гидролиз, предполагающий денатурацию цельных белковых молекул с дальнейшим их расщеплением на более мелкие фрагменты. Частично гидролизованные белки в смесях разных производителей могут иметь существенные различия [26, 27]. Это связано с методом гидролиза (например, энзиматический гидролиз с применением разных ферментов, нагревание, ультрафильтрация, обработка под давлением), его продолжительностью, а также источником белка (сыворотка, казеин, рис, соя). Получаемые

в результате разных методик гидролиза пептиды будут отличаться не только размером и молекулярным весом, но и аминокислотными последовательностями, что определяет их иммунологические свойства, в т.ч. и способность формировать толерантность. По этой причине экспериментальные данные и результаты клинических исследований, полученные при изучении одной гидролизованной формулы, не могут использоваться для оценки эффективности другой смеси. В настоящее время в связи с отсутствием соглашения о критериях, применяемых к определению ЧГС и высокогидролизованных молочных смесей (ВГС), для идентификации каждого из них обычно используют размер пептидов, определяемый по их молекулярному весу. ЧГС в основном содержат пептиды с молекулярной массой менее 6 кДа (в среднем от 3 до 10 кДа) [27], в то время как молекулярный вес цельного БКМ значительно выше и составляет от 14 кДа у α-лактальбумина и 24 кДа у казеина до 67 кДа в бычьем сывороточном альбумине [28–30]. Размер пептидов имеет иммунологическое и клиническое значение. Известно, например, что пептиды с молекулярной массой более 6 кДа, и тем более имеющие вес более 10 кДа, чаще действуют как аллергены [27]. Однако даже пептиды размером в диапазоне от 0,97 до 1,4 кДа способны связывать IgE в эксперименте *in vitro*, с весом более 1,4 кДа — вызывать кожную реактивность, а пептиды массой более 3 кДа — вызывать аллергические реакции типа I у сенсibilизированных пациентов [31]. При разработке первой в мире ЧГС для профилактики аллергии перед учеными стояла непростая задача: минимизировать количество сенсibilизирующих эпитопов в БКМ, сохраняя при этом пептиды с достаточным размером и иммуногенностью, которые способны стимулировать индукцию оральной толерантности — толерогенные пептиды. Первыми в этом направлении стали исследования группы ученых под руководством Рудольфа Фритцше (Rodolphe Fritsche), посвященные изучению способности гидролизованного трипсином β-лактоглобулина и его пептидов выступать индукторами оральной толерантности к нативному β-лактоглобулину, а также выявлению в его структуре пептидов со сниженным аллергенным потенциалом. Авторам удалось разделить β-лактоглобулин на фракции (F1–F15) и изучить пептиды, входящие в их состав, с точки зрения сенсibilизирующего и толерогенного потенциала. Это позволило установить локализацию толерогенных пептидов в молекуле β-лактоглобулина: наибольшая концентрация T6, T17, T18 во фракции F2, а T20 и T21 — во фракциях F(7+9) (рис. 2). Полученные знания о расположении и свойствах толерогенных пептидов позволили авторам подобрать и запатентовать условия гидролиза, сохраняющие эти эпитопы интактными. В результате серии экспериментальных работ, выполненных упомянутой группой ученых, и была создана первая в мире смесь на основе частично гидролизованного белка NAN Гипоаллергенный (Beba HA, Нестле, Германия), для которой была показана способность формировать оральную толерантность, снижая риск развития аллергии [32].

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ОРАЛЬНОЙ ТОЛЕРАНТНОСТИ

Как известно, одним из самых ранних, часто первых, проявлений атопии у детей является пищевая аллергия. Развитие пищевой аллергии — это следствие срыва формирования естественной иммунологической (оральной) толерантности к пищевым белкам, чаще всего

Рис. 2. Локализация толерогенных пептидов в интактной молекуле β -лактоглобулина (заимствовано из [32])
Fig. 2. Location of tolerogenic peptides in intact β -lactalbumin molecule (borrowed from [32])



Примечание. А — толерогенные пептиды Т6, Т17, Т18 во фракции F2. Б — толерогенные пептиды Т20, Т21 во фракциях F(7+9).
 Источник: Pecquet S. и соавт., 2000.

Note. A — tolerogenic peptides T6, T17, T18 in F2 fraction. Б — tolerogenic peptides T20, T21 in F(7+9) fractions.
 Source: Pecquet S. et al., 2000.

к БКМ [33]. Учитывая серьезное медико-социальное значение пищевой аллергии, а также ее роль в качестве первого шага на пути реализации т.н. атопического марша, изучение механизмов формирования оральной толерантности к потенциальным пищевым аллергенам с помощью различных диетических интервенций стало важнейшим трендом научных исследований нового тысячелетия [34]. Оральная толерантность представляет собой состояние активной иммунологической невосприимчивости к пищевым растворимым антигенам, предупреждающее развитие избыточного иммунного ответа на эти антигены, опосредованное кишечно-ассоциированной лимфоидной тканью [35]. Механизмы формирования оральной толерантности до конца не изучены, однако известны основные этапы этого процесса. Не вызывает сомнений, что процесс представляет собой сложную цепочку иммунологических событий, развивающихся в организме после поступления антигена в пищеварительный тракт, проникновения его через эпителиальный барьер кишки и встречи с антигенпрезентирующими клетками, роль которых выполняют дендритные клетки или М-клетки Пейеровых бляшек [36]. Иммунологические механизмы толерантности могут в значительной степени варьировать и определяются не только фенотипом иммунокомпетентных клеток, вовлеченных в процесс взаимодействия с антигеном, но и местом (средой), в котором разворачиваются события, а также наличием различных костимулирующих факторов и условий [37].

Центральными клетками, принимающими участие в формировании оральной толерантности, считают Т-лимфоциты, что подтверждено экспериментами на животных моделях, где толерантность может быть передана т.н. наивным животным путем переноса им регуляторных Т-клеток (Treg) [38]. Индуцированным

FOXP3+CD4+ Treg придается важнейшее значение в поддержании иммунного гомеостаза и развитии толерантности во всем организме, в частности в кишечнике [39]. Интестинальные FOXP3+ Treg регулируют мукозальный иммунный ответ на различных клеточных уровнях [40], а их истощение приводит к срыву оральной толерантности у мышей и формированию пищевой аллергии у людей [41]. Другим типом клеток, принимающих активное участие в формировании оральной толерантности, являются CD103+ дендритные клетки, обнаруживаемые в мышиных и человеческих брыжеечных лимфатических узлах, которые экспрессируют высокий уровень ретикулярной дегидрогеназы 2 (RALDH2) — фермента, обеспечивающего синтез ретиноевой кислоты и таким образом детерминирующего мукозальную иммунную активацию [42]. Эти дендритные клетки также способствуют развитию Treg из незрелых Т-лимфоцитов и секреции трансформирующего фактора роста (TGF) β [43]. Важно отметить, что хотя специфические Treg образуются и локализуются в кишечнике, они также поступают в системную циркуляцию, что обеспечивает поддержание системной толерантности [44].

Одним из ключевых вопросов, к исследованию которого приковано внимание ученых в настоящее время, является изучение факторов, влияющих на эффективность формирования оральной толерантности. До сих пор остается неясным, почему на одинаковые антигенные стимулы у одних детей формируется толерантность, а у других развивается сенсибилизация и затем — аллергия. При этом известно, что влияние на эти процессы оказывают особенности генетического и эпигенетического «пейзажа», возраст ребенка, доза поступающего в желудочно-кишечный тракт белка, его антигенная структура и состав, проницаемость кишечного барьера, состоя-

ние местного иммунитета, состав кишечной микробиоты и некоторые другие [45]. Кроме того, уже не вызывает сомнений, что генетическая предрасположенность (наличие аллергических болезней в семье ребенка), рождение путем кесарева сечения, лечение женщины во время беременности и в период грудного вскармливания антибиотиками, искусственное вскармливание, нарушение кишечного микробиома матери и ребенка, препятствуя формированию естественной толерантности, служат факторами риска развития аллергии. Напротив, рациональное питание матери во время беременности, естественные роды, грудное вскармливание (а при его невозможности — использование частично гидролизovaných сывороточных формул с доказанной клинической эффективностью), своевременное введение в рацион ребенка прикорма, отсутствие ограничений контакта ребенка с потенциальными пищевыми и аэроаллергенами могут препятствовать реализации у него аллергопатологии [46]. Именно сочетание действия таких факторов и определяет риск формирования толерантности или развития сенсibilизации на определенный пищевой продукт у ребенка в каждом конкретном случае. Вместе с тем понимание роли каждого из упомянутых факторов позволяет рассматривать активное формирование пищевой толерантности в качестве цели для научно обоснованной первичной профилактики аллергии или лечения больных с пищевой аллергией и внедрять в реальную клиническую практику диетические подходы, доказавшие свою состоятельность и эффективность.

Одним из таких подходов в настоящее время является использование ЧГС с клинически доказанной профилактической эффективностью для профилактики аллергических болезней у детей из группы риска при невозможности грудного вскармливания. Основанием для их применения стали результаты одного из самых ранних наблюдений первой половины прошлого столетия, показавшего, что у детей, вскармливаемых коровьим молоком, атопический дерматит развивался в 7 раз чаще, чем у детей на естественном вскармливании [47]. Позже A. Lucas и соавт. в рандомизированном исследовании показали, что стандартные смеси на основе БКМ практически удваивают относительный риск развития атопического дерматита у детей с семейной предрасположенностью к атопии по сравнению с грудным вскармливанием [48]. После опубликования результатов одного из первых систематических обзоров, подтвердивших разницу в частоте развития атопического дерматита у детей на грудном и искусственном вскармливании в раннем возрасте [49], был поднят вопрос о возможности и целесообразности использования для первичной профилактики аллергии смесей на основе модифицированных (гидролизovaných) белков.

Действительно, результаты одного из первых и масштабных рандомизированных исследований (GINI), проведенного в Германии, с длительным наблюдением более чем за 6000 детей показали, что гидролизаты (смесь на основе частично гидролизovaných сывороточных белков и высокогидролизованная казеиновая формула) могут снижать риск развития атопического дерматита у детей из группы риска вплоть до 15-летнего возраста [50, 51]. Более того, выводы опубликованного в 2006 г. и обновленного в 2009 г. кокрейновского обзора и мета-анализа проведенных к этому времени исследований подтвердили эффективность гидролизovaných формул для первичной профилактики аллергии у детей, особенно из группы риска, при невозможности грудного вскарм-

ливания [52]. Авторы обзора обратили внимание на неоднозначность результатов исследований, включенных в мета-анализ, различную профилактическую эффективность формул в зависимости от источника протеина, технологии и степени гидролиза, а также на необходимость проведения дальнейших исследований, в частности изучения клинической эффективности каждой гидролизованной формулы в отдельном рандомизированном клиническом исследовании. В дальнейшем полученные в экспериментах данные послужили основанием для переосмысления результатов многочисленных исследований эффективности гидролизатов в профилактике аллергии. Стало очевидно, что профилактический эффект каждой детской смеси зависит от множества условий (источник белка, степень гидролиза и его технологические особенности, дополнительные компоненты в составе формулы и пр.) и должен изучаться в ходе специального клинического исследования. С учетом этого H. Szajewska и A. Horvath опубликовали в 2017 г. метаанализ 8 рандомизированных исследований, в которых для профилактики аллергии у детей использовали только одну смесь на основе частично гидролизovaných сывороточных белков (NAN Гипоаллергенный 1, Нестле, Германия). Результаты метаанализа подтвердили, что данный продукт по сравнению со стандартной детской смесью снижает риск развития атопического дерматита у детей из группы риска. Этот результат был подтвержден как при анализе данных, полученных от всех участников, прошедших рандомизацию (принцип *intention-to-treat*), так и при анализе данных только тех участников, которые выполнили протокол исследования в полном объеме (принцип *per protocol*) [53]. Кроме того, в отношении указанной смеси были получены подтверждения ее эффективности в снижении риска развития атопического дерматита и аллергического ринита при наблюдении детей из группы GINI в течение 15-летнего периода [54], а также фармакоэкономической эффективности по сравнению со стандартной формулой для профилактики атопического дерматита у детей из группы риска [55, 56]. Таким образом, лучшим вариантом вскармливания ребенка с точки зрения профилактики у него аллергических болезней остается грудное вскармливание, а в случае невозможности его осуществления детям из группы риска рекомендовано использование смеси на основе частично гидролизovaných сывороточных белков, произведенной по технологии, позволяющей обеспечить клинически доказанную профилактическую эффективность [57, 58].

В последние годы в связи с увеличением распространенности пищевой аллергии и накоплением данных об иммунологической толерантности актуальным стал еще один вопрос: возможность активного формирования толерантности к пищевым аллергенам, в частности к БКМ, у пациентов с уже имеющимся заболеванием. Дело в том, что основным источником данных о механизмах формирования оральной толерантности, помимо экспериментальных моделей на животных, стали результаты наблюдений за естественным развитием иммунологических процессов и динамикой клинических проявлений у пациентов с пищевой аллергией. Продemonстрировано, что в целом более половины детей с аллергией к БКМ к 5-летнему возрасту приобретают к нему толерантность [59, 60]. При этом оказалось, что изолированная гастроинтестинальная (не-IgE-зависимая) форма аллергии к БКМ характеризуется лучшим прогнозом и более ранним формированием толерантности к БКМ, а высокие

титры специфических IgE к БКМ, ранний дебют, наличие системных реакций на БКМ, меньшая доза, вызывающая развитие клинических симптомов, а также сочетание с другими atopическими болезнями и поливалентная сенсибилизация предопределяют персистирующее течение пищевой аллергии [61].

В соответствии с современными рекомендациями по ведению пациентов с аллергией к БКМ из рациона таких детей должны быть полностью исключены все продукты, содержащие БКМ. У детей первого года жизни в случае грудного вскармливания молочные продукты также исключаются из рациона кормящей матери, а при искусственном вскармливании в качестве заменителя грудного молока используют детские смеси на основе полного сывороточного или казеинового гидролизата и аминокислотные формулы [62, 63]. Продолжительность такой строгой элиминационной диеты может варьировать от 6 мес до нескольких лет и зависит от индивидуальной скорости формирования толерантности к БКМ у каждого конкретного индивидуума. После получения отрицательного результата провокационного пищевого теста (или элиминационно-провокационной диеты) ребенку разрешается последовательное введение в рацион продуктов, содержащих БКМ, с постепенным увеличением их аллергенности (т.н. молочная лестница) под строгим контролем врача [64].

В то же время все большее признание среди специалистов получает идея перехода от пассивного наблюдения за естественным развитием пищевой аллергии у пациентов с аллергией к БКМ к активной индукции толерантности, лежащей в основе одного из наиболее эффективных методов лечения аллергических заболеваний — аллерген-специфической иммунотерапии. Метаанализ исследований использования оральной иммунотерапии для лечения пищевой аллергии, в частности аллергии к БКМ, подтвердил достаточно высокую ее эффективность в достижении толерантности к БКМ по сравнению с соблюдением элиминационной диеты, однако выявил и большое количество нежелательных явлений, связанных с проведением оральной иммунотерапии, включая серьезные системные реакции [65]. Безусловно, это накладывает ограничение на широкое внедрение метода аллерген-специфической иммунотерапии в практику лечения детей с пищевой аллергией и обуславливает необходимость более глубокого изучения вопроса о возможности использования с этой целью продуктов со сниженной аллергенностью, в частности ЧГС [66].

В одном из недавних исследований было продемонстрировано, что у детей первого года жизни с аллергией к БКМ, получавших в качестве заменителя грудного молока ВГС, толерантность к возрасту 12 мес формировалась чаще, чем в случае вскармливания их аминокислотными, гидролизованнными соевыми или рисовыми формулами [67]. Результаты множества экспериментальных исследований подтвердили, что для формирования толерантности к причинно-значимому белку необходимо его представление клеткам иммунной системы в иммуногенной (гидролизованной) форме. В настоящее время описаны механизмы этого процесса и зависимость конечного результата от типа белкового гидролизата и технологии гидролиза [32, 68, 69].

Группа японских ученых в рандомизированном двойном слепом контролируемом исследовании с участием 25 детей с аллергией к БКМ изучала, насколько ЧГС, применяемая в течение 4 мес, может повысить клиническую

переносимость пациентами молочного белка [70, 71]. Всем пациентам до включения в исследование проводили определение пороговой дозы для стандартной молочной смеси, ЧГС и ВГС. Под пороговой дозой или порогом переносимости понимали максимальное количество продукта, измеряемое в миллилитрах, которое не вызывало возникновения симптомов аллергии. Степень тяжести симптомов аллергии во время пищевого вмешательства оценивали в соответствии с методикой, предложенной С. Astier и соавт. [72]. Пациентов, у которых прием 20 мл стандартной молочной смеси не вызывал симптомов аллергии, в исследование не включали. При этом на первом этапе исследования (слепая фаза — 8 нед) участники получали частичный (1-я группа) либо полный (2-я группа) гидролизат, на втором этапе (открытая фаза — 8 нед) все участники получали ЧГС. К концу слепой фазы отмечено значительное увеличение порога переносимости БКМ в 1-й, но не 2-й группе, тогда как динамика пороговой дозы в открытой фазе исследования в группах была сопоставимой. Среди пациентов с тяжелой непереносимостью БКМ (порог чувствительности в начале исследования — менее 4 мл) повышение пороговой дозы к концу исследования было подтверждено только в 1-й группе. Важно, что по сравнению со стандартной смесью ЧГС и ВГС показали хорошую переносимость и, следовательно, безопасность для детей с аллергией к БКМ. При анализе результатов лабораторных исследований в обеих группах не обнаружено корреляции концентрации специфических IgE и IgG₄, а также результатов теста активации базофилов с клиническими проявлениями (такими как уртикарная сыпь, кашель, обструктивный синдром). Значения указанных показателей (IgE и IgG₄, а также результатов теста активации базофилов) в группах также не различались. Однако было обнаружено снижение содержания казеин-специфических IgE в течение периода наблюдения у пациентов 2-й группы.

Результаты описанного исследования подтверждают, что использование ЧГС с клинически доказанной профилактической эффективностью может стимулировать формирование толерантности к БКМ, а выявленное снижение уровня казеин-специфических IgE у пациентов 2-й группы подтверждает эффект последовательного представления БКМ иммунной системе пациентов (ВГС → ЧГС) и является обоснованием целесообразности ступенчатого подхода к диетотерапии. Очевидно, что имеющиеся на сегодняшний день результаты исследований в совокупности дают возможность рассматривать использование ЧГС с клинически доказанной профилактической эффективностью в качестве промежуточного этапа диетотерапии детей с аллергией к БКМ (между аминокислотной формулой и/или ВГС и введением в рацион стандартных молочных продуктов) с целью индукции толерантности к БКМ. Этот подход уже обсуждается многими профессиональными сообществами и предлагается для внесения в согласительные документы и клинические рекомендации [57, 73].

РОЛЬ ЧАСТИЧНО ГИДРОЛИЗОВАННЫХ СМЕСЕЙ В ДИЕТОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВ ПИЩЕВАРЕНИЯ У МЛАДЕНЦЕВ, НАХОДЯЩИХСЯ НА ИСКУССТВЕННОМ ВСКАРМЛИВАНИИ

Еще одной областью применения ЧГС является диетологическая коррекция функциональных расстройств пищеварения у детей. Известно, что до 50% младен-

цев испытывают симптомы пищеварительного дискомфорта — младенческих срыгиваний, колик, дисхезии и/или запора [7, 74]. Основная тактика состоит в раннем распознавании симптомов тревоги («красных флагов») как признаков возможного органического заболевания и при их исключении — в успокоении родителей и повышении их осведомленности о возрастных особенностях расстройств пищеварения с благоприятным прогнозом у младенцев, а также в поэтапной коррекции питания. При этом для младенцев на искусственном вскармливании предлагают варианты смесей с различной степенью гидролиза белка: частично гидролизованного на начальных этапах коррекции и высокогидролизованного — при неэффективности предшествующего этапа и/или подозрении на аллергию к БКМ [7].

РОЛЬ ЧАСТИЧНО ГИДРОЛИЗОВАННЫХ СМЕСЕЙ В ДИЕТОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ МЛАДЕНЧЕСКОЙ РЕГУРГИТАЦИИ

Неосложненный гастроэзофагеальный рефлюкс у младенцев в большинстве случаев не требует каких-либо вмешательств. Как правило, достаточно эффективного разъяснения родителям сути этого явления и важности соблюдения рекомендаций по изменению образа жизни, коррекции режима питания [75–77]. Для детей на искусственном вскармливании для коррекции гастроэзофагеального рефлюкса в качестве способа диетологической терапии рекомендованы антирефлюксные смеси, в составе которых, как правило, присутствует загуститель, снижающий риск заброса содержимого желудка в пищевод. Однако в последние годы подчеркивается необходимость учета влияния смеси на скорость опорожнения желудка, увеличению которой могут способствовать частично гидролизованные белки в ее составе [78]. В двойном слепом рандомизированном перекрестном исследовании Y. Vandenplas и соавт. сравнили эффективность двух антирефлюксных формул у 115 младенцев в возрасте от 2 нед до 5 мес, находящихся на искусственном вскармливании [79]. Одна из смесей была на основе цельного молочного белка и содержала камедь рожкового дерева в качестве загустителя, вторая — на основе частично гидролизованного сывороточного белка и с загустителем из двух компонентов (камедь и крахмал). Результаты исследования показали значительное снижение числа эпизодов и объема срыгиваний в обеих группах. При этом снижение было большим в группе детей, получавших антирефлюксную смесь на основе частично гидролизованного белка: среднее число эпизодов регургитации в сутки уменьшилось с 8,3 до 2,3 на смеси с цельным белком и до 1,9 — на смеси с частично гидролизанным белком [79].

Важную роль в эффективности антирефлюксной смеси может играть и включение в ее состав пробиотиков. В двойном слепом рандомизированном контролируемом исследовании F. Indrio и соавт. изучали влияние антирефлюксной смеси, содержащей частично гидролизанный сывороточный белок, крахмал и *Lactobacillus reuteri* (DSM 17938), на скорость опорожнения желудка и частоту регургитации у младенцев с функциональными срыгиваниями [80]. Исследование завершили 72 ребенка (37 детей получали тестовую антирефлюксную смесь, 35 детей в группе контроля — смесь на основе цельного молочного белка). Было показано, что использование антирефлюксной ЧГС в большей мере снижает частоту регургитации (с исходных 7,4 до 2,6 на 4-й нед в срав-

нении с 7,5 до 5,3 в контрольной группе) и обеспечивает более высокую скорость эвакуации содержимого из желудка (увеличение скорости опорожнения желудка у 12% против 9% в контрольной группе) у младенцев с функциональными срыгиваниями [80]. В настоящее время не вызывает сомнений факт, что введение загустителя в детскую смесь обеспечивает снижение частоты и видимого объема регургитации, что может успокоить родителей. Однако уменьшение регургитации не обязательно влияет на время экспозиции кислого содержимого желудка на слизистой оболочке нижних отделов пищевода, поскольку заброс более густого содержимого желудка может не достигать полости рта [78]. Не менее важен вопрос оценки смесей с загустителем с точки зрения безопасности. Известно, что картофельный крахмал придает смеси оптимальную вязкость, полностью переваривается и хорошо абсорбируется, имеет низкую осмолярность (ниже, чем у неперевариваемых загустителей, например у камеди плодов рожкового дерева), подвержен ферментации микробиотой, что снижает риск возникновения пищеварительного дискомфорта, связанного с процессами избыточной ферментации в кишечнике [81–83].

РОЛЬ ЧАСТИЧНО ГИДРОЛИЗОВАННЫХ СМЕСЕЙ В ДИЕТОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ МЛАДЕНЧЕСКИХ КОЛИК

При ведении младенцев с коликами важно информировать родителей об основных причинах их возникновения и благоприятном прогнозе данного расстройства при условии отсутствия в клинической картине симптомов «красных флагов». В отношении питания необходимо поддерживать грудное вскармливание. Исключение коровьего молока из рациона кормящей матери может быть рекомендовано в подгруппе детей с подозрением на аллергию к БКМ. Соответственно, у некоторых детей на искусственном вскармливании при коликах эффективным лечением может стать переход на смеси на основе высокогидролизованного белка. Однако такой подход не является вариантом первого выбора [76, 77]. Результаты некоторых исследований демонстрируют эффективность ЧГС при младенческих коликах. Суммируя в систематическом обзоре имеющиеся сведения о результатах коррекции младенческих колик, P. Gutierrez-Castrellon и соавт. [84] показали, что диетологические меры, и в первую очередь ЧГС, являются доказанным и эффективным средством снижения длительности колик у младенцев на искусственном вскармливании: снижение длительности колик, оцененных по времени плача, составило в среднем 37 мин/сут (рис. 3).

Использование ЧГС оправданно и в питании младенцев с коликами, находящихся на искусственном вскармливании. Особое значение может иметь введение в состав ЧГС пробиотика с доказанной эффективностью в отношении коррекции младенческих колик — такой эффект был подтвержден в клиническом исследовании российских педиатров. В 2016 г. было проведено открытое сравнительное проспективное исследование эффективности ЧГС, содержащей *L. reuteri* DSM 17938, у доношенных детей с сочетанными проявлениями функциональных расстройств пищеварения [86]. Отмечено значимое снижение кратности проявлений эпизодов срыгиваний, младенческих колик и запоров, а также интенсивности их проявлений в сравнении с таковыми у детей из контрольной группы. Уже на 4-й нед

исследования беспокойство, вздутие живота и колики отсутствовали у 100% детей. Полученные результаты позволили авторам рекомендовать применение продуктов детского питания, содержащих частично гидролизованные белки и пробиотические штаммы с доказанной эффективностью, для своевременной коррекции функциональных расстройств пищеварения, включая младенческие колики у детей грудного возраста.

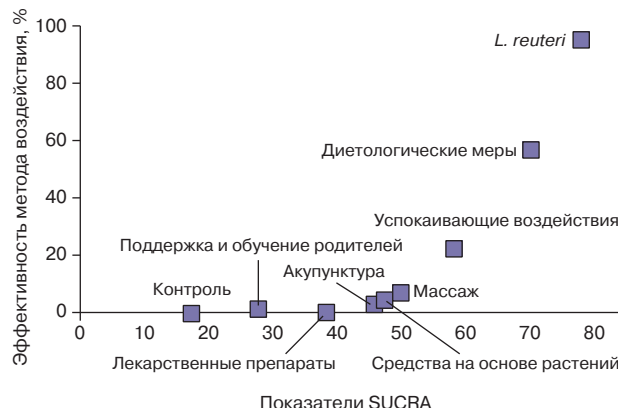
РОЛЬ ЧАСТИЧНО ГИДРОЛИЗОВАННЫХ СМЕСЕЙ В ДИЕТОТЕРАПИИ ПРИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ЗАПорах

Запором считается состояние, характеризующееся редкой и/или болезненной дефекацией, ее сдерживанием, плотным стулом и возможной болью в животе [87]. У 17–40% детей запоры начинаются на первом году жизни. В первые месяцы жизни плотный стул отмечается только у 1% детей, находящихся исключительно на грудном вскармливании, по сравнению с 9% детей на искусственном вскармливании стандартной смесью [87]. Уплотнение стула часто наблюдают и при переходе от грудного молока к искусственному вскармливанию либо на фоне введения прикорма [76, 87]. Необходимо отметить, что у большинства детей запор является функциональным, а органические причины определяются очень редко [87]. Аллергия к БКМ является возможной причиной запоров у некоторых детей раннего возраста, однако по этому поводу продолжается дискуссия, и подход с элиминацией БКМ остается спорным [76, 87]. При искусственном вскармливании модификация состава смесей, в т.ч. и частичный гидролиз белка, может оказывать положительное влияние на характеристики стула, например консистенцию и частоту [88]. Подтверждения этому были получены в крупном многоцентровом исследовании L. Czerkies и соавт. [89], в котором оценивали переносимость смесей одного производителя на основе частично гидролизованного сывороточного белка и цельного молочного белка со схожим жировым и углеводным составом, без пробиотиков. В исследовании наблюдали за 400 младенцами на протяжении 4 мес. Показано, что мягкий стул в группе ЧГС был у 76–80% детей на протяжении 1–4 мес наблюдения по сравнению с 44–56% детей, получавших смесь с цельным БКМ соответственно (рис. 4).

Результаты исследований ЧГС у детей на искусственном вскармливании суммированы в систематическом обзоре Y. Vandenplas и соавт. [7]. В обзор включены как рандомизированные, так и наблюдательные исследования, которые подтверждают связь ЧГС с ускорением опорожнения желудка и благоприятным воздействием на частые функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта у младенцев (колики, регургитация, функциональные запоры). Однако интерпретация опубликованных результатов ограничена из-за потенциальных вмешивающихся факторов, например дополнительных изменений состава сравниваемых смесей с обогащением пре- и пробиотиками, модификацией жирового состава и снижением содержания лактозы. В настоящее время сложно сделать однозначные выводы о дальнейших перспективах обязательного использования частичного гидролиза белков в смесях для искусственного вскармливания при функциональных расстройствах пищеварения у младенцев. Для этого

Рис. 3. Эффективность методов и средств лечения колик (адаптировано из [84])

Fig. 3. Efficacy of methods and treatment of infantile colic (adapted from [84])



Примечание. Для каждого метода/средства терапии эффективность оценивали по значению площади поверхности под кумулятивной кривой распределения (Surface Under the Cumulative Ranking Curve, SUCRA) [85]. Возможный диапазон значений — от 0 (неэффективно) до 100% (максимальная эффективность).

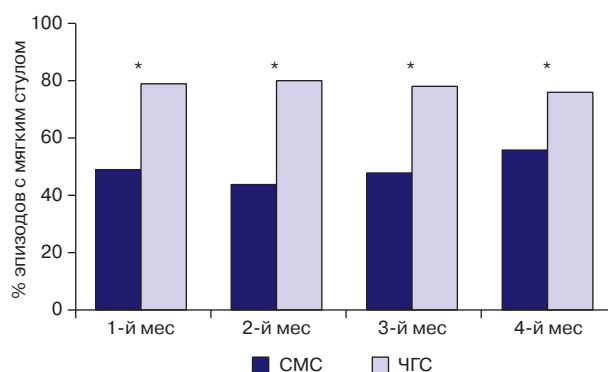
Источник: Gutierrez-Castrellon P. и соавт., 2017.

Note. The efficacy of every method/treatment was estimated according to the surface under the cumulative ranking curve (SUCRA) [85]. Potential range of values — from 0 (ineffective) to 100% (maximum efficiency).

Source: Gutierrez-Castrellon P. et al., 2017.

Рис. 4. Характеристики стула у детей, получающих смеси с цельным и частично гидролизованным белком (по данным из [88])

Fig. 4. Stool characteristics in children on formulas with whole and partially hydrolysed protein (according to the data from [88])



Примечание. CMC — стандартная молочная смесь (с цельным белком коровьего молока), ЧГС — смесь с частично гидролизованным сывороточным белком. * Во всех случаях $p < 0,001$.

Источник: L.A. Czerkies и соавт., 2018.

Note. SIF (CMC) — standard infant formula (with whole cow milk protein), PHSPF (ЧГС) — partially hydrolysed serum protein formula. * In all cases $p < 0,001$.

Source: L.A. Czerkies et al., 2018.

потребуется провести дополнительные хорошо спланированные исследования [7, 89]. Однако уже опубликованные данные позволяют говорить о том, что частично гидролизованные белки в составе детских молочных смесей могут оказаться эффективными в схеме диетологической коррекции функциональных расстройств пищеварения у детей первого года жизни, особенно в комплексе с пробиотиками (*L. reuteri* DSM 17938) с доказанной эффективностью в отношении поддержания пищеварительного комфорта.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследований последних десятилетий продемонстрировали влияние особенностей технологии производства ЧГС на снижение риска развития аллергии, обосновав необходимость подтверждения их профилактической эффективности в отдельных клинических исследованиях. Имеющиеся в настоящее время факты, доказывающие снижение риска развития atopического дерматита у детей, получающих отдельные ЧГС с клинически доказанной профилактической эффективностью, позволили рекомендовать эти смеси в качестве продуктов первого выбора при переводе ребенка на искусственное вскармливание, что отражено в т.ч. и в российских рекомендациях. Однако современная практика использования ЧГС не ограничивается первичной профилактикой аллергии у детей из группы высокого риска. Благодаря тому, что ЧГС уже широко используют в диетологической коррекции функциональных расстройств пищеварения у детей первого года жизни, накоплено большое количество доказательств, подтверждающих эффективность подобного диетологического вмешательства. Новым и перспективным направлением является применение ЧГС с клинически доказанной профилактической эффективностью у детей с аллергией к БКМ на этапе расширения рациона с целью успешного формирования вторичной толерантности. Положительные результаты первых проведенных работ подтверждают обоснованность данного подхода в диетотерапии пищевой аллергии и важность продолжения клинических исследований.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCE

1. Szajewska H, Horvath A. Meta-analysis of the evidence for a partially hydrolyzed 100% whey formula for the prevention of allergic diseases. *Curr Med Res Opin.* 2010;26(2):423–437. doi: 10.1185/03007990903510317.
2. Vandenplas Y, Alarcon P, Fleischer D, et al. Should Partial Hydrolysates Be Used as Starter Infant Formula? A Working Group Consensus. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016;62(1):22–35. doi: 10.1097/MPG.0000000000001014.
3. Hochwallner H, Schulmeister U, Swoboda I, et al. Cow's milk allergy: from allergens to new forms of diagnosis, therapy and prevention. *Methods.* 2014;66(1):22–33. doi:10.1016/j.ymeth.2013.08.005.
4. Rueter K, Prescott SL, Palmer DJ. Nutritional approaches for the primary prevention of allergic disease: An update. *J Paediatr Child Health.* 2015;51(10):962–969; quiz 968–969. doi: 10.1111/jpc.12951.
5. Monaci L, Tregoat V, van Hengel AJ, Anklam E. Milk allergens, their characteristics and their detection in food: A review. *Eur Food Res Technol.* 2006;223(2):149–179. doi: 10.1007/S00217-005-0178-8.
6. Jost R, Fritsche R, Pahud JJ. Reduction of milk protein allergenicity through processing. *Bibl Nutr Dieta.* 1991;(48):127–137. doi: 10.1159/000420043.
7. Vandenplas Y, Latiff AHA, Fleischer DM, et al. Partially hydrolyzed formula in non-exclusively breastfed infants: A systematic review and expert consensus. *Nutrition.* 2019;57:268–274. doi: 10.1016/j.nut.2018.05.018.
8. Bernard H, Creminon C, Yvon M, et al. Specificity of the human IgE response to the different purified caseins in allergy to cow's milk proteins. *Int Arch Allergy Immunol.* 1998;115(3):235–244. doi: 10.1159/000023906.
9. Ruiter B, Tregoat V, M'rabet L, et al. Characterization of T cell epitopes in alphas1-casein in cow's milk allergic, atopic and non-atopic children. *Clin Exp Allergy.* 2006;36(3):303–310. doi: 10.1111/j.1365-2222.2006.02436.x.
10. Spuergerin P, Mueller H, Walter M, et al. Allergenic epitopes of bovine a S1-casein recognized by human IgE and IgG. *Allergy.* 1996;51(5):306–312. doi: 10.1111/j.1398-9995.1996.tb04614.x.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья опубликована при финансовой поддержке компании Нестле.

FINANCING SOURCE

The article has been funded by Nestle Russia LLC.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

С. Е. Украинцев, Е. Г. Макарова являются сотрудниками ООО «Нестле Россия».

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

CONFLICT OF INTERESTS

Sergey E. Ukraintsev, Evgeniia G. Makarova are employees of Nestle Russia LLC.

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

ORCID

Н. Б. Мигачёва

<https://orcid.org/0000-0003-0941-9871>

Е. М. Мухаметова

<https://orcid.org/0000-0002-1711-1693>

Е. Г. Макарова

<https://orcid.org/0000-0002-1082-8632>

С. Е. Украинцев

<https://orcid.org/0000-0001-6540-9630>

11. Restani P, Gaiaschi A, Plebani A, et al. Cross-reactivity between milk proteins from different animal species. *Clin Exp Allergy.* 1999;29(7):997–1004. doi: 10.1046/j.1365-2222.1999.00563.x.
12. Rozenfeld P, Docena GH, Anon MC, Fossati CA. Detection and identification of a soy protein component that cross-reacts with caseins from cow's milk. *Clin Exp Immunol.* 2002;130(1):49–58. doi: 10.1046/j.1365-2249.2002.t01-1-01935.x.
13. Han GD, Matsuno M, Ito S, et al. Meat allergy: investigation of potential allergenic proteins in beef. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2000;64(9):1887–1895. doi: 10.1271/bbb.64.1887.
14. Vicente-Serrano J, Caballero ML, Rodriguez-Perez R, et al. Sensitization to serum albumins in children allergic to cow's milk and epithelia. *Pediatr Allergy Immunol.* 2007;18(6):503–507. doi: 10.1111/j.1399-3038.2007.00548.x.
15. Anderson PJ, Brooks CL, Berliner LJ. Functional identification of calcium binding residues in bovine alpha-lactalbumin. *Biochemistry.* 1997;36(39):11648–11654. doi: 10.1021/bi9709598.
16. Svensson M, Hakansson A, Mossberg AK, et al. Conversion of alpha-lactalbumin to a protein inducing apoptosis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000;97(8):4221–4226. doi: 10.1073/pnas.97.8.4221.
17. Permyakov EA, Berliner LJ. Alpha-Lactalbumin: structure and function. *FEBS Lett.* 2000;473(3):269–274. doi: 10.1016/S0014-5793(00)01546-5.
18. Maynard F, Jost R, Wal JM. Human IgE binding capacity of tryptic peptides from bovine alpha-lactalbumin. *Int Arch Allergy Immunol.* 1997;113(4):478–488. doi: 10.1159/000237625.
19. Suutari TJ, Valkonen KH, Karttunen TJ, et al. IgE cross reactivity between reindeer and bovine milk beta-lactoglobulins in cow's milk allergic patients. *J Invest Allergol Clin Immunol.* 2006;16(5):296–302.
20. Aymard P, Durand D, Nicolai T. The effect of temperature and ionic strength on the dimerisation of beta-lactoglobulin. *Int J Biol Macromol.* 1996;19(3):213–221. doi: 10.1016/0141-8130(96)01130-0.
21. Adler-Nissen J. Determination of degree of hydrolysis of food protein hydrolysates by trinitrobenzenesulfonic acid. *J Agric Food Chem.* 1979;27(6):1256–1279. doi: 10.1021/jf60226a042.

22. El-Agamy EI. The challenge of cow milk protein allergy. *Small Rumin Res.* 2007;68(1–2):64–72. doi: 10.1016/j.smallrumres.2006.09.016.
23. Schmidt DG, Meijer RJ, Slangen CJ, van Beresteijn EC. Raising the pH of the pepsin-catalysed hydrolysis of bovine whey proteins increases the antigenicity of the hydrolysates. *Clin Exp Allergy.* 1995; 25(10):1007–1017. doi: 10.1111/j.1365-2222.1995.tb00404.x.
24. Ehn B-M, Ekstrand B, Bengtsson U, Ahlstedt S. Modification of IgE-binding during heat processing of the cow's milk allergen beta-lactoglobulin. *J Agric Food Chem.* 2004;52(5):1398–1403. doi: 10.1021/jf0304371.
25. Fritsche R. The role of immune tolerance in allergy prevention. *Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program.* 2005;56:1–9; discussion 9–14. doi: 10.1159/000086231.
26. EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies). Scientific Opinion on the essential composition of infant and follow-on formulae. *EFSA J.* 2014;12(7):3760. doi: 10.2903/J.EFSA.2014.3760.
27. Salvatore S, Vandenplas Y. Hydrolyzed Proteins in Allergy. In: Bhatia J, Shamir R, Vandenplas Y, eds. Protein in Neonatal and Infant Nutrition: Recent Updates. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser.* 2016; 86:11–27. doi: 10.1159/000442699.
28. Greer FR, Sicherer SH, Burks AW, et al. Effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children: the role of maternal dietary restriction, breastfeeding, timing of introduction of complementary foods, and hydrolyzed formulas. *Pediatrics.* 2008;121(1):183–191. doi: 10.1542/peds.2007.3022.
29. Vandenplas Y, Bhatia J, Shamir R, et al. Hydrolyzed formulas for allergy prevention. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;58(5): 549–552. doi: 10.1097/MPG.0000000000000318.
30. Tsaouri S, Douros K, Priftis KN. Cow's milk allergenicity. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2014;14(1):16–26. doi: 10.2174/1871530314666140121144224.
31. Terracciano L, Isoardi P, Arrigoni S, et al. Use of hydrolysates in the treatment of cow's milk allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2002;89(6 Suppl 1):86–90. doi: 10.1016/s1081-1206(10)62130-8.
32. Pecquet S, Bovetto L, Maynard F, Fritsche R. Peptides obtained by tryptic hydrolysis of bovine beta-lactoglobulin induce specific oral tolerance in mice. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;105(3):514–521. doi: 10.1067/mai.2000.103049.
33. Lozano-Ojalvo D, Berin C, Tordesillas L. Immune basis of allergic reactions to food. *J Invest Allergol Clin Immunol.* 2019;29(1): 1–14. doi: 10.18176/jiaci.0355.
34. Kumfer AM, Commens SP. Primary prevention of food allergy. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2019;19(1):7. doi: 10.1007/s11882-019-0838-6.
35. Nowak-Węgrzyn A, Chatchatee P. Mechanisms of tolerance induction. *Ann Nutr Metab.* 2017;70(Suppl 2):7–24. doi: 10.1159/000457915.
36. Rezende RM, Weiner HL. History and mechanisms of oral tolerance. *Semin Immunol.* 2017;30:3–11. doi: 10.1016/j.smim.2017.07.004.
37. Смолкин Ю.С., Грищенко Е.А. Современные представления о формировании оральной толерантности (Часть 1) // *Аллергология и иммунология в педиатрии.* — 2015. — Т. 43. — № 4. — С. 29–35. [Smolkin YS, Grishchenko EA. Modern ideas about the formation of oral tolerance. *Allergologiya i immunologiya v pediatrii.* 2015;43(4):29–35. (In Russ).]
38. Berin MC, Sampson HA. Mucosal immunology of food allergy. *Curr Biol.* 2013;23(9):R389–R400. doi: 10.1016/j.cub.2013.02.043.
39. Tanoue T, Atarashi K, Honda K. Development and maintenance of intestinal regulatory T cells. *Nat Rev Immunol.* 2016;16(5): 295–309. doi: 10.1038/nri.2016.36.
40. Hadis U, Wahl B, Schulz O, et al. Intestinal tolerance requires gut homing and expansion of FoxP3+ regulatory T cells in the lamina propria. *Immunity.* 2011;34(2):237–246. doi: 10.1016/j.immuni.2011.01.016.
41. Torgerson TR, Linane A, Moes N, et al. Severe food allergy as a variant of IPEX syndrome caused by a deletion in a noncoding region of the FOXP3 gene. *Gastroenterology.* 2007;132(5):1705–1717. doi: 10.1053/j.gastro.2007.02.044.
42. Jaensson E, Uronen-Hansson H, Pabst O, et al. Small intestinal CD103+ dendritic cells display unique functional properties that are conserved between mice and humans. *J Exp Med.* 2008; 205(9):2139–2149. doi: 10.1084/jem.20080414.
43. Klebanoff CA, Spencer SP, Torabi-Parizi P, et al. Retinoic acid controls the homeostasis of precDC-derived splenic and intestinal dendritic cells. *J Exp Med.* 2013;210(10):1961–1976. doi: 10.1084/jem.20122508.
44. Tsuji NM, Kosaka A. Oral tolerance: intestinal homeostasis and antigen-specific regulatory T cells. *Trends Immunol.* 2008;29(11): 532–540. doi: 10.1016/j.it.2008.09.002.
45. Украинцев С.Е. Профилактика аллергии: от иммунологии беременности до вскармливания детей первых месяцев жизни // *Вопросы современной педиатрии.* — 2016. — Т. 15. — № 6. — С. 604–609. [Ukrainsev SY. Prevention of Allergy: From Immunology of Pregnancy To Infant Feeding in the First Months of Life. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics.* 2016;15(6):604–609. (In Russ).] doi.org/10.15690/vsp.v15i6.1658.
46. Wang Y, Allen KJ, Koplin JJ. Dietary intervention for preventing food allergy in children. *Curr Opin Pediatr.* 2017;29(6):704–710. doi: 10.1097/MOP.0000000000000552.
47. Grulee C, Sanford H. The influence of breast and artificial feeding on infantile eczema. *J Pediatr.* 1936;9(2):223–225. doi: 10.1016/S0022-3476(36)80058-4.
48. Lucas A, Brooke O, Morley R, et al. Early diet of preterm infants and development of allergic or atopic disease: randomized prospective study. *BMJ.* 1990;300(6728):837–840. doi: 10.1136/bmj.300.6728.837.
49. Gdalevich M, Mimouni D, David M. Breastfeeding and the onset of atopic dermatitis in childhood: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45(4): 520–527. doi: 10.1067/mjd.2001.114741.
50. Von Berg A, Koletzko S, Filipiak-Pittroff B, et al. Certain hydrolyzed formulas reduce the incidence of atopic dermatitis but not that of asthma: three-year results of the German Infant Nutritional Intervention Study. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119(3): 18–25. doi: 10.1016/j.jaci.2006.11.017.
51. Von Berg A, Filipiak-Pittroff B, Kramer U, et al. Allergies in highrisk schoolchildren after early intervention with cow's milk protein hydrolysates: 10-year results from the German Infant Nutritional Intervention (GINI) study. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131(6): 1565–1573. doi: 10.1016/j.jaci.2013.01.006.
52. Osborn DA, Sinn J. Formulas containing hydrolysed protein for prevention of allergy and food intolerance in infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;18(4):CD003664. doi: 10.1002/14651858.CD003664.pub3.
53. Szajewska H, Horvath A. A partially hydrolyzed 100% whey formula and the risk of eczema and any allergy: an updated meta-analysis. *World Allergy Organ J.* 2017;26;10(1):27. doi: 10.1186/s40413-017-0158-z.
54. Von Berg A, Filipiak-Pittroff B, Schulz H, et al. Allergic manifestation 15 years after early intervention with hydrolyzed formulas — the GINI Study. *Allergy.* 2016;71(2):210–219. doi: 10.1111/all.12790.
55. Spieldecker J, Belli D, Dupont C, et al. Partially hydrolysed 100% whey-based infant formula and the prevention of atopic dermatitis: comparative pharmacoeconomic analyses. *Ann Nutr Metab.* 2011;59(Suppl 1):44–52. doi: 10.1159/000334232.
56. Botteman MF, Bhanegaonkar AJ, Horodniceanu EG, et al. Economic value of using partially hydrolysed infant formula for risk reduction of atopic dermatitis in high-risk, not exclusively breastfed infants in Singapore. *Singapore Med J.* 2018;59(8):439–448. doi: 10.11622/smedj.2017113.
57. Намазова-Баранова Л.С., Макарова С.Г., Новик Г.А., Вишнева Е.А. Национальные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с аллергией к белкам коровьего молока. Краткий обзор документа // *Российский аллергологический журнал.* — 2017. — Т. 14. — № 2. — С. 55–65. [Namazova-Baranova LS, 2, Makarova SG, Novik GA, Vishneva EA. National practical guidelines for management of cow's milk protein allergy in infants and children. Brief overview. *Rossiiskii allergologicheskii zhurnal.* 2017;14(2):55–65. (In Russ).]
58. Первичная профилактика аллергии у детей. Согласительный документ Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России. — М.; 2010. [Pervichnaya profilaktika allergii u detei. Soglasitel'nyi dokument Assotsiatsii detskikh allergologov i immunologov Rossii. Moscow; 2010. (In Russ).]
59. Wood RA, Sicherer SH, Vickery BP, et al. The natural history of milk allergy in an observational cohort. *J Allergy Clin Immunol.* 2013; 131(3):805–812. doi: 10.1016/j.jaci.2012.10.060.

60. Elizur A, Rajuan N, Goldberg MR, et al. Natural course and risk factors for persistence of IgE-mediated cow's milk allergy. *J Pediatr*. 2012;161(3):482–487.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.02.028.
61. Sackesen C, Altintas DU, Bingol A, et al. Current Trends in Tolerance Induction in Cow's Milk Allergy: From Passive to Proactive Strategies. *Front Pediatr*. 2019;7:372. doi: 10.3389/fped.2019.00372.
62. 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 21):1–125. doi: 10.1111/j.1399-3038.2010.01068.x.
63. Vandenplas Y. Prevention and Management of Cow's Milk Allergy in Non-Exclusively Breastfed Infants. *Nutrients*. 2017;9(7):731. doi: 10.3390/nu9070731.
64. Luyt D, Ball H, Makwana N, et al. BSACI guideline for the diagnosis and management of cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy*. 2014;44(5):642–672. doi: 10.1111/cea.12302.
65. Brozek JL, Terracciano L, Hsu J, et al. Oral immunotherapy for IgE-mediated cow's milk allergy: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Allergy*. 2012;42(3):363–374. doi: 10.1111/j.1365-2222.2011.03948.x.
66. D'Auria E, Salvatore S, Pozzi E, et al. Cow's Milk Allergy: Immunomodulation by Dietary Intervention. *Nutrients*. 2019;11(6): 1399. doi: 10.3390/nu11061399.
67. Berni Canani R, Nocerino R, Terrin G, et al. Formula selection for management of children with cow's milk allergy influences the rate of acquisition of tolerance: a prospective multicenter study. *J Pediatr*. 2013;163(3):771–777. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.03.008.
68. Kim AR, Kim HS, Nam ST, et al. Mesenteric IL-10-producing CD5+ regulatory B cells suppress cow's milk casein-induced allergic responses in mice. *Sci Rep*. 2016;6:19685. doi: 10.1038/srep19685.
69. Kiewiet MBG, Dekkers R, Gros M, et al. Toll-like receptor mediated activation is possibly involved in immunoregulating properties of cow's milk hydrolysates. *PLoS One*. 2017;12(6): e0178191. doi: 10.1371/journal.pone.0178191.
70. Inuo C, Tanaka K, Suzuki S, et al. Oral Immunotherapy Using Partially Hydrolyzed Formula for Cow's Milk Protein Allergy: A Randomized, Controlled Trial. *Int Arch Allergy Immunol*. 2018; 177(3):259–268. doi: 10.1159/000490804.
71. Inuo C, Tanaka K, Nakajima Y, et al. Tolerability of partially and extensively hydrolysed milk formulas in children with cow's milk allergy. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2019;28(1):49–56. doi: 10.6133/apjcn.201903_28(1).0008.
72. Astier C, Morisset M, Roitel O, et al. Predictive value of skin prick tests using recombinant allergens for diagnosis of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118:250–256. doi: 10.1016/j.jaci.2006.04.053.
73. Vandenplas Y, Al-Hussaini B, Al-Mannaie K, et al. Prevention of Allergic Sensitization and Treatment of Cow's Milk Protein Allergy in Early Life: The Middle-East Step-Down Consensus. *Nutrients*. 2019;11(7):1444. doi: 10.3390/nu11071444.
74. Vandenplas Y, Benninga M, Broekaert I, et al. Functional gastrointestinal disorder algorithms focus on early recognition, parental reassurance and nutritional strategies [published correction appears in *Acta Paediatr*. 2016;105(8):984]. *Acta Paediatr*. 2016; 105(3):244–252. doi:10.1111/apa.13270.
75. Rosen R, Vandenplas Y, Singendonk M, et al. Pediatric Gastroesophageal Reflux Clinical Practice Guidelines: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018;66(3):516–554. doi: 10.1097/MPG.0000000000001889.
76. Vandenplas Y, Hauser B, Salvatore S. Functional Gastrointestinal Disorders in Infancy: Impact on the Health of the Infant and Family. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2019;22(3):207–216. doi: 10.5223/pghn.2019.22.3.207.
77. Salvatore S, Abkari A, Cai W, et al. Review shows that parental reassurance and nutritional advice help to optimise the management of functional gastrointestinal disorders in infants. *Acta Paediatr*. 2018;107(9):1512–1520. doi: 10.1111/apa.14378.
78. Salvatore S, Savino F, Singendonk M, et al. Thickened infant formula: What to know. *Nutrition*. 2018; 49:51–56. doi: 10.1016/j.nut.2017.10.010.
79. Vandenplas Y, Leluyer B, Cazaubiel M, et al. Double-blind comparative trial with two antiregurgitation formulae. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013;57(3):389–393. doi: 10.1097/MPG.0b013e318299993e.
80. Indrio F, Riezzo G, Giordano P, et al. Effect of a Partially Hydrolysed Whey Infant Formula Supplemented with Starch and Lactobacillus reuteri DSM 17938 on Regurgitation and Gastric Motility. *Nutrients*. 2017;9(11):1181. doi: 10.3390/nu9111181.
81. Gonzalez-Bermudez CA, Frontela-Saseta C, Lopez-Nicolas R, et al. Effect of adding different thickening agents on the viscosity properties and in vitro mineral availability of infant formula. *Food Chem*. 2014;159:5–11. doi: 10.1016/j.foodchem.2014.02.168.
82. Horvath A, Dziechciarz P, Szajewska H. The effect of thickened feed interventions on gastroesophageal reflux in infants: systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *Pediatrics*. 2008;122(6):e1268–1277. doi: 10.1542/peds.2008-1900.
83. Макарова Е.Г., Клепикова Т.В., Украинцев С.Е. Минимальные расстройства пищеварения: когда проблемы есть, а лечить еще рано // *Вопросы современной педиатрии*. — 2019. — Т. 18. — № 4. — С. 247–256. [Makarova EG, Klepikova TV, Ukraintsev SE. Minimal Gastrointestinal Disorders in Infants: When It Is Too Early to Treat. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2019;18(4):247–256. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v18i4.2041.
84. Gutierrez-Castrellon P, Indrio F, Bolio-Galvis A, et al. Efficacy of Lactobacillus reuteri DSM 17938 for infantile colic: Systematic review with network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96(51):e9375. doi: 10.1097/MD.00000000000009375.
85. Salanti G, Ades AE, Ioannidis JP. Graphical methods and numerical summaries for presenting results from multiple-treatment meta-analysis: an overview and tutorial. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(2): 163–171. doi: 10.1016/j.jclinepi.2010.03.016.
86. Красавина Н.А., Кабанова Н.К., Перминова О.А. и др. Возможности диетологической коррекции сочетанных форм функциональных расстройств пищеварения у детей первого года жизни: результаты клинической апробации нового продукта в открытом сравнительном проспективном исследовании // *Вопросы детской диетологии*. — 2017. — Т. 15. — № 6. — С. 18–24. [Krasavina NA, Kabanova NK, Perminova OA, et al. The possibilities of dietetic management of mixed forms of functional digestive disorders in infants in their first year of life: results of clinical testing of a new product in an open comparative prospective study. *Voprosy detskoi dietologii*. 2017;15(6):18–24. (In Russ).] doi: 10.20953/1727-5784-2017-6-18-24.
87. Tabbers MM, Di Lorenzo C, Berger MY, et al. Evaluation and treatment of functional constipation in infants and children: evidence-based recommendations from ESPGHAN and NASPGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;58(2):265–281. doi: 10.1097/MPG.0000000000000266.
88. Czerkies LA, Kineman BD, Cohen SS, et al. A Pooled Analysis of Growth and Tolerance of Infants Exclusively Fed Partially Hydrolyzed Whey or Intact Protein-Based Infant Formulas. *Int J Pediatr*. 2018; 2018:4969576. doi: 10.1155/2018/4969576.
89. Vandenplas Y, Munasir Z, Hegar B, et al. A perspective on partially hydrolyzed protein infant formula in nonexclusively breastfed infants. *Korean J Pediatr*. 2019;62(5):149–154. doi: 10.3345/kjp.2018.07276.

С.Я. Волгина¹, Р.Р. Ганиева¹, З.Р. Гарифуллина¹, Р.Г. Сайфутдинов², Э.Р. Шамсиева³, Д.Т. Абдуллаева³

¹ Казанский государственный медицинский университет, Казань, Российская Федерация

² Казанская государственная медицинская академия — филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, Казань, Российская Федерация

³ Ташкентская медицинская академия, Ташкент, Узбекистан

Гепатоцеллюлярная карцинома у подростка с семейным аденоматозным полипозом толстой кишки классической формы: клинический случай

Контактная информация:

Волгина Светлана Яковлевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии Казанского ГМУ

Адрес: 420012, Казань, ул. Бутлерова, д. 49, e-mail: volgina_svetlana@mail.ru

Статья поступила: 19.03.2020, принята к печати: 20.08.2020

Обоснование. Гепатоцеллюлярная карцинома является редким заболеванием в педиатрической практике, поражающим преимущественно подростков мужского пола в возрасте 10–15 лет. Описано всего 10 случаев сочетания гепатоцеллюлярной карциномы с семейным аденоматозным полипозом. **Описание клинического случая.** Пациент Г., возраст 16 лет, обратился к педиатру с жалобами на эпизоды субфебрильной температуры, боль в животе. Был направлен на ультразвуковое исследование органов брюшной полости. Обнаружено неомогенное образование в левой доле печени. При рентгенокомпьютерной томографии с контрастным усилением выявлено патологическое образование больших размеров в левой доле печени (атипичная гемангиома? аденома?). В материале, полученном при пункционной биопсии, установлен фенотип аденомы. Ребенку была проведена резекция левой доли печени с пластикой устья левой печеночной вены. Гистологическое исследование операционного материала подтвердило наличие гепатоцеллюлярной карциномы. Уровень α -фетопротейна в периферической крови на всем протяжении наблюдения оставался в пределах нормы. В анамнезе — классическая форма семейного аденоматозного полипоза толстой кишки у матери (диагноз установлен за 3 года до клинического события у ребенка). После обнаружения опухоли печени мальчику проведено генетическое исследование гена APC (Adenomatous Polyposis Coli). Идентифицирован патологический аллель, аналогичный ранее обнаруженному у матери. **Заключение.** Для диагностики гепатоцеллюлярной карциномы на ранних этапах ее развития необходимы своевременная диагностика семейного аденоматозного полипоза толстой кишки, информированность о риске сочетанного течения полипоза с различными злокачественными опухолями, а также мониторинг состояния здоровья ребенка.

Ключевые слова: гепатоцеллюлярная карцинома, дети, семейный аденоматозный полипоз толстой кишки, ген APC, клинический случай

Для цитирования: Волгина С.Я., Ганиева Р.Р., Гарифуллина З.Р., Сайфутдинов Р.Г., Шамсиева Э.Р., Абдуллаева Д.Т. Гепатоцеллюлярная карцинома у подростка с семейным аденоматозным полипозом толстой кишки классической формы: клинический случай. *Вопросы современной педиатрии*. 2020; 19 (4): 291–297. doi: 10.15690/vsp.v19i4.2137

ОБОСНОВАНИЕ

Гепатоцеллюлярная карцинома является редким злокачественным заболеванием детского возраста, поражающим преимущественно подростков мужского пола в возрасте 10–15 лет [1, 2]. Согласно данным Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина (НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, Москва), в России ежегодно диагностируют 50–60 случаев первичных злокачественных опухолей печени, среди которых чаще всего регистрируют гепатобластому, гепатоцеллюлярную карциному и эмбриональную саркому печени. В большинстве случаев данные опухоли имеют стертую клиническую картину и являются случайной находкой [3–5]. В педиатрической практике на гепатобластому и гепатоцеллюлярный

рак приходится 0,5–1,5% всех злокачественных новообразований и 4% всех трансплантаций печени в возрасте до 18 лет. У взрослых гепатоцеллюлярная карцинома развивается на фоне хронического некротического воспаления печени по причине алкогольной зависимости, вирусного гепатита В и С, а также неалкогольной жировой болезни печени [6], тогда как гепатоцеллюлярный рак у детей формируется либо на цирротическом фоне, либо при морфологически неизменной структуре печени [7–9]. В последнем случае развитию этого злокачественного новообразования способствуют пренатальное инфицирование вирусом гепатита В и тирозинемия, являющиеся ведущими факторами риска, а также прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз, болезнь накопления гликогена, синд-

ром Алажилля, врожденные портосистемные шунты [10]. В условиях отсутствия вышеперечисленных патологий гепатоцеллюлярная карцинома может развиваться на фоне семейного аденоматозного полипоза толстой кишки.

Семейный аденоматозный полипоз — это наследственный синдром с аутосомно-доминантным типом наследования, характеризующийся образованием большого числа полипов (аденом) — от 100 до нескольких тысяч — на слизистой оболочке толстой кишки с прогрессирующим ростом и обязательной малигнизацией при отсутствии своевременного лечения (обычно к 40–55 годам) [11]. Встречается с частотой 1:10 000 новорожденных, преимущественно поражает женский пол (в соотношении 17:1) [12].

Этиологическую роль в возникновении данной патологии играет наличие патологического аллеля в гене APC (Adenomatous Poliposis Coli), расположенном в хромосоме 5, на участке 5q21, состоящем из 2843 кодонов. Ген APC является геном-супрессором опухолевого роста, состоит из 15 экзонов и контролирует клеточный рост эпителия в толстой кишке, оказывая влияние на S-фазы и G₂-фазы клеточного цикла. Он также служит основным регулятором в Wnt-сигнальном пути, участвует в контроле процессов фосфорилирования и деградации β-катенина [8]. Необходимо отметить, что сигнальный путь Wnt/β-катенин играет важную роль в канцерогенезе опухолей печени: активация определялась примерно в 1/3 гепатоцеллюлярных карцином [13]. Около 90% наследуемых изменений в гене APC представлены нонсенс-мутациями [14]. Значительна роль делеций: 1–5 пар оснований (50–60%) [14]. Известно также, что из 65 пациентов, страдающих семейным аденоматозным полипозом, у 20% обнаружен вариант нуклеотидной последовательности 1309del5, у 13% — 1061del5 [14]. Варианты 1061del5 (с.3183_3187delACAAA) и 1309del5

(с.3927_3931delAAAGA) составляли до 1/3 всех наследуемых патологических аллелей в гене APC [14]. Связь патогенных вариантов в гене APC с семейным аденоматозным полипозом была показана ранее [15]. Варианты в кодонах 437–1249 и 1465–1596 приводят к развитию классического семейного аденоматозного полипоза толстой кишки, который обычно проявляется в юности или в третьем десятилетии жизни [16]. При тяжелой форме заболевания регистрировали изменения в кодонах 1250–1464, изменения в кодонах 1309 и 1061 способствуют возникновению более тяжелых фенотипических проявлений. Ослабленная форма течения данной патологии соответствует кодонам 0–436 и 1597–2843 [17].

До 2011 г. описано 10 случаев комбинаций гепатоцеллюлярной карциномы и семейного аденоматозного полипоза [18]. В связи с редкостью сочетания этих двух заболеваний момент их ранней диагностики может быть упущен как педиатрами, так и терапевтами. Ниже описан клинический случай, который демонстрирует постановку диагноза семейного аденоматозного полипоза лишь после обнаружения злокачественного новообразования в левой доле печени, несмотря на отягощенный наследственный анамнез ребенка.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

Пациент Г., мужского пола, возраст 16 лет, в октябре 2019 г. находился на стационарном лечении в онкологическом отделении детской республиканской больницы. Поступил по направлению участкового врача-педиатра по вопросу наличия новообразования в левой доле печени в удовлетворительном состоянии.

Анамнез жизни. Ребенок родился от первой нормально протекавшей беременности и родов с массой

Svetlana Ya. Volgina¹, Ralina R. Ganieva¹, Zilyara R. Garifullina¹, Rafik G. Saifutdinov², Eleonora R. Shamsiyeva³, Diloram T. Abdullaeva³

¹ Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

² Kazan State Medical Academy — Branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Kazan, Russian Federation

³ Tashkent Medical Academy, Tashkent, Uzbekistan

Hepatocellular Carcinoma in the Adolescent With Classical Familial Adenomatous Polyposis: Clinical Case

Background. Hepatocellular carcinoma is rare disease in pediatrics, it affects mostly male adolescents aged 10–15 years. There are only 10 described cases of hepatocellular carcinoma and familial adenomatous polyposis combination. **Clinical Case Description.** Patient G., 16 years, visited the pediatrician with complaints on low fever episodes and abdominal pain. The abdominal ultrasound was performed. Non-homogeneous mass was revealed in the left lobe of the liver. Contrast X-ray computer tomography has revealed large pathological mass in the left lobe of the liver (atypical haemangioma? adenoma?). Adenoma phenotype was established in obtained needle biopsy material. The child has undergone the resection of the left lobe of the liver with plastic reconstruction of the left hepatic vein entry. Histological examination of the surgical specimen has confirmed the presence of hepatocellular carcinoma. Peripheral blood α-fetoprotein levels remained within normal range throughout the follow-up. In past medical history: classical familial adenomatous polyposis in the mother (diagnosis has been established 3 years before the clinical events in the child). The genetic testing of APC gene (Adenomatous Poliposis Coli) was performed after detection of the tumor in the child's liver. The pathological allele similar to that previously found in the mother has been identified. **Conclusion.** Timely diagnosis of familial adenomatous polyposis, risk awareness on combined course of polyposis with various malignant tumors, as well as monitoring of health condition of the child are necessary to diagnose hepatocellular carcinoma on its early stages.

Key words: hepatocellular carcinoma, children, familial adenomatous polyposis, APC gene, clinical case

For citation: Volgina Svetlana Ya., Ganieva Ralina R., Garifullina Zilyara R., Saifutdinov Rafik G., Shamsiyeva Eleonora R., Abdullaeva Diloram T. Hepatocellular Carcinoma in the Adolescent With Classical Familial Adenomatous Polyposis: Clinical Case. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2020; 19 (4): 291–297. doi: 10.15690/vsp.v19i4.2137

тела 3600 г, длиной тела 52 см, на 8/9 баллов по шкале APGAR. Физическое и нервно-психическое развитие соответствовало возрасту. Профилактические прививки проведены согласно Национальному календарю [19], в т.ч. против гепатита В с 8 лет 4 мес по схеме 0–1–6. Перенесенные заболевания: ОРВИ, гепатит А (в 6 лет), ветряная оспа (в 7 лет).

Наследственный анамнез. Мать страдает классической формой семейного аденоматозного полипоза толстой кишки, диагностированного в 2016 г., по поводу чего проводились тотальная колэктомия в 2016 г., а также генетическое исследование, в результате которого в гене APC обнаружен патологический вариант p.Gln1062X (c.3183_3187delACAAA).

Анамнез заболевания. Первые признаки болезни появились в сентябре 2019 г., когда ребенок начал отмечать эпизоды субфебрильной температуры до 37,2°C, боль в животе. В середине октября с этими жалобами он обратился к педиатру, который направил его на ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, в ходе которого обнаружилось негетерогенное новообразование в S_{II}, S_{III} левой доли печени размером 82×61×75,5 мм, объемом 199 см³. При цветовом доплеровском картировании новообразование практически аваскулярное, с единичными сосудами, преимущественно по периферии. С подозрением на опухоль левой доли печени пациента госпитализировали в стационар, где ему провели рентгеноконтрастную томографию органов брюшной полости. Выявлено патологическое новообразование больших размеров в левой доле печени (рис. 1).

На серии томограмм в левой доле печени определяется больших размеров патологическое новообразование неправильно-округлой формы с четкими контурами, размером 92×85×76 мм (отмечено стрелками). Плотностные показатели при нативном исследовании (рис. 1, Б) 44–49 ед.Н., в артериальную фазу отмечалось неравномерное накопление контраста до 77–97 ед.Н., в паренхиматозную фазу (рис. 1, А) плотностные показатели равномерно повышены до 101–105 ед.Н.

По результатам пункционной биопсии был установлен диагноз аденомы печени.

Биохимические исследования показали отрицательные результаты анализов крови на ВИЧ, анти-HCV, HBsAg, а также нормальный уровень α -фетопротеина (АФП) — 1,62 МЕ/мл (при норме < 10 МЕ/мл), хотя это не исключало наличие злокачественного новообразования.

Для оказания специализированной медицинской помощи ребенок был направлен в отделение пересадки печени, где он находился в течение 9 сут (ноябрь–декабрь) 2019 г.

Физикальная диагностика

При поступлении состояние ребенка удовлетворительное. Физическое развитие дисгармоничное, по всем показателям выше 7-го перцентиля. Отмечен высокий рост (176 см), избыточная масса тела (98 кг), ИМТ 31,6 кг/м² (норма 18,5–24,9). Кожный покров физиологической окраски. При осмотре лимфатические узлы не увеличены. Пальпировались единичные подчелюстные, подмышечные, паховые лимфатические узлы, одинаково выраженные с обеих сторон, размерами 1,5×1,5 см, мягкоэластической консистенции, подвижные, безболезненные. При аускультации дыхание везикулярное, частота дыхания 18–20 в минуту. Сердечные тоны ясные, ритмичные, частота сердечных сокращений 75–80 уд/мин, артериальное давление 100/66 мм рт. ст. Живот мягкий, печень пальпируется на 2 см ниже края реберной дуги, край печени ровный, мягкий, слегка заостренный, безболезненный. Селезенка не пальпируется.

Предварительный диагноз

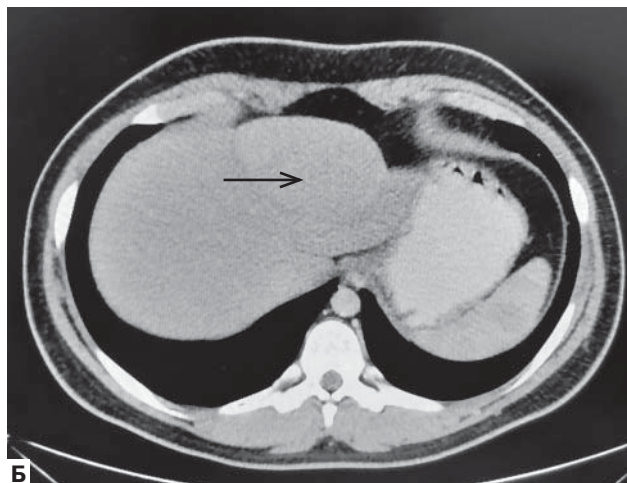
Объемное новообразование левой доли печени. Аденома? печени.

Динамика и исходы

Дальнейшие исследования и лечение пациент получил в РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского (г. Москва). Перед оперативным вмешательством проводилась дополнительная МРТ органов брюшной полости. Согласно описанию, печень не увеличена в размерах, 19,9×12,3×15 см, с четкими ровными контурами. В S_{II/III} сегментах печени определяется округлое образование с четкими ровными контурами, с данными за ограничение диффу-

Рис. 1. Спиральная рентгеноконтрастная томография органов брюшной полости, постконтрастная серия изображений. Пациент Г., возраст 16 лет

Fig. 1. Spiral X-ray contrast tomography of abdominal organs, post-contrast series of images. Patient G, 16 years



Примечание. А — паренхиматозная фаза, срез во фронтальной проекции; Б — нативное сканирование, срез в аксиальной проекции.
Note. А — parenchymal phase, section in coronal view; Б — native state, section in axial projection.

зии, изоинтенсивное на T1-ВИ (взвешенное изображение), слабогиперинтенсивное на T2-ВИ, размерами 9,7×6,6×8,1 см. При контрастном усилении активно накапливает контрастное вещество в артериальную фазу, изоинтенсивно в паренхиме печени в венозную фазу и с частичным выведением в отсроченную и гепатоспецифическую фазы. На 15-й и 20-й мин после контрастирования интенсивность паренхимы составила 2 балла по FLIS (Functional Liver Imaging Score) — паренхима печени гиперинтенсивна по отношению к паренхиме почки, интенсивность воротной вены и паренхимы — 2 балла, контрастирование протоков — 2 балла по FLIS. Внутри- и внепеченочные протоки не расширены. Холедох диаметром 5 мм. Желчный пузырь расположен обычно, с наличием перегиба в шейке, поперечным размером 2,5 см, стенки не утолщены, содержимое неоднородное.

Заключение: МР-картина объемного образования в S_{III/III} печени (аденома?), сладж в желчном пузыре, количественная лимфаденопатия в параколитической клетчатке справа до 10 мм, признаки нормальной функции печени по FLIS 6 баллов (норма по FLIS — до 6).

Пациенту проведена резекция левой доли печени с пластикой устья левой печеночной вены в конце ноября 2019 г. Удаленный материал направлен на гистологическое исследование. При патогистологическом исследовании обнаружено, что узел опухоли печени имеет строение гепатоцеллюлярной карциномы, клетки которой с хорошо развитой эозинофильной цитоплазмой, ядра круглые, крупные, увеличены в размерах, местами с нерезко выраженной гиперхромией. Опухоль формирует тубулярные и псевдоальвеолярные структуры среднего и крупного размера. **Заключение:** «Гепатоцеллюлярная карцинома ICD-O code 8170/3, степень дифференцировки II (по Edmondson and Steiner), pT3 pNx».

После хирургического лечения проводилось УЗИ органов брюшной полости: ремнант печени имеет четкие ровные контуры, несколько повышенную эхогенность, его размеры составляют 13,5×16,3×13,8 см. Все сосуды печени проходимы. Внутрипеченочные желчные протоки не расширены. Около раневой поверхности печени скопления жидкости нет. Селезенка увеличена в размерах до 13,5×5,6 см (небольшое увеличение).

Послеоперационный период протекал без осложнений. Через 2 нед ребенок был направлен в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина (г. Москва). По данным лабораторных исследований, уровень антигена аденогенных раков Ca 19-9 в крови был равен 13,39 Ед/мл (норма < 37), содержание ракового эмбрионального антигена (РЭА) в крови — тканевого маркера онкологических заболеваний — 1,9 нг/мл (норма < 5,0). В биохимическом анализе крови — повышение активности АСТ до 65,5 МЕ/л (норма 4–37) и АЛТ — до 185 МЕ/л (норма 4–40).

Результаты контрольного УЗИ органов брюшной полости не выявили признаков опухолевого процесса в печени. С целью исключения метастазирования проведена компьютерная томография органов грудной клетки: очаговых и инфильтративных изменений в легких и плевре не выявлено. По данным МРТ органов брюшной полости в динамике (на 6-е сут госпитализации): состояние после операции — резекции левой доли печени с пластикой левой печеночной вены. В брюшной полости и забрюшинном пространстве патологические объемные образования не выявлены. По краю резекции печени определяются артефакты от шовного материала. На этом фоне патологические объемные образо-

вания не определяются. Паренхима оставшейся части печени однородная, без очаговых образований. При внутривенном контрастировании участки патологического накопления контрастного препарата не определяются. Внутрипеченочные протоки и сосуды не расширены. Желчный пузырь наполнен однородным содержимым, стенки не утолщены. В области ворот печени по ходу воротной вены определяется группа лимфатических узлов (?/перипортальный фиброз?). Определяются множественные мезентериальные лимфатические узлы размерами до 1,4×0,7 см (во фронтальной проекции).

Заключение: МР-признаки рецидива заболевания не выявлены.

После завершения обследования и лечения пациент был выписан в стабильном состоянии под наблюдение участкового педиатра, детского онколога, генетика по месту жительства.

Принимая во внимание наличие отягощенного семейного анамнеза по классической форме семейного аденоматозного полипоза толстой кишки, у пациента были исследованы (ноябрь 2019 г.) кодирующие экзоны гена APC (RefSeq_NM_000038). Обнаружен вариант нуклеотидной последовательности p.Gln1062X (с.3183_3187delACAAA), который подтвердил наследственный характер аденоматозного полипоза. В связи с этим в медико-санитарной части по месту жительства были проведены эндоскопические исследования. По данным колоноскопии, выполненной в январе 2020 г., во всех отделах толстой кишки обнаружены множественные полипы на широком основании, размерами до 0,3 см в диаметре с частотой до 3–5 полипов на гаустру.

Заключение: эндоскопические признаки хронического колита в стадии ремиссии, тотальный полипоз толстой кишки.

Тогда же при фиброгастродуоденоскопии отмечена недостаточность функции кардиального жома.

Заключение: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, острый эрозивный эзофагит, эндоскопические признаки хронического гастрита в стадии обострения, хроническая язва желудка в стадии красного рубца.

В области тела желудка зарегистрированы множественные полиповидные образования на широком основании — полипоз желудка. Хроническая язва двенадцатиперстной кишки в стадии обострения.

Клинический диагноз

Гепатоцеллюлярный рак, стадия T3, Nx, M0 [патогистологическая характеристика: ICD-O code 8170/3, степень дифференцировки II (по системе Edmonson and Steiner)], pT3, pNx.

Семейный аденоматозный полипоз толстой кишки, классическая форма.

Прогноз

Учитывая образование гепатоцеллюлярной карциномы на фоне развившегося генетически подтвержденного семейного аденоматозного полипоза толстой кишки, имеется риск малигнизации полипов. Не исключено формирование других форм новообразований, клинически проявляющихся гипертрофией пигментного эпителия сетчатки (в 70–80% случаев), папиллярным раком щитовидной железы (1–12%), эпидермоидными кистами (50%), опухолями головного мозга (1%), остеомы (50–90%), гепатобластомами (1%), десмоидными опухолями в любой части тела (10–15%), аденомами

надпочечников (7–13%) [20]. Именно поэтому с целью ранней диагностики возможных осложнений, контроля динамики основного заболевания рекомендованы осмотры специалистов: педиатра, онколога, гастроэнтеролога, офтальмолога, эндокринолога, генетика в первые 2 года с периодичностью каждые 3–6 мес, далее 1 раз в 12 мес. Также показаны УЗИ органов брюшной полости и щитовидной железы, колоноскопия и гастроудоденоскопия, КТ или МРТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием, МРТ головного мозга — каждые 6–12 мес. Определение онкомаркеров Са 19-9, ЛДГ, РЭА и АФП в динамике, гормонов щитовидной железы и ТТГ, проведение биохимического исследования крови для оценки функции печени и почек (АЛТ, АСТ, билирубин общий и прямой, щелочная фосфатаза, γ -глутамилтранспептидаза, общий белок, альбумин, мочевины, креатинин, коагулограмма в составе МНО, АЧТВ, фибриноген, протромбин по Квику), клинического анализа крови и мочи — каждые 6–12 мес.

Временная шкала

Хронология развития болезни, ключевые события и прогноз для пациента Г. представлены на рис. 2.

ОБСУЖДЕНИЕ

Из описанных ранее пациентов с комбинацией семейного аденоматозного полипоза и гепатоцеллюлярной карциномы лишь в отношении двух случаев известны результаты генетического исследования. В обоих случаях были выявлены мутации в гене APC: в одном случае между кодонами 1099–1693, в другом — в кодоне 208 [18]. Последний демонстрирует историю ребенка с установленным диагнозом семейного аденоматозного полипоза толстой кишки в возрасте 15 лет. Спустя 10 лет его диагноз трансформирован в синдром Гарднера, включающий ассоциацию полипов желудочно-кишечного тракта с десмоидными опухолями, остеомы лицевых костей, а также с кожными фибромами. В связи с неоперабельностью десмоидных опухолей больному в течение года проводились курсы химиотерапии, сначала тамоксифеном, затем метотрексатом и винбластином. Общая продолжительность составила около 12 мес. После лечения рост десмоидных опухолей стабилизировался, и химиотерапия была прекращена. Однако через 3 года было обнаружено новообразование в печени размером 5,8×4,4 см. После

оперативного вмешательства и патогистологического исследования подтвержден диагноз гепатоцеллюлярной карциномы. С согласия пациента проведено генетическое исследование опухоли, результатом которого стало выявление биаллельной инактивации гена APC, что может способствовать развитию гепатоцеллюлярной карциномы у пациента с семейным аденоматозным полипозом. В кодоне 208 гена APC идентифицированы изменения зародышевой линии, а сама опухоль содержала дополнительный соматический патогенный вариант в кодоне 568. Здоровая ткань печени подобных изменений не имела [21].

Семейный аденоматозный полипоз толстой кишки может сочетаться с рядом наследственных синдромов. Среди них описанный выше синдром Гарднера. Синдром Туркота (глиомаполипозный синдром) — формирование множественных аденом толстой кишки в сочетании с опухолью головного мозга, которая в 80% случаев является медуллобластомой и предшествует возникновению полипов, встречаясь уже в раннем возрасте. При синдроме Пейтца–Еггерса на всем протяжении желудочно-кишечного тракта регистрируют аденоматозный и гамартонный полипоз с пигментацией слизистых оболочек. Также возможны ассоциации семейного аденоматозного полипоза толстой кишки с врожденной гипертрофией пигментного эпителия сетчатки, с доброкачественными узлами в щитовидной железе и раком щитовидной железы [12]. Руководство по семейному аденоматозному полипозу (Австралия) содержит подтверждение высокого риска развития внетолстокишечных малигнизаций, включающих злокачественные новообразования двенадцатиперстной кишки, головного мозга, щитовидной железы и печени (гепатобластомы), а также возможность образования десмоидных опухолей [22].

Таким образом, клиницистам следует помнить об актуальности риска развития опухолей печени — гепатобластомы или гепатоцеллюлярного рака — у пациентов с семейным аденоматозным полипозом и их родственников. При этом злокачественное новообразование может возникнуть раньше полипов [12]. Подобные случаи описаны и ранее. Так, например, B. L. Shneider и соавт. в 1992 г. описали множественные полипы толстой кишки у пациента в возрасте 8 лет после перенесенной трансплантации печени по поводу неоперабельной гепатобластомы [23]. В 1987 г. F. P. Li и соавт. рассказали о ребенке

Рис. 2. Пациент Г., 16 лет: хронология развития болезни, ключевые события

Fig. 2. Patient G, 16 years: timeline of the disease course, key events



с диагностированной гепатобластомой, у которого в возрасте 7 лет наблюдались аденоматозные полипы толстой кишки [24]. В одной из статей сотрудников медицинского центра Техасского университета описаны случаи, схожие с описанным нами. Первый — 15-летняя девочка, у которой диагноз гепатоцеллюлярной карциномы предшествовал постановке синдрома Гарднера почти на 2 года. Второй — мальчик 9,5 лет, у которого классическая гепатоцеллюлярная карцинома была диагностирована на фоне семейного аденоматозного полипоза [25].

Примечательно, что у описанного нами ребенка уровень АФП в крови как до, так и после хирургического вмешательства оставался в пределах референсных значений. Согласно практическим рекомендациям Всемирной гастроэнтерологической организации, отрицательный результат анализа АФП не исключает наличие гепатоцеллюлярной карциномы, поскольку до 40% опухолей не продуцируют данный белок [26].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гепатоцеллюлярная карцинома представляет собой злокачественную опухоль, редко встречающуюся в педиатрической практике, а ее комбинация с семейным аденоматозным полипозом толстой кишки и вовсе насчитывает единичные случаи. В представленном клиническом наблюдении, вопреки тому что о наследственном заболевании в семье было известно за несколько лет до обнаружения гепатоцеллюлярной карциномы у подростка, момент ранней диагностики как онкологического заболевания, так и полипоза толстой кишки, который носил уже тотальный характер, был упущен. В связи с этим практикующим врачам следует помнить о сочетанной патологии. Необходимо уделять более пристальное внимание данным наследственного анамнеза и своевременно проводить генетические исследования всех кровных родственников в подобных семьях.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCE

1. Рак печени (гепатоцеллюлярный). Клинические рекомендации. Ассоциации онкологов России; 2019. — 56 с. [*Rak pecheni (gepatotsellyulyarnyy)*. Klinicheskiye rekomendatsii. Assotsiatsiya onkologov Rossii; 2019. 56 p. (In Russ).] Доступно по: https://oncology-association.ru/files/new-clinical-guidelines/rak_pecheni.pdf. Ссылка активна на 06.03.2020.
2. Россина А.Л., Чуелов С.Б., Смирнов А.В. и др. Гепатоцеллюлярная карцинома у ребенка с HBV-инфекцией // *Детские инфекции*. — 2006. — № 1. — С. 77–78. [Rossina AL, Chuelov SB, Smirnov AV, et al. Hepatocellular carcinoma in a child with HBV infection. *Detskie infektsii*. 2006;1:77–78. (in Russ).]
3. Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН. *Опухоли печени*. [Rossiiskii onkologicheskii nauchnyi tsentr im. N.N. Blokhina RAMN. *Opukholi pecheni*. (In Russ).] Доступно по: <https://www.ronc.ru/children/treatment/diseases/opukholi-pecheni>. Ссылка активна на 03.03.2020.
4. Патютко Ю.И., Поляков А.Н., Кудашкин Н.Е. и др. Гепатоцеллюлярный рак — стратегия лечения // *Анналы хирургии*. — 2015. — № 5. — С. 18–23. [Patyutko Yul, Polyakov AN, Kudashkin NE, et al. Hepatocellular carcinoma — the treatment strategy. *Annaly khirurgii*. 2015;5:18–23. (in Russ).]
5. Бредер В.В., Патютко Ю.И., Перегудова М.В. и др. Сравнительный анализ современных систем стадирования гепатоцеллюлярного рака — TNM/AJCC, CUPI, CLIP и BCLC в российской онкологической практике. Опыт Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина // *Злокачественные опухоли*. — 2016. — № 2(18). — С. 28–36. [Breder VV, Patiotko YI,

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От пациента получено письменное информированное добровольное согласие (от 04.03.2020 г.) на публикацию результатов описания клинического случая.

INFORMED CONSENT

Patient has signed written voluntary informed consent (signed on 04.03.2020) on publication of the clinical case description results.

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

С. Я. Волгина

<http://orcid.org/0000-0002-4147-2309>

Р. Р. Ганиева

<https://orcid.org/0000-0002-9272-916X>

З. Р. Гарифуллина

<https://orcid.org/0000-0002-8962-6326>

Р. Г. Сайфутдинов

<http://orcid.org/0000-0003-2839-100X>

Э. Р. Шамсиева

<https://orcid.org/0000-0002-4911-6755>

Д. Т. Абдуллаева

<https://orcid.org/0000-0001-7771-7032>

- Peregudova MV, et al. Comparative analysis of the modern staging systems of hepatocellular carcinoma — TNM/AJCC, CUPI, CLIP and BCLC from everyday clinical practice in Russia. The experience of Russian Oncological Scientific Center n.a. N.N. Blokhin. *Malignant Tumours*. 2016;2:28–36. (In Russ).] doi: 10.18027/2224-5057-2016-2-28-36.
- Бредер В.В., Косырев В.Ю., Кудашкин Н.Е. и др. Гепатоцеллюлярный рак в Российской Федерации как социальная и медицинская проблема // *Медицинский Совет*. — 2016. — № 10. — С. 10–18. [Breder VV, Kosyrev VY, Kudashkin NE, et al. Hepatocellular carcinoma as a social and medical problem in the Russian Federation. *Meditsskiy Sovet*. 2016;10:10–18. (In Russ).] doi: 10.21518/2079-701X-2016-10-10-16.
- Бредер В.В., Лактионов К.П. Гепатоцеллюлярный рак промежуточной стадии. BCLC B — официальные рекомендации, как стратегия базисного лечения и точка отсчета в оценке эффективности новых подходов // *Злокачественные опухоли*. — 2016. — № 4, спецвыпуск 1. — С. 29–35. [Breder VV, Laktionov KP. *Gepatotsellyulyarnyy rak promezhutochnoy stadii*. BCLC B — ofitsialnye rekomendatsii, kak strategiya bazisnogo lecheniya i tochka otscheta v otsenke effektivnosti novykh podhodov. *Malignant Tumours*. 2016;4 s1:29–35. (In Russ).] doi: 10.18027/2224-5057-2016-4s1-29-35.
- Лукьянченко А.Б., Медведева Б.М. *Современная тактика распознавания новообразований печени*. — М: Практическая медицина; 2015. 184 с. [Lukyanchenko AB, Medvedeva BM. *Sovremennaya taktika raspoznavaniya novoobrazovaniy pecheni*. Moscow: Prakticheskaya medicina; 2015. 184 p. (In Russ).]

9. Казанцева М.А., Бредер В.В., Лактионов К.К. Иммуноterapia гепатоцеллюлярного рака: начало и перспективы // *Медицинский Совет*. — 2019. — № 10. — С. 15–21. [Kazantseva MA, Breder VV, Laktionov KK. Immunotherapy for hepatocellular cancer: beginning and future perspectives. *Meditsinsky Sovet*. 2019;10:15–21. (In Russ).] doi: 10.21518/2079-701X-2019-10-15-21.
10. Rajeev Kh, Sanjeev KV. Pediatric hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2018;24(35):3980–3999. doi: 10.3748/wjg.v24.i35.3980.
11. Reprinted from Genetics Home Referenc [Internet]. *Familial adenomatous polyposis*. [updated October 2013; cited 2020 March 3]. Available online: <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/familial-adenomatous-polyposis>.
12. Казубская Т.П., Белев Н.Ф., Козлова В.М. и др. Наследственные синдромы, ассоциированные с полипами и развитием злокачественных опухолей у детей // *Онкопедиатрия*. — 2015. — Т. 2. — № 4. — С. 384–395. [Kazubskaya TP, Belev NF, Kozlova VM, et al. The Hereditary Syndromes Associated with Polyps and Development of Malignant Tumours in Children. *Onkopediatria*. 2015;2(4):384–395. (In Russ).] doi: 10.15690/onco.v2.i4.1465.
13. Рекомендации EASL–EORTC для клинической практики: лечение гепатоцеллюлярной карциномы // *Journal of Hepatology*. — 2012. — Т. 56. — С. 908–943. [EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology*. 2012;56(4):908–943. (In Russ).]
14. Музаффарова Т.А., Карпухин А.В. Особенности мутаций в гене APC // *Universum: Медицина и фармакология: электронный научный журнал*. — 2016. — № 11(33). [Muzaffarova TA, Karpuhin AV. Features of mutations in APC gene. *Universum: Meditsina i farmakologiya: elektronnyy nauchnyy zhurnal*. 2016;11(33). (In Russ).] Доступно по: <http://7universum.com/ru/med/archive/item/3859>. Ссылка активна на 03.03.2020.
15. Аникина М.С. Семейный аденоматозный полипоз // *Эндо-Эксперт*. — 2019. — Т. 2. — № 8. — С. 19–28. [Anikina MS. Semeynny adenomatoznyy polipoz. *EndoExpert*. 2019;2(8):19–28. (In Russ).]
16. Цуканов А.С., Поспехова Н.И., Шубин В.П. и др. Мутации в гене APC у российских пациентов с классической формой семейного аденоматоза толстой кишки // *Генетика*. — 2017. — № 53(3). — С. 356–363. [Tsukanov AS, Pospekhova NI, Shubin VP, et al. *Russian Journal of Genetics*. 2017;53(3):356–363. (In Russ).] doi: 10.7868/S0016675817030134.
17. Колопроктология. [Koloproktologiya. (In Russ)]. Доступно по: http://www.proctolog.ru/diseases_24_polyposis.htm. Ссылка активна на 03.03.2020.
18. Li M., Gerber D.A., Koruda M., O'Neil B.H. Hepatocellular Carcinoma Associated With Attenuated Familial Adenomatous Polyposis: A Case Report and Review of the Literature. *Clin Colorectal Cancer*. 2012;11(1):77–81. doi: 10.1016/j.clcc.2011.05.007.
19. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 21 марта 2014 г. N 125н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям» (с изменениями и дополнениями от 24 апреля 2019 г.). Приложение № 1. Национальный календарь профилактических прививок. [Prikaz Ministerstva zdravookhraneniya RF ot 21 marta 2014 g. N 125n "Ob utverzhdenii natsional'nogo kalendarya profilakticheskikh privivok i kalendarya profilakticheskikh privivok po epidemicheskim pokazaniyam" (s izmeneniyami i dopolneniyami ot 24 aprelya 2019 g.). Prilozhenie № 1. Natsional'nyi kalendar' profilakticheskikh privivok. (In Russ).] Доступно по: <https://base.garant.ru/70647158/53f89421bbdaf741eb2d1ecc4ddb4c33>. Ссылка активна на 06.08.2020.
20. Jasperson K.W., Patel S.G., Ahnen D.J. APC-Associated Polyposis Conditions. *GeneReviews Advanced Search*. Last Update: February 2, 2017. Available online: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1345/#chap.Clinical_Characteristics.
21. Su L.K., Abdalla E.K., Law C.H., et al. Biallelic inactivation of the APC gene is associated with hepatocellular carcinoma in familial adenomatous polyposis coli. *Cancer*. 2001;92(2):332–339. doi: 10.1002/1097-0142(20010715)92:2<332:AID-CNCR1327>3.0.CO;2-3.
22. Leggett B., Poplawski N., Pachter N., et al. Clinical practice guidelines for the prevention, early detection and management of colorectal cancer. *Familial adenomatous polyposis (FAP)*. 2017. Available online: https://wiki.cancer.org.au/australia/Guidelines:Colorectal_cancer/Familial_adenomatous_polyposis.
23. Shneider B.L., Haque S., van Hoff J., et al. Familial adenomatous polyposis following liver transplantation for a virilizing hepatoblastoma. *Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1992;15(2):198–201. doi: 10.1097/00005176-199208000-00018.
24. Li F.P., Thurber W.A., Seddon J., Holmes G.E. Hepatoblastoma in families with polyposis coli. *JAMA*. 1987; 257(18): 2475–2477. doi: 10.1001/jama.1987.03390180093030.
25. Gruner B.A., DeNapoli T.S., Andrews W., et al. Hepatocellular carcinoma in children associated with Gardner syndrome or familial adenomatous polyposis. *J Pediatr Hematol Oncol*. 1998;20(3):274–278. doi: 10.1097/00043426-199805000-00018.
26. Практические рекомендации Всемирной гастроэнтерологической организации. Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК): глобальная перспектива. 2009. [Prakticheskiye rekomendatsii Vsemirnoy Gastroenterologicheskoy Organizatsii. *Gepatotsellyulyarnaya kartsinoma (GTSK): globalnaya perspektiva*. 2009. (In Russ).] Доступно по: <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/hepatocellular-carcinoma-russian-2009.pdf>. Ссылка активна на 03.03.2020.

В.П. Гаврилюк¹, Я.В. Евсеева², О.В. Черевко², Д.А. Северинов¹¹ Курский государственный медицинский университет, Курск, Российская Федерация² Курская областная детская больница № 2, Курск, Российская Федерация

Дистальный артрогрипоз у новорожденного: клинический случай

Контактная информация:

Северинов Дмитрий Андреевич, ассистент кафедры детской хирургии и педиатрии факультета последипломного образования КГМУ

Адрес: 305041, Курск, ул. К. Маркса, д. 3, e-mail: dmitriy.severinov.93@mail.ru

Статья поступила: 28.04.2020, принята к печати: 20.08.2020

Обоснование. Артрогрипоз — тяжелое врожденное заболевание опорно-двигательного аппарата с контрактурами двух и более суставов нижних и/или верхних конечностей, как правило, в сочетании с мышечной гипо- или атрофией.

Описание клинического случая. В отделение патологии новорожденных и недоношенных детей на 6-е сут жизни в тяжелом состоянии госпитализирован ребенок Ф. Спонтанная двигательная активность значительно снижена. На осмотр реагирует некоторым усилением двигательной активности, слабым болезненным криком. Мышечный тонус дистоничен: диффузно снижен в проксимальных отделах верхних и нижних конечностей, в дистальных отделах верхних конечностей значительно повышен, имеются сгибательные контрактуры пальцев обеих кистей, больше слева. Пассивное устранение контрактур пальцев затруднено. Деформации стоп и аномалии лицевого скелета отсутствовали. Наследственный анамнез отягощен: у отца ребенка (1984 г. р.), прадедушки и двоюродного дяди ребенка по отцовской линии имеются деформации пальцев обеих кистей. Отец и его ближайшие родственники ранее не обследованы. После консультации врача-генетика и ортопеда установлен клинический диагноз: «Дистальный артрогрипоз, тип 2А, аутосомно-доминантный тип наследования с неполной пенетрантностью». Молекулярно-генетическое исследование не проводилось по причине отказа родителей ребенка. В отделении (21 сут) с ребенком выполнялись упражнения лечебной гимнастики, этапная гипсовая коррекция контрактур пальцев кисти. Отмечена положительная динамика с увеличением амплитуды разгибания пальцев. **Заключение.** Раннее консервативное лечение младенцев с артрогрипозом позволяет скорректировать имеющиеся деформации опорно-двигательного аппарата. Ожидается, что раннее начало лечения увеличит амплитуду и пассивных, и активных движений в суставах кисти, что улучшит функцию схвата кисти и возможность самообслуживания пациентов.

Ключевые слова: артрогрипоз, врожденные контрактуры, дети, новорожденные, клинический случай, ортопедия

Для цитирования: Гаврилюк В.П., Евсеева Я.В., Черевко О.В., Северинов Д.А. Дистальный артрогрипоз у новорожденного: клинический случай. Вопросы современной педиатрии. 2020; 19 (4): 298–303. doi: 10.15690/vsp.v19i4.2138

ОБОСНОВАНИЕ

Артрогрипоз это тяжелое врожденное заболевание опорно-двигательного аппарата, характеризующееся врожденными контрактурами двух и более суставов

несмежных областей в сочетании с мышечной гипотрофией или атрофией [1]. Типичными клиническими признаками дистального артрогрипоза являются выраженные деформации верхних и нижних конечностей,

Vasily P. Gavriluk¹, Yana V. Evseeva², Oleg V. Cherevko², Dmitry A. Severinov¹¹ Kursk State Medical University, Kursk, Russian Federation² Kursk Regional Children's Hospital № 2, Kursk, Russian Federation

Distal Arthrogryposis in Newborn: Clinical Case

Background. Arthrogryposis is severe congenital musculoskeletal disease with contractures of two or more joints of the lower and/or upper limbs and usually in combination with muscular hypo- or atrophy. **Clinical Case Description.** Child F. was hospitalized in the department of newborns and premature babies' pathology on 6th day of life in critical condition. Spontaneous motor activity was severely decreased. He responds to the examination with little increase in motor activity and weak painful scream. Muscle tone is dystonic: it is diffusely reduced in the proximal parts of the upper and lower limbs, in the distal parts of the upper limbs it is significantly increased, there are flexion contractures of the fingers on both hands (mostly on the left one). Passive fingers contractures reversal is difficult. There were no feet deformities or craniofacial anomalies. Hereditary history is burdened: child's father (1984 year of birth), great-grandfather and cousin uncle (on the paternal line) have finger deformities on both hands. Father and relatives have not been diagnosed before. The clinical diagnosis was established after consultation of geneticist and orthopedist: «Distal arthrogryposis, type 2A, autosomal dominant type of inheritance with incomplete penetrance». The molecular genetic testing was not performed due to the refusal of the child's parents. Therapeutic gymnastics, stage plaster correction of finger contractures were performed in the department during the child hospitalization (21 days). Positive dynamics was noted: finger extension amplitude has increased. **Conclusion.** Early conservative treatment of infants with arthrogryposis allows to correct musculoskeletal deformities. Early initiation of treatment is expected to increase the amplitude of both passive and active movements in the hand joints, whereas, it will improve the function of hand grasping and self-care capacities of patients.

Key words: arthrogryposis, congenital contractures, children, newborns, clinical case, orthopaedics

For citation: Gavriluk Vasily P., Evseeva Yana V., Cherevko Oleg V., Severinov Dmitry A. Distal Arthrogryposis in Newborn: Clinical Case. Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics. 2020; 19 (4): 298–303. doi: 10.15690/vsp.v19i4.2138

а также аномалии лицевого скелета. По наличию и степени выраженности указанных признаков выделяют пациентов с высокой и низкой вероятностью артрогрипоза [2]. Распространенность артрогрипоза варьирует от 1:3000 до 1:12000 живорожденных детей, подтипа 2А (один из наиболее распространенных вариантов дистального артрогрипоза) — до 1:30000 детей, но в разных странах уровень заболеваемости может сильно варьировать. Так, в Финляндии заболеваемость артрогрипозом составляет 1:3300, в Австралии — 1:12000, в Шотландии — 1:56000 новорожденных [3, 4].

Считается, что причинами развития врожденного артрогрипоза являются задержка и нарушение эмбриогенеза на 6–10-й нед гестации [2]. В настоящее время предложено пять основных теорий возникновения артрогрипоза, описывающих патогенез нарушений эмбриогенеза:

- механическая (возникновение патологических состояний во время беременности, обуславливающих компрессию плода — много- и маловодие, пороки развития и опухоли матки, многоплодная беременность и пр.);
- инфекционная (тератогенное влияние вирусов, бактерий);
- наследственная (преобладает при дистальных формах заболевания);
- миогенная (первичное поражение мышечной ткани);
- нейрогенная (связывает развитие заболевания с поражением двигательных нейронов, локализующихся в передних рогах спинного мозга) [5].

Различают следующие клинические формы артрогрипоза: генерализованный (с поражением крупных суставов, таких как плечевые, локтевые, лучезапястные, тазобедренные, коленные, деформацией кистей и стоп, лицевого скелета) и дистальный артрогрипоз (возможно наличие поражения только верхних или нижних конечностей) [3, 6]. Оценку клинических форм заболевания проводят с участием приглашенных врачей-специалистов (ортопед, невролог, генетик, челюстно-лицевой хирург) с учетом локализации контрактур, состояния скелетных мышц, а также наличия или отсутствия челюстно-лицевых аномалий.

Дистальный артрогрипоз — это группа заболеваний, характеризующихся поражением кистей и стоп в сочетании или без аномалий лицевого скелета [7], в основе этиологии которых лежат изменения в структуре гена *MYH3*, кодирующего белки медленно сокращающихся миофибрилл. Однако эту патологию нельзя отнести к общепринятому понятию «миопатия» [7]. Для дистально-

го артрогрипоза типичным считается наличие следующих признаков: низкий рост, сколиоз, поражение дистальных суставов, лицевые контрактуры [8]. Однако, как было отмечено выше, возможны различные комбинации указанных признаков или их отсутствие [3, 4]. В отечественной [1, 4] и зарубежной литературе [5, 6] большое внимание уделяют описанию случаев артрогрипоза. Однако особенно важна популяризация этих случаев — широкое распространение опыта диагностики артрогрипоза и лечения (этапность, методики) младенцев с данной патологией для повышения квалификации и подготовки специалистов. По мнению коллектива авторов, это особенно важно для врачей региональных клинических учреждений, которым следует обобщить имеющуюся в литературе информацию о данной нозологии на примере представленного клинического случая.

Ниже описаны особенности клинических проявлений и диагностики дистального артрогрипоза у новорожденного с отягощенным генеалогическим анамнезом.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

Ребенок Ф. (мальчик), 6 сут жизни.

При поступлении в отделение патологии новорожденных и недоношенных детей состояние ребенка тяжелое. Спонтанная двигательная активность снижена. На осмотр реагирует некоторым усилением двигательной активности, слабым болезненным криком. Температура тела в пределах нормы. Лицо симметричное, имеется удлинённый губной желобок, глаза открывает, веки пастозные. Фотореакция сохранена, симметрична. Большой родничок размерами 2,0 × 2,0 см, не напряжен, на уровне костей черепа. Щелевидное расхождение стреловидного шва. Малый родничок открыт, точечный. Небольшая отечность мягких тканей головы. Мышечный тонус дистоничен: диффузно снижен в проксимальных отделах верхних и нижних конечностей, в дистальных отделах верхних конечностей выраженно повышен, имеются сгибательные контрактуры II–V пальцев, сгибательно-приводящая контрактура I пальца обеих кистей. Выведение пальцев затруднено (рис. 1). При попытке выведения пальцев в физиологическое положение отмечается выраженная болезненность: ребенок реагирует плачем. При осмотре нижних конечностей патологии со стороны суставов, костной системы не выявлено.

Анамнез жизни. Ребенок от 1-й беременности, протекавшей без особенностей в I триместре, на фоне амнионита во II триместре, фетоплацентарной недостаточности. По данным ультразвукового сканирования

Рис. 1. Ребенок Ф., возраст 6 сут, сгибательные контрактуры пальцев рук

Fig. 1. Patient F., 6th day of life, flexion contracture of fingers



Источник. Гаврилюк В.П. и соавт., 2020.
Source. Gavriluk V.P. et al., 2020.

Рис. 2. Сгибательная деформация пальцев рук у отца ребенка Ф.
Fig. 2. Flexion deformity of fingers in patient F. father



Источник. Гаврилюк В.П. и соавт., 2020.
 Source. Gavrilyuk V.P. et al., 2020.

плода — гидронефроз обеих почек. Ребенок от первых срочных оперативных родов, показания к кесареву сечению: крупный плод, клинически узкий таз 2-й ст., возрастная первородящая женщина. Безводный период 11 ч 36 мин. Околоплодные воды: передние — светлые, задние — густо-зеленые. Масса тела при рождении 4400 г, длина — 56 см. Окружность головы 38 см, окружность груди — 37 см.

Мать ребенка (34 года) страдает мочекаменной болезнью, хроническим пиелонефритом (в период беременности обострений не отмечалось). Отец ребенка (36 лет) не обследован, имеется врожденная деформация пальцев обеих кистей (рис. 2). Со слов родителей, у прадедушки и двоюродного дяди ребенка по отцовской линии также имеется сгибательная деформация пальцев обеих верхних конечностей.

Анамнез болезни. Состояние ребенка при рождении расценено как крайне тяжелое (оценка по шкале APGAR 4/6 баллов) за счет дыхательной недостаточности, перенесенной интранатальной асфиксии тяжелой степени. Реанимационные мероприятия в родильном зале: лучистое тепло, санация верхних дыхательных путей (при санации — грязно-зеленое отделяемое), режим искусственной вентиляции легких постоянным положительным давлением (Constant Positive Airway Pressure, CPAP) при помощи маски, интубация на 4-й мин, дыхание через интубационную трубку. Для дальнейшего лечения переведен в отделение интенсивной терапии. На искусственной вентиляции легких находился 3 сут, затем была продолжена респираторная поддержка через высокопоточные назальные канюли. Кислородная зависимость сохранялась на протяжении 6 сут.

Физикальная диагностика

В условиях отделения патологии новорожденных при обследовании физиологические рефлексы периода новорожденности следующие:

- поисковый рефлекс Куссмауля–Генцлера положительный;
- сосательный рефлекс вызывается слабо;
- ладонно-ротовой рефлекс Бабинского проверить не удалось за счет выраженной контрактуры пальцев;
- рефлекс Моро — 1-я фаза положительная, 2-я фаза не вызывается;
- хватательный рефлекс — проверка затруднена;
- рефлексы опоры и автоматической ходьбы угнетены;



- защитный рефлекс вызывается после тренировки, замедленно;
- рефлексы Бауэра, Галанта и Переса отрицательные.

Кожный покров бледно-розовый, имеется умеренный периоральный акроцианоз, выражена мраморность, неяркая подкожная венозная сеть на передней брюшной стенке. На коже туловища имеется большое количество элементов токсической эритемы. Тургор тканей достаточный, ткани пастозные. Подкожно-жировой слой развит достаточно. Пупочная ранка — геморрагическая корочка. Носовое дыхание свободное. Грудная клетка подвздутая. Дыхание с участием вспомогательной мускулатуры, умеренное втяжение межреберий и ретракция грудины на вдохе. По шкале Даунса 2 балла, что соответствует легкому расстройству дыхания. SpO₂ — 98%, кислородная зависимость не выражена. Дыхание проводится по всем легочным полям, регулярное, ритмичное, аускультативно — ослабленное. Выслушиваются проводные и крепитирующие хрипы с двух сторон, частота дыхательных движений — до 52/мин. Тоны сердца ритмичные, приглушены, шумов не слышно, частота сердечных сокращений — 150 уд/мин. Язык чистый, влажный. Живот мягкий, не вздут, доступен пальпации. Печень +1 см. Селезенка не пальпируется. Половые органы сформированы правильно, по мужскому типу, без особенностей. Стул регулярный, желтый, кашицеобразный, без патологических примесей. Мочится свободно, моча светлая, темп диуреза достаточный.

Лабораторная и инструментальная диагностика

В 1-е сут жизни (после стабилизации состояния в условиях отделения интенсивной терапии) выполнены бактериальный посев с кожи, из зева и трахеи (выделена *Klebsiella oxytoca*), рентгенологическое исследование органов грудной клетки (признаки двусторонней пневмонии), на 2-е сут — эхокардиография (открытое овальное окно, открытый артериальный проток), ультразвуковое исследование внутренних органов (пиелозатекания с обеих сторон, расширение кармана левой ветви портальной вены, гепатомегалия).

Предварительный диагноз

Ребенок в возрасте 6 сут переведен в отделение патологии новорожденных и недоношенных детей областной детской больницы с диагнозом: «Основной: Внутриутробная инфекция неуточненной этиологии. Врожденная

двусторонняя пневмония. Асфиксия интранатальная средней степени тяжести. Осложнения: Дыхательная недостаточность 3-й ст. Синдром системного воспалительного ответа. Сопутствующий: Открытое овальное окно, открытый артериальный проток. Церебральная ишемия 1-й ст. Неонатальная желтуха. Крупный плод».

Динамика и исходы

С целью уточнения диагноза при поступлении в отделение патологии новорожденных и недоношенных детей (на 6-е сут жизни) проведено дообследование (инструментальные тесты и консультации специалистов). В частности, выполнены:

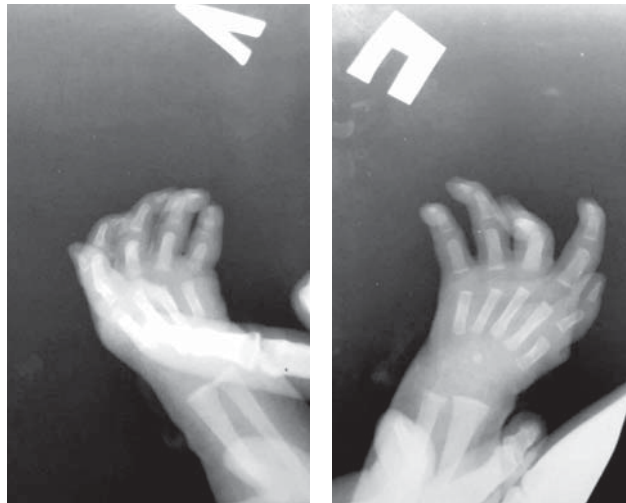
- нейросонография — обнаружены постгипоксические изменения паренхимы головного мозга, перивентрикулярный отек, маркеры внутриутробной инфекции, кровоизлияние в сосудистые сплетения;
- ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек — обнаружены пиелэктазия с двух сторон (слева 8,5 мм, справа 7,0 мм), диффузные изменения почек (данные изменения обнаружены на 13-е сут жизни, исследование проводилось 1 раз в 7 дней с момента поступления);
- эхокардиография — визуализированы открытое овальное окно, anomalous хорда левого желудочка;
- рентгенологическое исследование органов грудной клетки — определена двусторонняя полисегментарная пневмония, гиперплазия тимуса 2-й ст.

Учитывая клинические данные, ребенку выполнено рентгенологическое исследование обеих кистей в прямой проекции. На рентгенограмме обеих кистей определяется вынужденное положение пальцев кисти — ладонная сгибательная контрактура I пальца обеих кистей, выражена ульнарная девиация межфаланговых суставов II–V пальцев, соотношение межпястно-фаланговых и лучезапястных суставных поверхностей не нарушено. Костно-травматических и деструктивных изменений не выявлено (рис. 3).

Ребенок проконсультирован ортопедом, врачом-генетиком, неврологом. Установлен клинический диагноз: «Основной: Внутриутробная инфекция неуточненной этиологии. Врожденная двусторонняя полисегментарная пневмония. Сопутствующий. Церебральная ишемия 2–3-й ст. Q74.3. Дистальный артрогриппоз, тип 2A, аутосомно-доминантный тип наследования с неполной

Рис. 3. Рентгенограмма кистей в прямой проекции. Ребенок Ф., возраст 6 сут

Fig. 3. Frontal X-ray imaging of hands. Patient F., 6th day of life



Источник. Гаврилюк В.П. и соавт., 2020.
Source. Gavriluk V.P. et al., 2020.

пенетрантностью. Открытое овальное окно. Аномальная хорда левого желудочка. Гиперплазия тимуса 2-й ст. Осложнения: Дыхательная недостаточность 0–1-й ст.».

За время нахождения ребенка в отделении патологии новорожденных и недоношенных детей в течение 21 сут проводилась лечебная гимнастика с наложением этапных ладонных гипсовых лонгет от кончиков пальцев до верхней трети предплечий в положении максимально возможного разгибания II–V пальцев и отведения и разгибания I пальца. На фоне гипсования отмечена небольшая положительная динамика с увеличением амплитуды разгибания пальцев кисти (рис. 4).

После купирования врожденной инфекции и ноотропной терапии (сведения приведены в табл.) ребенок выписан на амбулаторный этап под наблюдение участкового педиатра и ортопеда с рекомендациями провести молекулярно-генетическое исследование гена *МУН3* (поиск частых патологических вариантов), продолжить этапное гипсование кистей. Решение вопроса о сроках оперативного лечения оставлено на усмотрение врача-ортопеда

Рис. 4. Ребенок Ф., возраст 20 сут, состояние пальцев кистей спустя 2 нед гипсования

Fig. 4. Patient F., 20th day of life, fingers 2 weeks after plastering



Источник. Гаврилюк В.П. и соавт., 2020.
Source. Gavriluk V.P. et al., 2020.

Таблица. Медикаментозная терапия пациента Ф., 6 сут жизни
Table. Medication of patient F., 6th day of life

Препарат	Продолжительность введения, сут	Разовая доза	Кратность введения, раз/сут	Путь введения
Цефепим	11	100 мг/кг в сут	2	в/в
Ванкомицин	5	30 мг/кг в сут	3	в/в
Кортексин	11	2,5 мг	1	в/м
Холина альфосцерат	10	0,5 мл	1	в/м
Флуконазол	5	3 мг/кг	1	в/в

по месту жительства с учетом местного статуса в возрасте 10–12 мес жизни.

Прогноз

При соблюдении рекомендаций ортопеда, плана амбулаторных осмотров и консультаций, продолжительной консервативной терапии (гипсовые иммобилизации, пассивные движения в пальцах кистей) в течение 10–12 мес жизни и последующем оперативном лечении, направленном на устранение контрактур, сохраняется вероятность благоприятного исхода заболевания (в перспективе — обретение навыков самообслуживания и возможности дальнейшей социализации ребенка).

Временная шкала

Ключевые события в анамнезе жизни и болезни, а также развитии заболевания у пациента Ф. представлены на рис. 5.

ОБСУЖДЕНИЕ

В статье рассмотрен редкий клинический случай дистального артрогрипоза у новорожденного. Как было упомянуто выше, внешний вид таких пациентов достаточно специфичен, и потому диагностика заболевания не вызывает затруднений. Вместе с тем, в первые сутки жизни нашего пациента диагностика артрогрипоза была затруднена в связи с тяжестью состояния ребенка в раннем неонатальном периоде (все усилия врачей анестезиологов-реаниматологов были направлены на стабилизацию состояния ребенка), обусловленной дыхательной недостаточностью и наличием пневмонии, а также редкостью и «экзотичностью» данной формы артрогрипоза. Однако после перевода в профильное отделение уже на 6-е сут артрогрипоз был заподозрен, а на 10-е сут жизни по итогам обследования и консультаций невролога, ортопеда и генетика, а также на основании данных анамнеза, полученных от матери и от отца ребенка, установлен

клинический диагноз заболевания. Наследственная природа патологии не вызывает сомнений, а результаты обследования позволили дифференцировать ее от иных редких нозологий, таких как дистрофическая дисплазия, синдром Ларсена (множественные вывихи в сочетании с контрактурами), миопатии, врожденные пороки центральной и периферической нервной системы. Здесь следует отметить, что матери пациента было предложено провести молекулярно-генетическое исследование на базе одной из центральных клиник для выявления изменений в гене *MYH3*, от которого она категорически отказалась. Несмотря на это, можно констатировать, что обследование выполнено в соответствии с требованиями федеральных клинических рекомендаций по ведению больных с врожденным множественным артрогрипозом [2]. Диагноз установлен на основе клинических признаков болезни и данных лабораторно-инструментального обследования (нейросонографии, ультразвукового исследования органов брюшной полости и почек, эхокардиографии, рентгенологического исследования органов грудной клетки и обеих кистей в вынужденном положении за счет сгибательных контрактур).

Консервативное лечение артрогрипоза показано с первых недель жизни и направлено на устранение порочного положения конечности: наложение гипсовых повязок, массаж, лечебная физкультура, физио- и тепловые процедуры [2, 4, 6]. Многие исследователи отмечают значительный положительный эффект таких манипуляций, поскольку периартикулярные ткани маленьких детей более эластичны, чем у взрослых [2, 9]. В описанном нами случае уже на 6-е сут жизни ребенку после консультации ортопеда выполнено наложение гипсовых повязок в положении разгибания. Мать ребенка была обучена врачом-ортопедом для выполнения необходимых манипуляций и осведомлена о важности и регулярности их проведения. Раннее начало терапии и приверженность родителей этим рекомендациям позволяют надеяться на существенное расширение функциональных

Рис. 5. Пациент Ф., временная последовательность развития болезни
Fig. 5. Patient F., disease development timeline



Примечание. ИВЛ — искусственная вентиляция легких. Q74.3 — врожденный множественный артрогрипоз.
Note. ИВЛ — artificial ventilation. Q74.3 — arthrogryposis multiplex congenita.

возможностей ребенка по самообслуживанию и передвижению, что в конечном итоге является залогом высокого качества жизни пациента и его родителей [10–12].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дистальный артрогрипоз типа 2А — редкий вариант врожденного дистального артрогрипоза с аутосомно-доминантным типом наследования. Представленное клиническое наблюдение подтверждает, что раннее консервативное лечение детей с этой патологией устраняет имеющиеся деформации или значительно уменьшает степень их выраженности и позволяет улучшить возможности пациентов при самообслуживании.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От законного представителя пациента (матери) получено письменное добровольное информированное согласие на публикацию описания клинического случая, результатов обследования и лечения ребенка (дата подписания 10.03.2020).

INFORMED CONSENT

Patient's legal representative (mother) has signed written voluntary informed consent on publication of the clinical case description, diagnostics and treatment results (signed on 10.03.2020).

ВЫРАЖЕНИЕ ПРИЗНАТЕЛЬНОСТИ

Авторы выражают признательность заведующей рентгенологическим кабинетом ОБУЗ КОДБ № 2 (г. Курск)

Н.В. Косолаповой за предоставление графического материала и консультацию.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors express gratitude to the head of radiological unit of Kursk Regional Children's Hospital № 2 N.V. Kosolapova for giving materials and advisory.

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

В. П. Гаврилюк

<https://orcid.org/0000-0003-4792-1862>

Я. В. Евсеева

<https://orcid.org/0000-0002-0011-1750>

О. В. Черевко

<https://orcid.org/0000-0002-4450-5401>

Д. А. Северинов

<https://orcid.org/0000-0003-4460-1353>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCE

1. Попова Л.Ю., Воропаев И.В., Уколова Е.С. и др. Клинический случай артрогрипоза у новорожденного // *Доктор.Ру*. — 2019. — Т. 160. — № 5. — С. 30–32. [Popova LYu, Voropaev IV, Ukolova ES, et al. Clinical Case: Infant Arthrogryposis. *Doctor.Ru*. 2019;5(160): 30–32. (In Russ).] doi: 10.31550/1727-2378-2019-160-5-30-32.
2. Клинические рекомендации по диагностике и лечению врожденного множественного артрогрипоза / Ассоциация травматологов-ортопедов России. М.; 2016. [*Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu vrozhdennogo mnozhestvennogo artrogripoza*. Assotsiatsiya travmatologov-ortopedov Rossii. Moscow; 2016. (In Russ).]
3. Darin N, Kimber E, Kroksmark A, et al. Multiple congenital contractures: Birth prevalence, etiology, and outcome. *J Pediatr*. 2002;140(1):61–67. doi: 10.1067/mpd.2002.121148.
4. Агранович О.Е. Дистальная форма артрогрипоза // *Детская хирургия*. — 2006. — № 3. — С. 45–46. [Agranovich OYe. A Distal Form of Arthrogryposis. *Detskaya khirurgiya*. 2006;(3): 45–46. (In Russ).]
5. Hall JG, Kiefer J. Arthrogryposis as a syndrome: Gene ontology analysis. *Mol Syndromol*. 2016;3(7):101–109. doi: 10.1159/000446617.
6. Zlotolow DA. Arthrogryposis. In: *Pediatric Hand Therapy*. Abzug JM, Kozin SH, Neiduski R, eds. Elsevier; 2020. pp. 133–146. doi: 10.1016/B978-0-323-53091-0.00010-5.
7. Петрова Е.В., Конюхов М.П., Агранович О.Е. Синдром Фримена–Шелдона (кранио-карпо-тарзальная дисплазия) // *Медицинская генетика*. — 2005. — Т. 4. — № 6. — С. 249–250. [Petrova EV, Konjuhov MP, Agranovich OE. Sindrom Frimena–Sheldona (kranio-karpo-tarzal'naya displaziya). *Medicinskaja genetika*. 2005;6(4):249–250. (In Russ).]
8. Боровиков А.О., Шаркова И.В., Рыжкова О.П. и др. Клинико-генетические характеристики синдрома контрактур конечностей и лица, гипотонии и задержки психомоторного развития (OMIM: 616 266), обусловленного мутациями в гене NALCN //

- Нервно-мышечные болезни*. — 2019. — Т. 9. — № 1. — С. 83–91. [Borovikov AO, Sharkova IV, Ryzhkova OP, et al. Clinical and genetic characteristics of the syndrome of contractures of the limbs and face, hypothyroidism and psychomotor retardation (OMIM: 616 266), caused by mutations in the NALCN gene. *Nervnomyshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases*. 2019;9(1):83–91. (In Russ).] doi: 10.17650/2222-8721-2019-9-1-83-91.
9. Баиндурашвили А.Г., Агранович О.Е., Конюхов М.П. Современные тенденции лечения деформаций верхних и нижних конечностей у детей с артрогрипозом первого года жизни // *Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста*. — 2014. — Т. 2. — № 3. — С. 1–13. [Baindurashvili AG, Agranovich OE, Konyukhov M. Current Trends in Treatment of Upper and Lower Limb Deformities in Infants with Arthrogryposis. *Ortopediya, travmatologiya i vosstanovitel'naya khirurgiya detskogo vozrasta*. 2014;3(2):1–13. (In Russ).]
 10. Поздник Ю.И., Конюхов М.П., Агранович О.Е. и др. Деформации верхних и нижних конечностей у детей с синдромом Фримена–Шелдона и их хирургическое лечение // *Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова*. — 2005. — № 2. — С. 81–87. [Pozdnik Yul, Konyukhov MP, Agranovich OE, et al. Deformities of Upper and Lower Extremities Childrdren with Freeman–Sheldon Syndrome and Their Surgical Treatment. *Vestnik travmatologii i ortopedii n.a. N.N. Priorov*. 2005;(2):81–87. (In Russ).]
 11. Kowalczyk B, Felus J. Arthrogryposis: an update on clinical aspects, etiology, and treatment strategies. *Arch Med Sci*. 2016; 1(12):10–24. doi: 10.5114/aoms.2016.57578.
 12. Стыгар А.М., Храменко Н.В. Ранняя ультразвуковая диагностика артрогрипоза у плода // *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. — 2009. — № 6. — С. 101–106. [Stygar AM, Khramchenko NV. Early Ultrasound Diagnostics of Fetus Arthrogryposis. *Ul'trazvukovaya i funktsional'naya diagnostika*. 2009;(6):101–106. (In Russ).]

И.В. Высоцкая¹, В.П. Лetyагин², И.К. Воротников², Е.А. Ким¹, В.Ю. Кирсанов¹, С.Б. Поликарпова¹¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация² Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина, Москва, Российская Федерация

Очаговая патология молочных желез у девочек подросткового возраста

Контактная информация:

Ким Елена Анатольевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры онкологии института клинической медицины Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, тел.: +7 (499) 324-28-20, e-mail: helene-kim@yandex.ru

Статья поступила: 27.09.2019, принята к печати: 20.08.2020

В структуре болезней детей 5–12% составляют заболевания (как правило, доброкачественные) молочных желез. Рак молочной железы выявляется крайне редко (не более 1% всех случаев заболеваний молочной железы). Обзор содержит современные данные о наиболее распространенной очаговой патологии молочных желез у девочек подросткового возраста: очаговых гиперплазиях, кистах и фиброэпителиальных опухолях молочных желез. Описаны клинические проявления, морфологическая картина, диагностические процедуры. Определены основные подходы к лечению пациенток с очаговой патологией молочных желез. Представленные сведения необходимы для своевременной диагностики очаговой патологии молочных желез, выбора тактики обследования, лечения и необходимых мер профилактики онкологических заболеваний у детей.

Ключевые слова: подростковая маммология, заболевания молочной железы, ювенильный папилломатоз, киста, фиброаденома, листовидная опухоль

Для цитирования: Высоцкая И.В., Лetyагин В.П., Воротников И.К., Ким Е.А., Кирсанов В.Ю., Поликарпова С.Б. Очаговая патология молочных желез у девочек подросткового возраста. *Вопросы современной педиатрии*. 2020; 19 (4): 304–308. doi: 10.15690/vsp.v19i4.2139

ВВЕДЕНИЕ

Согласно существующим классификациям, в детском возрасте выделяют аномалии и нарушения развития молочных желез, неопухолевые заболевания, а также доброкачественные и злокачественные опухоли [1–3]. При этом максимальный риск развития доброкачественных и злокачественных опухолей молочных желез характерен для детей в возрасте от 7 до 17 лет [2, 4]. В структуре болезней детей отклонения в развитии или заболевания молочных желез составляют 5–12% [4]. При этом частота онкологической патологии не превышает 1% [5, 6], а наиболее частым вариантом являются

доброкачественные заболевания [7, 8]. Среди доброкачественных узловых заболеваний в подростковом возрасте наиболее частыми являются фиброаденомы, кисты молочных желез, очаговые гиперплазии, внутрипротоковые папилломы. Из злокачественных поражений для этого возраста более всего характерно возникновение редкой морфологической формы — ювенильного или секреторного рака молочной железы [2, 9–11].

ОЧАГОВЫЕ ГИПЕРПАЗИИ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ

В подростковом возрасте очаговые гиперплазии чаще отмечают после 15 лет [12]. Специфические клини-

Irina V. Visotskaya¹, Victor P. Letyagin², Igor K. Vorotnikov², Elena A. Kim¹, Vladislav Yu. Kirsanov¹, Svetlana B. Polikarpova¹

¹ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

² Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russian Federation

Focal Pathology of Mammary Glands in Teenage Girls

Diseases of the mammary glands (usually benign) have the incidence of 5–12% in the structure of children diseases. Breast cancer is extremely rare (less than 1% of all breast diseases). This review contains actual data on the most common focal pathology of mammary glands in teenage girls such as: focal hyperplasia, cysts and breast fibroepithelial tumors. Clinical manifestations, morphological picture and diagnostics are described. Main approaches to treatment of patients with focal pathology of mammary glands are defined. The presented data is crucial for timely diagnosis of focal pathology of mammary glands, selection of examination tactics, management and necessary measures for oncological diseases prevention in children.

Key words: adolescent mammology, mammary gland diseases, juvenile papillomatosis, cyst, fibroadenoma, phyllodes tumor

For citation: Visotskaya Irina V., Letyagin Victor P., Vorotnikov Igor K., Kim Elena A., Kirsanov Vladislav Yu., Polikarpova Svetlana B. Focal Pathology of Mammary Glands in Teenage Girls. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2020; 19 (4): 304–308. doi: 10.15690/vsp.v19i4.2139

ческие проявления при разных типах гиперплазий отсутствуют. Возможны жалобы на болезненность молочных желез, дискомфорт, особенно перед менструацией, а также на выделения из соска (прозрачные, белые типа молозива). Как правило, это пальпируемое уплотнение с отрицательным симптомом Кенига, когда при изменении положения тела пациента (с вертикального на горизонтальное) ранее пальпируемое уплотнение «растворяется» в диффузно уплотненных тканях молочной железы [12, 13].

Наиболее информативным вариантом диагностики является ультразвуковое исследование (УЗИ), при котором визуализируются очаговое уплотнение железистой ткани либо сопутствующие очаговые изменения (киста, папиллома). Данные магнитно-резонансной томографии (МРТ) зачастую неспецифичны, характерна картина неизмененной молочной железы [14, 15]. Дифференциальную диагностику проводят с юношеским папилломатозом, аденозом, фиброзно-кистозными изменениями.

Морфологически гиперплазии могут быть дольковыми или протоковыми. Гистологические изменения при очаговой дольковой пролиферации — прослойки белой плотной ткани различной ширины с мелкими кистами или зернистыми включениями [12, 13, 16].

Причиной подобных изменений у девочек является дисгормональное состояние, связанное с гестагенной недостаточностью. В этом случае обнадеживающих результатов можно добиться, используя консервативное лечение. Местно применяют прогестерон в виде геля по 2,5 мг на кожу молочной железы с 16-х по 25-е сут или в непрерывном режиме. Стандартный цикл составляет 3 мес, после чего проводят УЗИ-контроль для оценки достигнутого эффекта. Курс может быть пролонгирован до 6 мес при недостаточной эффективности либо повторен с интервалом в 1 мес для закрепления результата [12].

ВНУТРИПРОТОВАЯ ПАПИЛЛОМА

Ювенильный папилломатоз («болезнь швейцарского сыра») чаще выявляют у девушек [8, 12], средний возраст возникновения патологии — 19 лет [9]. Семейный анамнез карциномы молочной железы отмечен в 28% наблюдений [10], у 5% пациентов в последующем отмечается злокачественная трансформация [10]. Клинически внутрипротоковая папиллома проявляется как бугристое локализованное подвижное образование, по консистенции напоминающее фиброаденому [9, 13]. При этом основная жалоба — выделения из соска, как правило, кровянистого характера. Однако в случае расположения процесса в протоках второго или третьего порядка выделения чаще носят грязноватый характер или могут вообще отсутствовать [12].

По данным УЗИ отмечают внутрипротоковые разрастания, часто хорошо кровоснабжающиеся (в режиме цветового доплеровского картирования) [9, 14]. Степень и распространенность поражения визуализируют при контрастировании протоков или при использовании эндоскопических технологий.

Макроскопически (на разрезе) внутрипротоковая папиллома представляет собой скопления множественных кистозных полостей, расположенных среди фиброзной ткани. При микроскопическом исследовании видна пролиферирующая папиллярная ткань на фиброваскулярных ножках во множестве терминальных протоково-дольковых единиц [12, 13]. Дифференцировать ее необходимо прежде всего с внутрипротоковым раком.

Лечение хирургическое — секторальная резекция со срочным гистологическим исследованием. К реци-

дивированию склонны периферически расположенные папилломы [12].

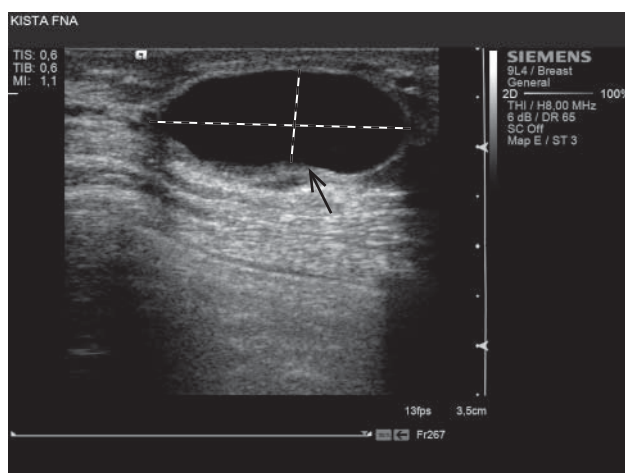
КИСТА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Киста молочной железы является наиболее частым патологическим образованием молочной железы у женщин репродуктивного возраста (у 20–50%) с максимальной частотой в периоде перименопаузы, но может быть обнаружена в любом возрасте [8, 12, 13]. Размер образования варьируется в менструальном цикле, при максимуме в предменструальном периоде. Клиническая симптоматика полярна — от отсутствия каких-либо изменений при маленьких размерах и «ненаполненности» кист до пальпируемого образования при больших размерах и поверхностной локализации. Пальпаторные характеристики кист: округлый контур, эластическая консистенция, подвижность в окружающих тканях [15].

Оптимальным методом диагностики кист является УЗИ. Визуализируется хорошо очерченное, анэхогенное образование округлой или овальной формы, с эффектом заднего затенения (рис. 1). Иногда киста может быть гипозоногенной (осложненная киста) либо неоднородной структуры при наличии внутрикистозного содержимого. Обычно наблюдается рефракция латеральных краев. Для дифференцировки с солидным образованием можно использовать давление датчиком на кисту (она «спадается») или режим эластографии. Для дифференцировки внутрикистозных образований используют режим цветового доплеровского картирования [14, 15]. Вариантом выбора может быть МРТ, при которой обычными характеристиками будут: T_1 без контрастирования — ровный контур, низкая интенсивность сигнала; T_1 с контрастированием — нет усиления; T_2 — ровный контур, чрезвычайно высокая, гомогенная интенсивность сигнала. При визуализации крупных кист (> 2 см), а также в случаях осложненных кист показана аспирационная биопсия с цитологическим исследованием [13, 14]. Дифференциальную диагностику проводят с фиброаденомой, листовидной опухолью, галактоцеле. Папиллярные разрастания в кисте следует дифференцировать с внутрикистозным раком.

Консервативное лечение показано при множественных кистах небольших размеров, что обычно трактуется

Рис. 1. Эхограмма кисты молочной железы. Пациентка И., 16 лет
Fig. 1. Ultrasound image of breast cyst. Patient I., 16 years



Примечание. Киста отмечена стрелкой. Размер образования 16×7 мм.
Источник: Карпова М.С., 2019 (архив автора).
Note. Cyst is shown with arrow. Size 16×7 mm.
Source: Karpova M.S., 2019 (author's records).

как «мастопатия с преимущественным кистозным компонентом». Для коррекции подобных изменений используют широкий спектр так называемой базовой терапии, включающей фито- и витаминотерапию, назначение иммунокорректоров и адаптогенов [12]. В случаях сочетанной патологии (гормональный дисбаланс) коррекцию проводят с применением гормональных препаратов — местных (прогестерон в виде геля) или системных, назначаемых гинекологом при наличии соответствующих показаний, например при гиперпластических и воспалительных гинекологических заболеваниях. В случае эффективного лечения при динамическом обследовании отмечается редукция большинства имеющихся образований.

Хирургическое лечение (секторальная резекция со срочным гистологическим исследованием) показано при больших (> 2 см), активно накапливающих кистах, или в случаях неэффективности консервативной либо склерозирующей терапии, или же при получении сомнительного цитологического заключения [13]. Прогноз благоприятный, поскольку злокачественной трансформации простых кист не происходит, а вероятность малигнизации сложной кисты не превышает 0,3% [12].

ФИБРОАДЕНОМА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Фиброаденомы молочных желез являются самым частым вариантом соединительнотканно-эпителиальных опухолей и составляют до 20% всех патологических образований молочной железы [4, 13, 16]. Обычно это единичные образования, но в 15% случаев отмечается множественный характер поражения [17]. Фиброаденомы молочных желез обнаруживают во всех возрастных группах, но наиболее часто — в возрасте до 20–35 лет [2, 16, 17].

Клинически фиброаденома — это плотное, эластичное, подвижное образование размером от нескольких миллиметров до 3–4 см (и до 20 см при гигантской опухоли). Может отмечаться положительный симптом Кенига (в положении лежа).

При УЗИ обнаруживают овальное, округлое или дольчатое образование, гомогенное, низкой интенсивности,

с внутренней эхогенностью, которая может быть неоднородной (рис. 2). Часто отмечают тонкий эхогенный ободок и выраженное заднее акустическое усиление. Атипичными для фиброаденомы будут неровные микродольчатые края, задняя акустическая тень, активная васкуляризация, визуализируемая в режиме цветового доплеровского картирования. В подобных ситуациях всегда показана цитологическая или гистологическая биопсия [11, 14]. При МРТ встречается образование овальной формы с ровными или дольчатыми границами, переменная картина усиления [14].

Морфологически в зависимости от характера роста выделяют интра-, периканкулярную и смешанную форму фиброаденом. Макроскопически фиброаденомы сероватого цвета, дольчатого строения. Опухоль четко отграничена от окружающих тканей, а выраженность фиброза стромы определяет ее консистенцию. Гистологически это двухкомпонентное образование, представленное как эпителиальными, так и соединительнотканными структурами [17].

Дифференциальную диагностику проводят с любым объемным новообразованием молочной железы — как доброкачественной, так и злокачественной природы.

Тактика ведения больных с фиброаденомами (особенно в случае множественных) включает как динамическое наблюдение, так и активное вмешательство вплоть до секторальной резекции со срочным гистологическим исследованием или энуклеации опухоли.

Основными показаниями к оперативному лечению считают [13]:

- большие размеры образования (> 2 см);
- васкуляризацию опухоли (по данным цветного доплеровского картирования);
- быстрый рост;
- желание пациентки избавиться от «шишки» в молочной железе.

Во всех остальных случаях может быть рекомендовано динамическое наблюдение. Последнее обусловлено еще и тем, что злокачественная трансформация фиброаденом наблюдается редко [12, 17]. Прогноз в целом благоприятный.

ЛИСТОВИДНАЯ ОПУХОЛЬ

Редкая группа опухолей, составляющих не более 0,3% всех новообразований молочных желез [18]. У подростков встречается в 0,4% случаев доброкачественных опухолей [8, 9, 18].

С клинико-морфологических позиций выделяют 3 основных варианта листовидных опухолей [18]:

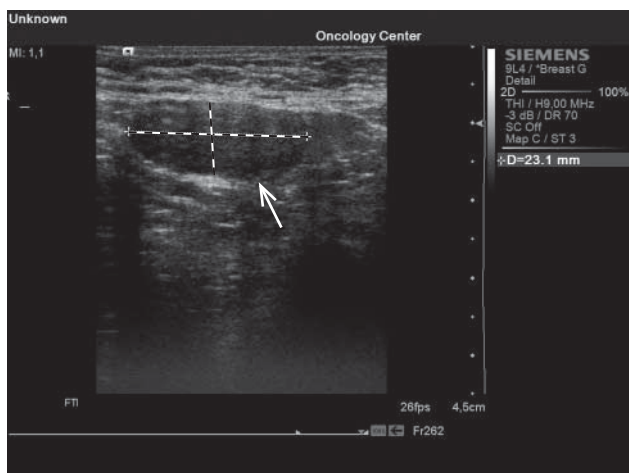
- простая (доброкачественная) листовидная опухоль (40–80%);
- пограничная (промежуточная) листовидная опухоль (10–20%);
- злокачественная листовидная опухоль (5–30%).

К характерным клиническим симптомам листовидной опухоли обычно относят наличие плотного подвижного образования размером от 5 до 22 см, которое иногда тесно связано с тканью молочной железы и может быстро увеличиваться в размерах. В ряде случаев определяется хорошо развитая сеть подкожных венозных сосудов. Кожа над образованием может истончаться и изъязвляться, часто отмечают серозные выделения из соска (рис. 3) [17, 19]. Для листовидных опухолей характерна двухфазность клинического течения, при котором «фаза относительного покоя» сменяется этапом бурного роста.

При УЗИ визуализируют овальное образование с четким, ровным контуром (при большом объеме опухоли

Рис. 2. Эхограмма фиброаденомы молочной железы. Пациентка К., 15 лет

Fig. 2. Ultrasound image of breast fibroadenoma. Patient K., 15 years



Примечание. Фиброаденома отмечена стрелкой. Размер образования 23×11 мм.

Источник: Карпова М.С., 2019 (архив автора).

Note. Fibroadenoma is shown with arrow. Size 23×11 mm.

Source: Karpova M.S., 2019 (author's records).

используют конвексный датчик). При этом часто отмечают кистозные включения — листовидные опухоли более гетерогенны, чем обычные фиброаденомы. Считается, что гетерогенность коррелирует с нарастанием злокачественного потенциала [9, 14, 15]. Для определения характера кровоснабжения опухоли необходимо использовать режим цветового доплеровского картирования, что важно для дифференциальной диагностики [5, 15, 19]. При проведении МРТ результаты не всегда специфичны: на T_1 и T_2 -режимах без контрастирования — неспецифическое, большое, дольчатое, объемное образование; на T_1 с контрастированием — дольчатое объемное образование без вымывания контраста.

Цитологический метод в диагностике листовидной опухоли информативен только в 30% случаев [13, 18]. Это связано с трудностями морфологической интерпретации ввиду вариабельности строения опухоли. Чаще всего ставят диагноз «рак молочной железы». Морфологически листовидные опухоли имеют дольчатую структуру в виде листа. При злокачественном варианте характерна утрата листовидного строения с появлением полей ткани разной степени плотности (схоже с «рыбьим мясом» сарком). Могут встречаться участки хрящевой и костной плотности.

Для дифференциальной диагностики листовидной опухоли от фиброаденомы и саркомы молочной железы в практике «взрослых» маммологов применяют радионуклидное исследование с ^{99m}Tc . При злокачественной листовидной опухоли накопление радиофармпрепарата определяется на ранних и поздних изображениях, а при доброкачественной — только на ранних [18]. При подозрении на рак молочной железы в целях верификации необходимо выполнить кор-биопсию с гистологическим изучением материала [13, 18, 19].

Лечебная тактика строится с учетом полученной диагностической и морфологической информации [18, 20]. При доброкачественной листовидной опухоли и небольших ее размерах показана секторальная резекция со срочным гистологическим контролем краев резекции. В случае большой опухоли, деформирующей молочную железу, показана мастэктомия без лимфаденэктомии с маммопластикой [18–20]. Энуклеация опухоли даже при небольших размерах недопустима по причине высокого риска рецидива вне зависимости от гистологического варианта опухоли [17]. Прогноз листовидных опухолей следующий [18, 19]:

- доброкачественные листовидные опухоли не склонны к рецидивированию (< 10% за 10 лет);
- рецидивы, как правило, отличаются более злокачественным течением;
- промежуточный вариант рецидивирует в 29%, злокачественный — в 36% случаев;
- возможно метастазирование в легкие (злокачественная листовидная опухоль);
- пятилетняя выживаемость при злокачественном варианте составляет 55–75%.

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Онкологическая патология молочных желез у детей обнаруживается крайне редко. В большинстве наблюдений это так называемый ювенильный или секреторный рак, на долю которого, по некоторым данным, приходится 0,046% от всех злокачественных опухолей [5]. Ювенильный рак чаще выявляют у пациенток в возрасте старше 12 лет [6, 12], хотя описан случай заболевания и в трехлетнем возрасте [12].

Клинически рак молочной железы обычно представлен опухолевым образованием с четким контуром,

Рис. 3. Листовидная опухоль правой молочной железы. Пациентка Л., 17 лет

Fig. 3. Phyllodes tumor of right breast. Patient L., 17 years



Источник: Высоцкая И.В., 2018 (архив автора).

Source: Visotskaya I.V., 2018 (author's records).

небольших размеров, хотя в более старшей возрастной группе (молодые женщины репродуктивного периода) размеры могут быть значительными — до 12 см [21]. Описаны отдельные наблюдения, когда заболевание протекало по типу диффузной формы с симптоматикой маститоподобного рака [22].

При макроскопическом исследовании определяется четко очерченный опухолевый узел. Микроскопическая картина достаточно характерна и представлена железистыми и солидными структурами, состоящими из крупных клеток с хорошо выраженной вакуолизированной цитоплазмой. Значительная часть клеток имеет оптически пустую цитоплазму («гипернефроидного» вида). Просветы железистых структур заполнены эозинофильным ШИК-положительным секретом. Нередко центральная часть узла опухоли представлена гиалинизированной стромой без раковых клеток. Опухолевые клетки при этой форме рака обычно экспрессируют эпителиальный мембранный антиген, α -лактоглобулин и белок S-100 [22]. Секреторный рак имеет, как правило, высокую степень дифференцировки и негативную экспрессию эстрогеновых рецепторов [22].

Принципы выбора лечебной тактики в целом схожи с используемыми при лечении аналогичной гистологической формы рака у женщин.

Прогноз при ювенильном раке относительно благоприятный, с длительным (> 5–10 лет) безрецидивным интервалом [1, 5]. Отдаленное прогрессирование также выявляется редко, а летальные случаи в детском возрасте не описаны [22]. Однако с увеличением возраста пациенток прогноз заболевания ухудшается.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Необходимо помнить, что у детей могут встречаться гистогенетически различные опухоли молочных желез. Это небольшая когорта заболевших, не более 5–12% с доброкачественными заболеваниями и менее 1% со злокачественной патологией. В связи с этим важной представляется информированность педиатров о вариантах очаговой патологии молочных желез у детей, необходимости их своевременной диагностики и специализированного лечения.

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. В. Высоцкая

<http://orcid.org/0000-0001-8814-636X>

В. П. Летагин

<http://orcid.org/0000-0001-9959-626X>

И. К. Воротников

<https://orcid.org/0000-0001-6699-0738>

Е. А. Ким

<http://orcid.org/0000-0003-4893-8770>

В. Ю. Кирсанов

<http://orcid.org/0000-0003-0040-3136>

С. Б. Поликарпова

<http://orcid.org/0000-0003-3621-7394>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCE

1. Национальное руководство по маммологии / под ред. А.Д. Каприна, Н.И. Рожковой. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. — 496 с. (Серия «Национальные руководства»). [Natsional'noe rukovodstvo po mammologii. Kaprin AD, Rozhkova NI, eds. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. 496 p. (Seriya «Natsional'nye rukovodstva»). (In Russ).] Доступно по: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970437292.html>. Ссылка активна на 20.08.2020.
2. Kaneda HJ, Mack J, Kasales CJ, Schetter S. Pediatric and Adolescent Breast Masses: A Review of Pathophysiology, Imaging, Diagnosis, and Treatment. *AJR Am J Roentgenol*. 2013;200(2):W204–W212. doi:10.2214/AJR.12.9560.
3. Травина М.Л., Попов А.Г., Попов С.А., Куликова Е.В. Клиническая классификация заболеваний и состояний молочных желез у детей и подростков // *Вопросы современной педиатрии*. — 2016. — Т. 15. — № 4. — С. 385–390. [Travina ML, Popov AG, Popov SA, Kulikova EV. Clinical Classification of Diseases and Conditions of Mammary Glands in Children and Adolescents. *Current pediatrics*. 2016;15(4):385–390. (In Russ).] doi:10.15690/vsp.v15i4.1590.
4. Травина М.Л., Попов А.Г. Клиническая маммология — есть ли проблемы в педиатрии? // *Фарматека*. — 2016. — № 8. — С. 72–75. [Travina ML, Popov AG. Clinical mammology — are there any problems in pediatrics? *Pharmateca*. 2016;8(321):72–75. (In Russ).]
5. Johnson RH, Anders CK, Litton JK, et al. Breast cancer in adolescents and young adults. *Pediatr Blood Cancer*. 2018;65(12):e27397. doi:10.1002/pbc.27397.
6. Sadler C, Goldfarb M. Comparison of primary and secondary breast cancers in adolescents and young adults. *Cancer*. 2015;121(8):1295–302. doi:10.1002/cncr.29200.
7. Матыцина Л.А., Сергиенко М.Ю. Роль детского и подросткового гинеколога в диагностике и лечении заболеваний молочной железы у девочек и девушек // *Буковинский медицинский вестник*. — 2004. — № 2. — С. 79–83. [Matitsyna LA, Sergienko MY. Rol' detskogo i podrostkovogo ginekologa v diagnostike i lechenii zaboolevanii molochnoi zhelezy u devochek i devushek. *Bukovinskii meditsynskii vestnik*. 2004;(2):79–83. (In Russ).]
8. Травина М.Л. Детская и подростковая маммология и лучевая диагностика // *Российский электронный журнал лучевой диагностики*. — 2012. — Т. 2. — № 3. — С. 7–26. [Travina ML. Children and adolescents mammology and radiology. *Russian electronic journal of radiology*. 2012;2(3):7–26. (In Russ).]
9. Lee EJ, Chang YW, Oh JH, et al. Breast Lesions in Children and Adolescents: Diagnosis and Management. *Korean J Radiol*. 2018;19(5):978–991. doi:10.3348/kjr.2018.19.5.978
10. Lad S, Seely J, Elmaadawi M, et al. Juvenile Papillomatosis: A Case Report and Literature Review. *Clin Breast Cancer*. 2014;14(5):e103–e105. doi:10.1016/j.clbc.2014.03.003.
11. Garcia CJ, Espinoza A, Dinamarca V, et al. Breast US in children and adolescents. *Radiographics*. 2000;20(6):1605–1612. doi:10.1148/radiographics.20.6.g00nv171605.
12. Летагин В.П., Высоцкая И.В. *Доброкачественные заболевания молочных желез*. — 2-е изд., доп. — М., МИА; 2019. — 104 с. [Letyagin VP, Visotskaya IV. *Dobrokachestvennyye zabolevaniya molochnykh zhelez*. 2nd ed. Moscow: MIA; 2019. 104 p. (In Russ).]
13. Каприн А.Д., *Доброкачественные заболевания молочной железы* / под ред. А.Д. Каприна, Н.И. Рожковой. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018. — 272 с. [Kaprin AD. *Dobrokachestvennyye zabolevaniya molochnoi zhelezy*. Kaprin AD, Rozhkova NI, eds. Moscow: GEOTAR-Media; 2018. 272 p. (In Russ).]
14. Корженкова Г.П. *Комплексная рентгеносонографическая диагностика заболеваний молочной железы* / под ред. Н.В. Кочергиной. — М.: Стром; 2004. — 123 с. [Korzhenkova GP. *Kompleksnaya rentgenosonograficheskaya diagnostika zaboolevanii molochnoi zhelezy*. Kochergina NV, ed. Moscow: Strom; 2004. 123 p. (In Russ).]
15. Заболотская Н., Заболотский В. *Новые технологии в ультразвуковой маммографии*. — М.: Фирма Стром; 2010. — 256 с. [Zabolotskaya N, Zabolotskii V. *Novye tekhnologii v ultrazvukovoi mammografii*. Moscow: Firma Strom; 2010. 256 p. (In Russ).]
16. Окулов А.Б., Адамян Л.В., Бровин Д.Н., Богданова Е.А. Молочные железы и их заболевания у детей. — М.: МИА; 2010. — 160 с. [Okulov AB, Adamyan LV, Brovin DN, Bogdanova EA. *Molochnye zhelezy i ikh zabolevaniya u detei*. Moscow: MIA; 2010. 160 p. (In Russ).]
17. Sun C, Zhang W, Ma H, et al. Main Traits of Breast Fibroadenoma Among Adolescent Girls. *Cancer Biother Radiopharm*. 2020;35(4):271–276. doi:10.1089/cbr.2019.3209.
18. Денчик Д.А., Воротников И.К., Быкова А.В., Любченко Л.Н. Листовидные опухоли молочных желез // *Злокачественные опухоли*. — 2012. — Т. 2. — № 1. — С. 40–43. [Denchik DA, Vortnikov IK, Bykova AV, Lyubchenko LN. Phylloides Tumors of the Breast. *Malignant Tumours*. 2012;2(1):40–43. (In Russ).]
19. Григорук О.Г. Цитологические критерии дифференцирования филоидной опухоли молочной железы и фиброаденомы // *Опухоли женской репродуктивной системы*. — 2019. — Т. 15. — № 1. — С. 19–28. [Grigoruk OG. Cytological criteria of differentiation of phylloides tumor of the breast and fibroadenoma. *Tumors of female reproductive system*. 2019;15(1):19–28. (In Russ).] doi:10.17650/1994-4098-2019-15-1-19-28.
20. Liang MI, Ramaswamy B, Patterson CC, et al. Giant breast tumors: Surgical management of phylloides tumors, potential for reconstructive surgery and a review of literature. *World J Surg Oncol*. 2008;6:117. doi:10.1186/1477-7819-6-117.
21. Bruant-Rodier C, Dissaux C, Baratte A, Francios-Fiquet C. The breast of the adolescent girl. *Ann Chir Plast Esthet*. 2016;61(5):629–639. doi:10.1016/j.anplas.2016.05.006.
22. Захарцева Л.М., Дятел М.В., Григорук А.В. *Морфологическая диагностика рака молочной железы*. — Киев: Морион; 2007. — 72 с. [Zakhartseva LM, Dyatel MV, Grigoruk AV. *Morfologicheskaya diagnostika raka molochnoi zhelezy*. Kiev: Morion; 2007. 72 p. (In Russ).]

А.А. Камалова

Казанский государственный медицинский университет, Казань, Российская Федерация

Диета при гиперхолестеринемии у детей

Контактная информация:

Камалова Аэлита Асхатовна, доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии Казанского ГМУ

Адрес: 420012, Казань, ул. Бутлерова, д. 49, тел.: +7 (843) 237-30-37, e-mail: aelitakamalova@gmail.com

Статья поступила: 03.08.2020, принята к печати: 20.08.2020

Высокая концентрация холестерина в сыворотке крови, в особенности холестерина липопротеинов низкой плотности, является фактором риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы. В связи с этим необходимы своевременная диагностика и лечение гиперхолестеринемии у детей. Основой лечения детей с гиперхолестеринемией служит диета. В статье проанализированы современные рекомендации по питанию детей с гиперхолестеринемией. Отмечена необходимость ограничения потребления с пищей холестерина (< 200–300 мг/сут), насыщенных и транс-жиров (до 8–10%), увеличения потребления моно- (> 10%) и полиненасыщенных жирных кислот (до 7–10% общей калорийности рациона). Постулируется необходимость потребления сложных углеводов с обязательным включением растворимых пищевых волокон (пектина, инулина, слизи, камеди), содержащихся во фруктах, овощах, бобовых и цельных злаках, при сохранении нормокалорийного рациона.

Ключевые слова: дети, гиперхолестеринемия, диета, питание, холестерин, липопротеины низкой плотности

Для цитирования: Камалова А.А. Диета при гиперхолестеринемии у детей. Вопросы современной педиатрии. 2020; 19 (4): 309–315. doi: 10.15690/vsp.v19i4.2140

309

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), развивающиеся вследствие атеросклероза и тромбоза, — это основная причина преждевременной смерти [1]. Патогенез ССЗ является многофакторным. К модифицируемым факторам риска ССЗ относят низкую физическую активность, курение и несбалансированное питание [2]. На другие факторы — артериальную гипертензию, дислипидемии и сахарный диабет 2-го типа — также можно повлиять. В частности, в международных [3–5] и российских [6, 7] рекомендациях подчеркивается положительная роль профилактики и терапии дислипидемий для предотвращения развития ССЗ [3]. Доказано, что дислипидемии в детском возрасте, особенно при высоком уровне холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), ассоциированы с высоким риском атеросклероза и раннего развития ССЗ, что служит основанием для назначения в таких случаях гиполипидемической терапии [8]. Практика лечения дислипидемии в детском возрасте поддерживается многими профессиональными сообществами [8–10].

ПРИЧИНЫ, КЛАССИФИКАЦИЯ И ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА ДИСЛИПИДЕМИЙ У ДЕТЕЙ

Дислипидемии — это нарушения метаболизма липидов и липопротеинов [11]. При различных вариантах дислипидемий могут наблюдаться как повышение содержания липидов и липопротеинов выше оптимального значения, так и/или возможное снижение некоторых показателей липидного спектра, например концентрации липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Термин «гиперлипидемия» означает любое повышение содержания липидов и липопротеинов в сыворотке крови выше оптимального. Для характеристики семейных гиперлипидемий широко используют классификацию D. Fredrickson, адаптированную экспертами Всемирной организации здравоохранения (табл. 1) [7, 12, 13].

Классификация D. Fredrickson, адаптированная экспертами Всемирной организации здравоохранения, позволяет определить риск развития атеросклероза в зависимости от типа. Так, типы IIa, IIb и III являются атерогенными, в то время как I, IV и V — относительно атерогенными [7]. Фенотип IIa тесно связан с развитием атеросклероза

Aelita A. Kamalova

Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

Diet Therapy in Children with Hypercholesteremia

High cholesterol level in serum (especially low-density lipoprotein cholesterol) is the risk factor of cardiovascular diseases. Thus, timely diagnosis and treatment of hypercholesterolemia in children is crucial. The basic treatment for children with hypercholesterolemia is diet therapy. This article analysed current recommendations on nutrition for children with hypercholesterolemia. Cholesterol dietary intake should be limited (< 200–300 mg/day), as well as saturated and hydrogenated fats (up to 8–10%). On the other hand, consumption of mono- (> 10%) and polyunsaturated fatty acids (up to 7–10% of the total dietary calories) should be increased. The need of complex carbohydrates consumption is stated, with the obligatory inclusion of soluble dietary fibres (pectin, inulin, mucus, gum) from fruits, vegetables, beans and whole grains with maintaining normal dietary calories.

Key words: children, hypercholesteremia, diet, nutrition, cholesterol, low-density lipoproteins

For citation: Kamalova Aelita A. Diet Therapy in Children with Hypercholesteremia. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2020; 19 (4): 309–315. doi: 10.15690/vsp.v19i4.2140

Таблица 1. Классификация гиперлипидемий по D. Fredrickson, адаптированная экспертами Всемирной организации здравоохранения [12]

Table 1. Hypercholesteremias classification according to D. Fredrickson, adapted by WHO experts [12]

Фенотип	Холестерин сыворотки крови	Триглицериды	Липопротеины	Атерогенность
I	Незначительно ↑	↑ или в норме	↑ Хиломикроны	Неатерогенный фенотип
IIa	↑	В норме	↑ ЛПНП	Высокая
IIb	↑	↑	↑ ЛПНП и ЛПОНП	Высокая
III	↑	↑	↑ ЛППП	Высокая
IV	Чаше в норме	↑	↑ ЛПОНП	Умеренная
V	Незначительно ↑	↑	↑ Хиломикроны и ЛПОНП	Низкая

Примечание. ЛПНП — липопротеины низкой плотности, ЛПОНП — липопротеины очень низкой плотности, ЛППП — липопротеины промежуточной плотности (промежуточные продукты превращения ЛПОНП в ЛПНП).
Note. LDL (ЛПНП) — low-density lipoproteins, VLDL (ЛПОНП) — very low-density lipoprotein, IDL (ЛППП) — immediate density lipoproteins (intermediary products of VLDL transformation to LDL).

коронарных сосудов. При наследственных дислипидемиях фенотип IIa диагностируют у больных с семейной и полигенной гиперхолестеринемией. Фенотип IIb является распространенным и атерогенным [6]. Он встречается чаще у больных с семейной комбинированной гиперлипидемией и нередко является вторичным. Фенотип III — редкий вариант дислипидемии, характерный для нарушений обмена веществ, например сахарного диабета и метаболического синдрома [7]. Фенотип IV относится к распространенному варианту дислипидемии и встречается у 40% больных с нарушениями липидного обмена [6]. Он обнаруживается при семейной гипертриглицеридемии, а также при вторичных дислипидемиях, коррекция которых обязательно включает лечение основного заболевания (табл. 2). В сочетании с низкой концентрацией ЛПВП этот фенотип характеризуется высокой атерогенностью [6]. Выраженная гипертриглицеридемия, которая наблюдается при фенотипе V, ассоциирована с высоким риском развития панкреатита [14]. Вместе с тем упомянутая классификация Всемирной организации здравоохранения не учитывает вариант дислипидемий,

для которого характерно избирательное снижение концентрации ЛПВП.

ОСНОВНЫЕ ПОДХОДЫ К ДИЕТОТЕРАПИИ ПРИ НАРУШЕНИЯХ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА У ДЕТЕЙ

Коррекция уровня общего холестерина и ЛПНП модифицируется изменением образа жизни (физической активностью, диетой) и лекарственной терапией. Имеются убедительные доказательства того, что снижение концентрации общего холестерина и ЛПНП в сыворотке крови уменьшает риск развития ССЗ [3]. Также с высоким риском атерогенеза связана атерогенная липидная триада. Она включает повышение уровня ремнантов (ЛПОНП), которое проявляется умеренным повышением содержания триглицеридов, увеличением числа малых частиц ЛПНП и снижением концентрации ЛПВП [16].

Общий холестерин и ЛПНП продолжают оставаться основными мишенями терапии больных с гиперлипидемией. Вместе с тем в последнее время для контроля гиперлипидемии рекомендуют ориентироваться на уровень холестерина неЛПВП [3, 16, 17]. В российских рекомендациях по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза предложено определять содержание ЛПВП, а для лиц с уровнем триглицеридов $\geq 2,3$ ммоль/л — холестерин неЛПВП, липопротеин (а), аполипопротеины апо В и апо А1 [16].

Высокая концентрация холестерина в сыворотке крови, в особенности холестерина ЛПНП, служит фактором риска развития заболеваний ССЗ. В связи с этим детям с дислипидемиями и, в частности, семейными формами гиперхолестеринемии необходимы ранняя диагностика и лечение. Основа лечения детей с гиперхолестеринемией — диета. Лишь в случаях недостаточной эффективности диетотерапии, когда не удастся снизить уровень холестерина, наряду с диетой необходимо рассмотреть целесообразность назначения гиполипидемических средств. Американской кардиологической ассоциацией (American Heart Association, АНА) предложена схема стратификации риска атеросклероза и раннего развития ССЗ, согласно которой лицам с высоким риском рекомендовано одновременное назначение медикаментозной терапии с модификацией образа жизни (диета, физическая активность, отказ от курения) [18]. Целью лечения при гиперхолестеринемии является долговременное снижение содержания ЛПНП с поддержанием нормального (> 45 мг/дл) уровня ЛПВП (табл. 3) [4, 15].

При уровне ЛПНП > 130 мг/дл (3,37 ммоль/л) требуется коррекция диеты пациента, которая рекомендуется с возраста 2 лет [15]. Детям в возрасте до 2 лет

Таблица 2. Причины вторичных дислипидемий (адаптировано из [15])
Table 2. Secondary dyslipidemia causes (adapted from [15])

Гиперхолестеринемии - Острая перемежающаяся порфирия - Анорексия - Холестатические заболевания печени - Синдром Иценко–Кушинга - Гипотиреоз - Нефротический синдром, почечная недостаточность, диализ
Гипертриглицеридемии - Ожирение - Сахарный диабет - Гликогеновая болезнь типа I - Панкреатит
Комбинированные гиперлипидемии - Ожирение - Сахарный диабет - Гликогеновая болезнь типа I - Гепатит - Нефротический синдром, почечная недостаточность, диализ - Применение препаратов (β-блокаторы, глюкокортикостероиды, эстрогены, прогестерон, тиазидные диуретики) - Беременность - Системная красная волчанка

Таблица 3. Содержание липидов, липопротеинов и аполипопротеинов в сыворотке крови у детей, мг/дл* (адаптировано из [15])
Table 3. Lipids, lipoproteins and apolipoproteins levels in serum of children, mg/dl* (adapted from [15])

Липиды	Низкий	Приемлемый	Пограничный (~75-й центиль)	Высокий (~95-й центиль)
Общий холестерин	-	< 170	170–199	≥ 200
ЛПНП	-	< 110	110–129	≥ 130
нелПВП ¹	-	<123	120–144	≥ 145
Триглицериды				
• 0 ² –9 лет	-	< 75	75–99	-
• 10–19 лет	-	< 90	90–129	≥ 130
ЛПВП	< 35	> 45	35–45	-
АпоА1	< 115	> 120	115–120	-
АпоВ	-	< 9	90–109	≥ 110
Липопротеин (а)	-	< 30	-	≥ 30

Примечание. * Холестерин: 1 мг/дл = 0,0259 ммоль/л; триглицериды: 1 мг/дл = 0,01 ммоль/л. ¹ нелПВП = общий холестерин – холестерин ЛПВП. ² Высокие концентрации триглицеридов часто наблюдают у младенцев при высоком содержании жира в пище и в случаях, когда образцы крови были взяты не натощак.

Note. * Cholesterol: 1 mg/dl = 0,0259 mmol/l; triglycerides: 1 mg/dl = 0,01 mmol/l. ¹ nonHDL (нелПВП) = total cholesterol – HDL cholesterol. ² High triglycerides levels are often revealed in infants at high fat content in food and in cases when blood test was performed not in the fasted state.

необходима сбалансированная по основным пищевым ингредиентам (белки, жиры и углеводы) диета в соответствии с возрастными потребностями. В возрасте до 6 мес рекомендовано грудное вскармливание, далее вводят прикормы, причем отдают предпочтение прикормам промышленного производства, которые обогащены пищевыми волокнами и не содержат трансжиры.

С целью первого знакомства с продуктами прикорма в каждой категории вариантом выбора могут являться пюре, каши и соки из линейки «ПЕРВЫЙ ВЫБОР» детского питания «ФрутоНяня» (АО «ПРОГРЕСС», Россия). Для первого прикорма предлагаются монокомпонентные гипоаллергенные овощные пюре из брокколи, цветной капусты или кабачков либо безглютеновые детские каши (гречневая или рисовая), обогащенные 12 витаминами и минеральными веществами (цинк, йод, железо), а также пребиотиком инулином [19]. В качестве мясного прикорма выступают гипоаллергенные монокомпонентные мясные пюре из мяса кролика или мяса индейки [20]. Для введения фруктов в рацион ребенка первого года жизни на первом этапе могут быть использованы гипоаллергенные фруктовые пюре из яблок или груш, а на втором — монокомпонентные гипоаллергенные осветленные (без мякоти) фруктовые соки из яблок или груш. Следует отметить, что фруктовые пюре не могут быть первым продуктом прикорма, а детские фруктовые соки рекомендовано включать в ежедневный рацион ребенка старше 8 мес, не превышая рекомендованные возрастные объемы: в возрасте 8 мес — от 5 до 60 мл/сут, в возрасте 9–12 мес — 80–100 мл/сут [21]. С момента введения прикорма ребенку необходим дополнительный прием жидкости, например воды. Воду ребенку следует предлагать в промежутках между кормлениями, в объеме 100–200 мл/сут [22].

Цель диетотерапии при гиперхолестеринемии достигается не только с помощью ограничения потребления жира с пищей, но и качественной модификацией жирового компонента рациона питания. Именно поэтому крайне важно знать пищевые источники жиров, их состав и эффекты пищевых жиров на уровни ЛПНП и ЛПВП (табл. 4, 5) [15].

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО МОДИФИКАЦИИ ЖИРОВОГО СОСТАВА РАЦИОНА ПИТАНИЯ В ДИЕТОТЕРАПИИ ПРИ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИИ [10, 23]

1. Рекомендуется снизить общее потребление жира до 20–30% калорийности рациона. Ограничение потребления жиров способствует снижению потребления насыщенных и трансжиров [15].

Как на практике рассчитать, сколько граммов жира следует потреблять в день? К примеру, если калорийность суточного рациона мальчика 10 лет составляет 2100 ккал, то на долю жира должно приходиться не более 30% общей калорийности рациона, т.е. 700 ккал. Это соответствует примерно 77 г жира (поскольку расщепление в организме 1 г жира дает 9 ккал) [23].

2. Рекомендуется потреблять менее 8–10% насыщенных и трансжиров от общей калорийности рациона.

С этой целью необходимо: удаление жира с мяса и птицы, исключение из питания майонеза и сметаны, их замена на растительные масла, кулинарная обработка путем варки и запекания без применения жира. Предпочтение следует отдавать обезжиренным молочным продуктам, заменять часть мясных блюд рыбными и куриными. Также целесообразно исключить из рациона кокосовое и пальмовое масла как богатые насыщенными жирами. Вместо сливочного масла, сыров с высокой жирностью рекомендуется употреблять растительные масла и сыры с низкой жирностью [24]. Необходимо помнить, что трансжиры в небольшом количестве (обычно < 5% общего количества жиров) содержатся в молочных продуктах и мясе жвачных животных. Основным источником трансжиров, поступающих с пищей, являются частично гидрогенизированные жирные кислоты промышленного происхождения (табл. 6).

3. Потребление мононенасыщенных жиров должно составлять более 10%, а полиненасыщенных жирных кислот — 7–10% общей калорийности рациона (см. табл. 4, 6, 7).

4. Потребление холестерина должно быть снижено до 75 мг на каждые 1000 ккал [25]. По мнению других исследователей, потребление холестерина с пищей должно составлять < 200–300 мг/сут [15]. Принято считать, что неблагоприятное действие пищевого холесте-

Таблица 4. Влияние различных пищевых жиров на содержание ЛПНП и ЛПВП (адаптировано из [15])
Table 4. Effect of various edible fats on LDL and HDL levels (adapted from [15])

Пищевые жиры	Продукты питания	Холестерин	
		ЛПНП	ЛПВП
Насыщенные жирные кислоты	Жирное мясо, молочные продукты с высокой жирностью (сливочное масло, сливки), кокосовое масло	↑↑↑	↑
Транс-жирные кислоты	Гидрогенизированные жиры (жиры после жарки, твердые маргарины, выпечка); жиры жвачных животных (молоко, говядина, баранина)	↑↑	↓
Мононенасыщенные жирные кислоты ω_9 : - Олеиновая (цис-форма) - Олеиновая (транс-форма)	- Растительные масла (оливковое, подсолнечное, соевое, рапсовое), орехи, авокадо - Маргарины	↓↓	↑
Полиненасыщенные жирные кислоты: ω_6 - Линолевая ω_3 - Линоленовая - Эйкозапентаеновая - Докозагексаеновая	- Большинство видов растительных масел — подсолнечное, кукурузное; мягкий маргарин, орехи, семечки - Льняное, соевое масло, рыба, рыбий жир, планктон	↓↓	↓ При высоком потреблении
Холестерин	Яйца, а также печень, почки и другие внутренние органы	↑	-

Таблица 5. Состав масел (адаптировано из [15])
Table 5. Oil composition (adapted from [15])

Источник масла	Жир, г	Насыщенные, г	Мононена- сыщенные, г	Полинена- сыщенные, г	ω_6 , г	ω_3 , г	Холестерин, мг
Канола	100	7	59	30	20	9,3	0
Кукуруза	100	13	24	59	58	0	0
Подсолнечник	100	10	19	66	66	0	0
Рапс	100	7	56	33	22	11,1	0
Соя	100	15	43	38	35	2,6	0
Олива	100	14	74	8	8	0,6	0
Твердый растительный жир	100	25	45	26	3	1,6	0
Животный жир	100	39	45	11	10	1	95
Молочный жир	81	50	23	3	21	1,2	219

рина проявляется вместе с насыщенными жирами [23]. Потребление холестерина с полиненасыщенными жирными кислотами не приводит к развитию атеросклероза [23]. Так, основными источниками ω_3 полиненасыщенных жирных кислот — эйкозапентаеновой и докозагексаеновой — являются сельдь, макрель, лосось, голубой тунец,

Таблица 6. Вклад различных продуктов питания в потребление трансжиров (% общего количества, адаптировано из [25])
Table 6. Contribution of various food products in hydrogenated fats intake (% of total number, adapted from [25])

Продукты	Доля, %
Торты, печенье, крекеры, пироги, хлеб, пончики, жареный цыпленок, фастфуд и пр.	40
Продукты животного происхождения	21
Маргарин	17
Жареный картофель	8
Картофельные, кукурузные чипсы, попкорн	5
Кулинарный жир	4
Хлопья для завтрака, конфеты	5
Соевое масло	2

гренландский палтус, камбала, палтус, белый тунец консервированный [15].

В рандомизированном контролируемом исследовании, в котором приняли участие 663 ребенка препубертатного возраста с содержанием ЛПНП в диапазоне от 80-го до 98-го перцентиля по возрасту и полу, диета (общее потребление жира до 28% общей калорийности рациона, доля насыщенных жиров < 8% и триглицериды до 75 мг/1000 ккал/сут) привела к значимому снижению уровня ЛПНП в течение трехлетнего периода по сравнению с контрольной группой, участникам которой была предоставлена информация по диете общего характера (15,4 против 11,9 мг/дл, или 0,40 против 0,31 ммоль/л) [26]. Вместе с тем не были обнаружены различия между группами по показателям общего холестерина, ЛПВП и триглицеридов. В другом проспективном когортном исследовании у детей препубертатного возраста с семейной гиперхолестеринемией, которые соблюдали диету с низким общим содержанием жира (23 ± 5% от общей калорийности рациона), насыщенных жиров (8 ± 2% общей калорийности рациона) и холестерина (67 ± 28 мг/1000 ккал), через один год наблюдалось снижение концентрации общего холестерина и ЛПНП на 4 и 5,5% соответственно. Изменения показателей ЛПВП и триглицеридов не зафиксировано [27].

Исследования с участием здоровых детей также продемонстрировали улучшение параметров липидного профиля [28–30] и уровня артериального давления [28] на фоне соблюдения диеты с модификацией жирового компонента питания (потребление жиров от 30 до 35% суточной калорийности рациона, соотношение насыщенных, мононенасыщенных и полиненасыщенных жирных кислот 1:1:1 и потребление холестерина < 200 мг/сут). Жирные кислоты ω_3 , содержащиеся в пищевых добавках, не рекомендованы детям с гиперхолестеринемией, т. к. они могут повышать уровень ЛПНП [12].

5. Гиполипидемический эффект может быть достигнут при введении в рацион сложных и медленноперевариваемых углеводов — пищевых волокон, в особенности растворимого типа, содержащихся в бобовых, фруктах, овощах и цельных злаках [12, 15, 31]. К растворимым пищевым волокнам относят пектины (например, черная смородина, яблоки, сливы), камеди, декстраны, слизи (овсяная и перловая крупы, рис, семена льна и подорожника), некоторые фракции гемицеллюлозы, инулин. Предполагают, что пищевые волокна абсорбируют триглицериды, ЛПНП и ЛПОНП в кишечнике, препятствуя, таким образом, их всасыванию [12]. Также пищевые волокна влияют на реабсорбцию желчных кислот, что приводит к снижению синтеза фосфолипидов и холестерина в тощей кишке [12]. Растворимые пищевые волокна, такие как овсяные отруби, псиллиум, также способствуют снижению концентрации холестерина, в отличие от нерастворимых пищевых волокон, например пшеничных отрубей [15]. Пища с этими волокнами в дозе 5–15 г/сут хорошо переносится и рекомендуется для снижения уровня ЛПНП [32]. Детям в возрасте от 2 до 12 лет необходимо ежедневно потреблять 6 г пищевых волокон, в возрасте ≥ 12 лет — 12 г [12]. Рекомендуется потреблять волокна из пищевых источников (например, фрукты, ягоды, в т. ч. соки и пюре, овощи и цельные зерна), а не в составе пищевых добавок [12]. Кроме того, продукты прикорма промышленного производства — каши, кисломолочные продукты — также обогащают пищевыми волокнами. В частности, нерастворимая и растворимая фракции пищевых волокон представлены в отечественных соках прямого отжима с мякотью (табл. 7) [33].

Диета с низким содержанием насыщенных жиров и высоким содержанием пищевых волокон умеренно снижает уровень ЛПНП у детей с гиперхолестеринемией [21, 23, 34]. Тем не менее у детей с тяжелой гиперхолестеринемией (ЛПНП > 190 мг/дл или 4,9 ммоль/л) либо семейной гиперхолестеринемией одной модификации диеты редко бывает достаточно для достижения целевых показателей ЛПНП [12].

Содержание белка в диете детей с гиперхолестеринемией должно составлять примерно 15% [23]. Дефицит

белка в питании приводит к белково-энергетической недостаточности, и наоборот, избыток белка в рационе часто ассоциирован с высоким потреблением насыщенных жиров и холестерина [23]. Также на прогрессирование атеросклероза влияет качественный состав белка. Так, показано, что у вегетарианцев показатели холестерина ЛПНП и ЛПОНП были на 31–38% ниже, чем в общей популяции, а показатель смертности от ишемической болезни сердца был ниже на 77% [23]. По некоторым данным, замена 50% пищевого белка на изолированный соевый белок способствует снижению сывороточного содержания общего холестерина и холестерина ЛПНП [23, 35].

Таким образом, диетотерапия при гиперхолестеринемии является стартовым и обязательным компонентом лечения. Для составления рациона ребенка необходимо диетологическое консультирование, которое должно быть нацелено не только на коррекцию гиперхолестеринемии, но и на обеспечение оптимального роста и развития детского организма. До назначения диеты необходимо оценить фактическое питание путем сбора информации от родителей о фактическом питании ребенка за три дня. В этом пищевом дневнике указывают все основные приемы пищи и перекусы, объем и состав блюд. Далее оценивают калорийность рациона и содержание основных пищевых элементов — белков, жиров и углеводов. Рацион на начальном этапе должен быть нормокалорийным, содержание белка в диете должно соответствовать возрастным нормативам, а жировой и углеводный компоненты модифицируют согласно приведенным выше рекомендациям.

Если через 6–12 нед первого этапа диетотерапии показатели холестерина не снижаются, необходимо проведение диетологического консультирования. На этом этапе предполагают дальнейшее снижение потребления жира до 25%, в т. ч. насыщенных жиров — до 7% общей калорийности рациона питания, холестерина — до 200 мг/сут [23]. Возможно ограничение потребления мяса до 170 г/сут. В случае сохранения гиперхолестеринемии через следующие 6–12 нед потребление жира доводят до 20% общей калорийности рациона, мяса — до 90 г/сут [23].

СОВРЕМЕННЫЕ СТРАТЕГИИ ПИТАНИЯ ПРИ НАРУШЕНИЯХ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА

В последние годы были разработаны новые стратегии питания для коррекции нарушений липидного спектра крови. Они базируются на замене некоторых «рискованных» продуктов или на специально разработанные функциональные продукты, и/или на пищевые добавки [36]. Эти нутрицевтики могут применяться как в качестве монотерапии, так и в дополнение к лекарственным пре-

Таблица 7. Содержание пищевых волокон в соках прямого отжима с мякотью [33]

Table 7. Dietary fibres content in directly squeezed pulpy juice [33]

Продукт	Суммарное содержание пищевых волокон, %	РСР ребенка в возрасте до 3 лет, %	Из них	
			Нерастворимая фракция, %	Растворимая фракция, %
Яблочный сок	1,2	15	0,2	1,0
Яблочно-сливовый сок	1,3	16,2	0,5	0,8
Яблочно-грушевый сок	1,4	17,5	0,6	0,8
Яблочно-черносмородиновый сок	1,3	16,2	0,4	0,9

Примечание. РСР — рекомендуемая суточная потребность.

Note. РСР — recommended daily intake.

паратам, снижающим содержание липидов в сыворотке крови. Еще одна стратегия — использование растительных продуктов, богатых липидами (орехи, бобовые и злаки), которые содержат довольно большое количество фитостеролов и их насыщенные формы фитостанолы. Фитостеролы и станолы — молекулы, похожие по структуре на холестерин, но обладающие антиатерогенным действием, которое реализуется путем снижения интенсивности всасывания холестерина в кишечнике за счет вытеснения холестерина из мицелл, что приводит к формированию в просвете кишечника смешанных мицелл. Холестерин, не встроившийся в мицеллы, не всасывается и удаляется из кишечника. Кроме этого, станолы активируют ABC-транспортеры энтероцитов, вытесняющие в просвет кишечника холестерин [37].

Клинические испытания показали, что у детей с семейной гиперхолестеринемией станолы и сложные эфиры стеролов снижают содержание общего холестерина и ЛПНП в сыворотке крови [38–40], но при этом в настоящее время отсутствуют доказательства того, что они снижают риск развития атеросклероза или ССЗ [25, 41]. Станолы и стеролы могут нарушать усвоение жирорастворимых витаминов и β -каротина [42], поэтому дети, принимающие эти добавки, должны ежедневно получать поливитамины.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечение детей с дислипидемией и, в частности, гиперхолестеринемией, обосновано тем, что ранняя идентификация и контроль дислипидемии снижают риск

и степень тяжести преждевременных ССЗ в зрелом возрасте. Диетотерапия является обязательным компонентом лечения всех детей с гиперхолестеринемией. Диетотерапия при гиперхолестеринемии в основном заключается в модификации жирового состава рациона питания. Доля жира в рационе должна составлять не более 30% общей калорийности рациона, насыщенные жиры должны быть ограничены до 10%, трансжиры исключаются. Для составления и коррекции рациона детей с гиперхолестеринемией рекомендуется консультация диетолога.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья опубликована при финансовой поддержке АО «ПРОГРЕСС».

FINANCING SOURCE

The article has been funded by JSC «PROGRESS».

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

А. А. Камалова — получение гонораров за чтение лекций от АО «ПРОГРЕСС».

CONFLICT OF INTERESTS

Aelita A. Kamalova — receiving fees for lecturing from JSC «PROGRESS».

ORCID

А. А. Камалова

<https://orcid.org/0000-0002-2957-680X>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCE

- Allender S, Scarborough P, Peto V, et al. *European cardiovascular disease statistics*. 2008 ed. European Heart Network; 2008.
- Садыкова Д.И. Профилактика ожирения в детском возрасте // *Практическая медицина*. — 2013. — № 6 (75). — С. 25–29. [Sadykova DI. Prophylaxis of obesity in childhood. *Prakticheskaya meditsina*. 2013;(6 (75)):25–29. (In Russ).]
- European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur J Prev Cardiol*. 2012;19(4):585–667. doi: 10.1177/2047487312450228.
- Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016;37(39):2999–3058. doi: 10.1093/eurheartj/ehw272.
- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016;37(29):2315–2381. doi: 10.1093/eurheartj/ehw106.
- Ежов М.В., Сергиенко И.В., Рожкова Т.В. и др. Российские рекомендации по диагностике и лечению семейной гиперхолестеринемии // *Атеросклероз и дислипидемии*. — 2016. — № 4(25). — С. 21–29. [Ezhov MV, Sergienko IV, Rozhkova TA, et al. Russian Guidelines on Familial Hypercholesterolemia Diagnosis and Treatment. *Ateroskleroz i dislipidemii*. 2016;(4(25)):21–29. (In Russ).]
- Ежов М.В., Сергиенко И.В., Аронов Д.М. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза: Российские рекомендации VI пересмотр // *Атеросклероз и дислипидемии*. — 2017. — № 3(28). — С. 5–22. [Ezhov MV, Sergienko IV, Aronov DM, et al. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat atherosclerosis: Russian recommendations VI revision *Ateroskleroz i dislipidemii*. 2017;(3(28)):5–22. (In Russ).]
- Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents: summary report. National Heart, Lung and Blood Institute. *Pediatrics*. 2011;128(Suppl. 5):S213–S256. doi: 10.1542/peds.2009-2107C.
- Daniels SR, Greer FR. Lipid screening and cardiovascular health in childhood. *Pediatrics*. 2008;122(1):198–208. doi: 10.1542/peds.2008-1349.
- McCrindle BW, Urbina EM, Dennison BA, et al. Drug therapy of high-risk lipid abnormalities in children and adolescents: a 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(14):1948–1967. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.181946.
- de Ferranti SD, Newburger JW. *Dyslipidemia in children: Management*. Official reprint from UpToDate www.uptodate.com ©2020 UpToDate [about 1 p.]. Available online: <https://www.uptodate.com/contents/dyslipidemia-in-children-management>. Accessed on July 28, 2020.
- Beaumont JL, Carlson LA, Cooper GR, et al. Classification of hyperlipidaemias and hyperlipoproteinaemias. *Bull World Health Organ*. 1970;43(6):891–915.
- Frederikson DS, Lees RS. A System for Phenotyping Hyperlipoproteinemia. *Circulation*. 1965;XXXI(3):321–327. doi: 10.1161/01.cir.31.3.321.
- Березин А.Е. Клиническая липидология. Современная стратегия диагностики, профилактики и лечения гиперлипидемий. — Киев: МОРИОН: 2010. [Berezin AE. *Klinicheskaya lipidologiya. Sovremennaya strategiya diagnostiki, profilaktiki i lecheniya giperlipidemii*. Kiev: MORION: 2010. (In Russ).]
- Pediatric nutrition in practice*. Koletzko B, vol. ed., Bhatia J, Bhutta ZA, Cooper P, et al., co-eds. 2nd, revised ed. 2015. Available online: <https://www.nestlenutrition-institute.org/docs/>

- default-source/global-document-library/publications/secured/pediatric-nutrition-in-practice-volume-2d6c9e1dc43e563e-ca373ff07002886dc.pdf. Accessed on July 28, 2020.
16. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S. et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364(9438):937–952. doi: 10.1016/S0140-6736(04)17018-9.
 17. Catapano A., Reiner Z, De Backer G, et al. EAS/EAS Guidelines for the management of dyslipidemias. The Task Force for the management of dyslipidemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis*. 2011;217(1):S1–S44. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.06.028.
 18. De Ferranti SD, Steinberger J, Ameduri R, et al. Cardiovascular risk reduction in high-risk pediatric patients: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(13):e603–e634. doi: 10.1161/CIR.0000000000000618.
 19. Турти Т.В., Намазова-Баранова Л.С., Боровик Т.Э. и др. Диетологические возможности профилактики атопии у детей в период введения прикорма // *Вопросы современной педиатрии*. — 2012. — Т. 11. — № 4. — С. 38–46. [Turti TV, Namazova-Baranova LS, Bоровик TE, et al. The possibilities of diet prophylaxis of atopy in children at the period of additional feeding introduction. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2012;11(4):38–46. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v11i4.357
 20. Намазова-Баранова Л.С., Турти Т.В., Сновская М.А., и др. Оценка переносимости и безопасности монокомпонентных продуктов прикорма в питании детей раннего возраста с риском развития аллергических болезней // *Вопросы современной педиатрии*. — 2016. — Т. 15. — № 2. — С. 154–160. [Namazova-Baranova LS, Turti TV, Snovskaya MA, et al. Assessment of Tolerability and Safety of Monocomponent Complementary Food Products in the Diet of Infants With Risk for Allergic Diseases. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2016;15(2):154–160. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v15i2.1533
 21. Турти Т.В., Макарова С.Г., Зими́на Е.П. Профилактика аллергии у детей в период введения продуктов прикорма // *Вопросы современной педиатрии*. 2014. — Т. 13. — № 6. — С. 52–56. [Turti TV, Makarova SG, Zimina YeP. Allergy Prevention in Children during the Introduction of Complementary Feeding Products. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2014;13(6):52–56. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v13i6.1202.
 22. Программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской П78 Федерации: методические рекомендации / ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. — М.; 2019. — 112 с. [Programma optimizatsii vskarlivaniya detei pervogo goda zhizni v Rossiiskoi P78 Federatsii: metodicheskie rekomendatsii. FGAU «NMITs zdorov'ya detei» Minzdrava Rossii. Moscow; 2019. (In Russ).] Доступно по: http://nczd.ru/wp-content/uploads/2019/12/Met_rekom_1_god_.pdf. Ссылка активна на 28.07.2020.
 23. *Диетология*. 4-е изд. / под ред. А.Ю. Барановского. — СПб.: Питер; 2012. [Dietologiya. 4th ed. Baranovskiy AYu, ed. St. Petersburg: Piter; 2012. (In Russ).]
 24. Marino L., Meyer R., Kruizenga H., Wierdsma N. *Dietetic Pocket Guide Paediatrics*. Amsterdam: VU University Press; 2019.
 25. Fats. In: *Dietary Guidelines for Americans 2005*. Department of Health and Human Services; Department of Agriculture; 2005. Ch. 6. Available online: <https://health.gov/sites/default/files/2020-01/DGA2005.pdf>. Accessed on July 28, 2020.
 26. Efficacy and safety of lowering dietary intake of fat and cholesterol in children with elevated low-density lipoprotein cholesterol. The Dietary Intervention Study in Children (DISC). The Writing Group f or the DISC Collaborative Research Group. *JAMA*. 1995;273(18):1429–1435. doi: 10.1001/jama.1995.03520420045036.
 27. Tonstad S, Knudtzon J, Sivertsen M, et al. Efficacy and safety of cholestyramine therapy in peripubertal and prepubertal children with familial hypercholesterolemia. *J Pediatr*. 1996;129(1):42–49. doi: 10.1016/s0022-3476(96)70188-9.
 28. Nupponen M, Pahlkala K, Juonala M, et al. Metabolic syndrome from adolescence to early adulthood: effect of infancy-onset dietary counseling of low saturated fat: the Special Turku Coronary Risk Factor Intervention Project (STRIP). *Circulation*. 2015;131(7):605–613. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010532.
 29. Kaitosaari T, Ronnema T, Raitakari O, et al. Effect of 7-year infancy-onset dietary intervention on serum lipoproteins and lipoprotein subclasses in healthy children in the prospective, randomized Special Turku Coronary Risk Factor Intervention Project f or Children (STRIP) study. *Circulation*. 2003;108(6):672–677. doi: 10.1161/01.CIR.0000083723.75065.D4.
 30. Rask-Nissila L, Jokinen E, Ronnema T, et al. Prospective, randomized, infancy-onset trial of the effects of a low-saturated-fat, low-cholesterol diet on serum lipids and lipoproteins before school age: The Special Turku Coronary Risk Factor Intervention Project (STRIP). *Circulation*. 2000;102(13):1477–1483. doi: 10.1161/01.cir.102.13.1477.
 31. Brown L, Rosner B, Willet W, Sacks SM. Cholesterol-lowering effects of dietary fiber: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 1999;69(1):30–42. doi: 10.1093/ajcn/69.1.30.
 32. Rideout TC, Harding SV, Jones PJ, Fan MZ. Guar gum and similar soluble fibers in the regulation of cholesterol metabolism: current understandings and future research priorities. *Vasc Health Risk Manag*. 2008;4(5):1023–1033. doi: 10.2147/vhrm.s3512.
 33. Конь И.Я., Гмошинская В.М., Георгиева О.В. и др. Использование соков прямого отжима в питании детей первого года жизни. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2015. — Т. 60. — № 4. — С. 125–130. [Kon IYa, Gmoshinskaya MV, Georgieva OV, et al. Use of fresh squeezed juices in the feeding of infants during the first year of life. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii = Russian Bulletin of perinatology and pediatrics*. 2015;60(4):125–130. (In Russ).]
 34. Ketomaki AM, Gylling H, Antikainen M, et al. Red cell and plasma plant sterols are related during consumption of plant stanol and sterol ester spreads in children with hypercholesterolemia. *J Pediatr*. 2003;142(5):524–531. doi: 10.1067/mpd.2003.193.
 35. Dewell A, Hollenbeck PL, Hollenbeck CB. A critical evaluation of the role of soy protein and isoflavone supplementation in the control of plasma cholesterol concentrations. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(3):772–780. doi: 10.1210/jc.2004-2350.
 36. Sirtori CR, Galli C, Anderson JW, Arnoldi A. Nutritional and nutraceutical approaches to dyslipidemia and atherosclerosis prevention: focus on dietary proteins. *Atherosclerosis*. 2009;203(1):8–17. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.06.019.
 37. Bitzur R. Фитостеролы: альтернативный путь снижения уровня липопротеинов низкой плотности // *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний*. — 2013. — Т. 1. — № 1. — С. 29–34. [Bitzur R. Phytosterols: another way to reduce LDL cholesterol levels. *Mezhdunarodnyi zhurnal serdtsa i sosudistyx zabolevaniy*. 2013;1(1):29–34. (In Russ).]
 38. Amundsen AL, Ose L, Nenseter MS, et al. Plant sterol ester-enriched spread lowers plasma total and LDL cholesterol in children with familial hypercholesterolemia. *Am J Clin Nutr*. 2002;76(2):338–344. doi: 10.1093/ajcn/76.2.338.
 39. Gylling H, Siimes MA, Miettinen TA. Sitostanol ester margarine in dietary treatment of children with familial hypercholesterolemia. *J Lipid Res*. 1995;36:1807–1812.
 40. Jakulj L, Vissers MN, Rodenburg J, et al. Plant stanols do not restore endothelial function in pre-pubertal children with familial hypercholesterolemia despite reduction of low-density lipoprotein cholesterol levels. *J Pediatr*. 2006;148(4):495–500. doi: 10.1016/j.jpeds.2005.11.023.
 41. de Jongh S, Vissers MN, Rol P, et al. Plant sterols lower LDL cholesterol without improving endothelial function in prepubertal children with familial hypercholesterolaemia. *J Inherit Metab Dis*. 2003;26(4):343–351. doi: 10.1023/a:1025155002348.
 42. Lea LJ, Hepburn PA. Safety evaluation of phytosterol-esters. Part 9: Results of a European post-launch monitoring programme. *Food Chem Toxicol*. 2006;44(8):1213–1222. doi: 10.1016/j.fct.2006.01.017.

Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2, 3}, К.Е. Эфендиева^{1, 2}, Ю.Г. Левина¹, Е.А. Вишнёва^{1, 2}, А.А. Алексеева¹, В.Г. Калугина¹, К.С. Волков¹, П.С. Аримова¹, А.Р. Панкова¹, А.Д. Ламасова¹

¹ Центральная клиническая больница РАН, Москва, Российская Федерация

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

³ Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Российская Федерация

Инновационные методы ведения пациентов с аллергией на кошек

Контактная информация:

Эфендиева Камилла Евгеньевна, кандидат медицинских наук, заместитель руководителя по международным связям и образовательной деятельности, ведущий научный сотрудник, врач аллерголог-иммунолог НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, доцент кафедры факультетской педиатрии РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Адрес: 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, стр. 1, e-mail: kamillaef@inbox.ru

Статья поступила: 11.08.2020, принята к печати: 20.08.2020

В связи с увеличением во всем мире количества домашних животных повышается и распространенность аллергии на них, что приводит к серьезным медико-социальным проблемам. Домашняя кошка (*Felis domesticus*) — одно из наиболее распространенных домашних животных — является самым частым (после клещей домашней пыли) источником аллергенов в помещениях и фактором риска развития бронхиальной астмы и аллергического ринита. В обзоре собрана актуальная информация по вопросам гиперчувствительности к аллергенам кошек (в дальнейшем используется термин «аллергия на кошек»). Авторы рассматривают вопросы диагностики, лечения и профилактики этого состояния. Особое внимание уделено ведению пациентов с аллергией на кошек и, в частности, применению для кормления кошек продукта, способствующего снижению уровня основного аллергена кошек *Fel d 1* в окружающей среде, что приводит к уменьшению степени выраженности симптомов аллергических болезней.

Ключевые слова: домашние животные, аллергия, кошки, аллергены, *Fel d 1*, анти-*Fel d 1*-IgY

Для цитирования: Намазова-Баранова Л.С., Эфендиева К.Е., Левина Ю.Г., Вишнёва Е.А., Алексеева А.А., Калугина В.Г., Волков К.С., Аримова П.С., Панкова А.Р., Ламасова А.Д. Инновационные методы ведения пациентов с аллергией на кошек. Вопросы современной педиатрии. 2020; 19 (4): 316–324. doi: 10.15690/vsp.v19i4.2136

ВВЕДЕНИЕ

Тема взаимоотношений *Homo sapiens* со своими «братьями меньшими» волнует человечество на протяжении длительного времени. Понятно, что на разных этапах нашего развития Мы и Они имели разные типы взаимоотношений, взаимозависимостей и взаимосвязей [1]. Когда-то мы были для них пищей и объектом

охоты, а теперь все чаще именно животным приходится стараться не попасть в пищевую цепочку человека в виде деликатеса на столе. Однако существует отдельная группа представителей животного мира, отношения с которыми, наверное, приносят наибольшее количество эмоций: радости или печали, счастья или горя, смеха или слез... Это те, кого называют домашними

Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 2, 3}, Kamilla Y. Efendieva^{1, 2}, Julia G. Levina¹, Elena A. Vishneva^{1, 2}, Anna A. Alekseeva¹, Vera G. Kalugina¹, Konstantin S. Volkov¹, Polina S. Arimova¹, Alina R. Pankova¹, Anastasiya D. Lamasova¹

¹ Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

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

³ Belgorod State National Research University, Belgorod, Russian Federation

Innovative Management Methods for Patients Allergic to Cats

The prevalence of allergies to domestic animals increases due to the increase in the number of pets worldwide, followed by serious medical and social problems. Domestic cat (*Felis domesticus*) is one of the most common pets and one of the most frequent (after dust mite) source of indoor allergens and risk factor for bronchial asthma and allergic rhinitis. This review collects relevant information on the issues of hypersensitivity to cat allergens (the term «cat allergy» will be used later). The authors consider issues of diagnosis, treatment and prevention of this condition. Special attention is given to the management of patients with cat allergies and particularly usage of special nutrition for cats that can reduce the level of the main cat allergen *Fel d 1* in the environment. Whereas, this leads to decrease of allergic diseases symptoms severity.

Key words: domestic animals, allergy, cats, allergens, *Fel d 1*, anti-*Fel d 1*-IgY

For citation: Namazova-Baranova Leyla S., Efendieva Kamilla Y., Levina Julia G., Vishneva Elena A., Alekseeva Anna A., Kalugina Vera G., Arimova Polina S., Volkov Konstantin S., Pankova Alina R., Lamasova Anastasiya D. Innovative Management Methods for Patients Allergic to Cats. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2020; 19 (4): 316–324. doi: 10.15690/vsp.v19i4.2136

питомцами, но кто практически для любого хозяина прежде всего является членом его семьи или даже самым близким существом на свете [2–4]. И это не зависит от того, есть ли у хозяев семья, дети или внуки. Сложилась парадоксальная ситуация. С одной стороны, человек — вершина эволюции, и кажется, что он должен править миром, в т.ч. животным. А в обычной жизни многие хозяева домашних питомцев сами оказываются в подчиненном положении, не просто посвящая свою жизнь им, «лающим или мяукающим малышам», но и безоговорочно признавая за ними верховенство [5, 6].

Конечно, есть и те, кто не держит дома никаких питомцев, причем редко когда это решение принимается осознанно как неприятие животных рядом с собой. Гораздо более часты ситуации, когда отсутствие домашних животных обусловлено какими-то причинами, связанными с нарушениями здоровья потенциального хозяина. И здесь на первом месте точно стоит аллергия на кошек, собак или и тех и других одновременно, а еще и на другие аллергены. Следует пояснить, что используемые как в популярной, так и в научной медицинской литературе термины «аллергия на кошек», «аллергия на собак» и так далее, конечно же, подразумевают развитие реакций гиперчувствительности на аллергены указанных животных. По данным популяционных исследований, аллергию на кошек имеет каждый пятый взрослый житель Земли [7, 8].

Но ведь природой не просто предопределено, что человек должен каким-то образом сосуществовать с животными и радоваться этой возможности. Имеются даже подтверждения необходимости таких связей с теми, кто специально предназначен быть спутником людей [5]. Существует масса преимуществ такой совместной жизни. Так, повышенная стрессоустойчивость, нормализация артериального давления, спокойный эмоциональный фон — лишь небольшой список подобных эффектов [9–11]. Получается, что если в семью взяли домашнего питомца, а у кого-то из членов семьи (чаще у детей) манифестировала аллергия, единственным выходом из сложившейся ситуации станет избавление от животного. Так, по данным многочисленных исследований, от 5 до 27% кошек отдадут в приюты из-за развития аллергии на них [12–14]. По нашему опыту, рекомендация отдать кошку влияет на психоэмоциональное состояние и качество жизни всех членов семьи.

Аллергия на кошек до сих пор остается нерешенной проблемой с точки зрения терапевтических возможностей, является фактором риска развития бронхиальной астмы и аллергического ринита [15]. Для уменьшения бремени аллергических болезней, обусловленных воздействием аллергенов кошки, необходима разработка новых стратегий профилактики, диагностики и лечения.

ДОМАШНИЕ ЖИВОТНЫЕ И РАЗВИТИЕ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЕЙ

В 1999 г. было впервые показано, что риск развития бронхиальной астмы в возрасте 7–9 лет ниже у детей, в семьях которых содержались кошка и/или собака в течение первого года жизни ребенка [16]. Позже были опубликованы результаты исследований, подтвердившие, что ранний контакт с домашними животными ассоциирован с относительно низкой вероятностью развития аллергии у детей в более старшем возрасте [17–19]. Вместе с тем, сводный анализ 11 европейских исследований не подтвердил связи между ранним контактом с животным (в первые 2 года жизни ребенка) и развитием бронхиальной астмы и аллергическо-

го ринита в возрасте 6–10 лет [20]. Дозозависимый эффект контактов с животными был продемонстрирован В. Hesselmar и соавт. [21]. В частности, установлено, что распространенность аллергических болезней была ниже среди детей в возрасте 7–9 лет с большим количеством домашних животных (≥ 2 кошек или собак), постоянно живущих с ребенком в течение первого года жизни (т.н. эффект мини-фермы) [21]. Таким образом, в настоящее время отсутствуют единое мнение и убедительные доказательства в отношении роли домашних животных (кошек и собак) в развитии аллергических болезней. Возможно, ранний тесный контакт в семье с кошками или собаками не увеличивает риск развития аллергии, но также и не подтверждено, оказывает ли он какой-либо защитный эффект. Для четких рекомендаций родителям по ограничению контакта с домашними животными или, наоборот, раннему и тесному контакту в целях первичной профилактики аллергических заболеваний требуются дальнейшие исследования [22].

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ АЛЛЕРГИИ НА КОШЕК

Аллергия на кошек встречается у 7–25% населения всего мира [23–25] и является серьезной медико-социальной проблемой [26]. Домашняя кошка (*Felis domesticus*) — это самое популярное домашнее животное в мире, которое ассоциируется с человеком уже более 9500 лет [27]. Так, процент домов, в которых содержатся домашние питомцы, варьирует от 5 в Испании, 20 в Швеции, 25 в США и до 65 в Новой Зеландии [3, 15, 25]. Россия занимает третье место в мире (после США и Китая) по числу домашних кошек (около 30 млн) [28]. Соответственно, распространенность сенсибилизации к аллергенам кошек зависит от страны, продолжительности воздействия аллергена и предрасположенности к атопии [25]. Аллергия на кошек встречается как в развитых, так и в развивающихся странах [29, 30], чаще начинается в раннем детстве и прогрессирует до зрелого возраста [31, 32] и даже может выявляться у детей, которые живут в домах, где отсутствуют кошки [16]. Распространенность сенсибилизации к кошачьему аллергену у детей, у которых никогда не было в доме кошек, может достигать 34%, что объясняется пассивным переносом аллергенов из домов с домашними животными [33, 34].

В настоящее время экспертным подкомитетом стандартизации аллергенных препаратов при Всемирной организации здравоохранения и Международном союзе иммунологических обществ зарегистрировано 8 аллергенов кошек (табл.) [35].

Основным кошачьим аллергеном, на который приходится до 100% случаев сенсибилизации человека, является утероглобин Fel d 1 [36], который был впервые выделен еще в 1973 г. [37]. Все кошки вырабатывают Fel d 1 независимо от их породы, возраста, длины шерсти, пола, места проживания (в помещении или на улице) или массы тела [38]. Fel d 1 вырабатывается преимущественно в слюнных, а также в сальных, слезных и анальных железах [39], распределяется по шерсти кошки во время вылизывания, ухода за шерстью (груминга) и выделяется в окружающую среду с шерстью и перхотью [39, 40]. Биологическая функция Fel d 1 для кошек пока не определена, но предполагается, что он выполняет роль феромона / химической сигнализации [8, 41, 42]. Выработка Fel d 1 у кошек может меняться в течение дня [38, 43, 44].

В некоторых исследованиях сообщалось о более высоком содержании Fel d 1 у котят в сравнении с кошками [41, 44, 45], снижении уровня Fel d 1 у котят после кастрации [46]. Влияние тестостерона животного на выработку

Таблица. Распространенность сенсибилизации к аллергенам кошки (адаптировано с изменениями из [24, 36])**Table.** Prevalence of sensitization to cat allergen (adapted with changes from [24, 36])

Аллерген	Класс белка	Основной источник	Пациенты с сенсибилизацией, %	Перекрестная сенсибилизация
Fel d 1	Утероглобин	Слюна	60–100	Сенсибилизация к Fel d 1 выше среди детей с астмой
Fel d 2	Альбумин	Перхоть, сыворотка, моча	14–54	Высокий риск перекрестной сенсибилизации с другими сывороточными альбуминами
Fel d 3	Цистатин	Перхоть	10	–
Fel d 4	Липокалин	Слюна	63	Умеренный риск перекрестной сенсибилизации с Equ c 1 и Can f 6
Fel d 5	IgA	Слюна, сыворотка	38	–
Fel d 6	IgM	Слюна, сыворотка	Неизвестно	–
Fel d 7	Липокалин	Слюна	38	Высокий риск перекрестной сенсибилизации с Can f 1
Fel d 8	Латеринподобный белок	Слюна	19	–

Fel d 1 подтверждено в исследованиях, в которых показано снижение продукции Fel d 1 в 3–5 раз у котят после кастрации и восстановление до прежнего уровня при введении экзогенного тестостерона [41, 46, 47]. В исследовании В. Bastien и соавт. обнаружено, что у пожилых кошек уровень Fel d 1 в слюне, как правило, ниже, чем у молодых [38]. Однако в другом исследовании [40] такие различия установлены не были. Противоречивые результаты могут быть объяснены различиями в числе включенных в исследования кошек, методах сбора материала, включением в исследования интактных или стерилизованных животных [38].

Fel d 1 легко попадает в окружающую среду и присутствует в воздухе в виде частиц перхоти и пыли, пассивно переносится на одежду [8, 48], в результате чего аллерген может быть обнаружен повсеместно, в т.ч. и в домах без кошек, личном и общественном транспорте, на уровне ≥ 8 мкг/сут на 1 г пыли, что превышает пороговое значение, связанное с сенсибилизацией [49–51].

Fel d 1 не обладает значительной перекрестной IgE-реактивностью с белками других млекопитающих [24]. Хотя моносенсибилизация к Fel d 1 является распространенным явлением, индивидуумы, сенсибилизированные к аллергенам кошки Fel d 2 (альбумин) и Fel d 4 (липокалин), также обычно имеют сенсибилизацию к Fel d 1 [23]. Поскольку Fel d 1 является основным аллергеном кошки, IgE-сенсибилизация к Fel d 1, как правило, эквивалентна сенсибилизации к экстракту аллергенов кошки при прогнозировании аллергии на нее [23, 31, 36].

В исследовании BAMSE/MeDALL продемонстрировано, что распространенность сенсибилизации к аллергенам животных повышается с возрастом. Так, в популяционной когорте частота сенсибилизации к аллергенам животных возрастает с 5,7% в возрасте 3–6 лет до 17,2% в возрасте 14–17 лет. Сенсибилизация к аллергену кошки увеличилась с 6,4 до 19,0%. Полисенсибилизация к ≥ 3 аллергенам кошки была лучшим предиктором развития аллергии на кошку, чем концентрация специфических IgE к экстракту аллергенов кошки. Обнаружено, что сенсибилизация к Fel d 1 и полисенсибилизация к аллергенам кошки в возрасте 4 и 8 лет являются прогностическими маркерами риска развития аллергии на кошек в возрасте 16 лет [31].

В своем исследовании А. Bjerg и соавт. показали, что среди школьников, проживающих на севере

Швеции, симптомы бронхиальной астмы после контакта с кошками были связаны с сенсибилизацией к Fel d 1 и Fel d 4. Эта взаимосвязь наблюдалась уже при умеренном уровне сенсибилизации к Fel d 4 (1–15 ISU), при котором большинство детей также были сенсибилизированы к Fel d 1. Астма была ассоциирована с более высоким уровнем сенсибилизации к компонентам аллергенов кошки [52].

У детей с тяжелым течением аллергической бронхиальной астмы определялись более высокие титры специфических IgE к аллергенам кошек и других животных, а также полисенсибилизация по результатам молекулярной компонент-разделенной диагностики [53].

ДИАГНОСТИКА АЛЛЕРГИИ НА КОШЕК

Диагностика аллергии на кошек хорошо изучена и основывается на сопоставлении симптомов, возникающих при контакте с животным, и выявлении сенсибилизации к экстрактам аллергенов кошек с помощью кожных прик-тестов или по содержанию специфических IgE в сыворотке крови. Молекулярная компонент-разделенная диагностика позволяет определить отдельные компоненты экстракта аллергенов кошки (мажорные и минорные аллергены), клиническое значение которых при аллергии на домашних животных окончательно не изучено [54].

Применение молекулярной компонент-разделенной диагностики у пациентов с аллергией на кошек открывает новые возможности для определения первичного источника сенсибилизации, дифференциальной диагностики истинной сенсибилизации и перекрестной реактивности [24] и может быть рекомендовано пациентам с поливалентной сенсибилизацией и/или бронхиальной астмой [53].

УПРАВЛЕНИЕ АЛЛЕРГИЕЙ НА КОШЕК

Элиминационные меры

Наиболее частой рекомендацией при установленной аллергии на кошек является прекращение контакта с животным для снижения аллергенной нагрузки и уменьшения выраженности клинических симптомов аллергии [27, 55, 56], однако данная рекомендация не подкреплена доказательствами [25, 57, 58].

Учитывая особенности Fel d 1, требуется до 20 мес для снижения концентрации аллергена до уровня тако-

вого в домах без кошек и уменьшения выраженности симптомов [59]. Многие родители не придерживаются рекомендации прекратить контакт с животным [39], несмотря на наличие симптомов у детей, поскольку в реальной жизни удаление кошки из семьи приводит к различным эмоциональным проблемам, связанным с изменением привычного образа жизни [34]. После постоянного контакта с кошкой в течение нескольких месяцев у некоторых пациентов возможно развитие толерантности [60], однако продолжительность ее неизвестна, и у многих взрослых, у которых в детстве были кошки, могут развиваться тяжелые проявления бронхиальной астмы при повторном контакте с кошками даже спустя много лет [34].

Следующие альтернативные меры в некоторых случаях являются более предпочтительными в сравнении с рекомендацией по удалению животного из дома:

- ограничение нахождения животного в спальне [61–63];
- регулярное купание животного (не реже 2 раз/нед) [55, 64, 65];
- применение специальных лосьонов для купания животного [63, 66];
- использование очистителей воздуха и пылесосов с HEPA-фильтрами [57, 67, 68];
- снятие ковров [57, 59, 62];
- влажная уборка полов и поверхностей [62];
- использование чехлов для матрасов и подушек [25, 27, 62];
- использование ночной ламинарной вентиляции [25, 64, 69];
- смена одежды после посещения помещения с высоким содержанием аллергенов [57].

Некоторые из этих мер являются дорогостоящими, многие имеют временный эффект. Так, например, уровень аллергенов на шерсти кошки возвращается к исходному уже через 24 ч после купания, и это при том, что регулярное купание кошки затруднительно [39, 65, 70].

«Гипоаллергенные» животные

Уже более 10 лет обсуждается вопрос выведения гипоаллергенных кошек, а некоторые породы уже рекламируют как гипоаллергенные, что обосновано отсутствием шерсти и более низким содержанием Fel d 1 в перхоти. Однако при этом сохраняется воздействие аллергенов, содержащихся, например, в слюне. Более того, существенных различий между уровнями аллергенов в окружающей среде при содержании «обычных» животных по сравнению с т.н. гипоаллергенными не обнаружено [27, 55, 71]. Не удалось вывести гипоаллергенных кошек и в результате модификации генов [72]. Таким образом, на сегодняшний день научных доказательств, подтверждающих клинические преимущества гипоаллергенности отдельных пород кошек, не получено.

Фармакотерапия

К основным симптомам аллергии на кошек относят проявления ринита, конъюнктивита и бронхиальной астмы. В лечении при возникновении и сохранении симптомов аллергии, несмотря на проведение элиминационных мероприятий, рекомендованы антигистаминные препараты, интраназальные и ингаляционные глюкокортикостероиды [24].

Аллергенспецифическая иммунотерапия

В настоящее время имеется ограниченное количество данных об эффективности и безопасности аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ) экстрактами

аллергенов кошек (подкожной и сублингвальной), полученных в качественных рандомизированных контролируемых исследованиях [73]. Большинство исследований проведено более 20–30 лет назад, и они включали преимущественно взрослых пациентов [74–76].

Имеющиеся двойные слепые плацебо-контролируемые клинические исследования с участием взрослых по оценке клинической и иммунологической эффективности подкожной АСИТ с использованием различных препаратов экстрактов аллергенов кошек и режимов введения продемонстрировали противоречивые результаты [77]. Так, в одних исследованиях при применении подкожной АСИТ с экстрактом аллергенов кошки у взрослых пациентов с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом в сравнении с плацебо отмечались значимое уменьшение степени выраженности симптомов и/или снижение сенсibilизации по результатам аллерген-специфических провокационных тестов (конъюнктивальные, назальные и бронхиальные). Однако снижения неспецифической бронхиальной гиперреактивности после 12 мес лечения выявлено не было [75–77]. По данным других исследователей, подкожная АСИТ с экстрактом аллергенов кошки продемонстрировала снижение сенсibilизации по результатам кожного тестирования и дозозависимое увеличение концентрации аллерген-специфических IgG и IgG₄ [78–80]. С участием детей и подростков с бронхиальной астмой и аллергией на кошек проведено два двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследования, показавших значительное снижение аллерген-специфической бронхиальной гиперреактивности, снижение сенсibilизации по результатам кожных тестов, а также повышение содержания аллерген-специфических IgG и IgG₄ после 12 мес подкожной АСИТ [74, 81].

Эффективность и безопасность сублингвальной АСИТ экстрактом аллергенов кошки изучали в двух высококачественных исследованиях с участием взрослых пациентов. По данным Н. Nelson и соавт., не обнаружено существенных различий в оценке тяжести симптомов и индексе заложенности носа после 105 сут сублингвальной АСИТ по сравнению с плацебо у взрослых пациентов с аллергическим конъюнктивитом и/или бронхиальной астмой [82]. Значительно позже Е. Alvarez-Cuesta и соавт. показали снижение индекса назальных симптомов, а также сенсibilизации по результатам кожных тестов в группе взрослых, моносенсibilизированных к аллергенам перхоти кошек, после сублингвальной АСИТ по сравнению с плацебо через 12 мес после начала терапии [83]. В Российской Федерации аллергены кошки для проведения АСИТ не зарегистрированы.

Основываясь на имеющихся данных, можно предположить, что, вероятно, АСИТ аллергенами кошки может быть эффективна у пациентов с аллергическим ринитом, конъюнктивитом и/или бронхиальной астмой, имеющих моносенсibilизацию к аллергену кошки (Fel d 1) и недостаточно контролируемых другими методами терапии [34], а также может быть рекомендована пациентам, у которых симптомы бронхиальной астмы развиваются при непрямом воздействии аллергенов кошки и имеющим первичную сенсibilизацию к данным аллергенам [73]. Однако для достижения оптимального контроля болезни это требует многолетнего лечения [25]. Кроме того, для получения убедительных доказательств клинической и экономической эффективности, а также безопасности АСИТ необходимы дальнейшие качественные двойные слепые плацебо-контролируемые рандомизированные клинические исследования [77].

ИННОВАЦИОННЫЕ МЕТОДЫ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С АЛЛЕРГИЕЙ НА КОШЕК

Пассивная иммунотерапия моноклональными антителами

Пассивная иммунотерапия моноклональными антителами пациентов с аллергией на кошек была проведена в клинических исследованиях двух высокоаффинных специфических человеческих моноклональных IgG₄: REGN1908 и REGN1909 к Fel d 1. Указанные антитела блокируют связывание Fel d 1 с IgE *in vitro* и предотвращают дегрануляцию тучных клеток *in vivo*. Показано, что однократная доза REGN1908-1909 приводила к быстрому и клинически значимому уменьшению выраженности симптомов аллергического ринита путем блокирования раннего аллергического ответа на назальную провокацию кошачьим аллергеном у пациентов с аллергией на кошек [84]. Необходимы дальнейшие клинические исследования по оценке эффективности и безопасности этого метода лечения.

Вакцинация кошек против Fel d 1

Возможным альтернативным подходом к лечению аллергии на кошек у людей является вакцинация кошек против Fel d 1. Так, команда ученых из Швейцарии, Латвии и Великобритании разработала конъюгированную вакцину, нейтрализующую Fel d 1, для изготовления которой использовали рекомбинантный Fel d 1 и вирусоподобную частицу, полученную из вируса мозаики огурца, содержащего универсальный Т-клеточный эпитоп tt830-843 (CuMV_{TT}), полученный из столбнячного токсина. Целью вакцинации кошек против Fel d 1 являлась индукция специфических IgG, способных нейтрализовать молекулу *in situ* (в слюне или слезах), что делает кошку менее аллергенной для людей, сенситизированных к Fel d 1. Вакцину протестировали на 54 кошках в четырех различных исследованиях *in vitro* и *in vivo* и подтвердили, что она нейтрализует Fel d 1, снижает его содержание в образцах выделений (слезы) кошек. Согласно результатам исследований, все кошки выработали устойчивый иммунный ответ на аллерген, а повторная иммунизация (вакцину вводили трижды, с интервалом в 21 сут) способствовала поддержанию специфического IgG-ответа на высоком уровне до 252-го дня наблюдения. Важно подчеркнуть, что вакцина хорошо переносилась кошками и не оказывала на них токсического воздействия. Незначительные признаки, включая повышение температуры тела, потерю аппетита или снижение активности, были обратимыми и исчезали через 24–72 ч после иммунизации [85]. Однако для подтверждения клинической эффективности данного подхода требуется дальнейшее проведение исследований.

Изменение рациона питания кошки

J. Pezzali и соавт. предположили, что изменение рациона питания кошки, направленное на снижение выработки кожного сала (например, уменьшение соотношения ω_6/ω_3 жирных кислот, добавление в пищу изофлавонов и фитоэстрогенов, снижение гликемического индекса за счет снижения содержания углеводов), может уменьшить выработку Fel d 1 [86]. Однако в настоящее время отсутствуют доказательства клинической эффективности таких модификаций рациона питания кошек.

Анти-Fel d 1-терапия кошек

В 2019 г. был предложен инновационный подход в ведении пациентов с аллергией на кошек, позволяющий снизить концентрацию Fel d 1 в слюне и сальных

железах животных [87], а значит, уменьшить его концентрацию в окружающей среде и, в свою очередь, привести к уменьшению выраженности симптомов аллергических болезней у пациентов, страдающих аллергией на кошек. E. Satyaraj и соавт. основываясь на выводах о том, что для нейтрализации аллергенности Fel d 1 необходимо поликлональное связывание антител с Fel d 1, оценили эффективность иммуноглобулина Y (IgY), полученного из птичьего желтка, направленного против Fel d 1 [87]. IgY является поликлональным антителом, птичьим аналогом IgG млекопитающих, вырабатывается в естественных условиях у домашних птиц, например у кур, и обнаруживается в сыворотке и яичных желтках. Куры продуцируют IgY против антигенов окружающей среды, которые далее поступают в куриные яйца, чтобы обеспечить пассивный иммунитет своему потомству [88, 89]. Подвергая кур воздействию Fel d 1, получили анти-Fel d 1-IgY, которые блокировали связывание Fel d 1 слюны с Fel d 1-специфическим IgE *in vitro* [87].

Далее было высказано предположение, что использование анти-Fel d 1-IgY при кормлении кошек снизит уровень иммунологически активного Fel d 1 в кошачьей слюне. Сухой корм для кошек был обработан яичным продуктом, содержащим анти-Fel d 1-IgY. Во время нахождения корма в ротовой полости кошки анти-Fel d 1-IgY связываются с несколькими эпитопами Fel d 1 слюны животного. Связанный и нейтрализованный Fel d 1 затем распространяется на шерсть кошки в результате вылизывания и попадает в окружающую среду, но он не может связываться с IgE сенситизированного человека. На основании этих гипотез было проведено первое пилотное исследование *in vivo*. На первом этапе исследования собирали слюну у 6 здоровых взрослых домашних короткошерстных кошек перед утренним кормлением и через 1, 3 и 5 ч после приема пищи. Все кошки получали контрольную диету (без анти-Fel d 1-IgY) в течение 2 нед, а затем тестовую диету с добавлением анти-Fel d 1-IgY на протяжении 6 нед. Значительное уменьшение содержания активного Fel d 1 в слюне было обнаружено в течение 2 нед после начала тестовой диеты, а спустя 6 нед содержание активного Fel d 1 снизилось в среднем на 30% [26]. На втором этапе у 20 здоровых взрослых домашних короткошерстных кошек в течение 5 нед исследования 5 дней в неделю через 5 ч после утреннего кормления собирали слюну. В течение первой недели кошек кормили контрольной диетой, далее в течение 4 нед 9 кошек получали контрольную диету, а остальные 11 — тестовую диету с IgY против Fel d 1. К 3-й нед наблюдения уровень активного Fel d 1 у кошек, получавших тестовую диету, снизился в среднем на 24%. Полученные результаты свидетельствуют, что анти-Fel d 1-IgY связывают Fel d 1 в слюне кошек, тем самым блокируя способность последнего связываться с IgE и индуцировать IgE-опосредованную дегрануляцию тучных клеток. Поскольку моноклональные антитела против Fel d 1 не могут вызывать такой же эффект [87], можно сделать вывод, что для предотвращения его связывания с IgE и инициации IgE-опосредованного каскада аллергических реакций должны быть заблокированы множественные эпитопы Fel d 1 [26].

Влияние анти-Fel d 1-IgY на содержание активного Fel d 1 в шерсти и перхоти кошек было изучено в исследовании 105 здоровых домашних короткошерстных кошек в возрасте от 7 мес до 17 лет, обоих полов, стерилизованных или интактных [90]. На протяжении 2 нед у них собирали шерсть 4 раза, далее — еженедельно в течение 10 нед, когда кошки получали корм с анти-Fel d 1-IgY.

Начиная с 3-й нед наблюдения содержание активного Fel d 1 в шерсти и перхоти кошек, собранных при расчесывании, было значительно ниже по сравнению с исходными уровнями. Снижение концентрации активного Fel d 1 было отмечено у 97% кошек, у 86% кошек зарегистрировано снижение на $\geq 30\%$, у 50% кошек — на $\geq 50\%$. В среднем количество активного Fel d 1 к 10-й нед наблюдения снизилось на 47% от исходного уровня. Наиболее выраженное снижение содержания активного Fel d 1 зафиксировано у кошек с изначально более высоким уровнем активного Fel d 1 [90].

Руководствуясь тем, что снижение уровня активного Fel d 1 в слюне и шерсти кошек в результате анти-Fel d 1-терапии кошек способствует уменьшению количества кошачьих аллергенов, выделяемых в окружающую среду, а также тем, что если аллергенная нагрузка снижается до уровня ниже индивидуального порогового значения, возможно уменьшение выраженности клинических симптомов аллергии, авторы для подтверждения своего предположения выполнили рандомизированное двойное слепое перекрестное исследование [91]. Критериями включения являлись наличие выраженной чувствительности пациента к аллергенам кошки в анамнезе, положительный прик-тест на стандартизированный экстракт аллергенов кошки, отсутствие бронхиальной астмы и документально подтвержденный вариабельный ответ на высокие/низкие уровни Fel d 1 при предварительном тестировании. Из 114 добровольцев, прошедших скрининг, только 11 человек соответствовали всем критериям, были включены и завершили исследование. Восемь здоровых домашних короткошерстных кошек на протяжении 8 нед получали либо контрольную ($n = 4$), либо тестовую ($n = 4$) диету. Последняя состояла из контрольной диеты с добавлением яичного ингредиента, содержащего анти-Fel d 1-IgY. В течение последних 4 нед исследования одеяла, которыми пользовались кошки в качестве подстилки, держали в климатических камерах для обеспечения контролируемой окружающей среды. Каждая камера была оснащена подстилкой (одеялом) либо от кошки, получавшей контрольную диету, либо от кошки, питавшейся тестовым кормом. В течение 1-й нед все пациенты, участвовавшие в исследовании, подверглись предварительному воздействию в камере, оснащенной подстилкой, используемой кошкой, находящейся на контрольной диете. На 2-й нед участников случайным образом отбирали для первичного воздействия в климатической камере, оснащенной подстилкой, используемой кошкой, находящейся на контрольной диете, а на 4-й нед — для вторичного воздействия аллергенами кошки, находящейся на тестовой диете, или наоборот. Воздействие продолжалось 3 ч или до тех пор, пока симптомы не становились невыносимыми. Пациенты регистрировали свои симптомы и степень их тяжести по общей шкале назальных симптомов (TNSS) и общей шкале глазных симптомов (TOSS) каждые 15 мин. Для статистической оценки результаты, полученные после первичного и вторичного воздействия, сравнивали с данными, полученными после предварительного воздействия аллергенов кошки, с целью уменьшения вклада возможного эффекта плацебо.

Камеры, оснащенные подстилками, используемыми кошками, находящимися на тестовой диете, содержали меньшее количество Fel d 1. Общий балл назальных симптомов (ринорея, чихание, зуд и заложенность носа), а также балл заложенности носа были значительно ниже у участников, подвергшихся воздействию аллергена кошек, находившихся на тестовой диете по сравнению с предварительным воздействием ($p = 0,0350$

и $p = 0,0055$ соответственно). Авторы также отметили уменьшение степени выраженности таких симптомов, как зуд в носу, чихание и ринорея, однако снижение этих показателей не было статистически значимым. В то же время снижение общего балла глазных симптомов (гиперемия, зуд глаз и слезотечение) не достигло статистической значимости, тогда как баллы, оценивающие зуд глаз, значительно уменьшились ($p = 0,0072$) [91].

Безусловно, полученные результаты обнадеживают и предполагают снижение интенсивности проявлений аллергических болезней у владельцев кошек, чувствительных к Fel d 1, однако требуются дальнейшие клинические исследования с включением большего числа пациентов, в т. ч. детей и подростков.

Куриные яйца и яичные продукты, содержащие специфические IgY, безопасно использовали в медицине и ветеринарии на протяжении многих веков [92–94]. Применение концентрированного IgY из куриных яиц возникло совсем недавно, но также было показано, что оно безопасно для других видов животных [95, 96]. В работе R. Matulka и соавт. оценивали безопасность корма для кошек, содержащего ингредиент яичного продукта с анти-Fel d 1-IgY, для исключения его мутагенных или генотоксических эффектов. В рандомизированное контролируемое слепое исследование были включены 42 здоровые взрослые домашние кошки (21 кот и 21 кошка). На момент начала исследования возраст кошек составлял от 1 до 3 лет, масса тела — от 2,4 до 6,1 кг. Коты были стерилизованы, а кошки были интактными, нерожавшими и небеременными. Проводились клинические осмотры, клинический и биохимический анализы крови, исследование свертывающей системы крови, анализы мочи, оценка потребления корма и массы тела, а также показатели заболеваемости и смертности. Установлено, что при добавлении в сухой корм для кошек исследуемого ингредиента в течение 26 нед каких-либо различий между тестируемой и контрольной группой не отмечалось, побочных эффектов не наблюдали. Отсутствие мутагенного потенциала и хромосомных aberrаций подтверждает отсутствие генотоксичности исследованного ингредиента. На основании полученных результатов было сделано заключение, что анти-Fel d 1-IgY безопасен для кошек при применении даже в количествах, во много раз превышающих используемые в исследованиях по оценке эффективности [97].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в аллергологии и клинической иммунологии за последние годы, проблема лечения аллергии на кошек все еще остается нерешенной. Наиболее частым подходом к лечению в случае подтверждения наличия аллергии на кошек остается рекомендация по удалению животного из дома, что является стрессовым фактором для всех членов семьи и оказывает неблагоприятное воздействие на организм животного. Другие профилактические и лечебные мероприятия, как правило, носят временный характер и требуют дальнейших исследований для доказательства своей эффективности и безопасности. Инновационный подход к ведению пациентов с аллергией на кошек, заключающийся в применении кошачьего корма, содержащего анти-Fel d 1-IgY, нейтрализующий основной аллерген Fel d 1, является уникальным, поскольку, не влияя на естественную выработку кошкой Fel d 1 и не оказывая неблагоприятного воздействия на ее здоровье, позволяет снизить количество Fel d 1 в окружающей среде и уменьшить выраженность

симптомов у пациентов без прямого воздействия на их организм. Требуется дальнейшие исследования, подтверждающие эффективность данного подхода в реальной клинической практике.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья опубликована при поддержке компании Нестле.

FINANCING SOURCE

The article has been funded by Nestle.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Л. С. Намазова-Баранова — получение исследовательских грантов и гонораров за научное консультирование и чтение лекций от фармацевтической компании ООО «МСД Фармасьютикалс», ООО «ФОРТ», ООО «Шайер Биотех Рус», ООО «Пфайзер Инновации», ООО «Санофи-авентис групп», ООО «ЭббВи», ООО «Пьер Фабр».

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

CONFLICT OF INTERESTS

Leyla S. Namazova-Baranova — receiving research grants and fees for scientific counseling and lecturing from pharmaceutical companies «MSD Pharmaceuticals», «FORT»,

Shire Biothec Rus LLC, Pfizer Innovations LLC, Sanofi Aventis Group LLC, AbbVie, Pierre Fabre.

Other authors confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

ORCID

Л.С. Намазова-Баранова

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

К.Е. Эфендиева

<https://orcid.org/0000-0003-0317-2425>

Ю.Г. Левина

<http://orcid.org/0000-0002-2460-7718>

Е.А. Вишнёва

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

А.А. Алексеева

<http://orcid.org/0000-0001-5665-7835>

В.Г. Калугина

<http://orcid.org/0000-0002-3781-8661>

П.С. Аримова

<http://orcid.org/0000-0003-0867-7342>

К.С. Волков

<http://orcid.org/0000-0002-5844-5075>

А.Р. Панкова

<https://orcid.org/0000-0002-7628-122X>

А.Д. Ламасова

<https://orcid.org/0000-0002-8976-9507>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCE

1. Turner DC. A review of over three decades of research on cat-human and human-cat interactions and relationships. *Behav Processes*. 2017;141(Pt 3):297–304. doi:10.1016/j.beproc.2017.01.008.
2. Freiwald A, Litster A, Weng HY. Survey to investigate pet ownership and attitudes to pet care in metropolitan Chicago dog and/or cat owners. *Prev Vet Med*. 2014;115(3–4):198–204. doi: 10.1016/j.prevetmed.2014.03.025.
3. Burns K. *Pet ownership stable, veterinary care variable*. Available online: <https://www.avma.org/News/JAVMANews/Pages/190115a.aspx>. Accessed on June 3, 2019.
4. Arahori M, Kuroshima H, Hori Y, et al. Owners' view of their pets' emotions, intellect, and mutual relationship: Cats and dogs compared. *Behav Processes*. 2017;141(Pt 3):316–321. doi: 10.1016/j.beproc.2017.02.007.
5. Pongracz P, Szapu JS. The socio-cognitive relationship between cats and humans — Companion cats (*Felis catus*) as their owners see them. *Appl Anim Behav Sci*. 2018;207:57–66. doi:10.1016/j.applanim.2018.07.004.
6. Finka LR, Ward J, Farnworth MJ, Mills DS. Owner personality and the wellbeing of their cats share parallels with the parent-child relationship. *PLoS One*. 2019;14(2):e0211862. doi: 10.1371/journal.pone.0211862.
7. Bousquet PJ, Chinn S, Janson C, et al. Geographical variation in the prevalence of positive skin tests to environmental aeroallergens in the European Community Respiratory Health Survey I. *Allergy*. 2007;62(3):301–309. doi: 10.1111/j.1398-9995.2006.01293.x.
8. Zahradnik E, Raulf M. Respiratory Allergens from Furred Mammals: Environmental and Occupational Exposure. *Vet Sci*. 2017;4(3):38. doi: 10.3390/vetsci4030038.
9. Levine GN, Allen K, Braun LT, et al. Pet Ownership and Cardiovascular Risk A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2013;127(23):2353–2363. doi: 10.1161/CIR.Ob013e31829201e1.
10. Kertes DA, Liu J, Hall NJ, et al. Effect of Pet Dogs on Children's Perceived Stress and Cortisol Stress Response. *Soc Dev*. 2017; 26(2):382–401. doi: 10.1111/sode.12203.
11. Bao JK, Schreer G. Pets and Happiness: Examining the Association between Pet Ownership and Wellbeing. *Anthrozoos*. 2016;29(2):283–296. doi: 10.1080/08927936.2016.1152721.
12. Alberthsen C, Rand J, Morton J, et al. Numbers and Characteristics of Cats Admitted to Royal Society for the Prevention of Cruelty to Animals (RSPCA) Shelters in Australia and Reasons for Surrender. *Animals (Basel)*. 2016;6(3):23. doi:10.3390/ani6030023.
13. Coe JB, Young I, Lambert K, et al. A scoping review of published research on the relinquishment of companion animals. *J Appl Anim Welf Sci*. 2014;17(3):253–273. doi: 10.1080/10888705.2014.899910.
14. Casey RA, Vandenbussche S, Bradshaw JWS, Roberts MA. Reasons for Relinquishment and Return of Domestic Cats (*Felis silvestris catus*) to Rescue Shelters in the UK. *Anthrozoos*. 2009;22(4): 347–358. doi: 10.2752/089279309X12538695316185.
15. Konradsen JR, Fujisawa T, van Hage M, et al. Allergy to furry animals: New insights, diagnostic approaches, and challenges. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(3):616–625. doi: 10.1016/j.jaci.2014.08.026.
16. Hesselmar B, Aberg N, Aberg B, et al. Does early exposure to cat or dog protect against later allergy development? *Clin Exp Allergy*. 1999;29(5):611–617. doi: 10.1046/j.1365-2222.1999.00534.x.
17. Ownby DR, Johnson CC, Peterson EL. Exposure to dogs and cats in the first year of life and risk of allergic sensitization at 6 to 7 years of age. *JAMA*. 2002;288(8):963–972. doi: 10.1001/jama.288.8.963.
18. Takkouche B, Gonzalez-Barcala FJ, Etminan M, Fitzgerald M. Exposure to furry pets and the risk of asthma and allergic rhinitis: a meta-analysis. *Allergy*. 2008;63(7):857–864. doi: 10.1111/j.1398-9995.2008.01732.x.
19. Lodge CJ, Lowe AJ, Gurrin LC, et al. Pets at birth do not increase allergic disease in at-risk children. *Clin Exp Allergy*. 2012; 42(9):1377–1385. doi: 10.1111/j.1365-2222.2012.04032.
20. Lodrup Carlsen KC, Roll S, Carlsen KH, et al. Does pet ownership in infancy lead to asthma or allergy at school age? Pooled analysis of individual participant data from 11 European birth cohorts. *PLoS One*. 2012;7(8):e43214. doi: 10.1371/journal.pone.0043214.
21. Hesselmar B, Hicke-Roberts A, Lundell AC, et al. Pet-keeping in early life reduces the risk of allergy in a dose-dependent fashion. *PLoS One*. 2018;13(12):e0208472. doi: 10.1371/journal.pone.0208472.
22. Fretzayas A, Kotzia D, Moustaki M. Controversial role of pets in the development of atopy in children. *World J Pediatr*. 2013; 9(2):112–119. doi: 10.1007/s12519-013-0412-6.

23. Suzuki S, Nwaru BI, Ekerljung L, et al. Characterization of sensitization to furry animal allergen components in an adult population. *Clin Exp Allergy*. 2019;49:495–505. doi: 10.1111/cea.13355.
24. Chan SK, Leung DYM. Dog and Cat Allergies: Current State of Diagnostic Approaches and Challenges. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2018;10(2):97–105. doi: 10.4168/aaair.2018.10.2.97.
25. Davila I, Dominguez-Ortega J, Navarro-Pulido A, et al. Consensus document on dog and cat allergy. *Allergy*. 2018;73(6):1206–1222. doi: 10.1111/all.13391.
26. Satyaraj E, Li Q, Sun P, Sherrill S. Anti-Fel d 1 immunoglobulin Y antibody-containing egg ingredient lowers allergen levels in cat saliva. *J Feline Med Surg*. 2019;21(10):875–881. doi: 10.1177/1098612X19861218.
27. Portnoy J, Kennedy K, Sublett J, et al. Environmental assessment and exposure control: a practice parameter — furry animals. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2012;108(4):223.e1–15. doi: 10.1016/j.anai.2012.02.015.
28. Где живёт больше всего кошек? // CatPeople. 2020. [Gde zhivet bol'she vsego koshek? CatPeople. 2020. (In Russ.)] Доступно по: <http://catpeople.ru/catification/gde-zhivyot-bolshe-vsego-koshek.html>. Ссылка активна на 01.08.2020.
29. Oluwole O, Arinola GO, Ana GR, et al. Relationship between household air pollution from biomass smoke exposure, and pulmonary dysfunction, oxidant-antioxidant imbalance and systemic inflammation in rural women and children in Nigeria. *Glob J Health Sci*. 2013;5(4):28–38. doi: 10.5539/gjhs.v5n4p28.
30. Kabengele BO, Kayembe J-M, Kayembe PK, et al. Factors associated with uncontrolled asthma in adult asthmatics in Kinshasa, Democratic Republic of Congo. *PLoS ONE*. 2019;14(4):e0215530. doi: 10.1371/journal.pone.0215530.
31. Asaranoj A, Hamsten C, Waden K, et al. Sensitization to cat and dog allergen molecules in childhood and prediction of symptoms of cat and dog allergy in adolescence: A BAMSE/MedALL study. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(3):813–821.e7. doi: 10.1016/j.jaci.2015.09.052.
32. Nissen SP, Kjaer HF, Host A, et al. The natural course of sensitization and allergic diseases from childhood to adulthood. *Pediatr Allergy Immunol*. 2013;24(6):549–555. doi: 10.1111/pai.12108.
33. Ichikawa K, Iwasaki E, Baba M, Chapman MD. High prevalence of sensitization to cat allergen among Japanese children with asthma, living without cats. *Clin Exp Allergy*. 1999;29(6):754–761. doi: 10.1046/j.1365-2222.1999.00472.x.
34. Satyaraj E, Wedner HJ, Bousquet J. Keep the cat, change the care pathway: A transformational approach to managing Fel d 1, the major cat allergen. *Allergy*. 2019;74(Suppl 107):5–17. doi: 10.1111/all.14013.
35. World Health Organization/International Union of Immunological Societies (WHO/IUIS). *Allergen Nomenclature Sub-Committee Allergen Nomenclature: Fel d 1*. Available online: <http://www.allergen.org/viewallergen.php?aid=319>. Accessed on June 3, 2019.
36. Matricardi PM, Kleine-Tebbe J, Hoffmann HJ, et al. EAACI Molecular Allergy User's Guide. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016;27(Suppl 23):1–250. doi: 10.1111/pai.12563.
37. Ohman JL, Jr, Lowell FC, Bloch KJ. Allergens of mammalian origin: characterization of allergen extracted from cat pelts. *J Allergy Clin Immunol*. 1973;52(4):231–241. doi: 10.1016/0091-6749(73)90061-4.
38. Bastien BC, Gardner C, Satyaraj E. Influence of time and phenotype on salivary Fel d 1 in domestic shorthair cats. *J Feline Med Surg*. 2019;21(10):867–874. doi: 10.1177/1098612X19850973.
39. Bonnet B, Messaoudi K, Jacomet F, et al. An update on molecular cat allergens: Fel d 1 and what else? Chapter 1: Fel d 1, the major cat allergen. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2018;14:14. doi: 10.1186/s13223-018-0239-8.
40. Kelly SM, Karsh J, Marcelo J, et al. Fel d 1 and Fel d 4 levels in cat fur, saliva, and urine. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;142(6):1990–1992.e3. doi: 10.1016/j.jaci.2018.07.033.
41. Jalil-Colome J, de Andrade AD, Birnbaum J, et al. Sex difference in Fel d 1 allergen production. *J Allergy Clin Immunol*. 1996;98(1):165–168. doi: 10.1016/s0091-6749(96)70238-5.
42. Durairaj R, Pageat P, Bienboire-Frosini C. Another cat and mouse game: Deciphering the evolution of the SCGB superfamily and exploring the molecular similarity of major cat allergen Fel d 1 and mouse ABP using computational approaches. *PLoS One*. 2018;13(5):e0197618. doi: 10.1371/journal.pone.0197618.
43. Nicholas C, Wegjenka G, Havstad S, et al. Influence of cat characteristics on Fel d 1 levels in the home. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008;101(1):47–50. doi: 10.1016/S1081-1206(10)60834-4.
44. Wentz PE, Swanson MC, Reed CE. Variability of cat-allergen shedding. *J Allergy Clin Immunol*. 1990;85(1 Pt 1):94–98. doi: 10.1016/0091-6749(90)90228-v.
45. Bienboire-Frosini C, Cozzi A, Lafont-Lecuelle C, et al. Immunological differences in the global release of the major cat allergen Fel d 1 are influenced by sex and behaviour. *Vet J*. 2012;193(1):162–167. doi: 10.1016/j.tvjl.2011.09.031.
46. Charpin C, Zielonka TM, Charpin D, et al. Effects of castration and testosterone on Fel d 1 production by sebaceous glands of male cats: II – morphometric assessment. *Clin Exp Allergy*. 1994;24(12):1174–1178. doi: 10.1111/j.1365-2222.1994.tb03325.x.
47. Morris DO. Human allergy to environmental pet danders: a public health perspective. *Vet Dermatol*. 2010;21(5):441–449. doi: 10.1111/j.1365-3164.2010.00882.x.
48. Salo PM, Arbes SJ, Jr, Jaramillo R, et al. Prevalence of allergic sensitization in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2005–2006. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(2):350–359. doi: 10.1016/j.jaci.2013.12.1071.
49. Gulbahar O, Sin A, Mete N, et al. Sensitization to cat allergens in non-cat owner patients with respiratory allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2003;90(6):635–639. doi: 10.1016/S1081-1206(10)61868-6.
50. Liccardi G, Calzetta L, Baldi G, et al. Allergic sensitization to common pets (cats/dogs) according to different possible modalities of exposure: an Italian Multicenter Study. *Clin Mol Allergy*. 2018;16:3. doi: 10.1186/s12948-018-0081-z.
51. Grant T, Rule AM, Koehler K, et al. Sampling Devices for Indoor Allergen Exposure: Pros and Cons. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2019;19(1):9. doi: 10.1007/s11882-019-0833-y.
52. Bjerg A, Winberg A, Berthold M, et al. A population-based study of animal component sensitization, asthma, and rhinitis in schoolchildren. *Pediatr Allergy Immunol*. 2015;26(6):557–563. doi: 10.1111/pai.12422.
53. Konradsen JR, Nordlund B, Onell A, et al. Severe childhood asthma and allergy to furry animals: refined assessment using molecular-based allergy diagnostics. *Pediatr Allergy Immunol*. 2014;25(2):187–192. doi: 10.1111/pai.12198.
54. Uriarte SA, Sastre J. Clinical relevance of molecular diagnosis in pet allergy. *Allergy*. 2016;71(7):1066–1068. doi: 10.1111/all.12917.
55. Butt A, Rashid D, Lockey RF. Do hypoallergenic cats and dogs exist? *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2012;108(2):74–76. doi: 10.1016/j.anai.2011.12.005.
56. Kilburn S, Lasserson TJ, McKean M. Pet allergen control measures for allergic asthma in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(1):CD002989. doi: 10.1002/14651858.CD002989.
57. Cosme-Blanco W, Arce-Ayala Y, Malinow I, et al. Primary and secondary environmental control measure for allergic diseases. In: Mahmoudi M, Ledford CT, eds. *Allergy and Asthma*. Warren, MI: Springer International Publishing; 2018. pp. 1–36.
58. Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(3):466–476. doi: 10.1016/j.jaci.2010.06.047.
59. Wood RA, Chapman MD, Adkinson NF, Jr, Eggleston PA. The effect of cat removal on allergen content in household-dust samples. *J Allergy Clin Immunol*. 1989;83(4):730–734. doi: 10.1016/0091-6749(89)90006-7.
60. Kelly LA, Erwin EA, Platts-Mills TA. The indoor air and asthma: the role of cat allergens. *Curr Opin Pulm Med*. 2012;18(1):29–34. doi: 10.1097/MCP.0b013e32834db10d.
61. Crocker DD, Kinyota S, Dumitru GG, et al. Effectiveness of home-based, multi-trigger, multicomponent interventions with an environmental focus for reducing asthma morbidity: a community guide systematic review. *Am J Prev Med*. 2011;41(2 Suppl 1):S5–S32. doi: 10.1016/j.amepre.2011.05.012.
62. Bjornsdottir US, Jakobinudottir S, Runarsdottir V, Juliusson S. The effect of reducing levels of cat allergen (Fel d 1) on clinical symptoms in patients with cat allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2003;91(2):189–194. doi: 10.1016/s1081-1206(10)62176-x.

63. Аллергология и иммунология / под ред. Л.С. Намазовой-Барановой, А.А. Баранова, Р.М. Хайтова; Союз педиатров России (и др.) — М.: ПедиатрЪ; 2020. — 512 с. — (Практические рекомендации для педиатров). [*Allergologiya i immunologiya*. Namazova-Baranova LS, Baranov AA, Khaitov RM; Soyuz pediatrov Rossii (et al.), eds. Moscow: Peditr; 2020. 512 p. (Prakticheskie rekomendatsii dlya pediatrov). (In Russ).]
64. Custovic A, Simpson A. The role of inhalant allergens in allergic airways disease. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2012; 22(6):393–401.
65. Nageotte C, Park M, Havstad S, et al. Duration of airborne Fel d 1 reduction after cat washing. *J Allergy Clin Immunol*. 2006; 118(2):521–522. doi: 10.1016/j.jaci.2006.04.049.
66. Moral Gregorio A, Carretero Anibarro P, Mateo Borrega M, Zapata Yebenes J. Capitulo 20: Principales alergenos de interior. En: Davila Gonzalez IJ, Jauregui Presa I, Olaguibel Rivera JM, Zubeldia Ortuño JM, eds. *Tratado de Alergología*. 2a edn, Tomo 1.
67. Wood RA, Johnson EF, Van Natta ML, et al. A placebo-controlled trial of a HEPA air cleaner in the treatment of cat allergy. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158(1):115–120. doi: 10.1164/ajrccm.158.1.9712110.
68. Gore RB, Bishop S, Durrell B, et al. Air filtration units in homes with cats: can they reduce personal exposure to cat allergen? *Clin Exp Allergy*. 2003;33(6):765–769. doi: 10.1046/j.1365-2222.2003.01678.x.
69. Warner JO. Use of temperature-controlled laminar airflow in the management of atopic asthma: clinical evidence and experience. *Ther Adv Respir Dis*. 2017;11(4):181–188. doi: 10.1177/1753465817690505.
70. Avner DB, Perzanowski MS, Platts-Mills TA, Woodfolk JA. Evaluation of different techniques for washing cats: quantitation of allergen removed from the cat and the effect on airborne Fel d 1. *J Allergy Clin Immunol*. 1997;100(3):307–312. doi: 10.1016/s0091-6749(97)70242-2.
71. Vredegoor DW, Willemse T, Chapman MD, et al. Can f 1 levels in hair and homes of different dog breeds: lack of evidence to describe any dog breed as hypoallergenic. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(4):904–909.e7. doi: 10.1016/j.jaci.2012.05.013.
72. Sheridan K. *Don't hold your breath for allergy-free cats*. MIT Biotechnology Review. 2018. Available online: <https://www.technologyreview.com/s/611671/dont-hold-your-breath-for-allergy-free-cats>. Accessed on July 12, 2019.
73. Alvaro-Lozano M, Akdis CA, Akdis M, et al. EAACI Allergen Immunotherapy User's Guide. *Pediatr Allergy Immunol*. 2020; 31(Suppl 25):1–101. doi: 10.1111/pai.13189.
74. Sundin B, Lilja G, Graff-Lonnevig V, et al. Immunotherapy with partially purified and standardized animal dander extracts. I. Clinical results from a double-blind study on patients with animal dander asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1986;77(3):478–487. doi: 10.1016/0091-6749(86)90183-1.
75. Varney VA, Edwards J, Tabbah K, et al. Clinical efficacy of specific immunotherapy to cat dander: a double-blind placebo-controlled trial. *Clin Exp Allergy*. 1997;27(8):860–867.
76. Alvarez-Cuesta E, Cuesta-Herranz J, Puyana-Ruiz J, et al. Monoclonal antibody standardised cat extract immunotherapy: risk-benefit effects from a double-blind placebo study. *J Allergy Clin Immunol*. 1994;93(3):556–566. doi: 10.1016/S0091-6749(94)70067-2.
77. Dhami S, Agarwal A. Does evidence support the use of cat allergen immunotherapy? *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2018; 18(4):350–355. doi: 10.1097/ACI.0000000000000457.
78. Hedlin G, Graff-Lonnevig V, Heilborn H, et al. Immunotherapy with cat- and dog-dander extracts. V. Effects of 3 years of treatment. *J Allergy Clin Immunol*. 1991;87(5):955–964. doi: 10.1016/0091-6749(91)90417-m.
79. Ewbank PA, Murray J, Sanders K, et al. A double-blind, placebo-controlled immunotherapy dose response study with standardized cat extract. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111(1):155–161. doi: 10.1067/mai.2003.41.
80. Nanda A, O'connor M, Anand M, et al. Dose dependence and time course of the immunologic response to administration of standardized cat allergen extract. *J Allergy Clin Immunol*. 2004; 114(6):1339–1344. doi: 10.1016/j.jaci.2004.08.049.
81. Bertelsen A, Andersen J.B., Christensen J., et al. Immunotherapy with dog and cat extracts in children. *Allergy*. 1989;44(5): 330–335. doi: 10.1111/j.1398-9995.1989.tb00454.x.
82. Nelson HS, Oppenheimer J, Vatsia GA, Buchmeier A. A double-blind, placebo-controlled evaluation of sublingual immunotherapy with standardized cat extract. *J Allergy Clin Immunol*. 1993;92(2): 229–236. doi: 10.1016/0091-6749(93)90166-d.
83. Alvarez-Cuesta E, Berges-Gimeno P, Gonzalez-Mancebo E, et al. Sublingual immunotherapy with a standardized cat dander extract: evaluation of efficacy in a double blind placebo controlled study. *Allergy*. 2007;62(7):810–817. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01365.x.
84. Orengo JM, Radin AR, Kamat V, et al. Treating cat allergy with monoclonal IgG antibodies that bind allergen and prevent IgE engagement. *Nat Commun*. 2018;9(1):1421. doi: 10.1038/s41467-018-03636-8.
85. Thoms F, Jennings GT, Maudrich M, et al. Immunization of cats to induce neutralizing antibodies against Fel d 1, the major feline allergen in human subjects. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;144(1): 193–203. doi: 10.1016/j.jaci.2019.01.050.
86. Pezzali JG, Smith SC, Aldrich CG. An overview of the effect of diet on the allergenicity of cats to susceptible humans. *SOJ Vet Sci*. 2018;4(1):1–9. doi: 10.15226/2381-2907/4/2/00151.
87. Satyaraj E, Sun P, Sherrill S. *Fel d 1 blocking antibodies against the major cat allergen Fel d 1*. Poster presented at: European Academy of Allergy and Clinical Immunology; June 1–5, 2019; Lisbon, Portugal.
88. Hamal KR, Burgess SC, Pevzner IY, Erf GF. Maternal antibody transfer from dams to their egg yolks, egg whites, and chicks in meat lines of chickens. *Poult Sci*. 2006;85(8):1364–1372. doi: 10.1093/ps/85.8.1364.
89. Bedrani L, Helloin E, Guyot N, et al. Passive maternal exposure to environmental microbes selectively modulates the innate defences of chicken egg white by increasing some of its antibacterial activities. *BMC Microbiol*. 2013;13:128. doi: 10.1186/1471-2180-13-128.
90. Satyaraj E, Gardner C, Filipi I, et al. Reduction of active Fel d 1 from cats using an antiFel d 1 egg IgY antibody. *Immun Inflamm Dis*. 2019;7(2):68–73. doi: 10.1002/iid3.244.
91. Wedner HJ, Satyaraj E, Gardner C, et al. *Pilot study to determine the effect of feeding cat food made with egg product containing anti-Fel d 1 antibodies to cats on human allergy symptoms*. Poster presented at: European Academy of Allergy and Clinical Immunology; June 1–5, 2019; Lisbon, Portugal.
92. Van Nguyen S, Umeda K, Yokoyama H, et al. Passive protection of dogs against clinical disease due to Canine parvovirus-2 by specific antibody from chicken egg yolk. *Can J Vet Res*. 2006;70(1):62–64.
93. Rahman S, Van Nguyen S, Icatlo FC, Jr, et al. Oral passive IgY-based immunotherapeutics: a novel solution for prevention and treatment of alimentary tract diseases. *Hum Vaccin Immunother*. 2013;9(5):1039–1048. doi: 10.4161/hv.23383.
94. Schade R, Calzado EG, Sarmiento R, et al. Chicken egg yolk antibodies (IgY-technology): a review of progress in production and use in research and human and veterinary medicine. *Altern Lab Anim*. 2005;33(2):129–154. doi: 10.1177/026119290503300208.
95. Ikemori Y, Kuroki M, Peralta RC, et al. Protection of neonatal calves against fatal enteric colibacillosis by administration of egg yolk powder from hens immunized with K99-piliated enterotoxigenic *Escherichia coli*. *Am J Vet Res*. 1992;53(11):2005–2008.
96. Sudjarwo SA, Indriyani W, Nasronudin N, et al. Acute oral toxicity of immunoglobulin Y (IgY) anti HIV in mice. *J Appl Pharm Sci*. 2015;5(3):123–126. doi: 10.7324/JAPS.2015.50218.
97. Matulka RA, Thompson L, Corley D. Multi-Level Safety Studies of Anti Fel d 1 IgY Ingredient in Cat Food. *Front Vet Sci*. 2020;6:477. doi: 10.3389/fvets.2019.00477.

Кузнецова Алевтина Васильевна



14 июля 2020 года исполнилось 80 лет Алевтине Васильевне Кузнецовой — доктору медицинских наук, профессору, заведующей кафедрой неонатологии и педиатрии Казанской государственной медицинской академии, заслуженному врачу Республики Татарстан.

А. В. Кузнецова родилась в Нижнем Тагиле Свердловской области в семье служащих. В Туле закончила среднюю школу и в 1958 году поступила на

педиатрический факультет Казанского государственного медицинского института. Получив диплом детского врача, два года работала районным педиатром в Кировской области. В 1966–1969 годах прошла клиническую аспирантуру на кафедре госпитальной педиатрии КГМИ.

Ее послужной список вызывает уважение: с 1969 по 1989 год Алевтина Васильевна — ассистент кафедры госпитальной педиатрии КГМИ, главный внештатный пульмонолог МЗ РТ, один из организаторов становления неонатальной медицинской службы в Республиканской детской клинической больнице Республики Татарстан и, в частности, автор цикла лекций по неонатологии для субординаторов кафедры госпитальной педиатрии КГМИ.

В 1989 году, после защиты докторской диссертации на тему «Критерии ранней диагностики и лечения пневмонии у новорожденных с аллергическим диатезом», А. В. Кузнецову избрали по конкурсу в Казанский ГИДУВ заведующей кафедрой педиатрии № 2, вскоре преобразованной в одну из первых в Российской Федерации кафедр неонатологии и педиатрии, которую она возглавляла в течение 20 лет.

Профессор А. В. Кузнецова стояла у истоков организации перинатальной службы в Республике Татар-

стан — от «закладки первого камня в фундамент» Республиканского перинатального центра в 1994 году до создания нового учебного направления — преподавания пери- и неонатологии в Казанском ГИДУВе. На протяжении 15 лет являлась главным внештатным неонатологом Минздрава РТ. Ею сформирована команда неонатологов, прошедших вместе с ней подготовку по перинатальной медицине и неонатологии в ведущих клиниках России и за рубежом (США, Австрия, Германия, Нидерланды).

С 1992 года совместно с профессорами Университета штата Мэриленд (Балтимор, США) и учеными ведущих акушерских кафедр Казанского ГИДУВа Алевтина Васильевна внедряла протоколы реанимации и интенсивной терапии ВОЗ в перинатальную службу Казани и республики. Коллективно с американскими профессорами — акушером D. Nagey и неонатологами A. Gewolb и I. Bilik — сотрудниками кафедры было проведено 2 цикла по перинатальной медицине (один из них — выездной в Нижнекамске) и 2 семинара по интенсивной терапии в неонатологии в Казани.

Под ее руководством проводились многочисленные циклы с применением модульного, мультимедийного и интерактивного обучения для неонатологов и акушеров по проблеме выхаживания новорожденных, в том числе недоношенных детей с экстремально низкой массой тела, что способствовало снижению младенческой смертности.

А. В. Кузнецова — автор более 250 научных работ, под ее руководством защищено 7 кандидатских диссертаций. Она продолжает профессиональную деятельность, будучи членом диссертационного совета КГМУ, экзаменатором квалификационной комиссии по педиатрии Минздрава Республики Татарстан.

Союз педиатров России сердечно поздравляет Алевтину Васильевну с 80-летием и желает юбиляру здоровья, благополучия и продолжения крайне нужной обществу работы по сохранению и укреплению здоровья детей.

Союз педиатров России



Сохраним здоровье детей – сохраним Россию!

Региональные мероприятия под эгидой Союза педиатров России в 2020 г.

Название конференции	Дата проведения	Организаторы	Место проведения	Контакты организаторов
XIII Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Воронцовские чтения. Санкт-Петербург-2020». Посвящается 85-летию со дня рождения проф. И.М. Воронцова	28–29 февраля	Санкт-Петербургское региональное отделение	Санкт-Петербург	Шабалов Николай Павлович: aleks-shabalov2007@yandex.ru
Научно-практическая конференция «Актуальные вопросы педиатрии»	26–27 марта	Региональное отделение в Республике Коми	Сыктывкар	Кораблева Наталья Николаевна: kemcard@yandex.ru
Школа педиатра: орфанные заболевания	27 марта	Иркутское областное региональное отделение	Иркутск	Рычкова Любовь Владимировна: rychkova.nc@gmail.com
Республиканская образовательная и научно-практическая конференция «Приоритетные направления в сохранении и укреплении здоровья детей Республики Башкортостан»	9 апреля	Башкирское республиканское отделение	Уфа	Яковлева Людмила Викторовна: fock20051@mail.ru
Республиканская научно-практическая конференция «Избранные вопросы детской гастроэнтерологии»	16 апреля	Удмуртское республиканское региональное отделение	Ижевск	Вихарева Елена Геннадьевна: avihareva@yandex.ru
XIV Всероссийский форум «Здоровье детей. Современная стратегия профилактики и терапии ведущих заболеваний»	24–25 апреля	Санкт-Петербургское региональное отделение	Санкт-Петербург	Шабалов Николай Павлович: aleks-shabalov2007@yandex.ru
Школа педиатра: орфанные заболевания	27 апреля	Региональное отделение в Республике Северная Осетия-Алания	Владикавказ	Бораева Татьяна Темирболатовна: 23510krok@mail.ru
Региональная образовательная и научно-практическая конференция «Актуальные вопросы педиатрии»	17 мая	Башкирское республиканское отделение	Стерлитамак	Яковлева Людмила Викторовна: fock20051@mail.ru
VI Междисциплинарный медицинский форум «Актуальные вопросы врачебной практики. Марьямоль» (симпозиум «Современные аспекты педиатрии и неонатологии»)	6 июня	Региональное отделение в Республике Коми	Сыктывкар	Кораблева Наталья Николаевна: kemcard@yandex.ru

Конференция «Актуальные вопросы педиатрии и неонатологии»	18–19 июня	Мордовское региональное отделение	Саранск	Балыкова Лариса Александровна: larisabalykova@yandex.ru
V Всероссийский форум с международным участием «Современная педиатрия. Санкт-Петербург-Белые ночи-2020»	19–20 июня	Санкт-Петербургское региональное отделение	Санкт-Петербург	Шабалов Николай Павлович: aleks-shabalov2007@yandex.ru
Школа педиатра: орфанные заболевания	I полугодие	Костромское региональное отделение Общественной организации «Союз педиатров России»	Кострома	Мавренкова Анна Николаевна: DetOtdel@mail.dzo-kostroma.ru
Школа педиатра: орфанные заболевания	I полугодие	Калининградское региональное отделение Общественной организации «Союз педиатров России»	Калининград	Шуляк Галина Алексеевна: sekretar_terem@mail.ru
Школа педиатра: орфанные заболевания	II полугодие	Курское региональное отделение	Курск	Горяинова Ирина Леонидовна: komezdrav@kursk.ru
Всероссийская научно-практическая конференция «Фармакотерапия и диетология в педиатрии»	Сентябрь	Общероссийская общественная организация «Союз педиатров России»	Санкт-Петербург	Новик Геннадий Айзикович: ga_novik@mail.ru
XII Всероссийский форум «Педиатрия Санкт-Петербурга: опыт, инновации, достижения»	25–26 сентября	Санкт-Петербургское региональное отделение	Санкт-Петербург	Шабалов Николай Павлович: aleks-shabalov2007@yandex.ru
I Всероссийский форум с международным участием «Антибиотикорезистентность — актуальная проблема педиатрии XXI века»	9–10 октября	Башкирское республиканское отделение	Уфа	Яковлева Людмила Викторовна: fock20051@mail.ru
Школа педиатра: орфанные заболевания	16–17 октября	Региональное отделение в Республике Татарстан	Казань	Мальцев Станислав Викторович: maltc@mail.ru
IV Научно-практическая конференция «Заболевания органов дыхания. Актуальные вопросы. Современные решения»	30 октября	Региональное отделение в Республике Коми	Сыктывкар	Кораблева Наталья Николаевна: kemcard@yandex.ru
XV Российский форум «Здоровое питание и нутриционная поддержка: медицина, образование, инновационные технологии»	6–7 ноября	Санкт-Петербургское региональное отделение	Санкт-Петербург	Шабалов Николай Павлович: aleks-shabalov2007@yandex.ru
Школа педиатра: орфанные заболевания	7 ноября	Башкирское республиканское отделение	Уфа	Яковлева Людмила Викторовна: fock20051@mail.ru
Республиканская образовательная научно-практическая конференция «Здоровье ребенка и современные подходы к его сохранению»	25 ноября	Башкирское республиканское отделение	Уфа	Яковлева Людмила Викторовна: fock20051@mail.ru
XII Всероссийская научно-практическая конференция «Аллергические и иммунопатологические заболевания — проблема XXI века»	11–12 декабря	Санкт-Петербургское региональное отделение	Санкт-Петербург	Шабалов Николай Павлович: aleks-shabalov2007@yandex.ru

Союз
педиатров
России



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

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



**Редакционная
подписка — это:**

- **подписка с любого номера**

Теперь подписаться можно
с любого номера на год
или на полгода

- **удобство оплаты**

По квитанции в любом отделении
Сбербанка РФ.

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

**Информация
для юридических лиц**

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

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





Уважаемые читатели! Предлагаем вашему вниманию новинки издательства «ПедиатрЪ»



МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ СЛУХА У ДЕТЕЙ

Авторы: А.В. Пашков, И.В. Наумова, И.В. Зеленкова

В брошюре представлен обзор наиболее востребованных методов исследования слуха у детей. Последовательность описания методик соотносится с возрастом ребенка начиная с периода новорожденности. Первый раздел посвящен вопросу аудиологического неонатального скрининга. Также приведены другие актуальные аудиологические методы, позволяющие получать информацию о состоянии органа слуха и слухового анализатора и применять полученные данные для лечения и слухоречевой реабилитации детей с тугоухостью. В заключительных разделах описаны субъективные аудио-логические тесты. Методика тональной пороговой аудиометрии является базовым тестом для оценки слуховой функции. Описанные речевые тесты позволяют оценивать коммуникативные навыки и показывать эффективность проведенного слухопротезирования или кохлеарной имплантации с последующей слухоречевой реабилитацией пациента. Брошюра предназначена для врачей сурдологов-оториноларингологов, отоларингологов, неонатологов и педиатров, а также для студентов медицинских вузов и ординаторов.

Серия «Болезни детского возраста от А до Я». Основана в 2012 году.



БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА

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

В руководстве изложены принципы диагностики и лечения бронхиальной астмы у детей, представлена стратегия ведения пациентов с острой астмой, коррекция базисной терапии в зависимости от уровня контроля болезни. Руководство основано на современных международных и клинических рекомендациях Союза педиатров России, полностью отражает текущие подходы к диагностике и терапии бронхиальной астмы у детей согласно принципам доказательной медицины.

Книга предназначена для врачей аллергологов, педиатров, пульмонологов и ординаторов, обучающихся по специальности «педиатрия» и «аллергология и иммунология».

Серия «Клинические рекомендации для педиатров»



ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКА ГЕМОФИЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ ТИПА b

Авторский коллектив: А.А. Баранов, Л.С. Намазова-Баранова, Н.И. Брико и др.

Экспертами Союза педиатров России разработаны клинические рекомендации по иммунопрофилактике гемофильной инфекции типа *b*. Представлены характеристика возбудителя, эпидемиология вызванной им инфекции, а также подробно рассмотрены клинические формы — как неинвазивные, так и инвазивные. Убедительно показаны обоснованность, необходимость и экономическая эффективность единственного надежного метода специфической профилактики — вакцинации. Дана характеристика вакцин гемофильной инфекции типа *b*, приведены схемы вакцинации, сформулированы показания и противопоказания к ее проведению. Представлены особенности иммунизации детей с отклонениями в состоянии здоровья. Данное издание предназначено для педиатров, иммунологов, вакцинологов, инфекционистов, студентов медицинских вузов, ординаторов.

 **PURINA®**
PRO PLAN®

СНИЖАЕТ КОЛИЧЕСТВО АЛЛЕРГЕНОВ В КОШАЧЬЕЙ ШЕРСТИ*

ВСТРЕЧАЙТЕ КОРМ
Purina® Pro Plan®
LIVECLEAR®



• СНИЖЕНИЕ УРОВНЯ АЛЛЕРГЕНОВ •
47%
• В СРЕДНЕМ НА

Начиная с 3-й недели при
ежедневном кормлении



Революционное открытие.
Результат десятилетия
научных исследований



Ключевой ингредиент:
особый белок
куриного яйца



Заметный результат
уже через три недели
непрерывного кормления

Превосходное питание, способное изменить жизнь

* Корм Purina® Pro Plan® LIVECLEAR® / Сатярадж Е. и др. Журнал «Снижение иммунитета и болезни». 2019; 7(2): 68–73.

® Владелец товарных знаков: Société des Produits Nestlé S.A. (Швейцария)

Узнайте на proplan.ru.



Ваш питомец – наше вдохновение.