



Союз
педиатров
России

ISSN 1727-5776 (Print)
ISSN 2500-3089 (Online)

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

Педиатрическая фармакология

Pediatric Pharmacology

2017 / том 14 / № 3

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



2017

Педиатрическая фармакология



Научно-практический журнал Союза педиатров России

Издается с 2003 г.

Выходит один раз в два месяца

ISSN 1727-5776

ISSN 2500-3089 (Online)

Учредитель

Союз педиатров России

Главный редактор

Намазова-Баранова Л.С., д.м.н., проф., академик РАН

Заместители главного редактора

Сайгитов Р.Т., д.м.н.;

Рахманина Н., д.м.н., проф.;

Чумакова О.В., д.м.н., проф.

Научные редакторы

Макинтош Д., проф.;

Петтоэлло-Мантовани М., проф.;

Эйгенманн Ф., д.м.н., проф.

Ответственный редактор

Маргиева Т.В., к.м.н.

Ответственный секретарь

Островская А.С.

Секретариат редакции

Куличенко Т.В., д.м.н.,

Вишнёва Е.А., к.м.н.,

Алексеева А.А., к.м.н.

Дизайн

Архутик А.Б.

Выпускающий редактор

Пугачёва У.Г.

Отдел рекламы

Бролигузова А.Н., rek@nczd.ru

Сенюхина А.Б., rek1@nczd.ru

Телефон (499) 132-30-43

Адрес редакции

119991, Москва,

Ломоносовский проспект, д. 2/62

Телефон (499) 132-72-04

Факс (499) 132-30-43

e-mail: pedpharm@nczd.ru

www.spr-journal.ru

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

Редакционный совет

Алексеева Е.И. (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАН

Астафьева Н.Г. (Саратов), д.м.н., проф.

Ахмедова Д.И. (Ташкент, Узбекистан), д.м.н., проф.

Баблоян А.С. (Ереван, Армения), д.м.н., проф.

Байбарина Е.Н. (Москва), д.м.н., проф.

Балаболкин И.И. (Москва), д.м.н., проф.,

член-корр. РАН

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

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

Богомилский М.Р. (Москва), д.м.н., проф.,

член-корр. РАН

Боронбаева Э.К. (Бишкек, Киргизия), д.м.н., проф.

Боровик Т.Э. (Москва), д.м.н., проф.

Ботвиньева В.В. (Москва), д.м.н., проф.

Булатова Е.М. (Санкт-Петербург), д.м.н., проф.

Вавилова В.П. (Кемерово), д.м.н., проф.

Ван Ден Анкер Д. (Вашингтон, США), д.м.н., проф.

Гербер-Гроте А. (Цюрих, Швейцария), д.м.н., проф.

Горелко Т.И. (Кишинев, Молдова), к.м.н., доцент

Джумагазиев А.А. (Астрахань), д.м.н., проф.

Дулькин Л.А. (Челябинск), д.м.н., проф.

Захарова И.Н. (Москва), д.м.н., проф.

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

Китарова Г.С. (Бишкек, Кыргызстан), д.м.н., проф.

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

Колбин А.С. (Санкт-Петербург), д.м.н., проф.

Константопулос А. (Афины, Греция), проф.

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

Кудаяров Д.К. (Бишкек, Киргизия), д.м.н., проф.

Кузенкова Л.М. (Москва), д.м.н., проф.

Ладодо К.С. (Москва), д.м.н., проф.

Лапшин В.Ф. (Киев, Украина), д.м.н., проф.

Лобзин Ю.В. (Санкт-Петербург), акад. РАН

Маслова О.И. (Москва), д.м.н., проф.

Местрович Ю. (Сплит, Хорватия), д.м.н., проф.

Набиев З.Н. (Душанбе, Таджикистан), д.м.н., проф.

Намазова А.А. (Баку, Азербайджан), д.м.н., проф.,

член-корр. РАН

Нисевич Л.Л. (Москва), д.м.н., проф.

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

Огородова Л.М. (Томск), д.м.н., проф., член-корр. РАН

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

Петровский Ф.И. (Ханты-Мансийск), д.м.н., проф.

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

Потапов А.С. (Москва), д.м.н., проф.

Решетько О.В. (Саратов), д.м.н., проф.

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

Саввина Н.В. (Якутск), д.м.н., проф.

Симаходский А.С. (Санкт-Петербург), д.м.н., проф.

Симонова О.И. (Москва), д.м.н., проф.

Смирнова Г.И. (Москва), д.м.н., проф.

Сомех Э. (Холон, Израиль), проф.

Стасий Е.Д. (Кишинев, Молдова), д.м.н., проф.

Таточенко В.К. (Москва), д.м.н., проф.

Уварова Е.В. (Москва), д.м.н., проф.

Усонис В. (Вильнюс, Литва), д.м.н., проф.

Учайкин В.Ф. (Москва), д.м.н., проф., акад. РАН

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

Цыгин А.Н. (Москва), д.м.н., проф.

Чюлю-Кокуграш Ф. (Стамбул, Турция)

Эрих Й. (Ганновер, Германия)

Янг Я. (Пекин, Китай), д.м.н., проф.

Яцык Г.В. (Москва), д.м.н., проф.

149

ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ / 2017 / ТОМ 14 / № 3

Издатель

Издательство «ПедиатрЪ»

119991, г. Москва,

Ломоносовский проспект, 2/62

Тел./факс: (499) 132-72-04



Журнал «Педиатрическая фармакология» зарегистрирован в Министерстве Российской Федерации по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций 11.03.2002 г. Перерегистрирован 15.12.2005 г. Регистрационный номер ПИ № ФС77-22767.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Воспроизведение или использование другим способом любой части издания без согласия редакции является незаконным и влечет ответствен-

ность, установленную действующим законодательством РФ.

Отпечатано ООО «Деловая полиграфия»,

121352, Москва, ул. Давыдовская, 12-1-11.

Тел. +7 (499) 110-17-34.

Тираж 3000 экземпляров.

Подписные индексы в каталоге «Роспечать»

Для физических лиц – 18100

Для юридических лиц – 18101

Подписной индекс в каталоге «Почта России» –

П4902

ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ТОМ 14/ № 3/ 2017

СОДЕРЖАНИЕ

ОБРАЩЕНИЕ К ЧИТАТЕЛЯМ

- 155 Л.С. Намазова-Баранова

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

- О.В. Кожевникова, Л.С. Намазова-Баранова, Т.В. Маргиева, Э.А. Абашидзе, А.С. Балабанов
156 **ФАКТОРЫ РИСКА И МАРКЕРЫ НОЧНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ ДЛЯ ПЕРСОНИФИЦИРОВАННОЙ ПРОФИЛАКТИКИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ БОЛЕЗНЕЙ У ДЕТЕЙ**

- Т.Л. Настаушева, О.А. Жданова, Г.А. Батищева, Т.Г. Звягина
165 **БЕЗОПАСНОСТЬ ДЛИТЕЛЬНОЙ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДНОЙ ТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ С НЕФРОТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ**

- И.Б. Бродский, А.В. Васильев, А.В. Копыченкова, И.Л. Гольдман, П.Е. Садчиков, Л.С. Намазова-Баранова, Т.Э. Боровик, О.Л. Лукоянова, Г.В. Яцык, Е.Р. Садчикова
173 **БИФИДОГЕННЫЕ СВОЙСТВА БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКОГО АНАЛОГА ЛАКТОФЕРРИНА ЧЕЛОВЕКА**

- О.А. Сенькевич, К.Е. Попова, О.В. Кожарская, Д.В. Мусатов
179 **МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПЛАЦЕНТЫ НОВОРОЖДЕННЫХ ПРИ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ, ВОЗНИКШИХ ПРИ РОЖДЕНИИ: РЕЗУЛЬТАТЫ РЕТРОСПЕКТИВНОГО КОГОРТНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ**

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

- Л.С. Намазова-Баранова, Д.С. Чемакина, М.В. Федосеенко, Е.А. Вишнёва, Л.Р. Селимзянова, К.М. Гайворонская
186 **ВАКЦИНАЦИЯ ПОДРОСТКОВ В ЕВРОПЕЙСКОМ РЕГИОНЕ. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ**
- С.А. Мухортова, Т.В. Куличенко, Л.С. Намазова-Баранова, С.Г. Пискунова, Е.А. Беседина, Д.В. Прометной
192 **ПОДДЕРЖИВАЮЩИЙ МОНИТОРИНГ БОЛЬНИЦ КАК ТЕХНОЛОГИЯ ПОВЫШЕНИЯ КАЧЕСТВА СТАЦИОНАРНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ**

ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ В ПЕДИАТРИИ

- Г.В. Ревуненков, Т.Н. Петрениц
198 **КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К ОЦЕНКЕ ВЫРАЖЕННОСТИ ГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У ПАЦИЕНТОВ С РАБДОМИОМАМИ**
- Т.Р. Панфёрова, Т.Т. Валиев, О.П. Близнюков, О.А. Капкова
202 **ТЕРАТОМА ПОЧКИ: РЕДКИЙ СЛУЧАЙ ВНЕГОНАДНОЙ ГЕРМИНОГЕННОЙ ОПУХОЛИ**

ПРЕСС-РЕЛИЗ

- 208 **ДЕТСКИЙ ПРАЗДНИК**

ПО МАТЕРИАЛАМ ЕРА/UNEPISA И IPA

- П. Феррара, Д. Корселло, А. Сбордине, К. Кутрона, Й. Эрих, М. Петтозлло-Мантовани
210 **РОЛЬ ПЕДИАТРОВ В ОХРАНЕ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ, ПРОЖИВАЮЩИХ В СЕМЬЯХ НОВОГО ТИПА**



СИНАГИС®
ПАЛИВИЗУМАБ

Позвольте ребенку
расти здоровым,
чтобы осуществить
мечты

СИНАГИС® ОБЕСПЕЧИВАЕТ НАДЕЖНУЮ ЗАЩИТУ ОТ РСВ ИНФЕКЦИИ^{1, 2}:

- недоношенным детям,
рожденным до 35 недели
гестации в возрасте
до 6 месяцев;
- детям с бронхолегочной
дисплазией в возрасте
до 2-х лет;
- детям с гемодинамически
значимыми врожденными
пороками сердца.

¹ Impact-RSV Study Group. Palivizumab, a Humanized Respiratory Syncytial Virus Monoclonal Antibody, Reduces Hospitalization from Respiratory Syncytial Virus Infection in High-risk Infants. *Pediatrics*. 1998; 102: 531-537.

² Feltes T. F., Cabalka A. K., Meissner H. C., et al. Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. *J. Pediatr*. 2003; 143: 532-40

abbvie

ЗА ДОПОЛНИТЕЛЬНОЙ ИНФОРМАЦИЕЙ
ВЫ МОЖЕТЕ ОБРАЩАТЬСЯ В ООО «ЭББВИ»:

125047, Г. МОСКВА, УЛ. ЛЕСНАЯ, Д.7
БЦ «БЕЛЫЕ САДЫ», ЗДАНИЕ «А»

ТЕЛ.: +7(495) 258-42-77,
ФАКС: +7(495) 258-42-87

RUSYN151208

ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНФОРМАЦИЕЙ
О ПРЕПАРАТЕ В ИНСТРУКЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ. ИНФОРМАЦИЯ
ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ
РАБОТНИКОВ (НЕ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ).

Pediatric Pharmacology



The Union of Pediatricians of Russia Scientific Practical Journal

Published since 2003
Issued once in two months
ISSN 1727-5776
ISSN 2500-3089 (Online)

Founder

The Union of Pediatricians of Russia

Editor-in-chief

Namazova-Baranova L.S.,
PhD, professor, academician of RAS

Deputy editors-in-chief

Saygitov R.T., MD, PhD;
Rakhmanina N., MD, professor;
Chumakova O.V., PhD, professor

Research editors

McIntosh E.D.G., prof.;
Pettoello-Mantovani M., PhD, professor;
Eigennmann Ph., prof.

Associate Editor

Margieva T.V., MD

Editorial secretary

Ostrovskaya A.S.

Secretaries-general

Kulichenko T.V., MD, PhD,
Vishneva E.A., MD,
Alekseeva A.A., MD

Art director

Arkhutik A.B.

Publishing editor

Pugacheva U.G.

Advertising department

Boliguzova A.N., rek@nczd.ru
Senyuhina A.B., rek1@nczd.ru
Phone: (499) 132-30-43

Correspondence address

2/62, Lomonosovsky pr.,
Moscow, 119991
Phone: (499) 132-72-04
Fax: (499) 132-30-43
e-mail: pedpharm@nczd.ru
www.spr-journal.ru

**The Journal is in the List
of the leading academic journals
and publications of the Supreme
Examination Board (VAK)
publishing the results
of doctorate theses**

Editorial board

Akhmedova D.I. (Tashkent, Uzbekistan), PhD, professor

Alexeeva E.I. (Moscow), MD, PhD, professor, RAS cor.
member

Astafieva N.G. (Saratov), PhD, professor

Babloyan A.S. (Yerevan, Armenia), PhD, professor

Baibarina E.N. (Moscow), PhD, professor

Balabolkin I.I. (Moscow), PhD, professor, RAS cor. member

Balykova L.A. (Saransk), PhD, professor, RAS cor. member

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

Bogomilsky M.R. (Moscow), PhD, professor,
RAS cor. member

Boronbaeva E.K. (Bishkek, the Kyrgyz Republic),
PhD, prof.

Borovik T.E. (Moscow), PhD, professor

Botvin'eva V.V. (Moscow), PhD, professor

Bulatova E.M. (St. Petersburg), PhD, professor

Cullu-Cokugras F. (Istanbul, Turkey), PhD, professor

Dzhumagaziev A.A. (Astrahan'), PhD, professor

Dulkin L.A. (Chelyabinsk), PhD, professor

Ehrich J. (Hannover, Germany), prof.

Gerber-Grote A. (Zurich, Switzerland), PhD, professor

Gorelko T.I. (Kishinev, Moldova), MD

Karaulov A.V. (Moscow), PhD, professor,
academician of RAS

Kharit S.M. (St. Petersburg), PhD, professor

Kitarova G.S. (Bishkek, Kyrgyzstan), PhD, professor

Kolbin A.S. (St. Petersburg), PhD, professor

Konstantopoulos A. (Athens, Greece), PhD, professor

Korsunsky A.A. (Moscow), PhD, professor

Kovtun O.P. (Ekaterinburg), PhD, professor, RAS cor. member

Kudayarov D.K. (Bishkek, Kyrgyzstan), PhD, professor

Kuzenkova L.M. (Moscow), PhD, professor

Ladodo K.S. (Moscow), PhD, professor

Lapshin V.F. (Kiev, Ukraine), PhD, professor

Lobzin Yu.V. (St. Petersburg), RAS academician

Maslova O.I. (Moscow), PhD, professor

Mestrovic J. (Split, Croatia), PhD, professor

Nabiev Z.N. (Dushanbe, Tajikistan), PhD, professor

Namazova A.A. (Baku, Azerbaijan), PhD, professor,
RAS cor. member

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

Novik G.A. (St. Petersburg), PhD, professor

Ogorodova L.M. (Tomsk), PhD, professor,
RAS cor. member

Petoello-Mantovani M. (Foggia, Italy), prof.

Petrovskii F.I. (Khanty-Mansiisk), PhD, professor

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

Potapov A.S. (Moscow), PhD, professor

Reshetko O.V. (Saratov), PhD, professor

Rumyantsev A.G. (Moscow), PhD, professor, RAS member

Savvina N.V. (Yakutsk), PhD, professor

Simakhodsky A.S. (St. Petersburg), PhD, professor

Simonova O.I. (Moscow), PhD, professor

Smirnova G.I. (Moscow), PhD, professor

Somekh E. (Holon, Israel), professor

Stasii E.D. (Kishinev, Moldova), PhD, professor

Tatochenko V.K. (Moscow), PhD, professor

Tsygin A.N. (Moscow), PhD, professor

Uchaikin V.F. (Moscow), PhD, professor, RAS academician

Usonis V. (Vilnius, Lithuania), PhD, professor

Uvarova E.V. (Moscow), PhD, professor

Van Den Anker J.N. (Washington, USA), MD, PhD

Vavilova V.P. (Kemerovo), PhD, professor

Yang Ya. (Beijing, China), prof.

Yatsyk G.V. (Moscow), PhD, professor

Zakharova I.N. (Moscow), PhD, professor

Publishing group

«Paediatrician» Publishers LLG
2/62, Lomonosovsky pr.,
Moscow, 119991
tel./fax: (499) 132-72-04



Mass media registration certificate dated
December 15 2005.

Series ПИ № ФС77-22767 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 «Pediatric pharmacology» Printed by «Business printing» Ltd.

12-1-11, Davydovskaya street, Moscow, 121352. Tel. +7 (499) 110-17-34.

Circulation 3000 copies.

Subscription indices are in catalogue «Rospechat»

For natural persons – 18100

For juridical persons – 18101

Subscription indices are in catalogue

«Pochta Rossii» П4902



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. <http://www.rosminzdrav.ru/documents/6249-standard-ot-28-yanvary-2013-g> (дата последнего посещения 24.01.2014); 2. <http://www.rosminzdrav.ru/documents/6156-standard-ot-29-yanvary-2013-g> (дата последнего посещения 24.01.2014); 3. De Benedetti F, Brunner HI, 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

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 анамнезе; активные инфекционные заболевания (в т.ч. туберкулез). **Противопоказания:** гиперчувствительность к тоцилизумабу, любому компоненту препарата в анамнезе; активные инфекционные заболевания (в т.ч. туберкулез). **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 две недели в дозе 12 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 четыре недели в дозе 10 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; часто (≥1/100 и <1/10) – флегмона, 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 АД, лейкопения, нейтропения, гиперхолестеринемия, периферические отеки, реакции гиперчувствительности, кашель, одышка, конъюнктивит; нечасто (≥1/1000 и <1/100) – дивертикулит, стоматит, язва желудка, повышение общего билирубина, гипертриглицеридемия, 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®.**

2014-0803, 02.2014

 **АКТЕМРА®**
тоцилизумаб

ЗАО «Рош-Москва»
Официальный дистрибьютор
«Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд.» (Швейцария)
Россия, 107031 г. Москва
Трубная площадь, дом 2
МФК «Галерея Неглинная»
Тел.: +7 (495) 229-29-99
Факс: +7 (495) 229-79-99
www.roche.ru



CONTENT

EDITOR'S NOTE

- 155 Leyla S. Namazova-Baranova

ORIGINAL ARTICLES

- Olga V. Kozhevnikova, Leyla S. Namazova-Baranova, Tea V. Margieva,
Eka A. Abashidze, Anton C. Balabanov
- 156 **NIGHT HEMODYNAMIC DISORDER RISK FACTORS AND MARKERS
FOR PATIENT-SPECIFIC APPROACH TO CARDIOVASCULAR DISEASE PREVENTION IN CHILDREN**
- T.L. Nastaushcheva, O.A. Zhdanova, G.A. Batishcheva, T.G. Zvyagina
- 165 **ADVERSE EFFECTS OF LONG-TERM CORTICOSTEROID THERAPY
OF NEPHROTIC SYNDROME IN CHILDREN**
- Ilya B. Brodsky, Andrey V. Vasiliev, AV Kopychenkova, Igor L. Goldman,
Petr E. Sadchikov, Leyla S. Namazova-Baranova, Tatyana E. Borovik, Olga L. Lukyanova,
Galina V. Yatsyk, Elena R. Sadchikova
- 173 **BIFIDOGENIC PROPERTIES OF A BIOTECHNOLOGICAL ANALOGUE OF HUMAN LACTOFERRIN**
- Olga A. Senkevich, Klaudia E. Popova, Olga V. Kozharskaia, Denis V. Musatov
- 179 **MORPHOFUNCTIONAL FEATURES OF THE PLACENTA
OF NEWBORNS IN BIRTH-INDUCED CRITICAL CONDITIONS:
THE RESULTS OF A RETROSPECTIVE COHORT STUDY**

LITERATURE REVIEW

- Leyla S. Namazova-Baranova, Daria S. Chemakina, Marina V. Fedoseenko,
Elena A. Vishneva, Lilia R. Selimzianova, Ksenia M. Gayvoronskaya
- 186 **VACCINATION FOR ADOLESCENTS IN THE EUROPEAN REGION:
CURRENT STATE OF THE PROBLEM**
- Svetlana A. Mukhortova, Tatiana V. Kulichenko, Leyla S. Namazova-Baranova,
Svetlana G. Piskunova, Elena A. Besedina, Dmytrij V. Prometnoy
- 192 **SUPPORTIVE SUPERVISION AS A TECHNOLOGY OF IMPROVING
THE QUALITY OF HOSPITAL CARE DELIVERY**

PEDIATRIC DIAGNOSTICS

- Gregory V. Revunenkov, Tatyana N. Petrenets
- 198 **COMPREHENSIVE APPROACH TO SEVERITY ASSESSMENT
OF CARDIOVASCULAR HEMODYNAMIC DISORDERS IN PATIENTS WITH RHABDOMYOMAS**
- Tamara R. Panferova, Timur T. Valiev, Oleg P. Bliznyukov, Olga A. Kapkova
- 202 **TERATOMA OF THE KIDNEY: A RARE CASE OF EXTRAGONADAL GERM CELL TUMOR**

PRESS RELEASE

- 208 **CHILDREN'S HOLIDAY**

MATERIALS OF WHO, EPA/UNESPA, IPA

- Pietro Ferrara, Giovanni Corsello, Annamaria Sbordone, Costanza Cutrona,
Jochen Ehrlich, Massimo Pettoello-Mantovani
- 210 **THE ROLE OF PEDIATRICIANS IN CARING FOR THE WELL-BEING
OF CHILDREN LIVING IN NEW TYPES OF FAMILIES**



Дорогие друзья, уважаемые коллеги!

Незаметно летит время, а вместе с ним так же незаметно меняются многие постулаты в современной медицине, в том числе в нашей любимой педиатрии. Именно поэтому мы все перешли на рельсы непрерывного медицинского образования и последовательно идем вперед к новым знаниям. Но на этом пути есть и свои «подводные камни»: далеко не все современные медицинские издания строго придерживаются этого «фарватера». Есть публикации, которые выходят в серьезных журналах, иногда даже с длительной историей, но некоторые из них не выдерживают никакой критики...

Недавно мне пришлось поучаствовать в дискуссии с зарубежными коллегами о качестве российских научных исследований в области педиатрии. И было невероятно обидно услышать от них вполне обоснованную критику: «Нет, ну Ваших журналов, Лейла, это не касается (имеются в виду журналы Союза педиатров России «Вопросы современной педиатрии» и «Педиатрическая фармакология»). По первому журналу принято поло-

жительное решение о включении в базу данных SCOPUS, за «Педиатрической фармакологией» мы тоже давно следим и поддерживаем ее движение в том же направлении... но, не спорьте, многие Ваши коллеги даже слова «рандомизация», вероятно, не знают... (для справки: рандомизация — это случайное распределение). Сколько раз мы читали в российских статьях или слышали в выступлениях докладчиков фразы типа «в исследование было включено 60 больных, которых рандомизировали на группы из 40 и 20 пациентов». Это же смешно (взрыв хохота). Ведь 60 пациентов случайным образом могут быть распределены только в группы 30 и 30 или 29 и 31, но никак не 40 и 20!!!»... Вот такая правда жизни... Но к чему этот пример?

Собственно, выводов только два: будьте бдительны и не тратьте время на чтение низкокачественных статей. И если публикация начинается со слов «мы рандомизировали 40 пациентов на группы из 30 и 10 человек» — закройте статью и никогда больше не читайте этот журнал! И второе: читайте журналы Союза педиатров России и узнаете много нового и полезного! А уж мы за качеством наших статей будем следить еще жестче!

С уважением,
главный редактор журнала, академик РАН, профессор,
заслуженный деятель науки РФ,
заместитель директора ННПЦЗД по научной работе —
директор НИИ педиатрии ННПЦЗД,
заведующая кафедрой факультетской педиатрии № 1 педиатрического
факультета РНИМУ им. Н. И. Пирогова,
советник ВОЗ, член Исполкома Международной педиатрической ассоциации,
Президент Европейской педиатрической ассоциации (EPA/UNEPSA)
Лейла Сеймуровна Намазова-Баранова

Dear friends, dear colleagues!

Time spins away, and along with it the majority of postulates in medicine, including favourite for us pediatrics, also change imperceptibly. That is why we all hold a course for continuous medical education and achieve new knowledge consistently. But there are also pitfalls on our way associated with the fact that not all the modern medical journals strictly adhere to the international standards. Sometimes the publications which do not stand up to any criticism appear even in authoritative scientific journals with a long history.

Recently, I took part in a discussion with foreign colleagues on the quality of scientific research in the field of pediatrics. And it was incredibly frustrating to hear well-grounded criticism: "Well, we are not discussing your journals now (referring to the journals of the Union of Pediatricians of Russia «Current Pediatrics» and «Pediatric Pharmacology»), Leyla. «Current Pediatrics» is included in SCOPUS database; as for «Pediatric Pharmacology», we follow its development and support its intention to achieve the same results ... But, do not argue, it seems that many of your colleagues even do not know the word "randomization" ... [for reference: Randomization is a random distribution]. Many times we read in Russian articles or heard in presenters' speeches: "... the study enrolled 60 patients who were randomized to groups of 40 and 20 patients." It is senseless (a burst of laughter). 60 patients can be divided into groups of 30 and 30 or 29 and 31, not 40 and 20!!! That is the truth of life ... but why do I site this example? In fact, there are only two conclusions: keep alert and do not waste time reading low-quality articles. And if the publication begins with the words "... We randomized 40 patients to groups of 30 and 10 people" — close the article and never read the journal again!

We, in our turn, will follow the international standards and improve the quality of the articles even harder than before! So our recommendation is the following: read the journals of the Union of Pediatricians of Russia and learn a lot of new and useful information!

Yours faithfully,
Editor-in-Chief, Member of the RAS, Professor, Honoured Scientist of the Russian Federation,
Deputy Director for Science of Scientific Center of Children's Health
Director of the Research Institute of Pediatrics of SCCH,
Head of the Pediatric Department № 1 of Pediatric Faculty
of N. I. Pirogov Russian National Research Medical University,
WHO consultant, Member of the International Pediatric Association (IPA) Standing Committee,
the President of the European Paediatric Association (EPA/UNEPSA)
Leyla Namazova-Baranova

О.В. Кожевникова, Л.С. Намазова-Баранова, Т.В. Маргиева,
Э.А. Абашидзе, А.С. Балабанов

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

Факторы риска и маркеры ночной гемодинамики для персонифицированной профилактики сердечно-сосудистых болезней у детей

Контактная информация:

Кожевникова Ольга Викторовна, доктор медицинских наук, заведующая отделом инструментальной диагностики НИИ педиатрии ФГАУ «ННПЦЗД» Минздрава России

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (495) 967-14-20, e-mail: fd@nczd.ru

Статья поступила: 21.05.2017 г., принята к печати: 30.06.2017 г.

Обоснование. Статистика высокой смертности от сердечно-сосудистых болезней диктует необходимость поиска факторов риска и ранних маркеров нарушения функции сердечно-сосудистой системы у детей с хронической патологией. **Цель.** По результатам комбинированного суточного мониторирования артериального давления (АД), электрокардиографического исследования (ЭКГ) и вопросам сна изучить факторы риска и ранние маркеры нарушения ночной гемодинамики с целью развития персонифицированной профилактики сердечно-сосудистых болезней у детей. **Методы.** Комбинированное суточное мониторирование АД и ЭКГ проведено 232 детям в возрасте 6–17 лет с различными нарушениями уровня АД с помощью прибора Astrocord HS E2bp (ЗАО «Медитек», Россия) в амбулаторных условиях. Перед исследованием родителями заполнялся оригинальный скрининг-вопросник сна. **Результаты.** Артериальная гипотензия по результатам суточного мониторирования АД выявляется в 3,8 раза чаще, чем гипертензия, но 21% детей с дневной гипотензией имеют ночную гипертензию на фоне максимальной представленности хронической патологии ЛОР-органов (93 против 61% при гипотензии; $p=0,049$). Максимальные различия между группами с различными нарушениями АД отмечены по ночным пульсовому ($p<0,001$) и диастолическому ($p<0,001$) АД. У 62% детей из представленной выборки удлинение интервала QT на 0,06–0,16 сек выявлено преимущественно ночью, и значимо чаще при гипотензии ($p=0,027$). При повышенном индексе массы тела в 1,6 раза чаще выявлялись дети ростом ≥ 85 -го перцентиля нормы ($p=0,040$). У высоких детей в 5 раз чаще регистрировалась ночная диастолическая гипотензия ($p<0,001$), при ожирении — отсутствовала нормальная суточная динамика АД, а при избыточной массе тела более выраженно удлинялся интервал QT ночью ($p=0,023$). **Заключение.** Факторы риска развития сердечно-сосудистых болезней — хроническая патология ЛОР-органов, а также рост ребенка ≥ 85 -го перцентиля половозрастной нормы, особенно при повышенном индексе массы тела. Для персонифицированной профилактики развития сердечно-сосудистых болезней у детей необходимо исследование ночной гемодинамики.

Ключевые слова: персонифицированная профилактика, сердечно-сосудистые болезни, ночная гемодинамика, нарушение сна, ожирение, хроническая ЛОР-патология, высокий рост, вопросник сна.

(Для цитирования: Кожевникова О.В., Намазова-Баранова Л.С., Маргиева Т.В., Абашидзе Э.А., Балабанов А.С. Факторы риска и маркеры ночной гемодинамики для персонифицированной профилактики сердечно-сосудистых болезней у детей. Педиатрическая фармакология. 2017; 14 (3): 156–164. doi: 10.15690/pf.v14i3.1739)

ОБОСНОВАНИЕ

Очевидно, что формирование артериальной гипертензии начинается в детском возрасте, поэтому необходимо совершенствовать методологические подходы для ее раннего выявления [1–3]. Внедрение в практику метода длительных мониторингов артериального давления улучшило диагностику, но проблема раннего выявления и профилактики артериальной гипертензии, а также гипотензии у детей сохраняется [4–6].

Связь ожирения и сердечно-сосудистой патологии с нарушением дыхания во время сна [7–10], а также ассоциация ожирения и нарушения сна с различными фатальными и нефатальными кардиоваскулярными событиями с позиций доказательной медицины показана у взрослых [8–10]. У детей нарушения дыхания во время сна чаще ассоциируются с назальной обструкцией при хронической патологии ЛОР-органов [11]. Существуют объективные (дороговизна оборудо-

вания, отсутствие доступных центров и подготовленных специалистов по изучению сна и др.) и субъективные (низкая комплаентность пациентов и родителей, невнимательное отношение врачей и родителей к качеству сна ребенка, недостаточность знаний у специалистов в этой области) сложности в исследованиях влияния нарушения сна и дыхания во время сна у детей на развитие сердечно-сосудистых болезней [7, 11, 12]. Современный уровень диагностических возможностей позволяет совершенствовать методические подходы к диагностике и профилактике сердечно-сосудистых болезней у детей на ранних этапах их развития, используя высокотехнологичные и широко доступные в педиатрической практике методы исследования.

Целью настоящего исследования было изучить факторы риска и ранние маркеры нарушения ночной гемодинамики для развития персонифицированной профилактики сердечно-сосудистых болезней у детей.

МЕТОДЫ

План (дизайн) исследования

Проводилось проспективное сравнительное исследование с последовательным включением детей (рис. 1).

Критерии соответствия

Критерии включения: амбулаторно наблюдаемые дети с различными субъективными жалобами на фоне повышенного или пониженного уровня артериального давления (АД), первичным диагнозом кардиолога «Синдром вегетативной дисфункции», «Артериальная гипотензия» или «Артериальная гипертензия».

Критерии исключения: вторичный генез измененного уровня АД — гемодинамически значимые аритмии, пороки развития, органическая патология нервной системы, эндокринная форма ожирения, патология почек.

Условия проведения

Исследование проведено на базе отдела инструментальной диагностики НИИ педиатрии ФГАУ «ННПЦЗД» Минздрава России.

Продолжительность исследования

Исследование проводили в период с 2012 по 2014 г.

Методы исследования

Проводился анализ медицинской документации (амбулаторных карт) с целью изучения структуры первичных жалоб и первичного (перед направлением на суточное мониторирование артериального давления, СМАД) диагноза у кардиолога. Оценка массы тела и роста проводилась в соответствии с последними рекомендациями Всемирной организации здравоохранения [13]. Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывался традиционно по формуле:

$$\text{ИМТ} = \text{масса (кг)} / \text{рост (м}^2\text{)}.$$

Нормальные значения ИМТ оценивались при показателе ± 1 стандартное отклонение (SD) от медианы нормы в зависимости от возраста и пола; избыточная масса тела — при $1\text{SD} < \text{ИМТ} < 2\text{SD}$, ожирение — при $\text{ИМТ} > 2\text{SD}$; кроме того, пациенты при росте ≥ 85 -го перцентиля половозрастной нормы были объединены в отдельную группу детей для дополнительного исследования.

Комбинированное суточное мониторирование электрокардиограммы (ЭКГ) и АД проводили с помощью аппарата Astrocord HS E2 bp (ЗАО «Медитек», Россия), который валидирован в соответствии с международным протоколом ESH 2001 [14]. Согласно методическим рекомендациям проведения СМАД у детей, использовался аппарат с осциллометрическим и аускультативным методами измерения АД [1, 14]. Программа экспертного анализа [Astrocord, Медитек, Россия] позволила нам провести оценку качества каждого измерения АД по графику зависимости амплитуды пульсовой волны от давления в манжете. Кроме этого, мы оценивали в автоматическом режиме индекс времени гипотензии, задавая нижнюю границу нормы (10-й перцентиль) в зависимости от пола и роста пациента. Измерения АД проводились с интервалом 30 мин двумя методами — осциллометрическим и аускультативным. В период мониторирования соблюдался домашний режим. Суточный мониторинг АД начинался в середине дня (медиана 12.30) и заканчивался в то же время следующего дня. Для анализа были выбраны следующие показатели мониторирования [14]:

- средние уровни систолического (САД, мм рт.ст.) и диастолического (ДАД, мм рт.ст.) артериального давления днем и ночью, средний уровень пульсового АД (ПАД, мм рт.ст.) суточный и ночной;
- индексы времени гипертензии (ИВ, %) для систолического и диастолического АД выше 95-го перцентиля для данного пола и роста;

Olga V. Kozhevnikova, Leyla S. Namazova-Baranova, Tea V. Margieva, Eka A. Abashidze, Anton C. Balabanov

National Research and Practical Center of Children's Health of the Ministry of Health, Moscow, Russian Federation

Night Hemodynamic Disorder Risk Factors and Markers for Patient-Specific Approach to Cardiovascular Disease Prevention in Children

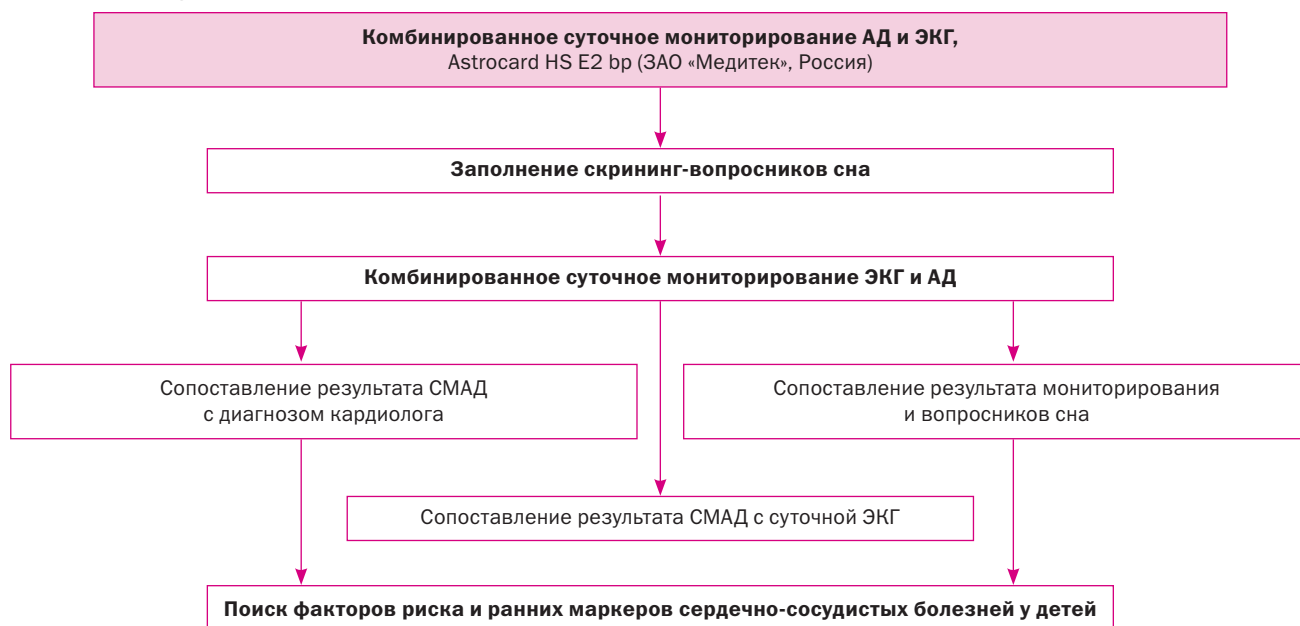
Background: High mortality rates of cardiovascular disease request research revealing risk factors and early markers of cardiovascular dysfunction in children with chronic pathology. **Objective:** to reveal the risk factors and early markers of night hemodynamic disorders for the development of personalized cardiovascular disease prevention in children based on the results of the combined daily monitoring of arterial pressure, ECG examination, and analysis of night sleep. **Patients and methods:** Parents filled screening-questionnaire of night sleep before the study onset. Combined monitoring and examination was performed in 232 children aged 6–17 with different blood pressure disorders using Astrocord HS E2bp (Russia) equipment in the outpatient setting. **Results:** 24-hour BP monitoring identified arterial hypotension 3.8 times more often than routine ambulance method. 21% of children or every fifth child with hypotension had night hypertension associated with maximum (93%) pathology of ENT organs with nasal obstruction. Differentiation of investigated groups by night PP and DBP show these marks of hemodynamics to be really important at the early period of pathology development in children. 62% of children had QT interval with bad adaptation to RR-interval at night. In the group with high BMI we found 1.6 times more often children with height more than 85th percentile of the norm. These children had night diastolic hypotension 5 times more often, children with obesity didn't have normal 24-hour BP dynamics, children with high BMI had longer QT-interval at night. **Conclusions:** We demonstrate the necessity of night sleep hemodynamics investigation in children for personalized cardiovascular disorder prevention. Children of early school age suffering from chronic ENT-pathology with nasal obstruction and/or high BMI, with high BMI, and with height ≥ 85 th percentile of gender-age norm have risk of development of cardiovascular diseases.

Key words: prevention, night hemodynamic, cardiovascular diseases, children, obesity, high height, ENT-pathology, sleep questionnaire.

(For citation): Olga V. Kozhevnikova, Leyla S. Namazova-Baranova, Tea V. Margieva, Eka A. Abashidze, Anton C. Balabanov. Night Hemodynamic Disorder Risk Factors and Markers for Patient-Specific Approach to Cardiovascular Disease Prevention in Children. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2017; 14 (3): 156–164. doi: 10.15690/pf.v14i3.1739

Рис. 1. Дизайн исследования

Fig. 1. Study design



Примечание. АД — артериальное давление, ЭКГ — электрокардиограмма, ИМТ — индекс массы тела, СМАД — суточное мониторирование артериального давления.

Note. АД — blood pressure, ЭКГ — electrocardiogram, ИМТ — body mass index, СМАД — 24-hour blood pressure monitoring.

- индексы времени гипотензии (ИВ, %) для систолического и диастолического АД ниже 10-го перцентиля для данного пола и роста;
- суточные индексы (СИ, %) для систолического и диастолического АД по формуле:

$$СИ = [(АД\text{ день} - АД\text{ ночь}) / АД\text{ день}] \times 100\%.$$

Индекс времени измененного АД оценивался по общепринятой схеме: менее 25% — синдром вегетативной дисфункции (СВД); от 25 до 50% — лабильные изменения АД, более 50% — стабильные изменения АД. Критерии формирования групп по суточной динамике АД были общепринятыми [14]:

- non-dipper — снижение САД и/или ДАД ночью менее 10%;
- dipper — снижение САД и/или ДАД ночью более 10%, но менее 20%;
- over-dipper — снижение САД и/или ДАД ночью более 20%;
- night-peaker — повышение САД и/или ДАД ночью.

Одновременный мониторинг ЭКГ проводили по трем модифицированным отведениям с последующим качественным и количественным анализом показателей суточного ритма, проводимости и процесса реполяризации миокарда желудочков.

Перед исследованием родители заполняли разработанный нами *скрининг-вопросник сна*, который включал прямые и косвенные признаки нарушения дыхания во сне с вариантами ответов «да», «нет» или «затрудняюсь ответить» [15].

Статистический анализ

Расчет необходимого размера выборки на этапе планирования не проводился: статистический анализ проведен для всей базы пациентов, собранной к моменту завершения исследования.

Статистическая обработка данных выполнена с использованием программы SPSS 21 (IBM, США). Для сравнения уровня количественных показателей в груп-

пах использовались в основном критерии Манна–Уитни (при сравнении двух групп) и Краскела–Уоллиса (при сравнении более чем двух групп). Численно связь двух количественных признаков оценивали с помощью коэффициента корреляции Пирсона, а при наличии в распределениях выраженной асимметрии и выбросов — с помощью ранговой корреляции Спирмена. Проверка связи между категориальными показателями выполнялась с помощью таблиц сопряженности и критерия хи-квадрат, χ^2 (а в случае разреженных таблиц сопряженности — точного критерия Фишера) [16].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования

Кардиологом обследованы 232 ребенка в возрасте от 6 до 17 лет (средний возраст 13 лет), из них 90 (39%) девочек и 142 (61%) мальчика.

Дети также распределялись в группы по критерию ИМТ: 1-я группа — 140/232 (60%) детей с нормальным ИМТ; 2-я группа — 92/232 (40%) с повышенным ИМТ: с избыточной массой тела — 56/232 (25%), с ожирением — 36/232 (15%). Распределение возраста у мальчиков 2-й группы значимо ($p < 0,05$) смещено в сторону меньших значений по сравнению с показателями мальчиков 1-й группы (сравнение по строкам). По остальным показателям (за исключением ИМТ) показатели мальчиков (девочек) между группами значимо не различаются (табл. 1). Доля мальчиков (71%) во 2-й группе значимо выше, чем в 1-й (55%) ($p = 0,02$), z-критерий сравнения 2 долей в независимых выборках.

После экспертного анализа результата мониторинга АД и ЭКГ в дальнейший анализ было включено 211/232 детей (21 ребенок исключен из-за фактора «плохой ночи», нарушения режима дня).

Структура жалоб на приеме у кардиолога, выявленная при анализе медицинской документации (амбулаторных карт), отражена в табл. 2.

Повышенная дневная сонливость (38%) была второй по встречаемости жалобой после головной боли (51%).

Таблица 1. Параметры физического развития групп детей с нормальным и повышенным индексом массы тела, медианы (НК-БК)
Table 1. The parameters of the physical development in groups including children with normal and elevated body mass index, medians (HK-BK)

Показатель	Мальчики (n=142)	Девочки (n=90)	p
1-я группа (n=140): ИМТ нормальный			
Возраст, лет*	15 (12–17)	13 (11–15)	0,002
Рост, см	172 (150–180)	154 (142–164)	<0,001
ИМТ, кг/м ²	19 (17–21)	17 (16–19)	0,001
2-я группа (n=92): ИМТ повышен			
Возраст, лет*	13 (10–15)	13 (11–14)	0,512
Рост, см	169 (150–177)	159 (150–165)	0,047
ИМТ, кг/м ²	25 (22–27)	24 (21–26)	0,577

Примечания. НК — нижний квартиль, БК — верхний квартиль. Уровни значимости (p) соответствуют статистике критерия Манна–Уитни между полами внутри групп с нормальным и повышенным индексом массы тела (ИМТ): сравнение по столбцам.
Note. HK — the lower quartile, BK — the upper quartile. Significant levels (p) correspond to statistics of the Mann-Whitney criterion between the sexes within groups with normal and elevated body mass index (BMI): column comparison.

В связи с наличием единичных предъявляемых жалоб на качество ночного сна (3%) у детей мы применили разработанные нами скрининг-вопросники сна. Анализ на наличие хронической патологии ЛОР-органов как главной причины нарушения дыхания во сне [10] был проведен всем детям.

Хроническая патология ЛОР-органов в представленной выборке была выявлена у 72% девочек и 89% мальчиков. Постоянная назальная обструкция наблюдалась у 9% девочек и 3% мальчиков (искривления носовой перегородки, аденоиды 2–3-й степени, круглогодичный хронический аллергический ринит, полиноз в стадии обострения). Периодическое нарушение дыхания на фоне рецидивирующих носовых кровотечений, сезонных обострений ринита, хронического компенсированного тонзиллита, аденоидных вегетаций 1-й степени, искривления носовой перегородки после оперативной коррекции патологии ЛОР-органов (септопластика, аденотонзиллэктомия) было выявлено у 24% девочек и 54% мальчиков. При этом 39% девочек и 32% мальчиков ранее к врачу не обращались.

По результатам анализа вопросников сна преобладали жалобы на нарушение сна (79%) и на повышенную днев-

ную сонливость (78%). По сравнению с первичными жалобами отмечалось увеличение частоты жалоб на храп (девочки — 33%, мальчики — 57%; $p=0,047$) и апноэ (девочки — 7%, мальчики — 22%; $p=0,006$, критерий независимости χ^2). Необходимо подчеркнуть, что родители часто использовали графу «затрудняюсь ответить».

В общей выборке было выявлено 87 детей **ростом ≥ 85 -го перцентиля половозрастной нормы** (выше среднего роста и высокорослых, далее — высокие). Среди детей с нормальным ИМТ высоких было 42/87 (48,3%), с избыточной массой тела — 28/87 (32,2%), с ожирением — 17/87 (19,5%). Мальчиков высокого роста было в 1,5 раза больше, чем девочек.

Основные результаты исследования

Для классификации по индексу времени измененного АД (лабильная или стабильная гипотензия и гипертензия, СВД) были отобраны 199 детей: 12/199 (6%) детей не вошли в классификацию, т.к. у них были выявлены более сложные комбинированные (гипотензия и гипертензия) лабильные и/или стабильные изменения САД и ДАД в один и тот же период суток.

Таблица 2. Спектр субъективных жалоб у детей при первичном обращении к врачу (n=232)
Table 2. The spectrum of subjective complaints in children at initial referral to a doctor (n = 232)

Вид жалоб	Жалобы в общей группе, %	У мальчиков, %	У девочек, %
Головные боли	51	52	50
Повышенная дневная сонливость, слабость	38	41	36
Головокружения	27	31	25
Обморочные, предобморочные состояния	24	28	21
Сердцебиения	20	27	16
Боль в левой половине груди	16	12	18
Одышка, нарушения дыхания, храп, апноэ	11	12	10
Нарушения ритма сердца	8	10	7
Плохой сон	3	3	3

Эти же 199 детей по результатам СМАД были классифицированы по группам АД следующим образом: 54/199 (27,1%) ребенка вошли в группу «гипертензия», 97/199 (48,7%) — в группу «гипотензия», 22/199 (11,1%) ребенка при индексе времени измененного АД $<25\%$ были отнесены в группу «СВД», 26/199 (13,1%) детей с гипотензией днем и гипертензией ночью составили группу «гипо-/гипертензия».

Артериальная гипотензия. Дети с гипотензией обращались к врачу в 1,8 раза чаще, чем с гипертензией. Только при гипотензии получены значимые связи с субъективными жалобами: у дневной ($p=0,027$) и ночной ($p=0,029$) САД-гипотензии — с повышенной дневной сонливостью, а у диастолической гипотензии — с жалобами на периодическую боль в левой половине грудной клетки ($p=0,045$).

При сравнении первичного диагноза кардиолога, сформированного на основании 3-кратного измерения АД методом Короткова, с результатами СМАД было выявлено, что ошибки чаще отмечались при гипотензии: 21% детей с гипотензией и 35% детей группы «гипо-/гипертензия» до проведения СМАД диагностировались как «гипертензия». Методом СМАД гипотензия выявлялась в 3,8 раза чаще, чем на амбулаторном приеме. При гипотензии отмечено преобладание ИВ измененного АД в дневное время (медиана днем 50%, ночью — 8%), причем отмечено, что циркадианные особенности ИВ гипотензии и гипертензии регистрировались, даже когда процент измененного АД в течение дня и ночи составлял менее 25% (рис. 2).

Артериальная гипертензия. При артериальной гипертензии у 65% детей заключение кардиолога совпало с результатом СМАД. Однако 31% детей с ночной гипертензией расценивались кардиологом как имеющие СВД, а 4% — даже как имеющие гипотензию. Выявлены циркадианные особенности гипертензии с преобладанием ИВ ночью (медиана днем и ночью — 7 и 24% соответственно) (см. рис. 2).

Артериальная гипертензия по результатам СМАД выявлена у 54/211 (26%) детей в исследуемой выборке. При этом отмечен повышенный индекс времени диастолической гипертензии у всех детей, а у 35% детей — в сочетании с систолической гипертензией, и в обоих случаях — преимущественно в ночное время.

Гипотензия днем и гипертензия ночью. У 100% детей с зарегистрированными лабильной или стабильной дневной гипотензией и ночной гипертензией было изменено диастолическое АД (из них у 50% детей в сочетании с систолическим АД). Обследование у ЛОР-врача и анализ вопросников сна показали максимальную представленность в этой группе хронической патологии ЛОР-органов (93%) и храпа (97%).

В общей выборке мы получили значимую связь артериальной гипотензии с хронической патологией ЛОР-органов ($p=0,049$, точный критерий Фишера), жалоб на храп и апноэ — с дневной диастолической гипотензией ($p=0,022$, критерий Манна–Уитни).

Суточная динамика АД. Как в группе с нормальными, так и с повышенными и пониженными средними уровнями АД отмечено нарушение суточной динамики АД в высоком проценте случаев (85; 97 и 79% соответственно), преобладание *dipper* в более младшем возрасте (6–8 лет) и появление *non-dipper* с 9–11 лет с максимальным уровнем встречаемости в более старших (15–17 лет) возрастных группах. Тип суточной динамики *non-dipper* встречался чаще всего (57%) и был выявлен как при гипотензии, так и при гипертензии. Тип *night-*

peaker преобладал при гипертензии (55%) и, ожидаемо, у детей с гипотензией днем и гипертензией ночью — 36% ($p<0,001$, критерий χ^2). Различия между группами суточной динамики оказались значимы только по уровню ночного диастолического АД ($p<0,001$): с более высоким его уровнем в группе *night-peaker* (медиана 66 против <60 мм рт.ст. в других группах) и более низким в группе *over-dipper* (медиана 53 мм рт.ст.).

Медиана среднесуточного пульсового АД у детей с суточной динамикой *non-dipper* и *night-peaker* превосходила медианы в группах *dipper* и *over-dipper* (медианы, соответственно, 47 и 48 против 41 и 45, критерий Краскела–Уоллиса; $p=0,046$) (рис. 3). Выявлены различия групп по пульсовому АД, а при анализе ночного пульсового АД они оказались сильнее выражены (критерий Краскела–Уоллиса; $p=0,036$): наибольшая медиана получена в группе *night-peaker*, а наименьшая — у *dipper* (54 и 45 соответственно; $p<0,001$).

Ночное пульсовое АД при гипертензии было значительно выше, чем при гипотензии, СВД и гипотензией днем в сочетании с гипертензией ночью (медианы 53, 43, 42, 44 соответственно; $p=0,004$). Важно отметить, что дети, не вошедшие в классификацию (с более сложными комбинированными нарушениями САД и ДАД), имели максимальный ночной уровень ПАД — 57 мм рт.ст.

Показатели СМАД в зависимости от индекса массы тела. У 50% детей с артериальной гипертензией был повышен ИМТ против 39% детей в группе с гипотензией, в которой преобладали дети с нормальным ИМТ (61%). Наименьшее количество детей с ожирением было среди детей с дневной гипотензией и ночной гипертензией (только 7%).

Все исследуемые показатели АД не были значимо изменены при избыточной массе тела по сравнению с нормальным ИМТ. Только при ожирении были выявлены значимо более высокие показатели систолического АД, а также суточного, но особенно ночного, пульсового АД по сравнению с детьми с нормальным ИМТ (различия между группами на уровне $p=0,011$, непараметрический критерий Краскела–Уоллиса).

Комбинированное исследование суточного мониторинга АД одновременно с ЭКГ дает возможность сопоставить нарушения ритма и проводимости сердца с уровнем и характером измененного АД. У 62% детей (из 211) регистрировалось непостоянное удлинение электрической систолы желудочков (QT) на 0,06–0,16 сек преимущественно в период ночного сна. Эти изменения были выявлены во всех группах АД, однако преобладали все же у детей с гипотензией и типом суточной динамики *non-dipper*. Группы «гипотензия» и «гипо-/гипертензия» выделяются в общей выборке удлиненным интервалом QT (критерий Краскела–Уоллиса; $p=0,027$). Так, САД ($p=0,030$) и ДАД днем ($p=0,003$) / ночью ($p=0,014$) оказались значимо ниже при удлиненном интервале QT.

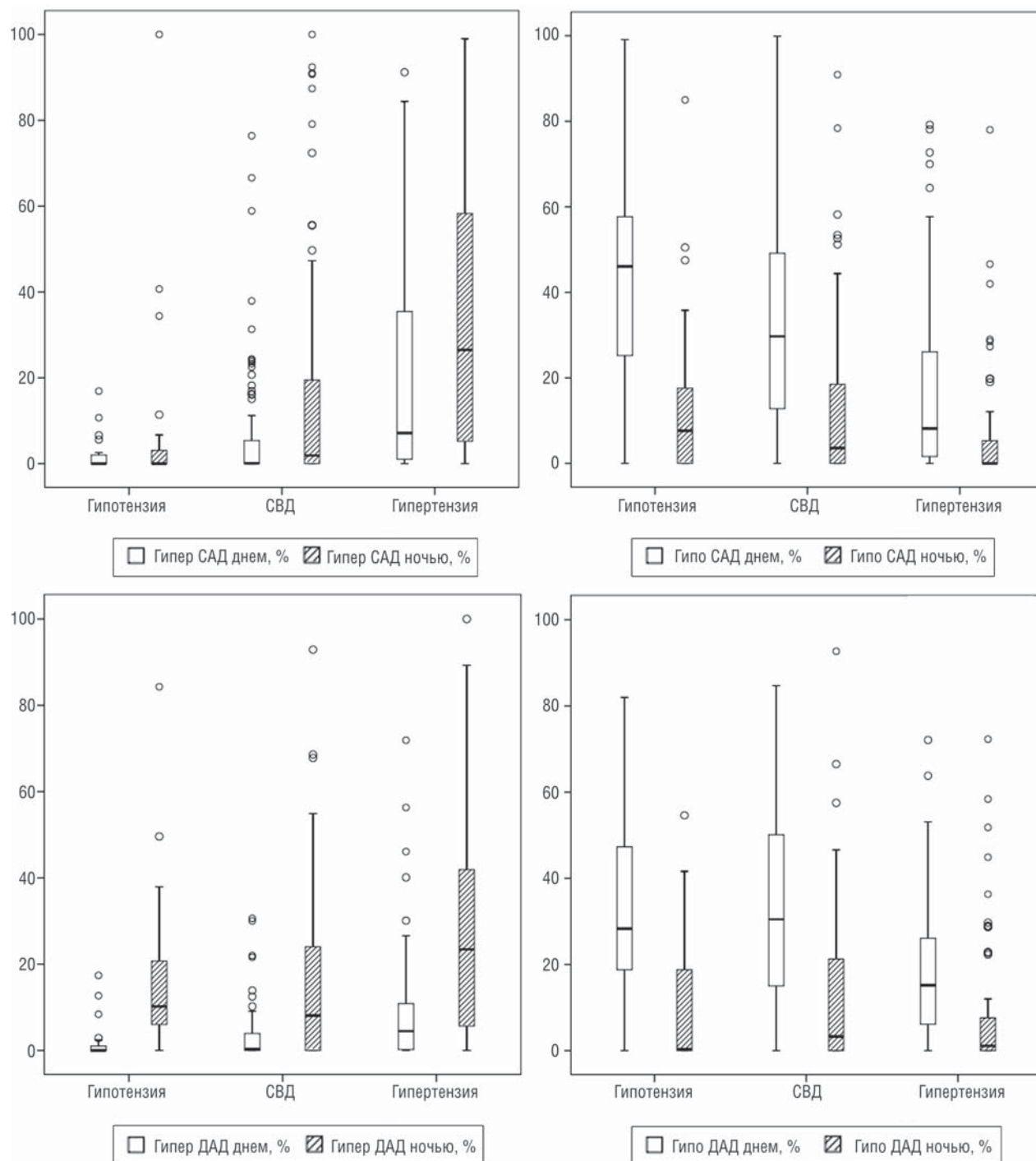
Анализ нарушения ритма и проводимости сердца у детей в зависимости от ИМТ показал значимую связь с повышенным ИМТ при атриовентрикулярной (АВ) блокаде 1-й и 2-й степени ($p=0,024$), которая регистрировалась преимущественно в ночные часы.

Дополнительные результаты исследования

Показатели суточного мониторинга в зависимости от роста ребенка. Высоких детей при повышенном ИМТ оказалось в 1,6 раза больше ($p=0,040$; критерий независимости χ^2), чем при нормальном ИМТ. При нормальном ИМТ показатели СМАД практически не

Рис. 2. Сопоставление направляющих диагнозов (гипотензия, гипертензия, СВД) и результатов СМАД отдельно с учетом дневного и ночного периодов мониторингирования (индексы времени САД/ДАД при гипо- или гипертензии днем и ночью, %)

Fig. 2. Comparison of the directing diagnoses (hypotension, hypertension, СВД) and the results of СМАД separately taking into account the day-time and night-time monitoring periods (time indices of САД/ДАД of hypo- or hypertension at day-time and night-time, %)



Примечание. СВД — синдром вегетативной дисфункции, САД/ДАД — систолическое/диастолическое артериальное давление, СМАД — суточное мониторирование артериального давления.

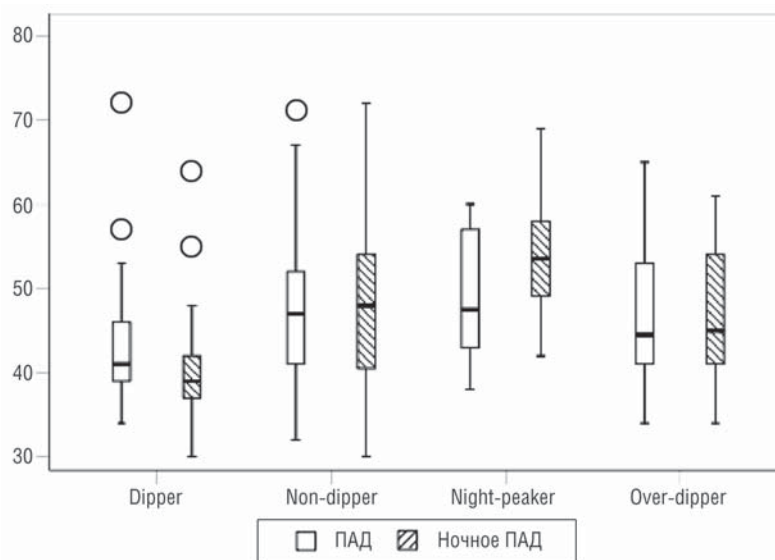
Note. СВД — syndrome of vegetative dysfunction, САД/ДАД — systolic / diastolic blood pressure, СМАД — 24-hour blood pressure monitoring.

различались между высокими и детьми среднего роста. Однако, при повышенном ИМТ лабильная диастолическая гипотензия в 5 раз чаще регистрировалась у детей ростом ≥ 85 -го перцентиля. При этом если для дневного диастолического АД связь с высоким ростом была пограничная ($p=0,055$), то для ночного — значимая ($p<0,001$, критерий независимости χ^2). Отмечен более высокий процент встречаемости суточной динамики *non-dipper* среди высоких детей по сравнению с детьми среднего роста (24 и 16%

соответственно). В группе высоких детей с ожирением дети с нормальной суточной динамикой АД вообще отсутствовали (у детей среднего роста с ожирением таких было 28%). В группу *over-dipper* попала 1/3 высоких детей с ожирением, а из детей среднего роста с ожирением — только 7% (точный критерий Фишера, $p=0,044$). При избыточной массе тела именно у высоких детей получены эпизоды более выраженного удлинения QT ($p=0,023$).

Рис. 3. Диаграмма распределения уровня пульсового среднесуточного и средненочного артериального давления (ПАД, мм рт.ст.) по группам суточной динамики артериального давления

Fig. 3. The diagram of the level distribution of mean daily and mean night-time pulse pressure (PD, mmHg) by groups of 24-hour arterial pressure dynamics



Примечание. ПАД — пульсовое артериальное давление.

Note. ПАД — pulse pressure.

Нежелательные явления

Из исследования были исключены дети с фактором «плохого сна» в период мониторингирования.

ОБСУЖДЕНИЕ

Для практического здравоохранения остаются нерешенными вопросы выявления ранних этапов развития патологии, пока еще не разработаны единые критерии стратификации риска развития сердечно-сосудистых болезней у детей. Неоднократно отмечалось специалистами, что «скрытый дебют» артериальной гипертензии у детей, скорее всего, обусловлен недостатками методологии выявления ранних нарушений [1, 2, 6, 15, 17]. Подобная проблема существует не только среди детей с первичной сердечно-сосудистой патологией, но и у детей с другой хронической патологией, например при ожирении и почечной патологии. Крайне важна разработка методологии раннего выявления кардиоваскулярных изменений при хронической болезни почек. Известно, что артериальная гипертензия является независимым фактором прогрессирования почечного повреждения. Последнему способствуют и развивающиеся при этом ремоделирование сердца и сосудов, что было показано также в ранее проведенной нами работе [18]. Настоящее исследование позволяет унифицировать подходы к изучению состояния сердечно-сосудистой системы у детей с различной патологией. Для совершенствования профилактики сердечно-сосудистых болезней у детей мы провели анализ показателей суточного мониторингирования АД и ЭКГ как наиболее хорошо изученной и широко применяемой технологии выявления начальных проявлений нарушения гемодинамики. Анализ гемодинамики выполнен на случайной выборке детей с различными нарушениями уровней АД, ИМТ, роста и с акцентом на ночном периоде исследования.

Показана связь ССЗ и фатальных осложнений с нарушениями дыхания во время сна у взрослых [2, 9, 10]. В структуре первичных жалоб в представленной выборке повышенная дневная сонливость, указываемая в качестве предиктора нарушения дыхания во время сна [7, 11], была второй по встречаемости (37%). В связи с наличием

единичных первичных жалоб на качество ночного сна, чтобы выявить прямые и косвенные его нарушения, мы применили разработанные нами скрининг-вопросники сна [15]. При их анализе получено значительное увеличение и преобладание жалоб на нарушение сна и повышенную дневную сонливость. Выявлены косвенные признаки нарушения дыхания во сне — повышенная утренняя жажда и утренняя головная боль [7, 11]. Несмотря на то, что графа «затрудняюсь ответить» часто использовалась родителями, значительно возросли жалобы на храп и апноэ. Храп — один из основных признаков синдрома апноэ/гипопноэ сна, изменяющего гемодинамику в период ночного сна [10]. Основной причиной нарушения дыхания во сне у детей является хроническая патология ЛОР-органов [8, 11], которая в изученной нами случайной выборке выявлялась у подавляющего большинства детей. Ранее уже была показана эффективность оперативного лечения хронической патологии ЛОР-органов с целью нормализации повышенного диастолического АД при нарушении ночного дыхания у детей и взрослых [4, 6–9].

Такие параметры СМАД, как средний уровень АД, индекс времени артериальной гипертензии, суточная динамика АД, уже заявлены предикторами риска фатальных сердечно-сосудистых исходов у взрослых [9, 10]. Нами выявлено, что у обследованных детей нарушение **суточной динамики АД** регистрируется в высоком проценте случаев (85; 97 и 79% соответственно). Подобная тенденция была выявлена и при исследовании параметров СМАД при нефропатиях с артериальной гипертензией [18]. В нашем исследовании показано появление нарушенной суточной динамики *non-dipper* в младшем школьном возрасте — с 9–11 лет (таргетный возраст для профилактики сердечно-сосудистых болезней) с максимальным процентом встречаемости в более старших (15–17 лет) возрастных группах. Интересно, что различия между группами суточной динамики оказались значимы именно по уровню ночного ДАД. Диастолическое АД наряду с систолическим АД участвует в формировании пульсового АД. Нами показаны также значимые различия между группами АД по

пульсовому АД. Причем при анализе ночного пульсового АД эти зависимости оказываются сильнее выражены. Таким образом, пульсовое и диастолическое артериальное давление выделяются как гемодинамически значимые на ранних этапах развития сердечно-сосудистых болезней у детей. У детей с ожирением выявлены значимо более высокие показатели систолического АД, а также суточного, но особенно ночного пульсового АД. В то же время СМАД, анализ ночной гемодинамики в российской клинической педиатрии, к сожалению, пока еще не стали обязательными при верификации изменений АД у детей.

Для ранней диагностики сердечно-сосудистых болезней, по мнению экспертов, необходимо уделять внимание детям, у которых среднесуточные уровни АД в норме, но повышен индекс времени измененного АД [1, 4, 6]. По результатам анализа СМАД, у 52% детей средние дневные и/или средние ночные уровни АД не были изменены, из них у 80% был повышен индекс времени измененного АД. В связи с этим для поиска ранних изменений гемодинамики основным критерием классификации групп был выбран индекс времени измененного АД.

Для поиска проблем, затрудняющих раннюю диагностику гипертензии и гипотензии, мы сравнили первичный диагноз кардиолога, сформированный по результатам осмотра и 3-кратного измерения АД методом Короткова, с результатами СМАД. Выявлено, что ошибки чаще отмечаются при гипотензии в виде гиподиагностики, скорее всего, вследствие фактора «белого халата». Методом СМАД гипотензия выявляется в 3,8 раза чаще, чем на амбулаторном приеме. Выявленные циркадианные особенности гипертензии с преобладанием ИВ ночью также способствовали принципиальным для персонифицированного подхода к профилактике ошибкам при ее первичной диагностике.

Артериальная гипотензия была выявлена по результатам СМАД у детей в 1,8 раза чаще, чем гипертензия. Циркадианные особенности гипотензии с преобладанием индекса времени в период бодрствования и большее количество субъективных жалоб (например, значимая связь сниженного систолического АД с повышенной дневной сонливостью, слабостью, а диастолического АД — с периодической болью в левой половине грудной клетки), по-видимому, способствуют более высокой обращаемости детей с гипотензией за консультацией к кардиологу.

При **артериальной гипертензии** у всех детей представленной выборки выявлен повышенный индекс времени диастолической гипертензии, даже при нормальных среднесуточных уровнях АД: у 35% детей — в сочетании с повышенным систолическим АД и доминированием изменений в ночное время. Это еще раз показывает важность анализа гемодинамики с проведением ночных исследований на ранних этапах развития сердечно-сосудистых болезней у детей. Это заключение подтверждает выявленная **замаскированная** артериальная гипертензия в ночной период, причем днем у этих же детей выявлялась лабильная или стабильная гипотензия. У всех детей было изменено диастолическое АД, а у 50% детей — в сочетании с систолическим АД. Почечный и нейроэндокринный характер изменений АД у этих детей был исключен, т.е. выявленные изменения имели системный характер. Дополнительное исследование показало максимальную представленность в этой группе хронической патологии ЛОР-органов с назальной обструкцией (храп) — 93%. Мы получили значимую связь артериальной гипотензии с хронической патологией ЛОР-органов ($p=0,049$, точный критерий Фишера). Также при наличии жалоб на храп и апноэ у детей мы выявили значимое снижение диастолического

АД в дневное время ($p=0,022$, критерий Манна–Уитни). Таким образом, у детей из-за широкой представленности хронической патологии ЛОР-органов, особенно в младшем школьном возрасте, для персонифицированной профилактики обязательно надо исследовать ночную гемодинамику.

Комбинированное исследование суточного АД одновременно с ЭКГ расширяет возможности мониторинга показателей гемодинамики. Выявлена значимая связь с повышенным ИМТ при атриовентрикулярной блокаде 1-й и 2-й (тип Мобитц I) степени, которая регистрировалась преимущественно ночью.

У 62% детей признаки электрической нестабильности миокарда желудочков в виде непостоянного удлинения интервала QT на 0,06–0,16 сек также регистрировались преимущественно в период ночного сна. Эти изменения были выявлены во всех группах АД, однако дети с гипотензией выделяются в общей выборке ($p=0,027$). Систолическое, диастолическое дневное, а также диастолическое АД ночное оказались значимо ниже при наличии признака электрической нестабильности миокарда желудочков.

Высокорослость при повышенном ИМТ связывают все чаще с инсулинорезистентностью и повышением инсулиноподобного фактора роста [18]. В исследуемой выборке детей *ростом ≥ 85 -го перцентиля нормы* было в 1,6 раза больше ($p=0,040$) при повышенном ИМТ. У высоких детей с повышенным ИМТ лабильная диастолическая гипотензия регистрировалась в 5 раз чаще. При этом нами получена значимая связь с высоким ростом именно для ночного диастолического АД. Более выраженные изменения суточной динамики, признаки электрической нестабильности миокарда желудочков (удлинение QT ночью) также указывают на рост ≥ 85 -го перцентиля нормы как на дополнительный фактор риска развития сердечно-сосудистых болезней.

Краткие практические рекомендации

Метод суточного мониторирования АД и ЭКГ рекомендуется нами для обязательного применения у детей групп риска (с хронической патологией, особенно лор-органов, повышенным ИМТ, ростом ≥ 85 -го перцентиля половозрастной нормы) для анализа ночной гемодинамики (индекса времени измененного АД, уровня пульсового, диастолического АД, длительности электрической систолы желудочков, нарушения ритма и проводимости), а также суточной динамики АД с целью выявления ранних нарушений для осуществления персонифицированного подхода к профилактике первичных сердечно-сосудистых болезней, а также кардиоваскулярных осложнений, отягчающих течение основной патологии и способствующих инвалидизации ребенка и ухудшению прогноза.

Ограничения исследования

Комбинированное мониторирование ЭКГ и АД лучше переносится детьми старше 6-летнего возраста. По вопросникам сна родители часто используют графу «затрудняюсь ответить».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Высокая смертность от сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений у детей с хронической патологией, отсутствие эффекта от традиционных методов профилактики, применяемых у взрослых и часто механически экстраполируемых на детский возраст, показывают необходимость поиска новых факторов риска

и маркеров развития этой патологии у детей с обозначением целевых групп для персонализированного подхода к профилактике этой грозной патологии. В проведенном исследовании мы показываем, что в педиатрической клинической практике для этого крайне необходимо применение суточного мониторирования АД с особым вниманием на исследование гемодинамики в период ночного сна. Целевые группы для подобных обследований должны составлять дети, начиная с младшего школьного возраста, особенно с хронической патологией (почек, ЛОР-органов, повышенным ИМТ, ростом ≥ 85 -го перцентиля половозрастной нормы).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки о которой необходимо сообщить.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Леонтьева И.В. Атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда как педиатрические проблемы: лекция № 29. — М.: Московский научно-исследовательский институт педиатрии и детской хирургии, ДЭМИКОН; 1997. — 60 с. [Leont'eva IV. Ateroskleroz, ishemicheskaya bolezni' serdtsa, infarkt miokarda kak pediatricheskie problemy: leksiya № 29. Moscow: Moskovskii nauchno-issledovatel'skii institut pediatrii i detskoj khirurgii, DEMIKON; 1997. 60 p. (In Russ).]
2. Оганов Р.Г. Эпидемиология и профилактика основных сердечно-сосудистых заболеваний // Архив патологии. — 1992. — Т.54. — №4 — С. 13–15. [Oganov RG. Epidemiologiya i profilaktika osnovnykh serdechno-sosudistyx zabolevaniy. Arkh Patol. 1992;54(4):13–15. (In Russ).]
3. Баранов А.А. Научные и практические проблемы российской педиатрии на современном этапе // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. — 2005. — Т.84. — №3 — С. 4–7. [Baranov AA. Scientific and practical problems of Russian pediatrics today. *Pediatr*. 2005;84(3):4–7. (In Russ).]
4. Мадаева И.М., Шавырталова О.Н., Долгих В.В. Артериальная гипертензия и нарушения дыхания во время сна в педиатрии: результаты пилотного исследования // Педиатрия. Приложение *Consilium Medicum*. — 2009. — №2 — С. 28–31. [Madaeva IM, Shavyrtalova ON, Dolgich VV. Arterial hypertension and sleep apnea in pediatrics: results of pilot trial. *Pediatr*. Prilozhenie *Consilium Medicum*. 2009;(2):28–31. (In Russ).]
5. Макаров Л.М. Холтеровское мониторирование. Монография. 4-е изд. — М.: Медпрактика-М; 2017. — 504 с. [Makarov LM. *Kholterovskoe monitorirovanie. Monografiya*. 4th ed. Moscow: Medpraktika-M; 2017. 504 p. (In Russ).]
6. Рекомендации по лечению артериальной гипертонии. ESH/ESC 2013 // Российский кардиологический журнал. — 2014. — №1 — С. 7–94. [Rekomendatsii po lecheniyu arterial'noi gipertonii. ESH/ESC 2013. *Russian journal of cardiology*. 2014;(1):7–94. (In Russ).]
7. Kheirandish-Gozal L, Gozal D, editors. *Sleep-disordered breathing in children. A comprehensive clinical guide to evaluation and treatment*. Humana Press; 2012. p. 593.
8. Kirk V, Midgley J, Giuffre M, et al. Hypertension and obstructive sleep apnea in Caucasian children. *World J Cardiol*. 2010;2(8):251–256. doi: 10.4330/wjc.v2.i8.251.
9. Alan H. Sleep-time blood pressure: a validated therapeutic target. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(11):1174–1175. doi: 10.1016/j.jacc.2011.05.040.
10. Somers VK, White DP, Amin R, et al. Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/American College Of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Т.В. Маргиева — участие в клиническом исследовании компании «Бионорика».

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

ORCID

О.В. Кожевникова

<http://orcid.org/0000-0001-8562-6851>

Л.С. Намазова-Баранова

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

Э.А. Абашидзе

<http://orcid.org/0000-0002-5366-894X>

Т.В. Маргиева

<http://orcid.org/0000-0002-2395-1322>

On Cardiovascular Nursing. In collaboration with the National Heart, Lung, and Blood Institute National Center on Sleep Disorders Research (National Institutes of Health). *Circulation*. 2008;118(10):1080–1111. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.

11. Mindell JA, Owens JA. *A clinical guide to pediatric sleep: diagnosis and management of sleep problems*. 2nd ed. LWW; 2010. p. 232.

12. Lurbe E, Torro I, Aguilar F, et al. Added impact of obesity and insulin resistance in nocturnal blood pressure elevation in children and adolescents. *Hypertension*. 2008;51(3):635–641. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.099234.

13. who.int [интернет]. Всемирная организация здравоохранения. Глобальная стратегия по питанию, физической активности и здоровью. Рост масштабов избыточного веса и ожирения среди детей [доступ от 21.03.2017]. [WHO. Global Strategy on Diet, Physical Activity and Health. Childhood overweight and obesity. (In Russ).] Доступ по ссылке <http://www.who.int/dietphysicalactivity/childhood/ru>.

14. Порога А.Н. Суточное мониторирование артериального давления // Сердце. — 2002. — Т.1. — №5 — С. 240–243. [Ragoza AN. Sutochnoe monitorirovanie arterial'nogo davleniya. *Serdts*. 2002;1(5):240–243. (In Russ).]

15. Кожевникова О.В. Факторы риска и маркеры ранней диагностики сердечно-сосудистых болезней у детей: Автореф. ... дисс. докт. мед. наук. — М.; 2017. — 311 с. [Kozhevnikova OV. *Faktory riska i markery ranney diagnostiki serdechno-sosudistyx boleznei u detei*. [dissertation abstract] Moscow; 2017. 311 p. (In Russ).]

16. Балабанов А.С., Маянский Н.А. Представление результатов статистического анализа в медицинских публикациях // Вопросы диагностики в педиатрии. — 2012. — Т.4. — №1 — С. 5–12. [Balabanov AS, Mayanskiy NA. Presentation of statistical analysis in the medical publications. *Pediatric diagnostics*. 2012;4(1):5–12. (In Russ).]

17. Кобалава Ж.Д. Современные проблемы артериальной гипертонии // Артериальная гипертония. — 2002. — Т.8. — №3 — С. 48. [Kobalava ZhD. Sovremennyye problemy arterial'noi gipertonii. *Arterial'naya gipertenziya*. 2002;8(3):48. (In Russ).]

18. Костюшина И.С., Комарова О.В., Мазо А.М., и др. Роль показателей центральной гемодинамики, толщины комплекса интима-медиа и эндотелиальной дисфункции у детей с ренальной артериальной гипертензией // Педиатрическая фармакология. — 2013. — Т.10. — №3 — С. 32–37. [Kostyushina IS, Komarova OV, Mazo AM, et al. Role of central hemodynamic parameters, intimal medial thickness and endothelial dysfunction in children with renal arterial hypertension. *Pediatric pharmacology*. 2013;10(3):32–37. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v10i3.695.

19. Eckel RH, Kahn R, Robertson RM, Rizza RA. Preventing cardiovascular disease and diabetes: a call to action from the American Diabetes Association and the American Heart Association. *Diabetes Care*. 2006;29(7):1697–1699. doi: 10.2337/dc06-9911.

Т.Л. Настаушева¹, О.А. Жданова¹, Г.А. Батищева¹, Т.Г. Звягина^{1, 2}¹ Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко, Воронеж, Российская Федерация² Воронежская областная детская клиническая больница № 1, Воронеж, Российская Федерация

Безопасность длительной глюкокортикостероидной терапии у детей с нефротическим синдромом

Контактная информация:

Настаушева Татьяна Леонидовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой госпитальной и поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Минздрава России

Адрес: 394030, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10, тел.: +7 (473) 237-27-46, e-mail: nastat53@mail.ru

Статья поступила: 05.06.2017 г., принята к печати: 30.06.2017 г.

Длительная глюкокортикостероидная терапия у детей с нефротическим синдромом является причиной развития многочисленных побочных реакций, негативно влияющих на здоровье ребенка. **Цель исследования** — изучить нежелательные побочные реакции глюкокортикостероидной терапии у детей со стероидчувствительным нефротическим синдромом и разработать рекомендации по их раннему выявлению. **Методы.** В ретроспективном исследовании изучали результаты лечения детей в возрасте 3–18 лет со стероидчувствительным нефротическим синдромом, госпитализированных в стационар в 2011–2014 гг. Учитывали осложнения терапии, выявленные при клинико-лабораторном и инструментальном обследовании. Для расчета интегрального индекса метаболических реакций использовали данные 118 здоровых детей, обследованных в 2012–2014 гг. **Результаты.** Проанализированы данные 18 детей, получавших глюкокортикостероиды в течение 6 мес до госпитализации, и 13 детей, завершивших лечение глюкокортикостероидами за 6 мес и более до госпитализации. У больных первой группы в числе побочных реакций чаще всего определяли избыточную массу тела или ожирение (78%), реактивный панкреатит (72%), лейкомоидные реакции (67%), поражение печени (50%), кушингоидный синдром (44%) и хронический гастродуоденит (33%). Относительно редко встречались гипергликемия (11%), артериальная гипертензия (6%), инфекционное заболевание (6%). У больных второй группы только у 2 (15%) сохранялись проявления хронического гастродуоденита. На основании значений индекса массы тела, уровня глюкозы и амилазы сыворотки крови рассчитывали индекс метаболических реакций — интегральный показатель риска возникновения побочных эффектов глюкокортикостероидной терапии. **Заключение.** Большинство побочных реакций глюкокортикостероидной терапии являются краткосрочными и сохраняются по прошествии 6 мес у небольшого числа больных.

Ключевые слова: дети, нефротический синдром, глюкокортикостероиды, побочные реакции.

(Для цитирования: Настаушева Т.Л., Жданова О.А., Батищева Г.А., Звягина Т.Г. Безопасность длительной глюкокортикостероидной терапии у детей с нефротическим синдромом. Педиатрическая фармакология. 2017; 14 (3): 165–172. doi: 10.15690/pf.v14i3.1740)

165

T.L. Nastausheva¹, O.A. Zhdanova¹, G.A. Batishcheva¹, T.G. Zvyagina^{1,2}¹ Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh, Russian Federation² Voronezh Regional Children Hospital № 1, Voronezh, Russian Federation

Adverse Effects of Long-Term Corticosteroid Therapy of Nephrotic Syndrome in Children

Background: Long-term corticosteroid therapy in children leads to plenty of adverse effects with negative influence on health. Objective: analysis of adverse effects of corticosteroids in children with steroid-sensitive nephrotic syndrome and development of recommendations of their early detection. **Methods:** A retrospective study is conducted on children with this syndrome aged 3–18 who applied to Voronezh Regional Children's Clinical Hospital № 1 in 2011–2014. Complications of corticosteroid therapy revealed during clinical examination of children were taken into account. Data on 118 healthy children examined in 2012–2014 were used to calculate integral index. **Results:** The study analyses treatment results of 18 children who received glucocorticosteroids during 6 months before hospitalization and 13 children who were withdrawn from glucocorticosteroids for 6 months or more before hospitalization. Among adverse reactions in group 1 there prevailed overweight/obesity (78%), reactive pancreatitis (72%), leukemoid reactions (67%), liver damage (61%), Cushingoid syndrome (44%), chronic gastroduodenitis (33%). Hyperglycemia (11%), hypertension (6%) and infection (6%) were less common. In group 2 only 2 (15%) patients had chronic gastroduodenitis, other complications were not documented. Indices that change in children with nephrotic syndrome during corticosteroid treatment (body mass index, blood serum glucose and amylase) were measured by a single scale using modifications coefficients. Average value of the coefficients is suggested to be a new diagnostic criterion (metabolic reaction index) which allows to reveal corticosteroid adverse effects before any clinical manifestations. **Conclusion:** Most adverse reactions of glucocorticosteroids are short-term and continue after 6 months in a small number of patients.

Key words: nephrotic syndrome, children, glucocorticoids, drug-related side effects and adverse reactions.

(For citation: Nastausheva TL, Zhdanova OA, Batishcheva GA, Zvyagina TG. Adverse Effects of Long-Term Corticosteroid Therapy of Nephrotic Syndrome in Children. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2017; 14 (3): 165–172. doi: 10.15690/pf.v14i3.1740)

ОБОСНОВАНИЕ

Нефротический синдром является одной из актуальных проблем педиатрической нефрологии. Несмотря на значительные успехи в лечении нефротического синдрома у детей, нерешенными остаются вопросы безопасности длительной глюкокортикостероидной (ГКС) терапии, раннего выявления и предупреждения развития ее осложнений.

Нефротический синдром развивается у 1–3/100 000 детей в возрасте до 16 лет и характеризуется протеинурией >3 г/сут (>50 мг/кг в сутки, или >40 мг/м² в час), снижением уровня альбумина в крови <25 г/л, гиперлипидемией и развитием отеков [1, 2]. ГКС являются основными препаратами в лечении стероидчувствительного нефротического синдрома у детей. Согласно международным и российским рекомендациям, преднизолон должен назначаться ежедневно внутрь в начальной дозе 60 мг/м² в сутки, или 2 мг/кг в сутки (не более 60 мг/сут), непрерывно в течение 4–6 нед в период дебюта заболевания и до достижения мочевой ремиссии в период рецидива с последующим переходом на прием препарата через день в дозе 40 мг/м², или 1,5 мг/кг (максимум 40 мг через день), в течение 4–6 нед с постепенным снижением дозы и отменой препарата (стандартная стероидная терапия). Общая длительность терапии ГКС составляет 4–5 мес [1, 2].

Большинство детей (80–90%) отвечают ремиссией на терапию ГКС [3]. Но нефротический синдром часто рецидивирует: у 80–90% пациентов после 2-месячного применения ГКС отмечается хотя бы один рецидив заболевания [2], при этом в 60% случаев заболевание прогрессирует с формированием рецидивирующего или стероидзависимого нефротического синдрома [3]. Вместе с тем большинство детей с рецидивирующим течением продолжают и впоследствии отвечать полной ремиссией на ГКС, и отдаленный прогноз у этой группы пациентов также благоприятен [2, 3].

Дети с часто рецидивирующим и стероидзависимым нефротическим синдромом нуждаются в длительной терапии ГКС, которая провоцирует развитие серьезных побочных эффектов, включающих задержку роста, расстройства поведения, ожирение, синдром Кушинга, гипертензию, нарушение зрения, нарушение толерантности к глюкозе, снижение минеральной плотности кости и др. [1, 2]. Побочные эффекты терапии ГКС зависят как от дозы и длительности лечения, так и от индивидуальной чувствительности пациента. Большинство исследований в педиатрической нефрологии посвящены проблеме продолжительности первоначальной терапии для уменьшения частоты рецидивирования заболевания и длительности приема гормональной терапии [4, 5]. Влияние различных схем терапии ГКС на риск развития рецидивов нефротического синдрома у детей и частоту выявления побочных эффектов рассматривается в обзоре D. Hahn и соавт. [4]. Авторы не выявили существенных различий в риске побочных эффектов между длительным лечением и 2-месячными курсами приема преднизолона [4].

Предложены рекомендации по наблюдению за детьми с нефротическим синдромом, получающими ГКС [6]. Документ включает перечень необходимых клинико-лабораторных и инструментальных параметров с указанием периодичности их контроля. В представленных рекомендациях есть мероприятия, направленные не только на оценку безопасности, но и на определение эффективности терапии. Однако, при этом нет указаний на показатели, которые могут служить ранними маркерами неблагоприятного побочного действия ГКС.

Целью настоящего исследования было изучить нежелательные побочные реакции терапии ГКС у детей

со стероидчувствительным нефротическим синдромом и разработать рекомендации по их раннему выявлению.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено ретроспективное исследование по схеме случай-контроль.

Критерии соответствия

Критерии включения:

- идиопатический стероидчувствительный нефротический синдром;
- возраст от 3 до 18 лет;
- стандартная стероидная терапия в дебюте и при рецидивах заболевания;
- наличие в истории болезни подписанного родителями или законными представителями пациента информированного согласия на обработку данных, в том числе для научных исследований.

Критерии невключения:

- врожденный нефротический синдром, вторичный нефротический синдром (нефрит при болезни Шенлейна–Геноха и др.), нефротический синдром, протекающий на фоне тяжелой соматической, неврологической или генетической патологии (детский церебральный паралич, синдром Корнелии де Ланге и др.);
- нефротический синдром при гломерулонефрите;
- стероидрезистентный нефротический синдром;
- проведение другой терапии нефротического синдрома, кроме стандартной стероидной (пульс-терапия метилпреднизолоном, прием цитостатиков).

Источники данных

Изучали истории болезни детей, госпитализированных в нефрологическое отделение Воронежской областной детской клинической больницы № 1 в период с 2011 по 2014 гг. Для расчета значений индекса метаболических реакций были использованы данные профилактических осмотров 118 здоровых детей, проведенных в 2012–2014 г. в Центре здоровья Воронежской областной детской клинической больницы № 1 и детской поликлинике № 3 г. Воронежа.

Диагностические критерии

Диагноз нефротического синдрома устанавливали на основании наличия протеинурии >40 мг/м² в час, гипоальбуминемии <25 г/мл или отеков и гиперлипидемии [1, 2]. Стероидчувствительный нефротический синдром определяли при достижении пациентами полной ремиссии на фоне терапии преднизолоном в дозе 2 мг/кг в сутки, или 60 мг/м² в сутки, в течение 4 нед [1, 2]. Варианты течения стероидчувствительного нефротического синдрома определяли в соответствии с принятой классификацией нефротического синдрома (табл. 1).

Стандартная стероидная терапия

Лечение детей проводилось в соответствии с протоколом Международной группы по заболеваниям почек у детей (International Study of Kidney Diseases in Children, ISKDC) и Федеральными клиническими рекомендациями по оказанию медицинской помощи детям с нефротическим синдромом, разработанными Союзом педиатров России. В дебюте заболевания преднизолон

Таблица 1. Варианты течения стероидчувствительного нефротического синдрома [1, 3]**Table 1.** Variants of the course of steroid-sensitive nephrotic syndrome

Классификация	Определение
Стероидчувствительный нечасто рецидивирующий	После достижения ремиссии по окончании первого курса стероидной терапии рецидивы отмечаются реже чем 2 раза в 6 мес
Стероидчувствительный часто рецидивирующий	После достижения ремиссии рецидивы наблюдаются не реже 2 раз в 6 мес
Стероидчувствительный стероидзависимый	Рецидив развивается при снижении дозы преднизолона или не позднее чем через 2 нед после отмены препарата

назначался в дозе 60 мг/м² в сутки ежедневно в 3 приема в течение 6 нед, затем по 40 мг/м²/48 ч в один прием в альтернирующем режиме в течение 4–6 нед с последующим снижением дозы на 5–10 мг/нед до полной отмены [1, 2]. Рецидив заболевания лечили преднизолоном в дозе 60 мг/м² в сутки ежедневно в 3 приема до 3 нормальных анализов мочи, затем продолжали терапию преднизолоном в альтернирующем режиме в дозе 40 мг/м² за 48 ч в один прием в течение 4–6 нед с последующим снижением дозы на 5–10 мг/нед до полной отмены [1, 2]. При выявлении осложнений терапии ГКС лечение проводилось в соответствии с клиническими рекомендациями по ведению пациентов [2].

Исходы исследования

Основной исход исследования: побочные реакции, возникшие при проведении терапии ГКС у детей с нефротическим синдромом.

Методы регистрации исходов

Оценку побочных реакций фармакотерапии ГКС у пациентов проводили в период всех госпитализаций. Учитывали жалобы, наличие внешних признаков кушингоидного синдрома, результаты измерения артериального давления; показатели общеклинического и биохимического анализов крови, анализов мочи; результаты ультразвукового исследования почек, органов брюшной полости, фиброгастродуоденоскопии; данные осмотра офтальмологом. Оценивали изменения общего состояния, отклонения от нормальных величин показателей физического развития и данных лабораторных и инструментальных методов обследования, возникающие у пациентов в период проведения терапии ГКС и наблюдаемые в период после ее окончания. До назначения ГКС дети не имели патологии со стороны желудочно-кишечного тракта, не страдали ожирением, артериальное давление не превышало 90-й перцентили возрастных нормативов; патологические сдвиги лабораторных и инструментальных показателей не отмечались. У пациентов, сведения о которых были включены в исследование, не выявлено других заболеваний, и они не принимали других медикаментов, которые могли стать причиной наблюдаемых состояний.

Для каждого ребенка учитывали возраст, пол, наличие обострения или рецидива заболевания, вариант течения нефротического синдрома, время, необходимое для достижения ремиссии, показатели физического развития (длина тела, масса тела), результаты клинико-лабораторного обследования. Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывался по формуле:

$$\text{ИМТ} = \text{Масса тела (кг)} / \text{Длина тела (м}^2\text{)}.$$

Для сравнительной оценки показателей длины, массы тела и ИМТ у детей разного пола и возраста вычисляли Z-score по методике, предложенной Всемирной

организацией здравоохранения, с использованием программы WHO ANTHRO Plus [7]. Кушингоидный синдром диагностировали в случаях отложения подкожно-жировой клетчатки по кушингоидному типу (в области лица, шеи, живота), истончения конечностей, изменения кожи, появления стрий.

Большинство детей имели несколько госпитализаций по поводу нефротического синдрома: для оценки прогноза/исходов заболевания использовали данные последней госпитализации пациента.

Метод расчета интегрального индекса

Для раннего выявления неблагоприятных побочных реакций терапии ГКС мы отобрали показатели, характеризующие различные метаболические процессы в организме и изменяющиеся у пациентов с нефротическим синдромом на фоне лечения [8]. Каждый показатель для удобства сравнения приводили к единой шкале измерения с помощью формулы (1):

$$M_i = 30 \times \frac{A_i - A_{\min}}{A_{\max} - A_{\min}} \quad (1),$$

где M_i — коэффициент модификации исследуемого показателя, A_i — значение показателя у пациента, $A_{\max}$ и $A_{\min}$ — пределы изменений (минимальные и максимальные значения) исследуемого показателя у пациентов.

Среднее значение коэффициентов модификации выбранных показателей составляет интегральный индекс (2):

$$\text{Индекс} = \frac{M_{i1} + M_{i2} + M_{i3}}{3} \quad (2).$$

Этическая экспертиза

Протокол исследования одобрен Этическим комитетом Воронежской государственной медицинской академии им. Н.Н. Бурденко (протокол № 6 от 19.10.2013).

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Статистический анализ проводили с использованием пакета прикладных программ STATISTICA v. 6.0 (StatSoft Inc., США). Описание количественных показателей выполнено с указанием средних арифметических значений и стандартного отклонения. Для сравнения количественных показателей в независимых выборках использовали t-критерий Стьюдента. Для анализа различий качественных признаков использовали критерий χ^2 Пирсона.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Описание выборки пациентов с нефротическим синдромом

Всего в исследование включены данные наблюдения 31 пациента (48% девочек) со стероидчувствительным нефротическим синдромом, средний возраст

8,2±4,0 года. Для оценки побочных эффектов фармако-терапии пациентов разделили две группы в зависимости от времени приема ГКС (табл. 2). В 1-ю группу включили данные детей (n=18), которые в течение последних 6 мес перед госпитализацией получали глюкокортикостероидную терапию (дети с часто рецидивирующим и стероидзависимым нефротическим синдромом). Во 2-ю группу вошли 13 пациентов, не получавших ГКС в течение предыдущих 6 мес и более (дети с редко рецидивирующим НС).

Среди пациентов с часто рецидивирующим и стероидзависимым нефротическим синдромом было 3 (43%) ребенка с хронической болезнью почек 1-й стадии. Получены отличия среднего возраста детей 1-й и 2-й групп — дети 2-й группы были старше (это связано с тем, что сюда вошли пациенты, имеющие длительную ремиссию нефротического синдрома — до 13 лет).

Большинство детей (21/31; 68%) поступали в стационар неоднократно, всего в период исследования было 87 госпитализаций (в среднем 4,1 госпитализация на 1 ребенка). Дети 1-й группы в исследуемый период времени (2011–2014 гг.) находились в стационаре 71 раз, пациенты с часто рецидивирующим нефротическим синдромом — 43 раза (в среднем 3,9 на 1 ребенка), со стероидзависимым — 28 раз (4,0 на 1 ребенка). Дети 2-й группы госпитализировались по поводу нефротического синдрома 16 раз (1,2 на 1 ребенка; $p=0,018$ при сравнении с показателем 1-й группы).

В 37 (из 87, 43%) случаях пациенты поступали в стационар в период обострения, в 50 (из 87, 57%) случаях — в период ремиссии. Все дети 1-й группы госпитализировались с обострением нефротического синдрома. Среди них пациенты с редко рецидивирующим нефротическим

синдромом поступали в период обострения 21 раз (49% среди всех госпитализаций у детей этой группы), из них 7 (16%) госпитализаций были в дебюте заболевания. Пациенты с часто рецидивирующим и стероидзависимым нефротическим синдромом госпитализированы в период обострения 14 раз (50%), из них 2 (7%) госпитализации — в дебюте заболевания. Поступление в период ремиссии у пациентов 1-й группы сопровождалось продолжением курса терапии ГКС. Среди пациентов 2-й группы 2/13 (15%) ребенка имели за 3 года наблюдения по 1 рецидиву нефротического синдрома после ремиссии продолжительностью 24 и 37 мес и поступали в период обострения. Остальные госпитализации были в период ремиссии заболевания. Длительность ремиссии у детей 1-й группы составила 3,1±2,4 мес (от 1 до 10 мес), у детей 2-й группы — 60,8±51,5 мес (от 11 мес до 13 лет) ($p<0,001$).

Доза ГКС (преднизолона), полученная пациентами сравниваемых групп к моменту госпитализации, представлена в табл. 3. Установлено, что дети с нечасто рецидивирующим нефротическим синдромом из 1-й и 2-й групп получили меньшую кумулятивную дозу преднизолона и имели меньшую длительность приема ГКС, чем пациенты с частыми рецидивами и стероидзависимостью.

Описание выборки здоровых детей

Для установления границ изменений метаболических показателей у здоровых детей использованы данные профилактических медицинских осмотров 118 детей 1-й и 2-й групп здоровья (48% девочек), средний возраст 9,0±3,6 года.

Таблица 2. Характеристика групп детей со стероидчувствительным нефротическим синдромом

Table 2. Characteristics of groups of children with steroid-sensitive nephrotic syndrome

Показатель	Группа 1 n=18	Группа 2 n=13
Нечасто рецидивирующий нефротический синдром, абс.	11	13
Часто рецидивирующий нефротический синдром, абс.	4	-
Стероидзависимый нефротический синдром, абс.	3	-
Возраст, лет	6,7±2,6	10,2±4,7*

Примечание. Группа 1 — получали глюкокортикостероиды в течение 6 мес до госпитализации. Группа 2 — не получали глюкокортикостероиды в течение ≥6 мес до госпитализации. * — $p=0,014$ по сравнению с показателем возраста детей 1-й группы.

Note. Group 1 — received glucocorticosteroids for 6 months before admission. Group 2 — did not receive glucocorticosteroids for ≥ 6 months before admission. * — $p=0,014$ in comparison with the age index of children of the 1st group.

Таблица 3. Глюкокортикостероидная терапия у пациентов с разными вариантами стероидчувствительного нефротического синдрома

Table 3. Glucocorticosteroid therapy in patients with different variants of steroid-sensitive nephrotic syndrome

Группы детей	Длительность приема ГКС, сут	Кумулятивная доза		
		мг	мг/кг	мг/кг в сут
1-я группа: получали ГКС последние 6 мес				
Стероидчувствительный нефротический синдром	496±33	7832±5425	272±116*	0,69±0,3
• нечасто рецидивирующий	348±235	6000±3250	213±63**	0,73±0,3
• часто рецидивирующий и стероидзависимый	686±403	10710±7068	363±126**	0,62±0,3
2-я группа: не получали ГКС ≥6 мес				
Стероидчувствительный нефротический синдром	297±117	4781±2465	145±66*	0,57±0,3
• нечасто рецидивирующий	297±117	4781±2465	145±66*	0,57±0,3
• часто рецидивирующий и стероидзависимый	-	-	-	-

Примечание. * — $p=0,001$ и 0,004 — результаты сравнения 1-й и 2-й групп и пациентов с разными вариантами течения стероидчувствительного нефротического синдрома внутри 1-й группы соответственно. ГКС — глюкокортикостероиды.

Note. * — $p=0,001$ and 0,004 — Results of comparison of the 1st and 2nd groups and patients with different variants of the course of steroid-sensitive nephrotic syndrome in the 1st group, respectively. GCS — glucocorticosteroids.

Таблица 4. Частота встречаемости неблагоприятных побочных реакций терапии глюкокортикостероидами у детей сравниваемых групп

Table 4. Incidence of adverse drug reactions of glucocorticosteroid therapy in children of the compared groups

Показатель	1-я группа, абс. (%)	2-я группа, абс. (%)
Избыток массы тела и ожирение*	14 (78)	-
Реактивный панкреатит	13 (72)	-
Лейкемоидные реакции	12 (67)	-
Поражение печени	9 (50)	-
Кушингоидный синдром	8 (44)	-
Хронический гастродуоденит	6 (33)	2 (15)
Гипергликемия	2 (11)	-
Артериальная гипертензия	1 (6)	-
Инфекции	1 (6)	-
Всего	17 (94)	2 (15)

Примечание. * — для сравнительного анализа показателей физического развития детей 1-й и 2-й групп использовали данные одной госпитализации — на фоне приема максимальной дозы глюкокортикостероидов (1-я группа) и в период наиболее длительной ремиссии заболевания (2-я группа). Избыток массы тела диагностировали в случаях, когда величина стандартного отклонения индекса массы тела от нормативных значений составляла от +1 до +2, ожирение — более +2 [9].

Note. * — For a comparative analysis of physical development indices of children of the 1st and 2nd groups, the data of one hospitalization was used — against the maximum dose of glucocorticosteroids (Group 1) and during the longest remission of the disease (Group 2). Excess body weight was diagnosed in cases when the standard deviation of the body mass index from the normative values was from +1 to +2, obesity — more than +2 [9].

Основные результаты исследования

Неблагоприятные побочные реакции терапии ГКС отмечались у 17/18 (94%) детей 1-й группы и у 2/13 (15%) — 2-й ($p=0,042$). У всех пациентов 1-й группы наблюдалось несколько побочных реакций, двое детей 2-й группы имели только по одному заболеванию, связанному с приемом ГКС (табл. 4).

У детей 1-й группы наиболее часто отмечались избыток массы тела и ожирение — самостоятельное

осложнение терапии ГКС или проявление кушингоидного синдрома. Часто отмечались изменения состояния желудочно-кишечного тракта — проявления реактивного панкреатита при ультразвуковом исследовании, у 2 детей — клинические симптомы обострения панкреатита (болевого синдрома, повышение активности амилазы в сыворотке крови), у 1 пациента выявлены эрозии желудка. В половине случаев дети имели поражения печени (диффузные изменения в печени при проведении ультразвукового исследования, повышение активности трансаминаз в сыворотке крови).

Среди детей 1-й группы с разными вариантами стероидчувствительного нефротического синдрома нежелательные побочные реакции ГКС-терапии встречались с разной частотой (табл. 5). Среди детей с редко рецидивирующим нефротическим синдромом несколько чаще отмечались ожирение и избыток массы тела, реактивный панкреатит, хронический гастродуоденит и поражение печени. В отличие от них у пациентов с часто рецидивирующим и стероидзависимым нефротическим синдромом чаще развивались артериальная гипертензия и кушингоидный синдром. Статистически достоверных различий между группами не получено.

Нами отобраны показатели, характеризующие метаболические процессы в организме и изменяющиеся у детей с нефротическим синдромом на фоне терапии ГКС: ИМТ, глюкоза и амилаза сыворотки крови. Индекс массы тела был одним из наиболее часто меняющихся показателей. Значения глюкозы и амилазы сыворотки крови выходили за пределы нормы только у отдельных пациентов (см. табл. 5), но у 7 детей на фоне продолжающейся терапии ГКС отмечался рост данных показателей. Используемая формула (1) позволяет оценить начальные изменения различных показателей, возникающие до появления патологических сдвигов.

Предложен новый диагностический критерий — индекс метаболических реакций (ИМР), основанный на расчете ИМТ, определении в сыворотке крови концентрации глюкозы (Гл) и амилазы (Ам) с последующим расчетом коэффициента модификации для каждого из определяемых показателей по формуле (1) и интегрального индекса по формуле (2).

Пределы изменений исследуемого показателя, полученные при обследовании здоровых детей и всех пациентов с нефротическим синдромом, представлены в табл. 6.

Таблица 5. Частота встречаемости неблагоприятных побочных реакций терапии глюкокортикостероидами у пациентов 1-й группы с разными вариантами нефротического синдрома

Table 5. Incidence of adverse drug reactions of glucocorticosteroid therapy in patients of the 1st group with different variants of nephrotic syndrome

Неблагоприятные побочные реакции	Стероидчувствительный нечасто рецидивирующий нефротический синдром, абс. (%)	Стероидчувствительный часто рецидивирующий и стероидзависимый нефротический синдром, абс. (%)	p
Избыток массы тела и ожирение	9 (82)	5 (71)	0,854
Кушингоидный синдром	4 (36)	4 (57)	0,921
Лейкемоидные реакции	7 (64)	5 (71)	0,819
Панкреатит	9 (82)	4 (57)	0,932
Хронический гастродуоденит	4 (36)	2 (29)	0,808
Поражение печени	6 (55)	3 (43)	0,888
Артериальная гипертензия	0	1 (14)	0,870
Гипергликемия	1 (9)	1 (14)	0,648
Инфекции	1 (9)	0	0,779

Таблица 6. Пределы изменений исследуемых показателей у здоровых детей и пациентов с нефротическим синдромом сравниваемых групп

Table 6. Variation limits of the studied indices in healthy children and patients with nephrotic syndrome of the compared groups

Показатель	Здоровые дети		Пациенты с нефротическим синдромом				Значения изучаемых показателей	
			нет НПР ГКС		есть НПР ГКС			
	Min*	Max*	Min*	Max*	Min*	Max*	A _{min} **	A _{max} **
Z-score ИМТ, усл. ед.	-2	2	-3,4	2,4	2,5	5,6	-3,4	5,6
Глюкоза, мМоль/л	3,5	5,1	3,2	5,4	5,4	6,6	3,2	6,6
Амилаза, Е/л	32	52	34	68	72	146	32	146

Примечание. * — минимальные и максимальные значения изучаемых показателей, полученные при обследовании здоровых детей и пациентов с нефротическим синдромом; ** — пределы изменений исследуемых показателей. НПР ГКС — нежелательные побочные реакции от приема глюкокортикостероидов.

Note. * — Minimum and maximum values of the studied indices obtained in the examination of healthy children and patients with nephrotic syndrome; ** — Variation limits of the studied indices. ADR GCS — adverse drug reactions after taking glucocorticosteroids.

С помощью формулы (1) исследуемые показатели приводили к единой шкале измерений от 1 до 30, позволяющей дифференцированно оценивать и сравнивать степени отклонения изучаемых величин. В результате преобразований получали коэффициенты модификации исследуемых показателей: $M_{ИМТ}$ — индекса массы тела (3), $M_{ГЛ}$ — глюкозы (4), $M_{АМ}$ — амилазы (5):

$$M_{ИМТ} = 30 \times \frac{A_{ИМТ} - A_{min}}{A_{max} - A_{min}} = 30 \times$$

$$\times \frac{A_{ИМТ} - (-3,4)}{5,6 - (-3,4)} = (A_{ИМТ} + 3,4) \times 3,3$$

$$M_{ГЛ} = 30 \times \frac{A_{ГЛ} - A_{min}}{A_{max} - A_{min}} = 30 \times$$

$$\times \frac{A_{ГЛ} - 3,2}{6,6 - 3,2} = (A_{ГЛ} - 3,2) \times 8,8$$

$$M_{АМ} = 30 \times \frac{A_{АМ} - A_{min}}{A_{max} - A_{min}} = 30 \times$$

$$\times \frac{A_{АМ} - 32}{146 - 32} = (A_{АМ} - 32) \times 0,3$$

с последующим расчетом ИМР по формуле (6):

$$ИМР = \frac{M_{ИМТ} + M_{ГЛ} + M_{АМ}}{3} \quad (6).$$

Результаты проведенных исследований по расчету коэффициентов модификации и интегрального индекса у здоровых детей и пациентов с нефротическим синдромом представлены в табл. 7.

Таблица 7. Значения коэффициентов модификации и индекса метаболических реакций у здоровых детей и пациентов с нефротическим синдромом*

Table 7. Values of modification coefficients and of the index of metabolic reactions in healthy children and patients with nephrotic syndrome *

Показатель	Здоровые дети	Пациенты с нефротическим синдромом	
		нет НПР ГКС	есть НПР ГКС
$M_{ИМТ}$	4,6–17,8	0–19,1	19,5–29,7
$M_{ГЛ}$	2,6–16,7	0–19,4	20,2–29,9
$M_{АМ}$	0–6,0	0,6–10,8	12,0–34,2
ИМР	2,6–12,4	3,8–14,4	14,5–23,5

Примечание. * — представлены минимальные и максимальные значения для каждого показателя. НПР ГКС — нежелательные побочные реакции от приема глюкокортикостероидов.

Note. * — Minimum and maximum values for each index are presented. ADR GCS — adverse drug reactions after taking glucocorticosteroids.

Установлено, что изучаемые показатели изменялись у пациентов с нефротическим синдромом на фоне приема ГКС. Повышение интегрального индекса метаболических реакций у большинства детей происходило раньше появления жалоб и клинических проявлений, что позволяло использовать данный способ для раннего обнаружения побочного действия ГКС при нефротическом синдроме.

На основании проведенных исследований установлено, что у здоровых детей и пациентов, не имеющих проявлений неблагоприятных побочных реакций ГКС, ИМР составлял <14,5 ед. В случае нахождения индекса за указанными границами необходима фармакологическая коррекция неблагоприятного побочного действия ГКС. При регулярном расчете индекса у пациентов с нефротическим синдромом динамика значений интегрального показателя позволяла контролировать безопасность фармакотерапии при изменении дозы ГКС либо на фоне корригирующей терапии [8].

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Терапия нефротического синдрома ГКС приводит к развитию большого числа побочных эффектов. У 94% детей, получающих ГКС в течение 6 мес перед госпитализацией, отмечались неблагоприятные побочные реакции, среди которых чаще всего встречались ожирение и избыток массы тела, реактивный панкреатит, лейкомоидные реакции, поражение печени, кушингоидный синдром. По окончании приема ГКС (6 мес и более после отмены преднизолона) у 15% детей оставались проявления хронического гастродуоденита. Для раннего выявления неблагоприятного влияния ГКС на метаболические процессы в организме предложено рассчитывать новый интегральный показатель — индекс метаболических реакций, позволяющий выявлять ранние признаки осложнений терапии ГКС для своевременной фармакологической коррекции.

Обсуждение основного результата исследования

Прием ГКС в дозах, значительно превышающих физиологические, используется в терапии различных заболеваний, в том числе нефротического синдрома, с иммуносупрессивной, противовоспалительной, противоязвенной целью. Вмешиваясь в функционирование различных систем организма, ГКС вызывают не только положительное фармакотерапевтическое действие, но и большое число неблагоприятных побочных реакций [10–12].

Опубликован обзор, посвященный побочным реакциям терапии ГКС у детей с лейкемией, гемангиомой, бронхиальной астмой и другими заболеваниями, получающих ГКС (в 74% случаев преднизолон) в течение 15 дней и более [13]. Наиболее частыми неблагоприятными побочными реакциями были увеличение веса (22,4%), кушингоидный синдром (20,6%) и задержка роста (18,9%). К серьезным осложнениям, приводящим к летальному исходу, было отнесено повышение восприимчивости к инфекционным заболеваниям [13]. Наиболее частые осложнения терапии ГКС, наблюдаемые у детей с часто рецидивирующим нефротическим синдромом, — ожирение, отставание роста, остеопороз, катаракта, артериальная гипертензия [14].

Обзор отдаленных результатов лечения нефротического синдрома у детей показал, что часто рецидивирующий вариант течения заболевания, продолжающий рецидивировать и во взрослом возрасте, приводит к развитию артериальной гипертензии у 46% пациентов, остеопороза — у 1/3, катаракты — у 20%, нарушению сперматогенеза — у 75% [15]. В других исследованиях отмечено наличие ожирения и низкого роста у взрослых пациентов с часто рецидивирующим и стероидзависимым нефротическим синдромом, дебютировавшим в детском возрасте [16].

В проведенном исследовании изучена частота возникновения неблагоприятных побочных реакций у детей на фоне продолжающейся терапии ГКС и после ее окончания. Длительный прием ГКС в высоких дозах приводил к развитию ожирения, кушингоидного синдрома. Частота развития данных побочных реакций была выше, чем в других исследованиях, что, возможно, связано с анализом возникающих побочных эффектов в период приема максимальной дозы преднизолона. Дети 2-й группы, наблюдавшиеся в период длительной ремиссии нефротического синдрома, не имели избытка массы тела, ожирения или задержки роста. Изучение неблагоприятных побочных реакций в зависимости от наличия или отсутствия непосредственного приема ГКС позволило оценить прогностическое значение выявленных побочных эффектов терапии, их влияние на состояние здоровья ребенка.

У пациентов 1-й группы часто регистрировались нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта — развитие реактивного панкреатита, хронического гастродуоденита, изменения со стороны печени. Частота встречаемости указанных изменений была выше по сравнению с данными других авторов [4, 17]. Учитывались жалобы ребенка и все изменения, обнаруженные при клинико-лабораторном и инструментальном обследовании. Изменения со стороны поджелудочной железы и печени были преходящими, купировались после окончания терапии ГКС. Проявления хронического гастродуоденита у двух пациентов сохранялись и после окончания терапии ГКС, что стало одной из причин разработки критерия ранней диагностики неблагоприятных побочных реакций ГКС для проведения целенаправленной фармакологической коррекции указанных состояний.

Лейкемоидные реакции, выявляемые у детей 1-й группы на фоне приема ГКС, возникали в период приема максимальной дозы гормона и проходили после ее снижения, что не требовало дополнительной коррекции.

Несмотря на стандартную дозу ГКС, у одного ребенка 1-й группы, по данным медицинской документации, не было зафиксировано осложнений приема препарата. Прибавка массы тела отмечалась и в данном случае, однако она не вышла за границы нормальных величин для данного возраста и пола.

В исследовании В. Foster и соавт. отмечено влияние непосредственного (в течение 6 мес) и отдаленного (более 6 мес) приема ГКС на формирование ожирения у детей со стероидчувствительным нефротическим синдромом [18]. В нашем исследовании отсутствие приема ГКС в течение 6 мес и более приводило к нормализации веса ребенка. При длительном наблюдении (до 13 лет) пациенты с нечасто рецидивирующим течением нефротического синдрома не имели избытка массы тела и задержки роста.

Всем детям регулярно проводилось измерение артериального давления, глюкозы крови. Отклонения указанных показателей выявлены только у небольшого числа пациентов.

Прием ГКС во взрослой практике часто приводит к развитию стероидного сахарного диабета [10, 11]. В проведенном исследовании только у двоих детей отмечались эпизоды гипергликемии в период приема высоких доз глюкокортикостероидов.

Проводилось ретроспективное исследование неблагоприятных побочных реакций терапии ГКС по данным анализа медицинской документации, поэтому в исследование не вошли изменения в поведении, нарушении сна, которые также могли наблюдаться у пациентов в период приема ГКС. Проводился осмотр офтальмологом, но он не включал измерение внутриглазного давления. Все дети с нефротическим синдромом для профилактики остеопороза получали препараты кальция и витамин D, по показаниям проводились рентгенологические исследования, но не было целенаправленного обследования для выявления остеопороза у наших пациентов.

Предложенный интегральный показатель необходим для раннего выявления неблагоприятного влияния ГКС на метаболические процессы в организме, позволяя выявить группу детей с высоким риском развития нежелательных побочных реакций и проводить им целенаправленную фармакологическую коррекцию.

Ограничения исследования

Ограничением нашего исследования служит его ретроспективный характер. Проспективное исследование с предварительно разработанным опросником оценки психических функций, состояния нервной системы, органов чувств и планом обследования каждого больного позволит более полно выявлять все побочные эффекты терапии, возникающие при приеме ГКС.

Еще одним ограничением является небольшой объем выборки, что связано с тем, что нефротический синдром не представляет собой частую патологию детского возраста (развивается только у 1–3 из 100 000 детей в возрасте до 16 лет). Но данную патологию из-за частого рецидивирования и развития зависимости к стероидам очень сложно лечить. Многие пациенты получают цитостатическую терапию. В течение 4 лет мы проанализировали все случаи нефротического синдрома у детей на территории Воронежского региона, удовлетворяющие выбранным критериям, и смогли включить в исследование только 31 пациента.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Длительная терапия ГКС у детей приводит к развитию большого числа побочных реакций, таких как ожирение, кушингоидный синдром, задержка роста, остеопороз и другие осложнения. Суждения о частоте и сроках развития отдельных неблагоприятных реакций ГКС различны. Важным остается вопрос безопасности терапии ГКС для здоровья в дальнейшем ребенка, подростка и взрослого, имевшего в анамнезе нефротический синдром или

продолжающего получать терапию ГКС. У детей со стероид-чувствительным нефротическим синдромом, получающих ГКС в течение последних 6 мес, наиболее часто выявлены избыток массы тела и ожирение, реактивный панкреатит, поражение печени, кушингоидный синдром, хронический гастродуоденит. Реже встречались артериальная гипертензия, гипергликемия и присоединение инфекций. Среди детей, не получающих глюкокортикостероиды в течение 6 мес и более, только у 2 пациентов из 13 сохранялись проявления хронического гастродуоденита, другие осложнения не были зафиксированы. На основании анализа клинико-лабораторных показателей, изменяющихся у детей с нефротическим синдромом при приеме ГКС, разработан диагностический критерий (индекс метаболических реакций), позволяющий выявлять ранние признаки осложнений терапии ГКС для своевременной фармакологической коррекции.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. pediatr-russia.ru [интернет]. Клинические рекомендации. Нефротический синдром у детей [доступ от 03.05.2017]. Доступ по ссылке http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_nefr.pdf.
2. kdigo.org [интернет]. Клинические практические рекомендации KDIGO по лечению гломерулонефритов. Перевод. 2014. 239 с. [KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl.* 2012;2(2):259–274. (Translated in Russian).] [доступ от 03.05.2017]. Доступ по ссылке http://kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/KDIGO%20GN%20Russian%20Full%20Text.pdf.
3. Обухова В.А., Длин В.В. Факторы риска часто рецидивирующего течения стероид-чувствительного нефротического синдрома у детей // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2014. — Т.59. — №6 — С. 79–83. [Obukhova VA, Dlin VV. Risk factors of frequent relapses of steroid-sensitive nephrotic syndrome in children. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics)*. 2014;59(6):79–83. (In Russ).]
4. Hahn D, Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(3):CD001533. doi: 10.1002/14651858.CD001533.pub5.
5. Larkins N, Kim S, Craig J, Hodson E. Steroid-sensitive nephrotic syndrome: an evidence-based update of immunosuppressive treatment in children. *Arch Dis Child.* 2016;101(4):404–408. doi: 10.1136/archdischild-2015-308924.
6. Цыгин А.Н., Комарова О.В., Сергеева Т.В., и др. Нефротический синдром // *Педиатрическая фармакология*. — 2006. — Т.3. — №5 — С. 41–47. [Tsygin AN, Komarova OV, Sergeeva TV, et al. Nephrotic syndrome. *Pediatric pharmacology*. 2006;3(5):41–47. (In Russ).]
7. [who.int](http://www.who.int/growthref/tools/en/) [Internet]. WHO growth reference 5–19 years. Application tools. WHO AnthroPlus software [cited 2017 May 3]. Available from: <http://www.who.int/growthref/tools/en/>.
8. Заявка на изобретение № 2016139397 от 07.10.2016 г. [The application for the invention № 2016139397 dated 07 Oct 2016 (In Russ).] Доступно по: http://www1.fips.ru/fips_servl/fips_servlet. Ссылка активна на 03.05.2017.
9. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями / Под ред. Дедова И.И., Петерковой В.А. — М.: Практика; 2014. С. 167–168. [Federal'nye klinicheskie rekomendatsii (protokoly) po vedeniyu detei s endokrinnyimi zabolovaniyami. Ed by Dedov I.I., Peterkova V.A. Moscow: Praktika; 2014. P. 167–168. (In Russ).]
10. Ландышев Ю.С. Механизмы действия и основные терапевтические эффекты глюкокортикоидов // *Амурский медицинский журнал*. — 2014. — №1 — С. 10–29. [Landyshev YS. Mechanisms of action and therapeutic effects of basic glucocorticoids. *Amur Medical Journal*. 2014;(1):10–29. (In Russ).]
11. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Глюкокортикоидные препараты. Методическое пособие [интернет]. НИИАХ СГМА; 2003 [Strachunskii LS, Kozlov SN. *Glyukokortikoidnye preparaty. Metodicheskoe posobie*. NIIAKh SGMA; 2003. (In Russ).] [доступ от 03.05.2017]. Доступ по ссылке <http://www.antibiotic.ru/rus/all/metod/gk/>.
12. Philibert D, Cattran D. Remission of proteinuria in primary glomerulonephritis: we know the goal but do we know the price? *Nat Clin Pract Nephrol.* 2008;4(10):550–559. doi: 10.1038/ncpneph0915.
13. Aljabab F, Choonara I, Conroy S. Systematic review of the toxicity of long-course oral corticosteroids in children. *PLoS One.* 2017;12(1):e0170259. doi: 10.1371/journal.pone.0170259.
14. Ishikura K, Yoshikawa N, Nakazato H, et al. Morbidity in children with frequently relapsing nephrosis: 10-year follow-up of a randomized controlled trial. *Pediatr Nephrol.* 2015;30(3):459–468. doi: 10.1007/s00467-014-2955-8.
15. Kyrieles HA, Löwik MM, Pronk I, et al. Long-term outcome of biopsy-proven, frequently relapsing minimal-change nephrotic syndrome in children. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4(10):1593–600. doi: 10.2215/CJN.05691108.
16. Hjorten R, Anwar Z, Reidy KJ. Long-term outcomes of childhood onset nephrotic syndrome. *Front Pediatr.* 2016;4:53. doi: 10.3389/fped.2016.00053.
17. Бекмурзаева Г.Б., Полещук Л.А. Поражение поджелудочной железы при нефротическом синдроме // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2012. — Т.57. — №1 — С. 54–57. [Bekmurzayeva GB, Poleshchuk LA. Pancreatic damage in nephrotic syndrome. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics)*. 2012;57(1):54–57. (In Russ).]
18. Foster BJ, Shults J, Zemel BS, Leonard MB. Risk factors for glucocorticoid-induced obesity in children with steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2006;21(7):973–980. doi: 10.1007/s00467-006-0100-z.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Т.Л. Настаушева

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

О.А. Жданова

<http://orcid.org/0000-0002-3917-0395>

Г.А. Батищева

<http://orcid.org/0000-0003-4771-7466>

Т.Г. Звягина

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

И.Б. Бродский^{1, 2}, А.В. Васильев³, А.В. Копыченкова⁴, И.Л. Гольдман¹, П.Е. Садчиков⁵,
Л.С. Намазова-Баранова^{5, 6}, Т.Э. Боровик⁵, О.Л. Лукоянова⁵, Г.В. Яцык⁵, Е.Р. Садчикова¹

¹ Институт биологии гена РАН, Москва, Российская Федерация

² НИИ физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова, Москва, Российская Федерация

³ Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи, Москва, Российская Федерация

⁴ Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии, Оболensk, Российская Федерация

⁵ Национальный научно-практический центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

⁶ Российский научный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

Бифидогенные свойства биотехнологического аналога лактоферрина человека

Контактная информация:

Садчиков Павел Евгеньевич, аспирант Национального научно-практического центра здоровья детей

Адрес: 119991; Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 132-26-00, e-mail: p.e.sadchikov@gmail.com

Статья поступила: 07.03.2017 г., принята к печати: 30.06.2017 г.

Обоснование. Новейшие исследования показывают, что рост и развитие желудочно-кишечного тракта детей, вскармливаемых материнским молоком, происходит интенсивнее, чем у вскармливаемых молочными смесями, поскольку содержащийся в нем лактоферрин человека является фактором, стимулирующим клеточный рост. Именно поэтому возможность использования экзогенного лактоферрина будет иметь большую значимость в питании грудных детей. **Цель исследования** — изучить бифидогенные свойства биотехнологического аналога лактоферрина человека. **Методы.** Определялась кинетика роста и КОЕ-титр культивирования бифидобактерий в присутствии биотехнологического аналога лактоферрина человека. **Результаты.** Показано, что различные концентрации данного белка (0,05–5 мг/мл) могут оказывать как стимулирующее (для *Bifidobacterium bifidum* и *Bifidobacterium infantis*), так и ингибирующее (для *Bifidobacterium longum*) действие в отношении роста бифидобактерий, что обусловлено аффинностью связывания с ними лактоферрина. Представляется важным дальнейшее изучение стимулирующего эффекта этого белка на рост лактобацилл в кишечнике ребенка. **Заключение.** Благодаря бифидогенному и выраженному бактерицидному действию лактоферрин может быть использован в лечебном питании новорожденных.

Ключевые слова: биотехнологический аналог лактоферрина человека, бифидобактерии, новорожденные, вскармливание.

(Для цитирования: Бродский И.Б., Васильев А.В., Копыченкова А.В., Гольдман И.Л., Садчиков П.Е., Намазова-Баранова Л.С., Боровик Т.Э., Лукоянова О.Л., Яцык Г.В., Садчикова Е.Р. Бифидогенные свойства биотехнологического аналога лактоферрина человека. *Педиатрическая фармакология*. 2017; 14 (3): 173–178. doi: 10.15690/pf.v14i3.1741)

ОБОСНОВАНИЕ

Новорожденные дети, находящиеся на искусственном вскармливании, лишены естественной защиты бактерицидными белками грудного молока, что является одним из факторов риска развития диареи и связанной с ней генерализации инфекции [1]. Одним из возможных способов предотвращения этой патологии является использование донорского молока и отдельных содержащихся в нем иммунных белков, среди которых важную роль бактерицидного и иммуномодулирующего компонента играет лактоферрин [2]. В последние годы лактоферрин, выделенный из коровьего молока, в ряде стран стали использовать в составе детского питания [3]. Однако, этот белок по некоторым параметрам отличается от природного лактоферрина грудного молока [4], что ограничивает его широкое использование. В Институте биологии гена РАН в рамках реализации программ Союзного государства (Россия-Белоруссия) с молоком генно-инженерных коз был получен лактоферрин человека, который по физико-химическим параметрам и биологической активности оказался идентичным при-

родному белку [5, 6]. Было установлено, что биотехнологический аналог лактоферрина человека обладает выраженным бактерицидным действием, в том числе и в отношении антибиотикостойчивой микробиоты [7]. При использовании сочетания лактоферринов человека (90%) и козы (10%), присутствующих в молоке генно-инженерных коз, установлена стимуляция врожденного и адаптивного иммунитета за счет активации иммунокомпетентных клеток в клеточных культурах [8].

Поскольку в будущем предполагается широкое использование биотехнологического аналога лактоферрина человека как компонента заменителей грудного молока для вскармливания детей грудного возраста, возникла необходимость исследования действия этого белка на бифидобактерии, присутствующие в нормально функционирующем желудочно-кишечном тракте детей первого года жизни [9].

Ранее проведенными исследованиями было показано, что бифидобактерии могут быть устойчивы к антибактериальному действию лактоферрина; более того, данный белок может стимулировать их рост [10]. Между тем результаты этих исследований часто были противо-

речивы в эффекте влияния, так как различные виды бифидобактерий могут по-разному (одни ускоряют свой рост, другие замедляют) реагировать на присутствие лактоферрина в среде культивирования. По-видимому, определяющим фактором при этом является происхождение лактоферрина [11]. Кроме того, известно, что гидролизаты разных лактоферринов имеют отличия от нативного белка [12]. При этом степень насыщенности лактоферрина железом не играет существенной роли в отношении роста бифидобактерий [11, 13].

Следует отметить, что большинство выполненных к настоящему времени исследований были проведены с использованием бычьего (ксеногенного) варианта белка лактоферрина [10]. Между тем хорошо известно, что по набору аминокислот лактоферрины крупного рогатого скота и человека совпадают лишь на 67% [14]. Различия в первичной структуре этих белков обуславливают формирование у них разной вторичной и третичной структуры, что может определять их функциональные особенности [15]. Образующиеся при расщеплении лактоферринов крупного рогатого скота и человека лактоферрицины различны как по аминокислотному составу, так и по биологической активности [16]. Различия между лактоферринами имеются и в видовых особенностях гликозилирования [17], которое, как известно, существенно влияет на активность белка. Учитывая присутствие в кишечнике человека специфических к лактоферрину человека рецепторов [14], следует ожидать, что использование биотехнологического аналога лактоферрина человека в педиатрической практике может оказаться более выраженным в отношении проявления его биологической активности и эффективности связывания со специфическими рецепторами, в том числе и в составе комплексных пробиотических препаратов.

Целью настоящего исследования явилось изучение бифидогенных свойств биотехнологического аналога лактоферрина человека.

МЕТОДЫ

Лактоферрин

Использован биотехнологический аналог лактоферрина человека (рчЛФ) (Институт биологии гена РАН, Россия). Для проведения стерилизующей фильтрации навеску белка растворяли в фосфатном буферном растворе для получения раствора 50 мг/мл, который фильтровали через мембранный фильтр с диаметром пор 0,45 мкм (Millipore, США).

Культуры бифидобактерий

В исследование были взяты *Bifidobacterium bifidum*, *B. breve*, *B. infantis*, *B. adolescentis* и *B. longum* (АО «Партнер», Россия).

Культивирование бифидобактерий

Для определения кинетики роста бифидобактерий использовалась питательная среда MPC-1 (АО «Партнер», Россия). Состав среды (на 1 л): марганец сернистый 4-водный 0,050 г, L-цистеин сернистый 0,2 г, магний сернистый 7-водный 0,20 г, калий фосфорнокислый двузамещенный 3-водный 2,0 г, глюкоза 20 г, дрожжевой аутолизат с содержанием аминокислот азота 0,15% 50 мл, аммоний лимоннокислый 2,0 г, ацетат натрия 5,0 г, твин 80 1,0 мл, пептон ферментативный сухой 10,0 г, панкреатический гидролизат казеина 500 мл, вода до 1 л, pH среды после стерилизации — 6,2–6,4. Перед применением питательную среду нагревали на кипящей водяной бане в течение 30 мин для удаления растворенного кислорода. После нагревания среды к ней добавляли стерильное минеральное масло для образования верхнего слоя толщиной около 1–2 см.

Для культивирования бифидобактерий использовали посевной материал в виде предварительно выращенной в 300 мл среды MPC-1 культуры бифидобактерий с титром около 10^8 КОЕ/мл. Посевной материал засеивали в количестве 15 мл (5%) от объема среды культивиро-

Ilya B. Brodsky^{1, 2}, Andrey V. Vasiliev³, AV Kopychenkova⁴, Igor L. Goldman¹, Petr E. Sadchikov⁵, Leyla S. Namazova-Baranova^{5, 6}, Tatyana E. Borovik⁵, Olga L. Lukyanova⁵, Galina V. Yatsyk⁵, Elena R. Sadchikova¹

¹ Institute of Gene Biology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

² A.N. Belozersky Institute Of Physico-Chemical Biology of Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

³ Federal Research Centre for Epidemiology and Microbiology named after the honorary academician N.F. Gamaleya, Moscow, Russian Federation

⁴ State Research Center for Applied Microbiology and Biotechnology, Obolensk, Russian Federation

⁵ National Scientific and Practical Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

⁶ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Bifidogenic Properties of a Biotechnological Analogue of Human Lactoferrin

Background: Recent research shows that the growth and development of the gastrointestinal tract of children fed by breast milk is more intense than that of the formula fed, since the human lactoferrin contained in the breast milk is a factor that stimulates cell growth. Therefore, the possibility of using exogenous lactoferrin will be of great importance in the nutrition of infants. **Objective:** To study the bifidogenic properties of the biotechnological analogue of human lactoferrin. **Methods:** Kinetics of growth and CFU titer of bifidobacterial culture in the presence of a biotechnological analogue of human lactoferrin (0,05–5 mg/ml) was determined. **Results:** It has been shown that different concentrations of the protein can have both a stimulating (for *B. bifidum* and *B. infantis*) and inhibitory (for *B. longum*) effect on the growth of bifidobacteria, which is due to the affinity of lactoferrin binding to them. It seems important to further study the stimulating effect of this protein on the growth of lactobacilli in the intestine of the child. **Conclusion:** Due to bifidogenic and high bactericidal action, lactoferrin can be effective in feeding newborns.

Key words: biotechnological analogue of human lactoferrin, bifidobacteria, newborns, feeding.

(For citation: Brodsky Ilya B., Vasiliev Andrey V., Kopychenkova A.V., Goldman Igor L., Sadchikov Petr E., Namazova-Baranova Leyla S., Borovik Tatyana E., Lukyanova Olga L., Yatsyk Galina V., Sadchikova Elena R. Bifidogenic Properties of a Biotechnological Analogue of Human Lactoferrin. *Pediatricskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2017; 14 (3): 173–178. doi: 10.15690/pf.v14i3.1741)

вания. Бактерии растили в бутылках с 300 мл среды МРС-1 под слоем масла для обеспечения анаэробных условий в течение 24 ч без перемешивания при температуре 37°C, отбирая образцы по 1 мл для определения оптической плотности. Перед каждым забором суспензии для измерения оптической плотности среду плавно перемешивали круговыми движениями для образования гомогенной суспензии. Оптическую плотность суспензии (OD) микроорганизмов измеряли при 540 нм, где в качестве контроля использовали среду МРС-1, образцы которой разбавляли фосфатным буферным раствором до OD 0,3–0,4 для обеспечения точности измерения. Оптическую плотность культуры, измеренную сразу после внесения посевного материала, принимали за 100%, в дальнейшем величины OD пересчитывали относительно данной величины, получая относительные величины OD.

Определение титра КОЕ бифидобактерий

Применяли скрининговый метод оценки стимулирующих свойств белка, для чего использовали среду Блаурокка с различными концентрациями рчЛФ. В данную среду высевали исследуемые бактерии до предельного разведения, где должны были вырасти единичные колонии.

Для определения титра КОЕ бифидобактерий исходные образцы лиофилизированных культур растворяли в 100 мл фосфатного буферного раствора и далее титровали методом десятикратных разведений, перенося 1 мл полученного раствора в пробирку с 9 мл среды Блаурокка в модификации Гончаровой [18] и далее таким образом до разведения 10^{-8} . В качестве учетных разведений использовали две последние пробирки, где наблюдался рост. Таким образом готовили три параллельных ряда. Посевы инкубировали в течение 72 ч при температуре 37°C.

При исследовании действия лактоферрина на бифидобактерии стерильный раствор белка добавляли в пробирки с остывшей до 37°C питательной средой.

Исследование связывания лактоферрина человека с клетками бифидобактерий

Основываясь на том, что используемая нами среда Блаурокка не является дефицитной по железу и другим пищевым компонентам, которые могли бы повлиять на рост бифидобактерий в присутствии рчЛФ [10], было решено проверить, имеет ли место разная аффинность связывания исследуемого белка со штаммами *B. bifidum* и *B. infantis*. Для этого был использован биотинилированный рчЛФ, а в качестве контроля — биотинилированный бычий сывороточный альбумин (Bovine serum albumin, BSA; bBSA).

Использовали рчЛФ, биотинилированный в соответствии с инструкцией производителя набора для биотинилирования белков (Силекс, Россия). Для отмывки и концентрирования полученного раствора использовали концентраты для белков Microcon-50 (Millipore, США) и фосфатный буферный раствор в качестве промывочного раствора.

В реакции связывания использовали 1×10^7 КОЕ бифидобактерий и 1 мкг биотинилированного рчЛФ или BSA в качестве контроля. Компоненты предварительно растворяли в фосфатном буферном растворе с 0,05% твином 80 (PBS/твин 80), общий объем смеси составлял 2 мл. Смесь инкубировали при комнатной температуре в течение 1 ч, далее клеточную культуру отмывали, используя четырехкратную процедуру центрифугирования-ресуспендирования в PBS/твин 80, добавляли авидин, меченный пероксидазой хрена (Имтек, Россия),

и инкубировали в течение 1 ч. Культуру бифидобактерий отмывали от несвязавшегося авидина, используя 4-кратную процедуру центрифугирования-ресуспендирования. После отмывки осадок бифидобактерий ресуспендировали в фосфатном буферном растворе, добавляли 3,3',5,5'-тетраметилбензидина гидрохлорида (НИОПИК, Россия) и перекись водорода (Лаверна, Россия), измеряли оптическую плотность раствора при длине волны 450 нм для определения активности пероксидазы.

Для сравнения результатов экспериментов между двумя видами бифидобактерий значение средней оптической плотности, измеренное при инкубировании рчЛФ и *B. bifidum*, принимали за 100%, остальные значения пересчитывали относительно данного значения.

Эксперимент выполняли в трехкратной повторности.

Статистический анализ

Все эксперименты выполнялись в трехкратной повторности. Для сравнения результатов разных экспериментов за 100% принимали значение показателя в контрольном опыте, от которого рассчитывали остальные величины. На графиках указаны средние значения и стандартные отклонения. Для определения статистической значимости различий использовали *t*-критерий Стьюдента.

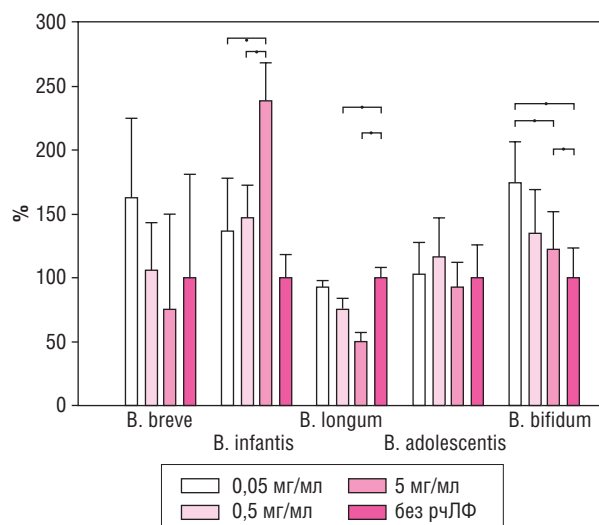
РЕЗУЛЬТАТЫ

Стимулирующее действие рчЛФ на различные виды бифидобактерий

Инкубирование колоний бифидобактерий в присутствии лактоферрина показало, что различные виды бифидобактерий по-разному реагируют на присутствие рчЛФ в среде (рис. 1). Так, для *B. longum* присутствие рчЛФ в среде оказывало дозозависимое ингибирующее действие; определяемый титр для *B. breve* и *B. adolescentis* не зависел от присутствия рчЛФ (см. рис. 1). Вместе с тем особенно интересными оказались результаты,

Рис. 1. Влияние различных концентраций рчЛФ (0,05–5 мг/мл) на рост бифидобактерий

Fig. 1. The effect of various concentrations of rhLF (0.05-5 mg/ml) on the growth of bifidobacteria

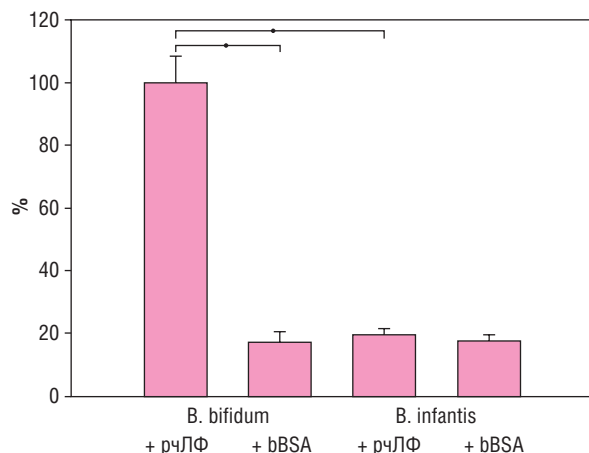


Примечание. На диаграмме представлено число КОЕ (72 ч) в предельном разведении исходного образца, выраженное в % от контроля (среда без лактоферрина). * — $p < 0.05$, опыт был проведен в трехкратной повторности.

Note. The diagram shows the number of CFU (72 h) at limiting dilution of the initial sample, expressed in % of the control (medium without lactoferrin). * — $p < 0.05$, the experiment was carried out in three stage.

Рис. 2. Связывание рчЛФ с клетками бифидобактерий *B. bifidum* и *B. infantis*

Fig. 2. Binding of rhLF to cells of *B. bifidum* and *B. infantis* bifidobacteria



Примечание. Исследование проводили параллельно в трех независимых экспериментах. Сигнал связывания с *B. bifidum* принимали за 100% и относительно данного значения рассчитывали остальные величины.

Note. The study was carried out in parallel in three independent experiments. The binding signal to *B. bifidum* was taken as 100% and the remaining values were calculated with respect to this value.

полученные с бифидобактериями *B. bifidum* и *B. infantis*. Титр, определяемый для данных видов бактерий, был разным в зависимости от концентрации рчЛФ в среде (см. рис. 1). Для *B. infantis* титр КОЕ увеличивался при больших концентрациях рчЛФ. В случае *B. bifidum* определяемая зависимость имела обратный характер, и с увеличением концентрации рчЛФ титр КОЕ падал, тогда как малые концентрации рчЛФ в среде демонстрировали выраженную стимулирующую активность.

Связывание рчЛФ с клетками бифидобактерий

При изучении аффинности обнаружено, что связывание биотинилированного рчЛФ с клетками *B. bifidum* во много

раз превышает связывание с *B. infantis*, тогда как связывание рчЛФ с bBSA не отличалось между двумя видами бифидобактерий (рис. 2).

Кинетика роста бифидобактерий в присутствии различных концентраций рчЛФ

Для проверки предположения о влиянии связывания рчЛФ на рост бифидобактерий исследована кинетика роста *B. bifidum* и *B. infantis* в среде с рчЛФ по сравнению с контрольной средой, где этот белок отсутствовал (рис. 3). При изучении роста бактерии *B. infantis* лишь большие концентрации белка (3 мг/мл) позволяли добиться увеличения скорости роста. Для *B. bifidum* была характерна совершенно иная динамика: большие концентрации биотехнологического рчЛФ не оказывали стимулирующего эффекта (см. рис. 3А), тогда как при малых концентрациях оптическая плотность культуры превышала контрольное значение, достигая максимального показателя при концентрации биотехнологического рчЛФ 0,016 мг/мл.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

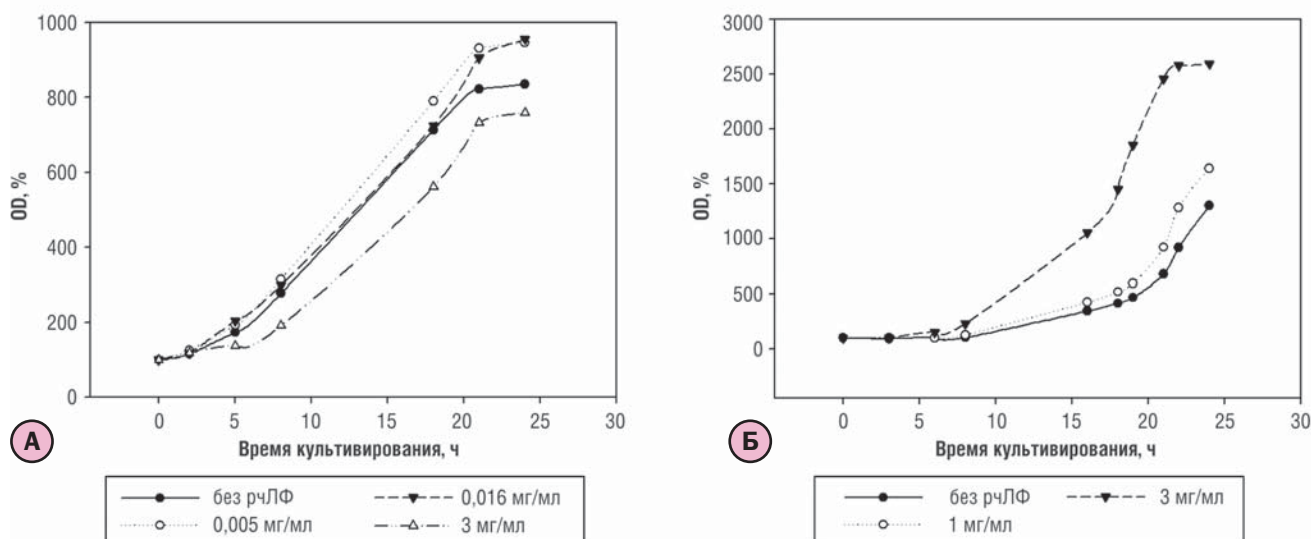
Показано, что различные концентрации (0,005–5 мг/мл) биотехнологического аналога лактоферрина человека могут оказывать как стимулирующее, так и ингибирующее действие в отношении роста бифидобактерий, что обусловлено аффинностью связывания с ними лактоферрина.

Обсуждение основного результата исследования

Полученные данные свидетельствуют о том, что различные концентрации биотехнологического аналога лактоферрина человека могут оказывать как стимулирующее, так и ингибирующее действие на рост бифидобактерий. Особенно чувствительными в концентрации лактоферрина в среде оказались *B. longum*, *B. infantis* и *B. bifidum*, для двух последних можно было определить оптимальную концентрацию лактоферри-

Рис. 3. Кинетика роста *B. bifidum* (А) и *B. infantis* (Б) в присутствии различных концентраций рчЛФ

Fig. 3. Growth kinetics of *B. bifidum* (A) and *B. infantis* (B) in the presence of various rhLF concentrations



Примечание. OD (%) — исходная оптическая плотность суспензии (OD), получаемая при внесении посевного материала, принималась за 100%, и от данной OD рассчитывались все показатели.

Note. OD (%) — the initial optical density of the suspension (OD) obtained with the seed stock introduction was taken as 100%, and all indices were calculated with respect to this OD.

на, а штаммы *B. adolescentis* и *B. breve* оказались мало-чувствительными к исследуемым концентрациям лактоферрина. Это подтверждает данные о пребиотических свойствах лактоферрина.

Биотехнологический аналог лактоферрина человека эффективно связывается с клеточной стенкой бифидобактерий *B. bifidum*, тогда как связывание с клетками *B. infantis* быстро достигает своего насыщения, что показывает видоспецифическое действие данного белка.

Большая аффинность связывания рЧЛФ с клетками *B. bifidum*, вероятно, объясняет тот факт, что лишь малые концентрации рЧЛФ оказывают стимулирующее действие, тогда как избыток белка может не оказывать стимулирующего эффекта на рост данного штамма бактерии. Падение концентрации лактоферрина наблюдалось при определении методом иммуоферментного анализа в присутствии бифидобактерий вида *B. breve*, где она снизилась примерно наполовину. Объяснение данного факта требует проведения дополнительных исследований, однако можно предположить, что тут имеет место неспецифическое связывание бифидобактерий данного вида с подложкой, что обуславливает большие фоновые значения.

Ограничения исследования

В данной работе все эксперименты были проведены *in vitro* на коллекции бифидобактерий. Для возможности оценки использования полученных результатов в практической педиатрии необходимо на следующем этапе клинических исследований получение физиологических данных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящей работе показано, что биотехнологический аналог лактоферрина человека обладает прямым пребиотическим действием. В опытах с глубинным культивированием и методом предельных разведений в среде с добавлением данного белка конечный титр живых микроорганизмов оказался существенно выше при культивировании таких видов бифидобактерий, как *B. infantis*, *B. breve*, *B. bifidum* и *B. longum*. Эти виды микроорганизмов характерны для детей, находящихся на грудном вскармливании. Возможность использования лактоферрина, обладающего бифидогенными

и выраженными бактерицидными свойствами, для профилактики и лечения инфекционной патологии желудочно-кишечного тракта в педиатрии подтверждена многочисленными мировыми данными.

Известна определенная связь между концентрацией лактоферрина в женском молоке и заболеваемостью грудных детей.

Представляются практически важными определение концентрации различных штаммов бифидобактерий и лактобацилл в фекалиях детей, находящихся на грудном и искусственном вскармливании, а также изучение механизма избирательного действия лактоферрина на различные микроорганизмы.

Использованные в данной работе микробиологические методики могут быть применены для решения задач по разработке новых продуктов питания грудных детей.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнялась при финансовой поддержке биотехнологического центра «Российская коллекция генетического материала» (Трансгенбанк, Россия)

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Л.С. Намазова-Баранова — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Пьер Фабр, Genzyme Europe B. V., ООО «Астразенека Фармасьютикалз», Gilead / PRA «Фармасьютикал РисерчАссошиэйтс СиАйЭс», Teva Branded Pharmaceutical products R&D, Inc / ООО «ПД Девелопмент (Смоленск)», Сталлержен С. А. / Квинтайлс ГезмбХ (Австрия).

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

ORCID

Л.С. Намазова-Баранова

<http://orcid.org/0000-00022209-7531>

Т.Э. Боровик

<http://orcid.org/0000-0002-0603-3394>

О.Л. Лукьянова

<http://orcid.org/0000-0002-5876-691X>

И.Л. Гольдман

<http://orcid.org/0000-0003-1534-3367>

Е.Р. Садчикова

<http://orcid.org/0000-0003-2039-7108>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Global strategy for infant and young child feeding: the optimal duration of exclusive breastfeeding [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2001 [cited 2017 May 12]. Available from: http://apps.who.int/gb/archive/pdf_files/WHA54/ea54id4.pdf.
2. Effect of breastfeeding on infant and child mortality due to infectious diseases in less developed countries: a pooled analysis. WHO Collaborative Study Team on the Role of Breastfeeding on the Prevention of Infant Mortality. Lancet. 2000;355(9202):451–455. doi: 10.1016/s0140-6736(99)06260-1.
3. Ochoa TJ, Zagarra J, Cam L, et al. Randomized controlled trial of lactoferrin for prevention of sepsis in peruvian neonates less than 2500 g. Pediatr Infect Dis J. 2015;34(6):571–576. doi: 10.1097/INF.0000000000000593.
4. Magnuson JS, Henry JF, Yip TT, Hutchens TW. Structural homology of human, bovine, and porcine milk lactoferrins: evidence for shared antigenic determinants. Pediatr Res. 1990;28(2):176–181. doi: 10.1203/00006450-199028020-00019.
5. Ward PP, Piddington CS, Cunningham GA, et al. A system for production of commercial quantities of human lactoferrin: a broad spectrum natural antibiotic. Biotechnology (N Y). 1995;13(5):498–503. doi: 10.1038/nbt0595-498.
6. Goldman IL, Georgieva SG, Gurskiy YG, et al. Production of human lactoferrin in animal milk. Biochem Cell Biol. 2012;90(3):513–519. doi: 10.1139/o11-088.
7. Goldman I, Chernousov A, Sadchikova E. Application potential of recombinant human lactoferrin in antibiotic-resistant infection control. In: Anninos P, Rossi M, Pham TD, et al. editors. Recent advances in clinical medicine. Proceedings of the International Conference on Medical Pharmacology (PHARMACOLOGY '10). Proceedings of the International Conference on Medical Histology and Embryology (HISTEM '10). Proceedings of the International Conference on Oncology (ONCOLOGY '10). Proceedings of the International Conference on Psychiatry and Psychotherapy (PSYCHO '10); 2010 Feb 23–25; University of Cambridge, UK. Cambridge: WSEAS Press; 2010. p. 315–321.
8. Черноусов А.Д., Никонова М.Ф., Шарова Н.И., и др. Неолактоферрин как стимулятор врожденного и адаптивного иммунитета // Acta Naturae. — 2013. — Т.5. — №4 — С. 78–84. [Chernousov AD, Nikonova MF, Sharova NI, et al. Neolactoferrin as a stimulator of innate and adaptive immunity. Acta Naturae. 2013;5(4):67–71. (English language version)]
9. Боровик Т.Э., Яцык Г.В., Намазова-Баранова Л.С., и др. Возможности использования лактоферрина человека в

педиатрической практике // Вопросы современной педиатрии. — 2014. — Т.13. — №4 — С. 12–19. [Borovik TE, Yatsyk GV, Namazova-Baranova LS, et al. Applicability of a human lactoferrin in pediatric practice. *Current pediatrics*. 2014;13(4):12–19. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v13i4.1079.

10. Oda H, Wakabayashi H, Yamauchi K, Abe F. Lactoferrin and bifidobacteria. *Biometals*. 2014;27(5):915–922. doi: 10.1007/s10534-014-9741-8.

11. Бродский И. Б., Бондаренко В. М., Томашевская Н. Н., и др. Антимикробные, иммуномодулирующие и пребиотические свойства лактоферрина // Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. — 2013. — №4 — С. 3. [Brodsky IB, Bondarenko VM, Tomashevskaya NN, et al. Antimicrobial, immunomodulatory and prebiotic properties of lactoferrin. *Byulleten' Orenburgskogo nauchnogo tsentra UrO RAN*. 2013;(4):3. (In Russ).]

12. Kim WS, Rahman M, Kumura H, Shimazaki K. Comparison of growth promoting effects on *Bifidobacterium* spp. by bovine lactoferrin hydrolysates. *Biosci Microflora*. 2005;24(4):119–123. doi: 10.12938/bifidus.24.119.

13. Otsuki K, Tokunaka M, Oba T, et al. Administration of oral and vaginal prebiotic lactoferrin for a woman with a refractory vaginitis recurring preterm delivery: appearance of lactobacillus in vaginal flora followed

by term delivery. *J Obstet Gynaecol Res*. 2014;40(2):583–585. doi: 10.1111/jog.12171.

14. Shimazaki K, Kawaguchi A, Sato T, et al. Analysis of human and bovine milk lactoferrins by Rotofor and chromatofocusing. *Int J Biochem*. 1993;25(11):1653–1658. doi: 10.1016/0020-711x(93)90524-i.

15. Garcia-Montoya IA, Cendon TS, Arevalo-Gallegos S, Rascon-Cruz Q. Lactoferrin a multiple bioactive protein: an overview. *Biochim Biophys Acta*. 2012;1820(3):226–236. doi: 10.1016/j.bbagen.2011.06.018.

16. Rodrigues L, Teixeira J, Schmitt F, et al. Lactoferrin and cancer disease prevention. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2009;49(3):203–217. doi: 10.1080/10408390701856157.

17. Jiang R, Du X, Lönnnerdal B. Comparison of bioactivities of talactoferrin and lactoferrins from human and bovine milk. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;59(5):642–652. doi: 10.1097/MPG.0000000000000481.

18. Справочник по микробиологическим и вирусологическим методам исследования. — М.: Медицина; 1982. 78 с. [Spravochnik po mikrobiologicheskim i virusologicheskim metodam issledovaniya. Moscow: Meditsina; 1982. 78 p. (In Russ).]



Симуляционно-тренинговый центр Национального научно-практического центра здоровья детей

Национальный научно-практический центр здоровья детей — уникальный педиатрический центр с инновационной технологической и научной инфраструктурой, являющийся крупнейшим образовательным центром послевузовского профессионального образования детских врачей (педиатров и детских хирургов) России и стран СНГ.

В 2013 г. на базе Центра открыт современный высоко-специализированный компьютеризированный симуляционно-тренинговый центр. Центр оснащен современным оборудованием: роботы-симуляторы (PediaSIM, BabySIM), виртуальные симуляторы (ЛапСим, ВиртуОрт), педиатрические манекены (НьюБОРН, ВиртуБэби, ТравмаКинд

и др.), респираторный тренажер (ТестЧест), медицинские видеотренажеры для лапароскопии, муляжи и фантомы для отработки практических навыков различной сложности. Пять учебных классов снабжены видеокамерами и объединены в сеть, изображение из них транслируется в зал дебрифинга. В ходе тренингов манекены-имитаторы высочайшего уровня позволяют создать множество приближенных к реальности клинических ситуаций, овладеть мануальными навыками оказания базовой и экстренной медицинской помощи детям в возрасте до 5 лет, смоделировать принципы оказания экстренной посиндромной терапии.

Более подробная информация по адресу:
simcenter@nczd.ru

О.А. Сенькевич¹, К.Е. Попова¹, О.В. Кожарская², Д.В. Мусатов²¹ Дальневосточный государственный медицинский университет, Хабаровск, Российская Федерация² Перинатальный центр, Хабаровск, Российская Федерация

Морфофункциональные особенности плаценты новорожденных при критических состояниях, возникших при рождении: результаты ретроспективного когортного исследования

Контактная информация:

Сенькевич Ольга Александровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии с курсом неонатологии ФПК и ППС ДВГМУ

Адрес: 680000, Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, д. 35, тел.: +7 (4212) 30-53-11, e-mail: senkevicholga@ya.ru

Статья поступила: 14.10.2016 г., принята к печати: 30.06.2017 г.

Состояние плаценты является маркером здоровья новорожденных и может учитываться при раннем диагностировании развития тяжелых патологических состояний у ребенка. **Цель исследования:** изучить связь характеристик плаценты с риском возникновения критического состояния у ребенка при рождении и риском рождения детей с оценкой по шкале APGAR <4 баллов. **Методы.** Ретроспективно проанализированы данные макро- и микроскопического исследования плацент новорожденных, перенесших критические состояния при рождении. Критическими состояниями при рождении считали оценку по шкале APGAR на 1-й мин после рождения <4 баллов и/или наличие тяжелой перинатальной гипоксии, церебральной ишемии, потребовавших проведения респираторной поддержки и интенсивной терапии в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии. **Результаты.** Исследованы 92 плаценты матерей, родивших детей в критическом состоянии. В зависимости от оценки по шкале APGAR на 1-й мин после рождения выделили основную группу (n=56; <4 баллов) и группу сравнения (n=36; >4 баллов). При многофакторном анализе установлено, что с возникновением критического состояния при рождении с оценкой по шкале APGAR <4 баллов были связаны патологическое прикрепление пуповины (отношение шансов, ОШ, 2,8; 95% доверительный интервал, ДИ, 1,1–7,0), масса плаценты (ОШ 5,4; 95% ДИ 1,9–14,9), признаки хронической фетоплацентарной недостаточности (ОШ 7,3; 95% ДИ 2,9–18,8), нарушение кровообращения в плаценте (ОШ 13,7; 95% ДИ 4,7–39,3), гипоплазия плаценты (ОШ 8,9; 95% ДИ 2,4–32,4), величина плацентарно-плодового коэффициента (ОШ 8,9; 95% ДИ 2,4–32,4), а также низкая масса тела новорожденного (ОШ 2,9; 95% ДИ 1,2–6,9). **Заключение.** Морфологические характеристики плаценты являются прогностическими маркерами развития критических состояний с оценкой по шкале APGAR при рождении <4 баллов.

Ключевые слова: новорожденные, критические состояния, плацента, плацентарная недостаточность, факторы риска.

(Для цитирования: Сенькевич О.А., Попова К.Е., Кожарская О.В., Мусатов Д.В. Морфофункциональные особенности плаценты новорожденных при критических состояниях, возникших при рождении: результаты ретроспективного когортного исследования. *Педиатрическая фармакология*. 2017; 14 (3): 179–185. doi: 10.15690/pf.v14i3.1742)

ОБОСНОВАНИЕ

В современной перинатологии накоплены обширные данные, объясняющие процессы, происходящие в системе мать–плацента–внутриутробный ребенок как при физиологическом течении беременности и родов, так и в случае возникновения патологических изменений в гестационном периоде [1–3]. Нарушение функций плаценты приводит к различным осложнениям беременности [4, 5] и фетальным потерям, число которых ежегодно составляет до 200 тыс. [4, 6]. Вместе с тем усилия, направленные на сохранение беременности на фоне фетоплацентарной недостаточности, не всегда дают ожидаемый результат, а в некоторых случаях неблагоприятно отражаются на здоровье новорожденного (преждевременное рождение, задержка роста плода, поражение нервной системы и др.) [1, 6, 7].

Плацентарная недостаточность — клинический синдром, обусловленный морфофункциональными изме-

нениями в плаценте и нарушением ее компенсаторно-приспособительных возможностей [8]. Развивающиеся в последующем антенатальная гипоксия плода и асфиксия при рождении являются самыми частыми причинами неврологической патологии и инвалидизации ребенка [9–11]. Причиной развития гипоксии внутриутробного ребенка служит нарушение кровотока в плаценте, которое затем распространяется на систему гемодинамики плода [10, 12]. На этом фоне происходит сбой системы регуляции метаболизма, что приводит к реперфузионным изменениям, последующей централизации мозгового кровотока и рождению ребенка в асфиксии [9]. Повреждения центральной нервной системы у новорожденных детей влекут за собой не только медицинские (диагностика, лечение, реабилитация), но и сложные социальные проблемы, касающиеся не только больного ребенка, но и его семьи [6]. В качестве решений сложной задачи можно рассматривать раннюю пресимптомати-

ческую диагностику и адекватную терапию внутриутробной гипоксии плода и асфиксии при рождении [6].

Целью нашего исследования было изучение связи характеристик плаценты с риском возникновения критического состояния ребенка при рождении и риском рождения детей с оценкой по шкале APGAR <4 баллов.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено ретроспективное когортное исследование.

Критерии соответствия

Критерии включения:

- доношенные новорожденные, родившиеся на сроке гестации 37–41 нед;
- критическое состояние при рождении.

Критическими состояниями при рождении считали оценку по шкале APGAR на 1-й мин <4 баллов и/или наличие тяжелой перинатальной гипоксии, церебральной ишемии, потребовавших проведения респираторной поддержки и интенсивной терапии в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии.

Источники данных

Данные о результатах макро- и микроскопического гистологического исследования плацент доношенных новорожденных извлечены из соответствующих протоколов исследований плацент, полученных в архиве краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Перинатальный центр» Минздрава Хабаровского края (Хабаровск). Анализировали все протоколы исследований плацент матерей, соответствующих критериям включения, выполненные за период 2007–2009 гг., при условии, что ребенок на момент настоящего исследования был жив и проживал на территории г. Хабаровска.

Группы сравнения

В основную группу включали данные новорожденных с оценкой по шкале APGAR <4 баллов на 1-й мин, в группу сравнения — ≥4 баллов.

Оценка морфофункционального состояния плаценты

Морфофункциональная оценка последа проводилась врачом-патологоанатомом согласно приказу № 82 от 29 апреля 1994 г., действующему в период проведения исследований [13]. Проводилось макроскопическое описание последа и взятие фрагментов плодовой, материнской поверхностей, краевой зоны, оболочек, пуповины, после чего лаборантом готовились микропрепараты с использованием парафиновой проводки карусельного типа Leica TP1020 (Германия). Из приготовленных парафиновых блоков готовились срезы толщиной 3 мкм на микротоме Leica RM 2255 (Германия). Окраска проводилась с помощью окрасочного аппарата Leica Autostainer XL (Германия) гематоксилином и эозином. Микроскопическое исследование проводилось с помощью светового микроскопа Nikon eclipse E200 (Япония). Макро- и микроскопическое описание формировалось согласно методическим рекомендациям [14] на основании протоколов исследований [1] и включало информацию о массе, форме, размерах и структуре плаценты; характеристики пуповины (длина, толщина, количество сосудов, прикрепление к плаценте), плодных оболочек (толщина, цвет, патологические образования); описание структурных компонентов плаценты, оболочек, наличия инволютивно-дистрофических изменений (кальцификаты, минеральная дистрофия, очаги фибриноидного некроза, псевдоинфаркты), а также о плацентарно-плодовом коэффициенте (ППК; коэффициент высчитывался путем деления массы плаценты на массу тела ребенка и оценивался в соответствии с данными таблицы резуль-

Olga A. Senkevich¹, Klaudia E. Popova¹, Olga V. Kozharskaia², Denis V. Musatov²

¹ Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russian Federation

² Perinatal Center, Khabarovsk, Russian Federation

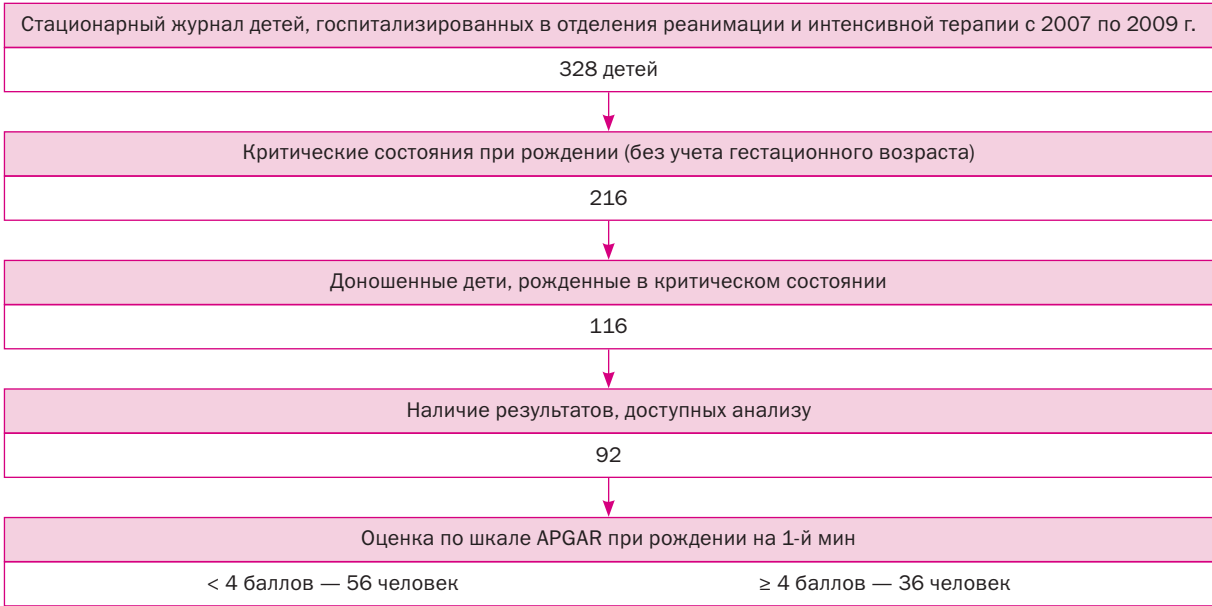
Morphofunctional Features of the Placenta of Newborns in Birth-Induced Critical Conditions: the Results of a Retrospective Cohort Study

Background. The placenta condition is the health marker of newborns and it can be considered in the early diagnosis of the development of severe pathological conditions in a child. **Objective:** Our aim was to study the relationship between the placenta characteristics and the risk of a birth-induced critical condition in a child and the risk of having children with the APGAR score of < 4 points. **Methods.** The data of macro- and microscopic studies of the placenta of newborns who have experienced birth-induced critical conditions was retrospectively analyzed. Birth-induced critical conditions were the APGAR score at 1 min after birth < 4 points and/or the presence of severe perinatal hypoxia, cerebral ischemia requiring respiratory support and intensive care in the intensive care unit. **Results.** We examined 92 placentas of mothers who gave birth to children in a critical condition. Depending on the APGAR score at 1 min after birth, the main group (n = 56, < 4 points) and the comparison group (n = 36, > 4 points) were singled out. In multivariate analysis, it was established that the appearance of a birth-induced critical condition with the APGAR score < 4 points was associated with pathological attachment of the umbilical cord (odds ratio, OR, 2.8, 95% confidence interval, CI, 1.1–7.0), placenta weight (OR 5.4, 95% CI 1.9–14.9), signs of chronic fetoplacental insufficiency (OR 7.3, 95% CI 2.9–18.8), impaired blood circulation in the placenta (OR 13.7, 95% CI 4.7–39.3), placental hypoplasia (OR 8.9, 95% CI 2.4–32.4), fetal-placental ratio (OR 8.9, 95% CI 2.4–32.4) as well as low birth weight of a newborn (OR 2.9, 95% CI 1.2–6.9). **Conclusion.** Morphological characteristics of the placenta are prognostic markers for the development of critical conditions with the APGAR score at birth < 4 points.

Key words: newborns, critical conditions, placenta, placental insufficiency, risk factors.

(For citation: Senkevich Olga A., Popova Klaudia E., Kozharskaya Olga V., Musatov Denis V. Morphofunctional Features of the Placenta of Newborns in Birth-Induced Critical Conditions: the Results of a Retrospective Cohort Study. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2017; 14 (3): 179–185. doi: 10.15690/pf.v14i3.1742)

Рис. Схема формирования исследуемой выборки
Fig. The diagram of formation of the studied set



татов [14]). Характер фетоплацентарной недостаточности оценивали по длительности ее течения и степени компенсации (компенсированная, субкомпенсированная, декомпенсированная) [15].

Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено Локальным этическим комитетом Дальневосточного государственного медицинского университета (протокол № 9 от 14.02.2014).

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Анализ данных выполнен с использованием пакета статистических программ Statistica 7.0 (StatSoft Inc., США). Вычисляли среднее арифметическое значение и стандартное отклонение. Различия количественных показателей в сравниваемых группах определяли с помощью *t*-критерия Стьюдента для независимых выборок с поправкой Бонферрони, различия качественных величин — с использованием критериев хи-квадрат или точного критерия Фишера (при числе наблюдений в одной из ячеек четырехпольной таблицы менее 5). Различия считали статистически значимыми при *p*<0,05. Многофакторный анализ для поис-

ка независимых предикторов развития критического состояния при рождении с оценкой по шкале APGAR <4 баллов выполнен с помощью бинарной логистической регрессии. Связь независимых переменных с изучаемым состоянием (критическое состояние при оценке по шкале APGAR на 1-й мин <4 баллов) представлена с указанием отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ).

РЕЗУЛЬТАТЫ
Характеристика групп сравнения

В анализ включены протоколы исследования 92 плацент доношенных новорожденных. Основную группу составили 56 протоколов, группу сравнения — 36 (рис.). Новорожденные в сравниваемых группах не различались по полу, массе тела и росту при рождении (табл. 1). По данным многофакторного анализа, рождение детей в критическом состоянии с оценкой по APGAR <4 баллов было связано с низкой массой тела при рождении (ОШ 0,40; 95% ДИ 0,17–0,96), ППК (ОШ 8,9; 95% ДИ 2,4–32,4) и массой плаценты (ОШ 5,4; 95% ДИ 1,9–14,9). Следует отметить, что матери детей, развивших критические состояния при рождении, были сопоставимы по возрасту, частоте хронической соматической и гинекологической патологии (табл. 2). Из осложнений тече-

Таблица 1. Сравнительная характеристика исследуемых групп
Table 1. Comparative analysis of the study groups

Показатель	Основная группа n=56	Группа сравнения n=36	<i>p</i>
Возраст матери, лет	26,7±4,5	27,7±4,4	0,271
Масса плаценты, г	419±119	496±132	0,001
Пол ребенка (жен.), абс. (%)	22 (39)	14 (39)	1,000
Масса тела ребенка при рождении, г	3351±404	3313±539	0,592
Рост ребенка при рождении, см	52±2	51±2	0,764
ППК, усл. ед.	0,13±0,03	0,17±0,09	0,001

Примечание. ППК — плацентарно-плодовый коэффициент.
Note. ППК — placental-fetal coefficient.

Таблица 2. Состояние здоровья матерей, чьи дети родились в критическом состоянии**Table 2.** Health status of mothers whose children were born in critical condition

Показатель	Основная группа n=56	Группа сравнения n=36	p
Хронические заболевания в анамнезе, абс. (%)	27 (48)	18 (50)	0,867
• гинекологические заболевания	13 (23)	8 (22)	0,912
• патология сердечно-сосудистой системы	9 (16)	5 (14)	0,776
• патология мочевыводящей системы	2 (4)	3 (8)	0,376
• другие заболевания	3 (5)	2 (6)	0,999
Осложнения течения беременности, абс. (%)			
• инфекционные заболевания 1-й половины беременности	22 (39)	13 (36)	0,760
• угроза прерывания	22 (39)	10 (28)	0,258
• преэклампсия	24 (43)	15 (42)	0,910
• анемия	15 (27)	10 (28)	0,917
Кесарево сечение*	15 (27)	4 (11)	0,112

Примечание. * — оперативное родоразрешение настоящей беременности.

Note. * — Operative delivery of the present pregnancy.

ния беременности одинаково часто выявлялись инфекционные заболевания, угроза прерывания и преэклампсия. Основное число детей (79%), включенных в исследование, были рождены через естественные родовые пути.

Основные результаты исследования

Сравнительная характеристика последов показала, что в основной группе относительно группы сравнения чаще встречалось патологическое прикрепление пуповины (табл. 3). Кроме того, при патоморфологическом исследовании в плацентах выявлены различные циркуляторные изменения и маркеры воспаления. В частности, острое нарушение маточно-плацентарного кровообращения и гипоплазия плаценты диагностировались в основной группе в 5 раз чаще, чем в группе сравнения ($p < 0,001$). Инволютивно-дистрофические изменения за счет избыточного отложения кальция в области ворсинчатого хориона и развития минеральной дистрофии в материнской части плаценты выявлялись в 1,5 раза чаще в основной группе, только в ней наблюдались очаги

фибриноидного некроза и псевдоинфаркты. В основной группе встречаемость признаков хронической фетоплацентарной недостаточности была выше ($p < 0,001$), с преобладанием субкомпенсированной формы; в группе сравнения превалировала компенсированная форма. Воспалительные процессы как в материнской, так и в плодовой части плаценты были представлены в обеих группах (см. табл. 3).

По результатам многофакторного анализа выявлено, что с возникновением критического состояния при рождении с оценкой по APGAR < 4 баллов были связаны патологическое прикрепление пуповины (ОШ 2,8; 95% ДИ 1,1–7,0), нарушения кровообращения в плаценте (ОШ 13,7; 95% ДИ 4,7–39,3), гипоплазия плаценты (ОШ 8,9; 95% ДИ 2,4–32,4), децидуит (ОШ 2,42; 95% ДИ 1,1–7,0), но не изолированный децидуит (ОШ 0,93; 95% ДИ 0,40–2,2), хориоамнионит (ОШ 18,0; 95% ДИ 2,3–141,5), нарушение маточно-плацентарного кровообращения (ОШ 15,8; 95% ДИ 4,3–57,7).

Таблица 3. Циркуляторные и воспалительные изменения в плаценте в группах сравнения**Table 3.** Circulatory and inflammatory changes in the placenta in comparison groups

Показатель	Основная группа n=56, абс. (%)	Группа сравнения n=36, абс. (%)	p
Цвет плодовых оболочек (зеленые, мекониальные)	29 (52)	12 (33)	0,082
Патологическое прикрепление пуповины (краевое, оболочечное)	27 (48)	9 (25)	0,026
Циркуляторные и воспалительные изменения			
Нарушение кровообращения (гематомы, сгустки)	41 (73)	6 (17)	0,001
Инволютивно-дистрофические изменения:			
• кальцификаты	28 (50)	12 (33)	0,116
• минеральная дистрофия	16 (29)	9 (25)	0,707
• очаги фибриноидного некроза, псевдоинфаркты	8 (14)	3 (8)	0,518
	4 (7)	0	0,152
Хроническая фетоплацентарная недостаточность:			
• компенсированная	44 (79)	12 (33)	0,001
• субкомпенсированная	17 (30)	6 (17)	0,139
• декомпенсированная	19 (34)	4 (11)	0,025
	8 (14)	2 (6)	0,305
Гипоплазия плаценты	25 (45)	3 (8)	0,001
Децидуит	27 (48)	18 (50)	0,867
Хориоамнионит	23 (41)	9 (25)	0,114

Таблица 4. Продолжительность искусственной вентиляции легких и клинические исходы у детей, рожденных в критическом состоянии
Table 4. Duration of artificial lung ventilation and clinical outcomes in children born in critical condition

Показатель	Основная группа n=56	Группа сравнения n=36	p
Респираторная поддержка ИВЛ после рождения, сут	6,7±4,2	1,6±1,3	0,001
В исходе, абс. (%)			
• ДЦП	50 (89)	3 (8)	0,001
• резидуальная энцефалопатия	6 (11)	33 (92)	0,001

Примечание. ИВЛ — искусственная вентиляция легких, ДЦП — детский церебральный паралич.
 Note. ALV — artificial lung ventilation, CP — cerebral palsy.

Дополнительные результаты исследования

Исходы у детей, рожденных в критических состояниях, различались в зависимости от степени патологических изменений в плаценте. Так, все новорожденные основной группы, в отличие от группы сравнения, в тяжелом и крайней степени тяжести состоянии поступили в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных. Всем проводилась респираторная поддержка (искусственная вентиляция легких в режиме гипервентиляции), инотропная, инфузионная и симптоматическая терапия (табл. 4). В дальнейшем 44 ребенка в разные сроки были переведены из отделения реанимации и интенсивной терапии на следующий этап выхаживания. Часть пациентов (11 детей) продолжили лечение в неврологическом отделении для детей раннего возраста (3-й этап выхаживания) в возрасте старше 1 мес жизни, остальные были выписаны домой.

В основной группе в подавляющем большинстве (50 детей, 89%) в раннем детском возрасте установлен диагноз детского церебрального паралича с выраженными двигательными и когнитивными нарушениями, только в 6 случаях — резидуальная энцефалопатия. В группе сравнения только в 3 случаях (8%) был установлен диагноз детского церебрального паралича, у остальных детей исходом перенесенного критического состояния при рождении была резидуальная энцефалопатия.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Установлено влияние ряда характеристик плаценты (патологическое прикрепление пуповины, масса плаценты, хроническая фетоплацентарная недостаточность, инволютивно-дистрофические изменения, нарушение кровообращения, гипоплазия плаценты, величина ППК) на возникновение критического состояния ребенка с оценкой по шкале APGAR <4 баллов при рождении.

Обсуждение основного результата исследования

Нами установлена связь патологических изменений в плаценте с рождением детей в критическом состоянии с оценкой по шкале APGAR <4 баллов. Результаты своевременной диагностики таких изменений в плаценте могут быть использованы в прогнозировании с целью безотлагательного определения тактики ведения и наблюдения детей данной группы.

Масса плаценты в группе сравнения была выше, и ее референсные значения варьировали в широких пределах (от 340 до 600 г), в связи с чем ее оценка проводилась в сопоставлении с массой плода [12]. В основной группе диагностически важным оказалось наличие гипоплазии плаценты, что также характеризовало тяжесть состояния новорожденных.

Патологическое прикрепление пуповины является преморбидным фоном плацентарных нарушений, так как характеризует расстройство кровообращения в сосудах последа. Аномальное прикрепление пуповины ассоциировано с низкой оценкой по шкале APGAR, что также подтверждено исследованиями М.П. Фоминой [16].

По данным группы авторов, гипоплазия плаценты в комплексе с воспалительными и инволютивно-дистрофическими изменениями является фактором риска преждевременных родов [17], причиной критических состояний при рождении и низкой оценки по шкале APGAR, что нашло подтверждение в нашем исследовании.

Результаты анализа ППК подтвердили сопоставимость полученных нами данных с результатами исследования О.В. Макарова и соавт. [18]: низкие значения ППК, даже в пределах референсных значений, рекомендованных в 1970 г. Э. Говорка (0,12–0,18) и в 1980 г. Н.И. Цирельниковым (0,14±0,01) [12], сочетаясь с гипоплазией плаценты, лежат в основе формирования плацентарной недостаточности.

Острое нарушение маточно-плацентарного кровотока — расстройство децидуальной перфузии, приводящее к острой интранатальной гипоксии с развитием дыхательной недостаточности и гибели плода [19, 20], — выявлено в большинстве плацент основной группы и в 4,3 раза реже в группе сравнения, что также подтверждает роль нарушения децидуальной перфузии в формировании риска рождения ребенка в критическом состоянии.

Результатами нашего исследования подтверждено влияние снижения функциональной активности плаценты, сопровождающееся фетоплацентарной недостаточностью и инволютивно-дистрофическими процессами, на рождение детей в критическом состоянии с оценкой по шкале APGAR < 4 баллов и выраженными признаками гипоксии с задержкой развития [21].

Ограничения исследования

Основным ограничением исследования является его ретроспективный дизайн и, как следствие, невозможность контроля и стандартизации процесса оценки характеристик плаценты, описания детей и анамнеза матерей. Также следует отметить ограниченный объем выборки, обусловленный доступностью медицинской документации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Морфофункциональные характеристики плаценты при критических состояниях новорожденных заключаются в наличии пороков развития плаценты, воспалительных изменений плодных оболочек последа, патологического типа плацентации, и влекут за собой неблагоприятное течение внутриутробного периода с реализацией в хроническую фетоплацентарную недостаточность. Факторами риска развития у детей критиче-

ских состояний при рождении с низкой оценкой по шкале APGAR (<4 баллов) являются нарушение кровообращения, инволютивно-дистрофические изменения и гипоплазия плаценты, хориоамнионит в родах, патологическое прикрепление пуповины. Возрастает патологическое влияние факторов риска при сочетании хронической фетоплацентарной недостаточности с децидуитом, хориоамнионитом, нарушением маточно-плацентарного кровообращения. Выявление особенностей морфометрии плаценты может быть использовано как индикатор неблагоприятного течения периода новорожденности с реализацией в неврологическую патологию.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Милованов А.П. Патология системы мать – плацента – плод / Руководство для врачей. — Медицина; 1999. — 448 с. [Milovanov AP. *Patologija sistemy mat' – placenta – plod* / Rukovodstvo dlja vrachej. Medicina; 1999. 448 s. (In Russ).]
2. Сенькевич О.А., Комарова З.А., Ковальский Ю.Г., и др. Содержание в плаценте меди, цинка, селена как предиктор неблагоприятного исхода беременности // *Дальневосточный медицинский журнал*. — 2011. — №1. — С. 47–50. [Sen'kevich OA, Komarova ZA, Koval'skij JuG, i dr. Soderzhanie v placente medi, cinka, selena kak prediktor neblagoprijatnogo ishoda beremennosti // *Dal'nevostochnyj medicinskij zhurnal*. 2011;1:47–50. (In Russ).]
3. Смирнова Т.Л. Плацента. Этапы развития // *Вестник ЧГУ*. — 2009. — №2. [Smirnova TL. Placenta. Jetapy razvitiya // *Vestnik ChGU*. 2009;2. (In Russ).]. URL: <http://cyberleninka.ru/article/n/platsenta-etapy-razvitiya> (дата обращения: 19.07.2016).
4. Espinoza J. Placental villus morphology in relation to maternal hypoxia at high altitude. *Placenta*. 2001;22(6):606–608.
5. Новикова Н.В., Рыжавский Б.Я., Чижова Г.В., Кривошеина С.Г. Морфологические особенности ворсин плаценты в I и II триместрах беременности при хроническом пиелонефрите // *Дальневосточный медицинский журнал*. — 2000. — № 3. — С. 64–67. [Novikova NV, Ryzhavskij BJa, Chizhova GV, Krivosheina SG. Morfologicheskie osobennosti vorsin placenty v I i II trimestrah beremennosti pri hronicheskom pielonefrite // *Dal'nevostochnyj medicinskij zhurnal*. 2000;3:64–67. (In Russ).]
6. Салдусова О.А. Интранатальная гипоксия плода при фетоплацентарной недостаточности: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — Москва; 2006. [Saldusova OA. *Intranatal'naja gipoksiya ploda pri fetoplacentalnoj nedostatochnosti*: [dissertation]. — Moskva; 2006. (In Russ).]. URL: <http://www.dissercat.com/content/intranatalnaya-gipoksiya-ploda-pri-fetoplacentalnoj-nedostatochnosti-0#ixzz4I0eoz4Gu>
7. Балданова М.Ц. Фетоплацентарная недостаточность // *Вестник БГУ*. — 2010. — №12. — С. 267–271. [Baldanova MC. Fetoplacental'naja nedostatochnost' // *Vestnik BGU*. 2010;12:267–271. (In Russ).]
8. Синюкова Т.А. Патоморфологические признаки плацентарной недостаточности при различных степенях инфицирования плаценты // *Научные исследования и разработки молодых ученых*. — 2015. — №6. — С. 26–29. [Sinjukova TA. Patomorfologicheskie priznaki placental'noj nedostatochnosti pri razlichnyh stepenjah inficirovaniya placenty // *Nauchnye issledovaniya i razrabotki molodyh uchenyh*. 2015;6:26–29. (In Russ).]. URL: <http://cyberleninka.ru/article/n/patomorfologicheskie-priznaki-platsental'noj-nedostatochnosti-pri-razlichnyh-stepenyah-infitsirovaniya-platsenty> (дата обращения: 19.07.2016).
9. Буштырева И.О., Чернавский В.В., Колганова А.А. Синдром аспирации мекония // *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2010. — №2. [Bushtyрева IO, Chernavskij VV, Kolganova AA. Sindrom aspiracii mekonija // *Saratovskij nauchno-meditsinskij zhurnal*. 2010;2. (In Russ).]. URL: <http://cyberleninka.ru/article/n/sindrom-aspiratsii-mekoniya> (дата обращения: 19.07.2016).
10. Лазарева Г.А., Хурасева А.Б., Клычева О.И. Современный взгляд на проблему фетоплацентарной недостаточности //

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

О.А. Сенькевич

<http://orcid.org/0000-0003-4195-2350>

К.Е. Попова

<http://orcid.org/0000-0001-6481-751X>

- Научные ведомости БелГУ. Серия: Медицина. Фармация*. 2014. — №18 (189). — С. 5–10. [Lazareva GA, Huraseva AB, Klycheva OI. *Sovremennyy vzgljad na problemu fetoplacental'noj nedostatochnosti* // *Nauchnye vedomosti BelGU. Serija: Medicina. Farmacija*. 2014;18(189):5–10. (In Russ).]
11. Попова К.Е., Галаянт О.И., Сенькевич О.А. Неонатальная адаптация детей-реконвалесцентов реанимации при рождении // *Дальневосточный медицинский журнал*. — 2015. — №2. — С. 37–41. [Popova KE, Galjant OI, Sen'kevich OA. Neonatal'naja adaptacija detej-rekonvalescentov reanimacii pri rozhdenii // *Dal'nevostochnyj medicinskij zhurnal*. 2015;2:37–41. (In Russ).]
 12. Чернышева Т.В., Малинина Е.И., Рычкова О.А., Иванова Е.Н. Морфофункциональные особенности плаценты новорожденных с пренатально диагностированным «гиперэхогенным внутрисердечным фокусом» // *Фундаментальные исследования*. — 2014. — №10–9. — С. 1822–1826. [Chernysheva TV, Malinina EI, Rychkova OA, Ivanova EN. Morfofunkcional'nye osobennosti placenty novorozhdennyh s prenatal'no diagnostirovannym «giperjehogennym vnutriserdechnym fokusom» // *Fundamental'nye issledovaniya*. 2014;10–9:1822–1826. (In Russ).]. URL: <http://www.fundamental-research.ru/ru/article/view?id=36521> (дата обращения: 10.07.2016).
 13. Приказ Министерства здравоохранения и медицинской промышленности Российской Федерации от 29 апреля 1994 г. № 82 «О порядке проведения патологоанатомических вскрытий» (зарегистрирован Министерством юстиции Российской Федерации 1 июня 1994 г., регистрационный № 588). [Prikaz Ministerstva zdravooohranenija i medicinskoj promyshlennosti Rossijskoj Federacii ot 29 aprelja 1994 g. № 82 «O porjadke provedenija patologo-anatomicheskikh vskrytij» (zaregistririvan Ministerstvom justicii Rossijskoj Federacii 1 ijunja 1994 g., registracionnyj № 588). (In Russ).]. URL: <http://ivo.garant.ru/#/document/70543162:0>
 14. Кириченко А.К., Базина М.И. Патологоанатомическая диагностика заболеваний последа / Методические рекомендации. 2001. — 18 с. Департамент здравоохранения МПС РФ. [Kirichenko AK, Bazina MI. *Patologoanatomicheskaja diagnostika zabolevanij posleda* / Metodicheskie rekomendacii. 2001. 18 s. (In Russ).]
 15. Сидорова И.С. Гестоз: Учебное пособие. — М.: Медицина; 2007. — 340 с. [Sidorova IS. *Gestoz: Uchebnoe posobie*. M.: Medicina; 2007. 340 s. (In Russ).]
 16. Фомина М.П. Особенности объемного плацентарного кровотока при аномальном прикреплении пуповины // *Вестник ВГМУ*. 2013. — №1. [Fomina MP. Osobennosti ob'emnogo placental'nogo krovotoka pri anomal'nom prikreplenii pupoviny // *Vestnik VGMU*. 2013;1. (In Russ).]. URL: <http://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-obyemnogo-platsental'nogo-krovotoka-pri-anomalnom-prikreplenii-pupoviny> (дата обращения: 09.04.2017).
 17. Недосейкина М.С., Мишин А.В., Барановская Е.И. Особенности морфологического строения последов у женщин с преждевременными родами // *Проблемы здоровья*

и экологии. — 2012. — №4 (34). [Nedosejkina MS, Mishin AV, Baranovskaja EI. Osobennosti morfologicheskogo stroeniya posledov u zhenshin s prezhevremennymi rodami // *Problemy zdorov'ja i jekologii*. 2012;4(34). (In Russ).]. URL: <http://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-morfologicheskogo-stroeniya-posledov-u-zhenshin-s-prezhevremennymi-rodami> (дата обращения: 09.04.2017).

18. Макаров О.В., Волкова Е.В., Лысюк Е.Ю., Копылова Ю.В. Фетоплацентарный ангиогенез у беременных с плацентарной недостаточностью // *Акушерство, гинекология и репродукция*. — 2013. — №3. [Makarov OV, Volkova EV, Lysjuk EJ, Kopylova JuV. Fetoplacentarnyj angiogenez u beremennyh s placentalnoy nedostatochnost'ju // *Akusherstvo, ginekologija i reprodukcija*. 2013;3. (In Russ).]. URL: <http://cyberleninka.ru/article/n/fetoplatsentarnyy-angiogenez-u-beremennyh-s-platsentarnoy-nedostatochnostyu> (дата обращения: 09.04.2017).

19. Овсянникова Н.И., Крюковский С.Б., Смирнова Т.И. Перинатальные исходы у беременных с высоким риском внутриутробного инфицирования плода // *ВНМТ*. — 2010. — №4. [Ovsjannikova NI, Krjukovskij SB, Smirnova TI. Perinatal'nye ishody u beremennyh s vysokim riskom vnutritrobnogo inficirovaniya

ploda // *VNMT*. 2010;4. (In Russ).]. URL: <http://cyberleninka.ru/article/n/perinatalnye-ishody-u-beremennyh-s-vysokim-riskom-vnutritrobnogo-infitsirovaniya-ploda> (дата обращения: 15.09.2016).

20. Пестрикова Т.Ю., Косенко Н.А. Характеристика морфофункциональных изменений в плаценте у беременных с хроническими вирусными гепатитами В и С // *Дальневосточный медицинский журнал*. — 2012. — №4. — С. 59–62. [Pestrikova TJ, Kosenko NA. Harakteristika morfofunkcional'nyh izmenenij v placente u beremennyh s hronicheskimi virusnymi gepatitami V i S // *Dal'nevostochnyj medicinskij zhurnal*. 2012;4:59–62. (In Russ).]

21. Ходжаева Ф.Х., Колобов А.В., Додхоева М.Ф. Морфофункциональные особенности плацент у женщин с дефицитом массы тела и задержкой внутриутробного развития // *ДАН РТ*. — 2010. — №4. [Hodzhaeva FH, Kolobov AV, Dodhoeva MF. Morfofunkcional'nye osobennosti placent u zhenshin s deficitom massy tela i zaderzhkoj vnutritrobnogo razvitiya // *DAN RT*. 2010;4. (In Russ).]. URL: <http://cyberleninka.ru/article/n/morfofunktsionalnye-osobennosti-platsent-u-zhenshin-s-defitsitom-massy-tela-i-zaderzhkoj-vnutritrobnogo-razvitiya> (дата обращения: 16.07.2016).

Симуляционно-тренинговый центр Национального научно-практического центра здоровья детей

185



Тематические курсы: *

- базовая и расширенная сердечно-легочная реанимация (основы тренинга PALS);
- нарушения сердечного ритма и антиаритмическая терапия;
- острая дыхательная недостаточность и респираторная терапия;
- первая помощь при неотложных состояниях в педиатрии;
- оказание помощи при травмах у детей;
- эндоскопическая хирургия;
- отработка навыков наложения детских швов и основ десмургии.

Преподаватели-тренеры:

- высококвалифицированные специалисты Центра, ежедневно оказывающие неотложную помощь (педиатрическую, хирургическую, реанимационную) детям,
- профессионалы, имеющие специализацию в неонатологии, анестезиологии-реаниматологии, пульмонологии, аллергологии, нефрологии, хирургии, ортопедии и др.

В рамках программы подготовки национальных кадров стран-участниц российского проекта по реализации Мускокской инициативы в 2014 году на базе Центра проведено 5 обучающих научно-практических семинаров.

* — с выдачей сертификатов государственного (российского и международного) образца.

Более подробная информация по адресу: simcenter@nczd.ru

www.nczd.ru



Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2}, Д.С. Чемакина^{1, 3}, М.В. Федосеенко¹,
Е.А. Вишнёва¹, Л.Р. Селимзянова^{1, 2}, К.М. Гайворонская²

¹ Национальный научно-практический центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

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

³ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

Вакцинация подростков в Европейском регионе. Современное состояние проблемы

Контактная информация:

Чемакина Дарья Сергеевна, младший научный сотрудник отдела стандартизации и клинической фармакологии НИИ педиатрии ФГАУ «ННПЦЗД» Минздрава России

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-03-92, e-mail: chemakina.ds@nczd.ru

Статья поступила: 10.06.2017 г., принята к печати: 30.06.2017 г.

В статье описаны особенности национальных программ вакцинации подростков стран Европейского региона Всемирной организации здравоохранения, и в зависимости от уровня развития экономики выполнен сравнительный анализ по группам лидирующих и отстающих стран. Показано, что экономический фактор не является ведущим в определении политики вакцинации в стране и расширения национального календаря прививок.

Ключевые слова: вакцинация, подростки, Европейский регион.

(Для цитирования: Намазова-Баранова Л.С., Чемакина Д.С., Федосеенко М.В., Вишнёва Е.А., Селимзянова Л.Р., Гайворонская К.М. Вакцинация подростков в Европейском регионе. Современное состояние проблемы. Педиатрическая фармакология. 2017; 14 (3): 186–191. doi: 10.15690/pf.v14i3.1743)

ВВЕДЕНИЕ

С момента внедрения массовой вакцинации населения основной ее целью была защита детей раннего возраста. По мере появления новых вакцин календарь прививок для детей первого года жизни становился все более полным. В настоящее время в развитых странах ребенок этого возраста вакцинируется в среднем против 14 инфекций [1, 2]. Некоторые прививки, несмотря на их раннее введение, способны обеспечивать пожизненную защиту после завершения полного курса иммунизации. В современных вакцинах значительно улучшился профиль безопасности, но в то же время иммуногенность и длительность поствакцинальной защиты некоторых из них, в частности ацеллюлярной коклюшной и инактивированной полиомиелитной, снизились [3–6]. Более того, не все прививки целесообразно вводить в раннем возрасте. Например, вакцина против вируса папилломы челове-

ка (ВПЧ) изначально предназначена подросткам, так как профилируемое заболевание характерно для старшей возрастной группы. Учитывая эти факторы, в настоящее время все больше внимания уделяется проблеме иммунизации подростков, что позволит создать иммунную когорту среди молодых людей — наиболее активной части населения в плане взаимодействия со всеми возрастными группами. Кроме этого, подростковый возраст включает в себя значительное число будущих женщин детородного возраста, что позволит дополнительно обеспечить защиту их новорожденным детям. В настоящее время Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) рекомендует рутинную вакцинацию подростков против дифтерии, коклюша, столбняка, вируса папилломы человека, менингококковой инфекции, гепатита А, а также вакцинацию в группах риска против клещевого энцефалита, гриппа, бешенства, брюшного тифа, холеры и лихорадки Денге [7].

Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 2}, Daria S. Chemakina^{1, 3}, Marina V. Fedoseenko¹,
Elena A. Vishneva¹, Lilia R. Selimzianova^{1, 2}, Ksenia M. Gayvoronskaya²

¹ National Scientific and Practical Center of Children's Health

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

³ Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

Vaccination for Adolescents in the European region: Current State of the Problem

This article describes the peculiarities of the National immunization programs for adolescents in the WHO Euro region. A comparative analysis of the groups was conducted based on economic development. The best and the worst performing states were identified in every group. It was demonstrated that economic development is not the leading factor that determines a country's vaccination policy.

Key words: vaccination, adolescents, European region.

(For citation: Leyla S. Namazova-Baranova, Daria S. Chemakina, Marina V. Fedoseenko, Elena A. Vishneva, Lilia R. Selimzianova, Ksenia M. Gayvoronskaya. Vaccination for Adolescents in the European region: Current State of the Problem. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2017; 14 (3): 186–191. doi: 10.15690/pf.v14i3.1743)

Цель проведения данного обзора — сравнить национальные программы иммунизации по числу предотвращаемых заболеваний в странах Европейского региона ВОЗ в зависимости от стадии их экономического развития.

ИСТОЧНИКИ ДАННЫХ

Для анализа использованы классификации стран по регионам (ВОЗ) и стадиям экономического развития (Организация объединенных наций, ООН) [8, 9]. Для сравнения календарей профилактических прививок в разных странах, не входящих в Евросоюз, использована база данных системы мониторинга ВОЗ за заболеваниями, предотвращаемыми вакцинацией (WHO vaccine-preventable diseases: Monitoring system. 2016 Global Summary) [10]. Для стран, входящих в Евросоюз, использована единая база данных Европейского центра по контролю и профилактике заболеваний (Vaccine Schedule. European center for Disease Prevention and Control, ECDC) [2]. При анализе учитывались только вакцины, используемые для рутинной иммунизации здоровых подростков. Подростковым периодом в жизни человека, согласно определению ВОЗ, считается период от 10 до 19 лет [11]. Вакцинация групп риска не учитывалась.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Согласно классификации ВОЗ, Российская Федерация входит в Европейский регион, который включает в себя 53 страны [9]. Используя классификацию стран ООН по уровню развития экономики, были выделены 2 основные группы — *развитые* и *с переходной экономикой*. В первую группу входит 31 государство. Для дальнейшего анализа в этой группе отдельно были выделены 13 стран, которые относительно недавно стали членами Евросоюза (Болгария, Венгрия, Кипр, Латвия, Литва, Мальта, Польша, Румыния, Словакия, Словения, Хорватия, Чехия, Эстония), а также остальные 18 развитых стран (Австрия, Бельгия, Германия, Греция, Дания, Ирландия, Исландия, Испания, Италия, Люксембург, Нидерланды, Норвегия, Португалия, Великобритания, Финляндия, Франция, Швейцария, Швеция). Кроме того, в Европейском регионе 17 стран классифицированы как *страны с переходной экономикой* (Азербайджан, Албания, Армения, Беларусь, Босния и Герцеговина, Македония, Грузия, Казахстан, Кыргызстан, Молдова, РФ, Сербия, Таджикистан, Туркменистан, Узбекистан, Украина, Черногория). Две страны — Турция и Израиль — исключены из анализа, так как имеют развивающийся тип экономики. Кроме этого, Андорра, Сан-Марино и Монако не рассматривались в силу отсутствия

классификации их экономики согласно критериям ООН [8]. Таким образом, всего в анализ были включены национальные программы вакцинации 3 групп стран, и в дальнейшем было проведено их сравнение.

Вакцинация в странах с переходной экономикой

Вакцинация подростков в странах с переходной экономикой в целом характеризуется проведением профилактики 13 инфекций (табл. 1, рис. 1). Несмотря на это, число заболеваний, против которых проводится иммунизация более чем в 20% странах региона, всего 7 (см. табл. 1). Это стандартные вакцины против дифтерии, столбняка, полиомиелита, гриппа, кори, краснухи и паротита. Необходимо обратить внимание, что универсальной профилактикой, которую используют более 90% стран, является прививка вакциной адсорбированной дифтерийно-столбнячной в малых дозах (АДС-М) (см. табл. 1).

Особенностью этой группы стран является наличие государств, которым оказывается помощь со стороны Глобального Альянса по Вакцинам и Иммунизации (GAVI: Global Alliance for Vaccines and Immunization). По программе вакцинации подростков финансовую помощь получает Армения в отношении вакцин против ВПЧ и пневмококковой инфекции. Еще две страны, Грузия и Молдова, получили одобрение на финансирование вакцинации против ВПЧ, но на настоящий момент отсутствуют данные о фактически полученных выплатах и начале программы иммунизации, в связи с чем данная программа не может быть учтена при анализе. Такие государства, как Албания, Азербайджан, Босния и Герцеговина, Кыргызстан, Таджикистан, Туркменистан, Украина и Узбекистан также получают поддержку GAVI, но эти программы направлены на вакцинацию детей более раннего возраста [12].

Лидером в отношении вакцинации подростков в данном регионе является Армения, где в программу введены прививки против 7 инфекций. В частности, помимо рутинной иммунизации с использованием АДС-М и противогриппозной вакцины, используются такие современные прививки, как менингококковая, пневмококковая, а также вакцина против гепатита А. Следует отметить, что на данный момент это единственная страна в группе, которая ввела такие вакцины в свой календарь прививок. Кроме этого, вакцинация против краснухи, кори, паротита (ККП) — это вторая ревакцинация, то есть третья доза вакцины.

Таблица 1. Рутинная иммунизация подростков в странах с переходной экономикой

Table 1. Routine immunization of adolescents in countries with economies in transition

Страна	АДС-М	Полио	ПГВ	Гепатит А	МКВ	ККП	Столбняк	ВПЧ	БЦЖ	ПКВ
Армения	+		+	+	+	+				+
Молдова*	+	+				+		+		
Российская Федерация*	+	+	+					+		
Босния и Герцеговина	+	+					+			
Македония	+	+					+			
Грузия	+		+							
Казахстан*	+							+		
Сербия	+	+								
Туркменистан	+								+	
Украина	+	+								
Беларусь	+		+							
Черногория	+	+								

Таблица 1. Рутинная иммунизация подростков в странах с переходной экономикой (Окончание)

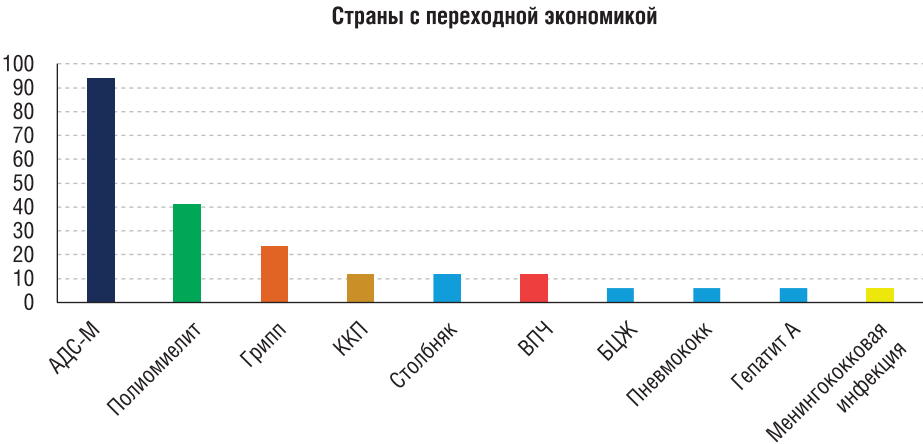
Страна	АДС-М	Полио	ПГВ	Гепатит А	МКВ	ККП	Столбняк	ВПЧ	БЦЖ	ПКВ
Албания	+									
Таджикистан	+									
Узбекистан	+									
Кыргызстан	+									
Азербайджан										

Примечание. * — вакцинация против ВПЧ в данных странах проводится только в отдельных регионах. Здесь, в табл. 2, 3 и на рис. 1–3 указаны следующие названия вакцин: АДС-М — адсорбированная дифтерийно-столбнячная в малых дозах, Полио — против полиомиелита, ПГВ — противогриппозная, МКВ — менингококковая конъюгированная, ККП — против краснухи, кори, паротита, ВПЧ — против вируса папилломы человека, БЦЖ — против туберкулеза (бацилла Кальметта–Герена), ПКВ — пневмококковая конъюгированная, АаКДС — адсорбированная ацеллюлярная коклюшная, дифтерийно-столбнячная.

Note. * — HPV vaccine in these countries is administered only in certain regions. Here, in Tables 2, 3 and in Fig. 1-3 the following names of vaccines are indicated: АДС-М (dT) — adsorbed diphtheria-tetanus in small doses, Полио (Polio) — against poliomyelitis, ПГВ (IV) — influenza, МКВ (MCV) — meningococcal conjugated, ККП (MMR) — against measles, mumps, rubella, ВПЧ (HPV) — against human papillomavirus, БЦЖ (BCG) — Calmette-Guerin bacillus, ПКВ (PCV) — pneumococcal conjugated, АаКДС (DTaP) — adsorbed diphtheria, tetanus, acellular pertussis.

Рис. 1. Рутинная иммунизация подростков в странах с переходной экономикой

Fig. 1. Routine immunization of adolescents in countries with economies in transition



Азербайджан — единственная страна региона, чья национальная программа иммунизации не предусматривает рутинную вакцинацию подростков.

Также необходимо обратить внимание, что в странах с переходным типом экономики распространена рутинная вакцинация против гриппа.

Вакцинация в странах, которые относительно недавно стали членами Евросоюза

В развитых странах, которые относительно недавно стали членами Евросоюза, список используемых вак-

цин заметно отличается (табл. 2, рис. 2). В частности, значительно увеличивается охват вакцинацией против ВПЧ (85% стран), которая практически не используется в странах с переходным типом экономики. Наряду с этим отмечается снижение частоты применения вакцины АДС-М (62% стран) за счет увеличения доли стран, использующих у подростков вакцину адсорбированную ацеллюлярную коклюшную, дифтерийно-столбнячную (АаКДС). Также увеличивается число государств, внедривших вакцинацию против менингококковой инфекции в данной возрастной группе.

Таблица 2. Рутинная иммунизация подростков в развитых странах, недавно вступивших в Евросоюз

Table 2. Routine immunization of adolescents in developed countries joined the European Union recently

Страна	АДС-М	Полио	ПГВ	Гепатит В	МКВ	ККП	ВПЧ	АаКДС	Ветряная оспа	Столбняк
Чехия*		+			++		+	+		
Польша**, ***	+		+		+	+			+	
Венгрия**				+		+	+	+		
Словакия**		+				+	+	+		
Болгария**	+					+	+			
Латвия	+	+					+			
Хорватия	+	+					+			
Мальта	+	+					+			
Румыния	+						+			

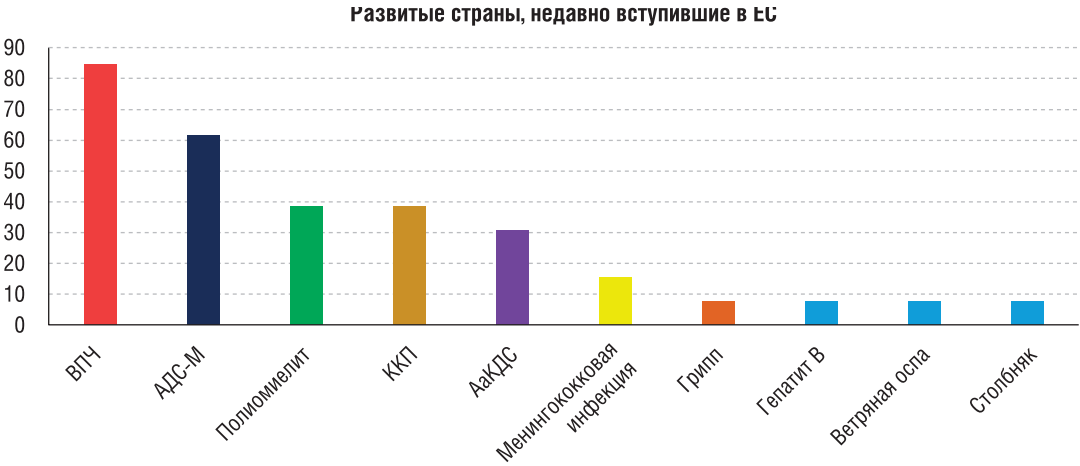
Таблица 2. Рутинная иммунизация подростков в развитых странах, недавно вступивших в Евросоюз (Окончание)

Страна	АДС-М	Полио	ПГВ	Гепатит В	МКВ	ККП	ВПЧ	АаКДС	Ветряная оспа	Столбняк
Кипр	+						+			
Литва	+						+			
Словения							+			+
Эстония**						+		+		

Примечание. * — в Чешской Республике в национальную программу помимо конъюгированной менингококковой введена рекомбинантная вакцина против менингококка В; ** — в данных странах вторая доза вакцины против краснухи, кори, паротита вводится в подростковом возрасте, тогда как в остальных странах — в младшем школьном; *** — несмотря на одинаковое количество вакцин в подростковом возрасте в Польше и Чешской Республике, лидером является Чехия, так как вакцинация ККП в Польше — это рутинная 2-я доза вакцины, передвинутая с младшего школьного на подростковый возраст, а вакцинация против ветряной оспы проводится только для непривитых и неболевших, то есть не является массовой.

Note. * — in the Czech Republic, recombinant vaccine against meningococcus B (4CMenB) has been introduced into the national program in addition to the conjugated meningococcal vaccine; ** — in these countries, the second dose of the MMR is administered to adolescents, whereas in most countries it is normally administered to primary school children.

Рис. 2. Рутинная иммунизация подростков в развитых странах, недавно вступивших в Евросоюз
Fig. 2. Routine immunization of adolescents in developed countries joined the European Union recently



Чешская Республика — лидер по иммунизации подростков, так как в ее национальную программу введены такие вакцины, как АаКДС, инактивированная полиомиелитная (ИПВ), две менингококковые вакцины (против серогрупп АСWУ и серогруппы В), а также вакцинация против ВПЧ (см. табл. 2).

Эстония имеет наиболее «сжатую» национальную программу вакцинации подростков: в этой возрастной группе используются только АаКДС и ККП. Особенность этой программы состоит в том, что вакцинация против ККП в 13 лет — это вторая доза данной вакцины, которая

в остальных странах вводится до подросткового возраста (чаще в возрасте 6–7 лет) (см. табл. 2).

Вакцинация в развитых странах

Все развитые страны (за исключением вновь присоединенных к ЕС) ввели в свои национальные программы иммунизации вакцину против ВПЧ (табл. 3, рис. 3). Более того, 2/3 стран данной группы изменили вакцинацию АДС-М на АаКДС. Наряду с этим существенно увеличилась значимость вакцинации против менингококковой инфекции у подростков.

Таблица 3. Рутинная иммунизация подростков в развитых странах
Table 3. Routine immunization of adolescents in developed countries

Страна	АДС-М	Полио	ПГВ	Ветряная оспа	МКВ	ККП	КЭ	ВПЧ	АаКДС
Австрия	+	+	+		+		+	+	+
Греция		+			+			+	+
Исландия		+				+		+	+
Великобритания	+	+			+			+	
Норвегия		+				+		+	+
Бельгия						+		+	+
Германия		+						+	+
Швейцария				+				+	+
Ирландия					+			+	+
Франция		+						+	+
Испания	+				+			+	

Таблица 3. Рутинная иммунизация подростков в развитых странах (Окончание)

Страна	АДС-М	Полио	ПГВ	Ветряная оспа	МКВ	ККП	КЭ	ВПЧ	АаКДС
Италия				+				+	+
Люксембург		+						+	+
Португалия	+							+	
Финляндия								+	+
Швеция								+	+
Дания								+	
Нидерланды								+	

Примечание. КЭ — клещевой энцефалит.

Note. КЭ — tick-borne encephalitis.

Рис. 3. Рутинная иммунизация подростков в развитых странах

Fig. 3. Routine immunization of adolescents in developed countries



Кроме того, в данной группе стран оральная полиомиелитная вакцина полностью заменена на более безопасную инактивированную полиомиелитную вакцину.

В данной группе лидером по иммунизации является Австрия (см. табл. 3), где внедрены такие прививки, как АаКДС, ИПВ, противогриппозная вакцина, иммунизация против ВПЧ и менингококковой инфекции. Кроме этого, на основании данных об эпидемиологической ситуации в национальную программу включена также вакцина против клещевого энцефалита. Необходимо особо отметить, что вакцинация против ВПЧ в Австрии проводится как для девочек, так и для мальчиков.

Наименьшее число вакцин для подростков в группе развитых стран используется в Нидерландах и Дании, где прививают только девочек против ВПЧ.

Необходимо обратить внимание, что незадолго до начала подросткового периода — в возрасте 9 лет — в Нидерландах, в отличие от Дании, проводится повторная иммунизация ИПВ, АДС-М и ККП (см. табл. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

В проведенном исследовании были проанализированы 3 группы стран — с переходной экономикой; развитые, присоединившиеся к Евросоюзу относительно недавно; развитые, давние члены Евросоюза. В ходе проведенного анализа установлено, что в каждой группе есть явный лидер по развитию вакцинации среди подростков и страна, значительно отстающая от общей тенденции группы. В частности, было установлено, что отстающие страны в разных группах (Азербайджан, Эстония и Нидерланды) при сравнении между собой также отра-

жают общегрупповую тенденцию: в Азербайджане вакцинация подростков не предусмотрена, в Эстонии введена ревакцинация АаКДС, а в Нидерландах — более дорогостоящая вакцина против ВПЧ. Таким образом, сохраняется тенденция к увеличению расходов на вакцинацию при усилении экономики. При сравнении лидеров всех регионов (Армении, Чешской Республики, Австрии) такой тенденции нет. Учитывая, что в Армении подростки получают вакцинацию АДС-М, ИПВ, ККП, ПГВ, менингококковой конъюгированной (МКВ), ПКВ, против гепатита А, в Чехии — АаКДС, ИПВ, МКВ, четырехкомпонентной против менингококка серогруппы В и ВПЧ, а в Австрии — АаКДС, ИПВ, ПКВ, МКВ, ВПЧ и против клещевого энцефалита, во всех странах-лидерах одинаково хорошо развита вакцинация подростков. Данные страны географически расположены далеко друг от друга и имеют различную эпидемиологию инфекционных заболеваний, в связи с чем не могут иметь полностью идентичные программы иммунизации.

Факторами, влияющими на развитие национальных программ вакцинации, являются данные об эпидемиологической ситуации (распространенность, заболеваемость, смертность), эффективности и безопасности вакцины, ее стоимости и доступности, а также рекомендации ВОЗ, мировых и локальных экспертов, результаты экономического анализа эффективности вакцинации по отношению к лечению, возможности местного производства (Россия, Италия, Франция, Бельгия и т.д.), а не только экономический уровень страны. Например, при сравнении основных экономических показателей в странах-лидерах и отстающих странах в 2015 г. можно

сделать вывод, что **экономический фактор не является лидирующим в политике вакцинации населения**. По основным экономическим показателям, согласно данным Всемирного банка, в Армении в 2016 г. население составило 3,0 млн человек, валовой внутренний продукт (ВВП) — 10,5 млрд долл. США, рост ВВП — 3% [12]; в Азербайджане в 2015 г. — 9,65 млн, 53 млрд долл., 1,1% соответственно [13]. Несмотря на то, что площадь и население Азербайджана значительно превышают данные показатели Армении, экономика обеих стран имеет много общего, чего нельзя сказать о программе вакцинации. В Чешской Республике население составило 10,6 млн человек, ВВП — 185,186 млрд долл., рост ВВП — 4,8% [14]; в Эстонии население составило 1,3 млн человек, ВВП — 22,5 млрд долл., а рост ВВП — в среднем 0,3%, но испытывал колебания от 1,5 до 0,6% [15]. Соответствующие показатели в Австрии составили 8,6 млн, 376,95 млрд долл., 0,8% [16], в Дании — 5,6 млн, 301,3 млрд долл., 0,7% [17]. Таким образом, при сравнении экономической ситуации лидирующих и отстающих стран внутри каждой отдельной группы можно выделить много общего, но наряду с этим в вопросах иммунизации подростков наблюдается очень много различий. В то же время экономические различия между странами-лидерами различных групп выражены значительно, а программы иммунизации, наоборот, сопоставимы. Таким образом, **экономический фактор является важным, но не лидирующим при решении вопроса о расширении национальной программы вакцинации в странах с развитым и переходным типами экономики**.

Ограничения

Данные о национальных программах вакцинации, отобранные только на русском и английском языках из открытых источников и использованные для анализа, могли быть представлены странами некорректно. В ходе анализа использовались только основные экономические показатели без учета особенностей финансирования и функционирования систем здравоохранения стран, а также не учитывался фактический охват вакцинацией.

Выводы

1. По мере развития экономики расширяется объем вакцинации у подростков с использованием более совре-

менных вакцин (АаКДС, ВПЧ, МКВ), однако экономический фактор не является ведущим в определении политики вакцинации в стране и расширении национального календаря прививок.

2. Независимо от уровня развития экономики вакцинация против полиомиелита остается актуальной с преимущественным использованием безопасной инактивированной полиомиелитной вакцины.
3. В каждой группе государств есть страна, значительно опережающая другие в отношении вакцинации подростков, но при этом не являющаяся лидером в отношении экономического положения в регионе.
4. При невозможности полного финансирования программы вакцинации государством существует возможность финансирования из альтернативных источников для увеличения доступности вакцинации в стране.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

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

ORCID

Л.С. Намазова-Баранова

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

Д.С. Чемакина

<http://orcid.org/0000-0002-3598-9600>

М.В. Федосеенко

<http://orcid.org/0000-0003-0797-5612>

Е.А. Вишнёва

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

Л.Р. Селимзянова

<http://orcid.org/0000-0002-3678-7939>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. CDC. US vaccination schedule [Internet]. [cited 2017 Jun 13]. Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/easy-to-read/child.html>
2. European center for Disease Prevention and Control. Vaccine Schedule. 2017.
3. Xiao Y, Daniell H. Long-term evaluation of mucosal and systemic immunity and protection conferred by different polio booster vaccines. *Vaccine*. 2017.
4. Федосеенко М.В., Галицкая М.Г., Гайворонская А.Г. ААС. Безопасность применения ацеллюлярной коклюшной вакцины у детей старше 4 лет // *Медицинский вестник Северного Кавказа*. — 2010. — Т. 3. — С. 69–70. [Fedoseenko MV, Galickaja MG, Gajvoronskaja AG. AAS. Bezopasnost' primeneniya acelljuljarnoj kokljushnoj vakciny u detej starshe 4 let // *Medicinskij vestnik Severnogo Kavkaza*. 2010;3:69–70. (In Russ).]
5. Fedele GSP. Pertussis in infants and the resurgence of a vaccine preventable disease: what to do? Commentary. *Ann Ist Super Sanita*. 2017.
6. Klein NP, Bartlett J, Fireman B, Aukes L, Buck PO, Krishnarajah GBR. Waning protection following 5 doses of a 3-component diphtheria, tetanus, and acellular pertussis vaccine. *Vaccine*. 2017.
7. World Health Organization. Summary of WHO Position Papers — Recommendations for Routine Immunization [Internet]. 2017. Available from: http://www.who.int/immunization/policy/Immunization_routine_table1.pdf?ua=1
8. UN. Country classification [Internet]. [cited 2017 Jun 13]. Available from: http://www.un.org/en/development/desa/policy/wesp/wesp_current/2014wesp_country_classification.pdf
9. Всемирная организация здравоохранения. Европейский регион [Internet]. [cited 2017 Jun 13]. Available from: <http://www.euro.who.int/ru/countries>
10. Всемирная организация здравоохранения. WHO vaccine-preventable diseases: monitoring system. 2016 global summary [Internet]. 2016 [cited 2017 Jun 13]. Available from: http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/schedules
11. Всемирная организация здравоохранения. Здоровье матерей, новорожденных, детей и подростков [Internet]. [cited 2017 Jun 13]. Available from: http://www.who.int/maternal_child_adolescent/topics/adolescence/dev/ru
12. The World Bank. Armenia. Country context [Internet]. 2016 [cited 2017 Jun 13]. Available from: <http://www.worldbank.org/en/country/armenia/overview>
13. The World Bank. Azerbaijan. Country context [Internet]. 2015 [cited 2017 Jun 13]. Available from: <http://www.worldbank.org/en/country/azerbaijan>
14. The World Bank. Czech Republic. Country context.
15. The World Bank. Estonia. Country context [Internet]. [cited 2017 Jun 13]. Available from: <http://data.worldbank.org/country/estonia>
16. The World Bank. Austria. Country context [Internet]. [cited 2017 Jun 13]. Available from: <http://www.worldbank.org/en/country/austria>
17. The World Bank. Denmark. Country context [Internet]. [cited 2017 Jun 21]. Available from: <http://data.worldbank.org/country/Denmark>

С.А. Мухортова¹, Т.В. Куличенко¹, Л.С. Намазова-Баранова¹,
С.Г. Пискунова^{2,3}, Е.А. Беседина³, Д.В. Прометной⁴

¹ Национальный научно-практический центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

² Областная детская клиническая больница, Ростов-на-Дону, Российская Федерация

³ Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Российская Федерация

⁴ Научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет», Ростов-на-Дону, Российская Федерация

Поддерживающий мониторинг больниц как технология повышения качества стационарной медицинской помощи

Контактная информация:

Куличенко Татьяна Владимировна, доктор медицинских наук, профессор РАН, заведующая отделением неотложной педиатрии ФГАУ «ННПЦЗД» Минздрава России

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-08-39, e-mail: Tkulichenko@yandex.ru

Статья поступила: 10.06.2017 г., принята к печати: 30.06.2017 г.

Повышение качества медицинской помощи является приоритетной задачей как в странах с развитой, так и с развивающейся системой здравоохранения. Существуют различные подходы к улучшению качества и безопасности стационарной помощи, а также различные стратегии стимулирования больниц к действиям в этом направлении. Целью данного обзора литературы явился анализ существующего опыта использования технологии поддерживающего мониторинга в медицинских организациях для улучшения качества стационарной помощи. В качестве источников использованы публикации из различных медицинских баз данных — PubMed, Cochrane Library, Medscape, eLIBRARY, а также монографии экспертов по теме обзора. В статье обсуждаются результаты научных исследований, демонстрирующие успехи и неудачи применения поддерживающего мониторинга. Внедрение поддерживающего мониторинга медицинских организаций на основании обобщенного опыта различных стран представляется перспективным направлением в улучшении качества оказания медицинской помощи. Эта технология открывает широкие возможности для повышения квалификации и качества работы персонала педиатрических стационаров в Российской Федерации.

Ключевые слова: качество медицинской помощи, поддерживающий мониторинг, аудит качества, дети, стационарная помощь.

(Для цитирования: Мухортова С.А., Куличенко Т.В., Намазова-Баранова Л.С., Пискунова С.Г., Беседина Е.А., Прометной Д.В. Поддерживающий мониторинг больниц как технология повышения качества стационарной медицинской помощи. *Педиатрическая фармакология*. 2017; 14 (3): 192–197. doi: 10.15690/pf.v14i3.1744)

Svetlana A. Mukhortova¹, Tatiana V. Kulichenko¹, Leyla S. Namazova-Baranova¹,
Svetlana G. Piskunova^{2,3}, Elena A. Besedina³, Dmytrij V. Prometnoy⁴

¹ National Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

² Regional Children's Clinical Hospital, Rostov-on-Don, Russian Federation

³ Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

⁴ National Scientific Center of maternity and pediatrics Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

Supportive Supervision as a Technology of Improving the Quality of Hospital Care Delivery

Improving the quality of medical care is a priority in countries with developed and developing health care system. There are various approaches to improve the quality and safety of patient's care, as well as various strategies to encourage hospitals to achieve this goal. The purpose of the presented literature review was to analyze existing experience of the implementation of technology of supportive supervision in health care facilities to improve the quality of hospital care delivery. The data sources for publication were obtained from the following medical databases: PubMed, Cochrane Library, Medscape, e-library, and books on the topic of the review written by experts. The article discusses the results of the research studies demonstrating the successes and failures of supportive supervision technology application. Implementation of supportive supervision in medical facilities based on generalized experience of different countries is a promising direction in improving the quality of medical care delivery. This technology opens up opportunities to improve skills and work quality of the staff at pediatric hospitals in the Russian Federation.

Key words: quality of care, supportive supervision, audit, children, inpatient care.

(For citation: Svetlana A. Mukhortova, Tatiana V. Kulichenko, Leyla S. Namazova-Baranova, Svetlana G. Piskunova, Elena A. Besedina, Dmytrij V. Prometnoy. Supportive Supervision as a Technology of Improving the Quality of Hospital Care Delivery. *Pediatricheskaya farmakologiya* — *Pediatric pharmacology*. 2017; 14 (3): 192–197. doi: 10.15690/pf.v14i3.1744)

ВВЕДЕНИЕ

Одной из ключевых задач системы здравоохранения является сохранение и поддержание здоровья детей. Улучшение качества медицинской помощи — один из приоритетов программы Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) «Здоровье 2020», а также различных государственных и международных программ охраны здоровья [1].

В России педиатрическое звено системы здравоохранения выделяется в особую медицинскую службу, что должно способствовать достижению более высокого уровня качества медицинской помощи [2]. В структуре педиатрической службы большое значение имеет стационарная медицинская помощь. Стационару отводится особое место в ряду лечебно-профилактических учреждений. Именно стационары оказывают населению специализированную медицинскую помощь. В больницах должны получать помощь люди с наиболее тяжелыми заболеваниями, эта помощь предполагает высококвалифицированный подход к диагностике и лечению. Нахождение в стационаре предполагает постоянное врачебное наблюдение и интенсивный уход.

В 2006 г. экспертами ВОЗ была проведена оценка качества оказания медицинской помощи в детских больницах России, Казахстана, Молдовы. Эта работа показала, что наибольшие проблемы в области педиатрической помощи, в том числе и в нашей стране, наблюдаются в квалификации медицинского персонала, не владеющего в достаточной степени современными протоколами лечения и навыками оказания неотложной медицинской помощи. Повсеместно встречались необоснованная госпитализация детей, случаи гипердиагностики, полипрагмазии [3].

Современные тенденции в развитии медицинской помощи детям предполагают развитие амбулаторных медицинских структур и внедрение замещающих стационары технологий, т.е. расширение системы дневных стационаров [4]. Тем не менее во многих аспектах круглосуточная стационарная медицинская помощь не может быть заменена на любую другую [5, 6].

Организационные проблемы оказания медицинской помощи особенно остро проявляются в педиатрических стационарах небольших городов, удаленных от областных центров и не обладающих большим бюджетом и возможностью тщательного отбора персонала [2]. В связи с этим требуется взаимодействие как внутренних, так и внешних ресурсов для повышения квалификации медицинского персонала и улучшения качества оказания медицинской помощи. Многими исследователями отмечается ведущая роль мотивации работников медицинских организаций в повышении ими своего профессионального уровня [7, 8]. В ряде исследований показано, что более половины опрошенных медицинских работников признают недостаточность своих знаний и умений и необходимость повышения своей квалификации. Также значительная роль отводится повышению правовой грамотности медицинских работников и их психологической подготовке [7, 8].

Существует много подходов к улучшению качества и безопасности стационарной помощи, а также различных стратегий стимулирования больниц к действиям в этом направлении [9]. Региональная или национальная стратегия улучшения качества стационарной помощи — это долгосрочная, рассчитанная минимум на 2–5 лет программа повышения безопасности пациентов, эффективности персонала и улучшения качества медицинской помощи в стационаре. Не существует убедительных научных доказательств того, какие именно стратегии являются самыми эффективными, поскольку непросто предоставить доказательную базу для сравнения имеющихся технологий [9].

В современных условиях реализации подобных целей удовлетворяют технологии регулярного внешнего аудита и поддерживающего мониторинга медицинских организаций [10, 11].

Целью данного обзора литературы является анализ современного опыта применения технологии поддерживающего мониторинга в медицинских организациях для улучшения стационарной медицинской помощи.

Источники данных

В качестве источников информации использованы публикации из различных медицинских баз данных — PubMed, Cochrane Library, Medscape, eLIBRARY, а также монографии экспертов по теме обзора.

Терминология

Поддерживающий мониторинг — перевод с английского языка технологии повышения качества медицинской помощи в лечебных учреждениях, которая обозначается введенным ВОЗ термином «supportive supervision». В научных исследованиях понятия «супервизия» и «супервизорство» являются синонимами. В дословном переводе термин «супервизия» состоит из двух слов: «супер» (лат. *super*), которое используется как префикс, означающий «превосходство, высокое качество, усиленное действие», и «образ» (лат. *visio*, что переводится как «видение»). Дословно супервизия означает «видение сверху», надзор, предусматривающий наблюдение, осуществление контроля. В русском языке отсутствует эквивалент этому понятию. Буквально в переводе «супервизия» означает «надзор». Наиболее близким по содержанию в русском языке понятию «супервизор» является слово «наставник», которое часто употреблялось в прежние годы применительно к процессу воспитания.

В конце XIX в. понятие «супервизор» использовалось в Европе для обозначения функций инспектора, надзирателя и даже руководителя. В сфере социальной работы значение этого понятия в основном сохранилось и обозначает контроль, коррекцию и руководство, но, кроме этого, добавился аспект обучения персонала. Этот термин широко используется по сей день в психотерапии и понимается как консультирование более опытным специалистом менее опытного непосредственно в процессе практической работы. Главной задачей супервизорства следует считать профессиональный и личностный рост. Должны непременно присутствовать оба этих компонента. Но при этом важен также элемент профессионального контроля.

За рубежом супервизорство является незаменимым элементом коллективной или «командной» деятельности социального работника, инструментом профессионализма и эффективности работы. Должностные обязанности супервизора имеют четко очерченные функции.

1. Функция обучения. Предполагает повышение квалификации персонала. Супервизор в этом случае делится своим опытом, информирует, разъясняет, направляет, помогает найти необходимое решение, советует, консультирует, предлагает новые методики и технологии.
2. Функция поддержки. Включает личностную поддержку, попытку снять или смягчить напряжение от работы, поиск дополнительных источников и ресурсов для эффективной работы.

3. Функция контроля. Носит частично характер администрирования и необходима не только на начальном этапе становления профессионала. Это своего рода необходимое условие гарантии качества профессиональной деятельности. Обычно круг административных обязанностей супервизора включает помощь в решении кадровых вопросов, планирование работы в команде, контроль и оценку качества работы, налаживание связей с вышестоящими или сотрудничающими организациями, поддержку при разрешении спорных вопросов и конфликтов, защиту профессиональных интересов.

По определению ВОЗ, поддерживающий мониторинг (supportive supervision) медицинских организаций — это процесс, улучшающий качество оказания медицинской помощи в системе здравоохранения, функционирующий за счет упрочнения связей между подразделениями системы, поиска и разрешения наиболее актуальных проблем, оптимизирующий ресурсы, фокусирующийся на командной работе, поддержании принятых стандартов и двусторонней коммуникации персонала и экспертов [12].

ОСУЩЕСТВЛЕНИЕ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕХНОЛОГИИ ПОДДЕРЖИВАЮЩЕГО МОНИТОРИНГА В МИРОВОЙ И РОССИЙСКОЙ ПРАКТИКЕ

Стратегия и области применения поддерживающего мониторинга медицинских организаций

Для реализации принципов поддерживающего мониторинга медицинских организаций (далее мы будем использовать только термин «поддерживающий мониторинг», подразумевая всегда, что речь идет о супервизии в медицинских организациях) ВОЗ разработала ряд инструментов и программ, показавших свою эффективность в странах Африки, Азии и Латинской Америки [13, 14].

Потенциальные возможности применения программ поддерживающего мониторинга для повышения квалификации персонала стационаров Российской Федерации определяют необходимость подробного освещения данной технологии. Для осуществления поддерживающего мониторинга больниц требуются специалисты, знакомые с его принципами и высококвалифицированные в своей области [9, 11].

Суть поддерживающего мониторинга заключается в регулярном взаимодействии осуществляющих его экспертов (супервизоров, кураторов) с медицинским персоналом учреждения. Задачами при этом являются выявление и максимально возможное исправление существующих проблем, постановка перед персоналом кратко- и долгосрочных целей, активное участие в улучшении качества медицинской помощи [15].

Основной целью экспертов, как ставит задачу ВОЗ, является совместный с персоналом лечебного учреждения поиск уязвимых мест в работе, для того чтобы нежелательная/неадекватная медицинская практика не закрепились в качестве нормы [16].

Поддерживающий мониторинг может проводиться только сторонними (внешними) экспертами, однако внедрение в больничную практику горизонтального (проводимого работниками других лечебных учреждений) и внутреннего мониторинга (проводимого работниками того же лечебного учреждения) позволяет достигнуть максимальной эффективности [15]. Осуществление внутреннего мониторинга включает в себя проведение вну-

трибольничных конференций и организационно-методическую часть рутинной работы.

Между поддерживающим и традиционным мониторингом, как отмечают многие специалисты, существует ряд принципиальных различий. В процедуре традиционного мониторинга деятельности медицинской организации основной акцент делается на проверку документации и оборудования, критический подход к работе персонала и принятие решений, предложенных специалистами, осуществляющими контроль. Суть поддерживающего мониторинга, напротив, заключается в первую очередь в предоставлении персоналу учреждения позитивной обратной связи и проведении эффективных обучающих тренингов для персонала [12, 16].

Для наиболее продуктивного сотрудничества внешних экспертов (супервизоров) и работников стационара рекомендуется учитывать материальные возможности, а также локальные, правовые и культурные особенности каждого конкретного региона и больницы. В рекомендациях по проведению поддерживающего мониторинга отмечается, что необходимо сфокусироваться на коммуникации с персоналом, обучении и совместном поиске решений для обнаруженных проблем [14]. Выделение отдельных ошибок конкретных работников может вызвать отчуждение персонала и отдалить достижение намеченных целей. В связи с этим большое значение имеют коммуникативные способности внешних экспертов (супервизоров) и правильное понимание ими задач поддерживающего мониторинга [14].

Сравнительная эффективность стандартного мониторинга и поддерживающего мониторинга оценивалась в немногочисленных исследованиях. Проведенное в Бенине (Западная Африка) рандомизированное исследование продемонстрировало, что через 3 года после старта мероприятий по улучшению качества оказания медицинской помощи в детских медицинских организациях, включенных в программу поддерживающего мониторинга, число детей, получающих адекватное лечение, было на 27% больше, чем в медицинских организациях, работающих в рамках традиционного мониторинга [17, 18].

В схожем исследовании, проведенном в Индии, программы поддерживающего мониторинга в сфере вакцинации, в сравнении с другими методами контроля, увеличили эффективность проводивших вакцинацию работников на 36% через 18 мес после его начала [19].

Кроме работы над конкретными проблемами медицинской организации, поддерживающий мониторинг подразумевает проведение тренингов и чтение лекций, посвященных актуальным вопросам. При этом число и объем таких занятий могут значительно варьировать в зависимости от целей и возможностей мониторинга [16]. В практике повышения квалификации медицинского персонала в России принято выделение интенсивных (18 ч), кратких (36 ч) и стандартных (72 ч) тренингов. Такие формы используются как для обычных курсов повышения квалификации, обязательных для медицинских специалистов, так и в программах мониторинга качества оказания медицинской помощи [20].

Важный организационный аспект мониторинга — регулярность визитов супервизора и их повторяемость. Регулярный контроль позволяет следить за успехами медицинского персонала и последовательно решать возникающие проблемы [12]. Среди проводившихся ранее под эгидой ВОЗ программ поддерживающего мониторинга некоторые предполагали ежеквартальные, некоторые — ежемесячные визиты. Несмотря на

то, что организаторы таких программ зачастую ставят задачей как можно более частые визиты супервизоров, эффективность мониторинга в на много большей степени зависит от качества каждого отдельного визита, чем от их частоты [21]. Исследования, посвященные сравнению различных стратегий улучшения качества медицинской помощи, продемонстрировали, что увеличение частоты низкокачественных визитов не дает никаких положительных результатов, в то время как учащение качественных мониторингов существенно улучшает показатели работы медицинской организации. Предполагается, что наибольшее число визитов требуется стационарам с наихудшими показателями работы [17, 18, 22].

В ряде случаев оказывается, что программы поддерживающего мониторинга (как и различные другие стратегии улучшения качества медицинской помощи) не показывают положительных результатов [14, 23].

Некоторые исследователи предполагают, что неэффективность тех или иных технологий может быть связана с низкой квалификацией супервизоров, не учитывающих в должной мере локального контекста оказания медицинской помощи или не предоставляющих персоналу необходимой положительной обратной связи [18, 24].

Кроме лидерских качеств, мотивации и компетентности супервизоров при организации сложных программ, подобных поддерживающему мониторингу, требуются существенные инвестиции, поддерживаемые на всем протяжении их осуществления [19, 25].

Проекты поддерживающего мониторинга медицинских организаций, проводимые при участии ВОЗ, и результаты их осуществления

ВОЗ в последние годы осуществила несколько проектов по улучшению качества оказания медицинской помощи с использованием поддерживающего мониторинга в развивающихся странах Африки и Азии [13, 14, 26]. В наиболее экономически неблагополучных странах, где система здравоохранения слабо развита, программы ВОЗ нацелены на обучение медицинского персонала. Так, например, в Мали 63% медицинских работников регулярно участвовали в программе поддерживающего мониторинга, что позволило достигнуть адекватной лечебной тактики у детей в 40% случаев [27].

В тех случаях, когда в стране существует многоуровневая служба стационарной медицинской помощи, удается внедрить в практику полноценный поддерживающий мониторинг медицинских организаций и осуществлять регулярные тренинги медицинского персонала [28, 29].

В больницах северной Ганы после включения нескольких территорий в программу поддерживающего мониторинга продуктивность (количество времени, затрачиваемого на одного пациента) медицинских работников повысилась в течение 1 мес после посещения супервизора. Однако, в последующем этот эффект не сохранился; кроме того, лишь небольшая часть работников отметила существенную поддержку и влияние внешних экспертов [30].

Масштабная кампания ВОЗ по улучшению системы здравоохранения в Южной Сахаре включала несколько проектов с привлечением технологии поддерживающего мониторинга [13]. В ряде исследований было показано, что внедрение поддерживающего мониторинга оказалось эффективнее, но дороже, чем проведение обучения персонала без регулярного контроля в последующем. При этом отмечалось улучшение объективных показателей качества оказания медицинской помощи, ее доступности, существенные успехи наблюдались в составлении отчетности и ведении документации [31–33]. С другой стороны,

некоторые исследования отметили и неудачи кампании ВОЗ. Осуществление таких программ в Кении не повлияло на отзывы пациентов о качестве оказанной медицинской помощи, многие из них сохранили те же претензии к работе медицинских организаций [34].

Кроме того, далеко не всегда медицинские работники положительно воспринимают преимущества и пользу супервизорства. Ряд исследований свидетельствует о повышении в процессе поддерживающего мониторинга самооценки медицинских работников, росте навыков и умений у персонала лечебных учреждений, повышении удовлетворенности результатами работы [35, 36]. Другие исследователи отмечают, что многие медицинские работники считают незначительным вклад работы супервизоров в качество оказания стационарной медицинской помощи [23, 37].

Поддерживающий мониторинг в рамках кампании ВОЗ в странах с развивающимся здравоохранением показывает наилучшие результаты только в условиях высокой мотивации медицинского персонала, активно занимавшегося самообразованием [38].

Проекты с применением технологии поддерживающего мониторинга для повышения качества оказания медицинской помощи были проведены ВОЗ в Малави, Зимбабве и Танзании [37, 39].

Существенные успехи были достигнуты при использовании поддерживающего мониторинга при реализации масштабных программ иммунизации детей [40, 41]. Большое влияние поддерживающий мониторинг оказал на повышение качества акушерской помощи и первичной педиатрической помощи в бедных странах Африки и Азии, таких как Эфиопия и Мозамбик, а также в наиболее неблагополучных регионах Индии [42–44].

К сожалению, объективно оценить реальную эффективность технологии поддерживающего мониторинга и сравнить ее с другими стратегиями повышения качества оказания медицинской помощи не позволяют неадекватный дизайн и низкая репрезентативность почти всех исследований, посвященных этому вопросу [26]. Ряд исследователей отмечает неудачи проведения поддерживающего мониторинга, однако во многих случаях они могут быть связаны с качеством исследования, но не с недостатками самого метода [45, 46].

В последние годы ВОЗ поддержала несколько новых проектов, нацеленных на улучшение качества оказания медицинской помощи детям, в том числе на основе проведения поддерживающего мониторинга. Такие программы внедряются сегодня в Туркменистане, Киргизии, Молдове и некоторых странах Африки. Анализ их результатов позволит сделать более обоснованные выводы об эффективности и, следовательно, целесообразности поддерживающего мониторинга [1, 47].

Перспективы применения технологии поддерживающего мониторинга медицинских организаций в Российской Федерации

К сожалению, в Российской Федерации программы поддерживающего мониторинга ранее не применялись. В медицинских организациях нашей страны в основном используются методики традиционного мониторинга, концепции которого в первую очередь во многом основываются на внутреннем аудите работы лечебного учреждения, поиске ошибок в работе персонала и системе взысканий и наказаний за несоблюдение установленного порядка оказания медицинской помощи [48, 49].

Относительно высокий общий уровень развития педиатрической службы в нашей стране исключил ее из поля зрения благотворительных программ ВОЗ, использующих данную технологию [1]. Тем не менее во многих регионах России и удаленных от областных центров стационарах имеют место проблемы, решению которых может способствовать именно поддерживающий мониторинг [2, 50].

В 2012–2014 гг. эксперты Национального научно-практического центра здоровья детей успешно участвовали в поддерживающем мониторинге педиатрических стационаров Кыргызстана и Таджикистана. Полученный опыт, подробно изложенный [51], позволил разработать подобные программы для региональных стационаров Российской Федерации [1, 16, 52, 53].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Внедрение поддерживающего мониторинга медицинских организаций на основании обобщенного опыта различных стран представляется перспективным направлением в улучшении качества оказания медицинской помощи. Эта технология открывает широкие возмож-

ности для повышения квалификации и качества работы персонала педиатрических стационаров в Российской Федерации. При планировании супервизорской работы, однако, необходимо помнить о решающем значении квалификации и мотивации экспертов, а также важности материальной поддержки подобных программ для их успешной реализации.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Поисково-аналитическая работа и подготовка статьи проведены за счет личных средств авторов.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Т.В. Куличенко

<http://orcid.org/0000-0002-7447-0625>

Л.С. Намазова-Баранова

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Jakab Z, Tsouros AD. Health 2020 — achieving health and development in today's Europe. *Cent Eur J Public Health*. 2014;22(2):133–138. doi: 10.21101/cejph.a4045.
2. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю., Устинова Н.В. Состояние, проблемы и перспективы организации медико-социальной помощи детям // *Российский педиатрический журнал*. — 2013. — №3 — С. 4–6. [Baranov AA, Albitsky VYu, Ustinova NV. Status, problems and prospects of the organization of medical and social care for children. *Russian journal of pediatrics*. 2013;(3):4–6. (In Russ).]
3. Duke T, Keshishyan E, Kuttumuratova A, et al. Quality of hospital care for children in Kazakhstan, Republic of Moldova, and Russia: systematic observational assessment. *Lancet*. 2006;367(9514):919–925. doi: 10.1016/S0140-6736(06)68382-7.
4. Дмитриев В.А. Современное состояние и оценка эффективности стационарзамещающих технологий в педиатрической практике // *Саратовский научно-медицинский журнал*. — 2010. — Т.6. — №1 — С. 128–130. [Dmitriyev VA. Current state and efficiency estimation of stationary substituting technologies in pediatric practice. *Saratov journal of medical scientific research*. 2010;6(1):128–130. (In Russ).]
5. Чичерин Л.П. Актуальные проблемы социальной педиатрии России // *Вопросы современной педиатрии*. — 2006. — Т.5. — №6 — С. 13–17. [Chicherin LP. Urgent issues of social pediatry in Russia. *Current pediatrics*. 2006;5(6):13–17. (In Russ).]
6. Приказ от 16 апреля 2012 г. № 366н «Об утверждении Порядка оказания педиатрической помощи» // *Педиатрическая фармакология*. — 2012. — Т.9. — №3 — С. 114–133. [Order № 366N on April 16, 2012 «On approval of procedure of pediatric care providing». *Pediatric pharmacology*. 2012;9(3):114–133. (In Russ).]
7. Воробьева Е.Е., Купрюшин А.С., Воробьев В.П. Анализ медико-правовых и социально-психологических аспектов в определении качества педиатрической помощи // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. — 2015. — №3 — С. 354–358. [Vorobeve EE, Kupryushin AS, Vorobev VP. Analysis of medical and legal and social-psychological aspects in determining the quality of pediatric care. *Mezhdunarodnyi zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*. 2015;(3–3):354–358. (In Russ).]
8. Купрюшин А.С., Воробьева Е.Е. Правовые и психологические аспекты оказания педиатрической помощи // *Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки*. — 2014. — №1 — С. 13–20. [Kupryushin AC, Vorob'eva EE. Legal and psychological aspects of pediatric care rendering. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedenii. Povolzhskii region. Meditsinskie nauki*. 2014;(1):13–20. (In Russ).]
9. Ovreteit J. What are the best strategies for ensuring quality in hospitals? [Internet]. Copenhagen: WHO; 2003 [cited 2017 Jul 9]. Available from: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0006/74706/E82995.pdf.
10. Хаируллин И.И., Курылев В.А., Капустина И.О. Организация внутреннего аудита медицинской организации как инструмент повышения ее результативности и эффективности // *Вестник Росздравнадзора*. — 2015. — №3 — С. 33–38. [Khayrullin II, Kurylev VA, Kapustina IO. Organization of internal audit medical organizations as a tool to improve the effectiveness and efficiency. *Vestnik roszdravnadzora*. 2015;(3):33–38. (In Russ).]
11. who.int [Internet]. Hospital care for children: quality assessment and improvement tool (2015) [cited 2017 Jul 9]. Available from: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/Life-stages/child-and-adolescent-health/publications/2015/hospital-care-for-children-quality-assessment-and-improvement-tool>.
12. *Children's Vaccine Program at PATH. Guidelines for Implementing Supportive Supervision: a step-by-step guide with tools to support immunization*. Seattle: PATH; 2003.
13. Bailey C, Blake C, Schriver M, et al. A systematic review of supportive supervision as a strategy to improve primary health-care services in Sub-Saharan Africa. *Int J Gynaecol Obstet*. 2016;132(1):117–125. doi: 10.1016/j.ijgo.2015.10.004.
14. Clements CJ, Streefland PH, Malau C. Supervision in primary health care - can it be carried out effectively in developing countries? *Curr Drug Saf*. 2007;2(1):19–23. doi: 10.2174/157488607779315435.
15. Hill Z, Dumbaugh M, Benton L, et al. Supervising community health workers in low-income countries — a review of impact and implementation issues. *Glob Health Action*. 2014;7(1):24085. doi: 10.3402/gha.v7.24085.
16. who.int [Internet]. Training for mid-level managers (MLM). Module 4: supportive supervision [cited 2017 Jul 9]. Available from: <http://www.who.int/immunization/documents/mlm/en>.
17. Rowe AK, Onikpo F, Lama M, et al. A multifaceted intervention to improve health worker adherence to integrated management of childhood illness guidelines in Benin. *Am J Public Health*. 2009;99(5):837–846. doi: 10.2105/AJPH.2008.134411.
18. Rowe AK, Onikpo F, Lama M, Deming MS. The rise and fall of supervision in a project designed to strengthen supervision of Integrated Management of Childhood Illness in Benin. *Health Policy Plan*. 2010;25(2):125–134. doi: 10.1093/heapol/czp054.
19. Suraratdecha C, Ramana V, Kaipilyawar S, et al. Cost and effectiveness analysis of immunization service delivery support in Andhra Pradesh, India. *Bull World Health Organ*. 2008;86(3):221–228. doi: 10.2471/blt.06.039495.
20. Серёгина И.Ф., Мартыненко В.Ф. Системные основы организации мониторинга доступности и качества медицинской помощи // *Вестник Росздравнадзора*. — 2010. — №S1 — С. 38–43. [Seregina IF, Martynenko VF. Sistemnye osnovy organizatsii monitoringa dostupnosti i kachestva meditsinskoi pomoshchi. *Vestnik roszdravnadzora*. 2010;(S1):38–43. (In Russ).]

21. Hadi A. Management of acute respiratory infections by community health volunteers: experience of Bangladesh Rural Advancement Committee (BRAC). *Bull World Health Organ*. 2003;81(3):183–189. doi: 10.1590/S0042-96862003000300008.
22. Osterholt D, Onikpo F, Lama M, et al. Improving pneumonia case-management in Benin: a randomized trial of a multi-faceted intervention to support health worker adherence to Integrated Management of Childhood Illness guidelines. *Hum Resour Health*. 2009;7:77. doi: 10.1186/1478-4491-7-77.
23. Bradley J, Igras S. Improving the quality of child health services: participatory action by providers. *Int J Qual Health Care*. 2005;17(5):391–399. doi: 10.1093/intqhc/mzi057.
24. Ramsey K, Hingora A, Kante M, et al. The Tanzania Connect Project: a cluster-randomized trial of the child survival impact of adding paid community health workers to an existing facility-focused health system. *BMC Health Serv Res*. 2013;13 Suppl 2:S6. doi: 10.1186/1472-6963-13-S2-S6.
25. Suh S, Moreira P, Ly M. Improving quality of reproductive health care in Senegal through formative supervision: results from four districts. *Hum Resour Health*. 2007;5:26. doi: 10.1186/1478-4491-5-26.
26. Bosch-Capblanch X, Liaquat S, Garner P. Managerial supervision to improve primary health care in low- and middle-income countries. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(9):CD006413. doi: 10.1002/14651858.CD006413.pub2.
27. Perez F, Ba H, Dastagire SG, Altmann M. The role of community health workers in improving child health programmes in Mali. *BMC Int Health Hum Rights*. 2009;9:28. doi: 10.1186/1472-698X-9-28.
28. Dettrick Z, Firth S, Jimenez Soto E. Do strategies to improve quality of maternal and child health care in lower and middle income countries lead to improved outcomes? A review of the evidence. *PLoS One*. 2013;8(12):e83070. doi: 10.1371/journal.pone.0083070.
29. Duke T, Tamburlini G, Silimperi D. Improving the quality of paediatric care in peripheral hospitals in developing countries. *Arch Dis Child*. 2003;88(7):563–565. doi: 10.1136/adc.88.7.563.
30. Frimpong JA, Helleringer S, Awoonor-Williams JK, et al. Does supervision improve health worker productivity? Evidence from the Upper East Region of Ghana. *Trop Med Int Health*. 2011;16(10):1225–1233. doi: 10.1111/j.1365-3156.2011.02824.x.
31. Stanback J, Griffey S, Lynam P, et al. Improving adherence to family planning guidelines in Kenya: an experiment. *Int J Qual Health Care*. 2007;19(2):68–73. doi: 10.1093/intqhc/mzl072.
32. Magge H, Anatole M, Cyamatare FR, et al. Mentoring and quality improvement strengthen integrated management of childhood illness implementation in rural Rwanda. *Arch Dis Child*. 2015;100(6):565–570. doi: 10.1136/archdischild-2013-305863.
33. Workneh G, Scherzer L, Kirk B, et al. Evaluation of the effectiveness of an outreach clinical mentoring programme in support of paediatric HIV care scale-up in Botswana. *AIDS Care*. 2013;25(1):11–19. doi: 10.1080/09540121.2012.674096.
34. Reynolds HW, Toroitich-Ruto C, Nasution M, et al. Effectiveness of training supervisors to improve reproductive health quality of care: a cluster-randomized trial in Kenya. *Health Policy Plan*. 2008;23(1):56–66. doi: 10.1093/heapol/czm037.
35. Manzi A, Magge H, Hedi-Gauthier BL, et al. Clinical mentorship to improve pediatric quality of care at the health centers in rural Rwanda: a qualitative study of perceptions and acceptability of health care workers. *BMC Health Serv Res*. 2014;14:275. doi: 10.1186/1472-6963-14-275.
36. Uys LR, Minnaar A, Reid S, Naidoo JR. The perceptions of nurses in a district health system in KwaZulu-Natal of their supervision, self-esteem and job satisfaction. *Curationis*. 2004;27(2):50–56. doi: 10.4102/curationis.v27i2.976.
37. McAuliffe E, Daly M, Kamwendo F, et al. The critical role of supervision in retaining staff in obstetric services: a three country study. *PLoS One*. 2013;8(3):e58415. doi: 10.1371/journal.pone.0058415.
38. Agha S. The impact of a quality-improvement package on reproductive health services delivered by private providers in Uganda. *Stud Fam Plann*. 2010;41(3):205–215. doi: 10.1111/j.1728-4465.2010.00244.x.
39. Tavrow P, Kim YM, Malianga L. Measuring the quality of supervisor-provider interactions in health care facilities in Zimbabwe. *Int J Qual Health Care*. 2002;14 Suppl 1:57–66. doi: 10.1093/intqhc/14.suppl_1.57.
40. Panda B, Pati S, Nallala S, et al. How supportive supervision influences immunization session site practices: a quasi-experimental study in Odisha, India. *Glob Health Action*. 2015;8(1):25772. doi: 10.3402/gha.v8.25772.
41. Som M, Panda B, Pati S, et al. Effect of supportive supervision on routine immunization service delivery—a randomized post-test study in Odisha. *Glob J Health Sci*. 2014;6(6):61–67. doi: 10.5539/gjhs.v6n6p61.
42. Ameha A, Karim AM, Erbo A, et al. Effectiveness of supportive supervision on the consistency of integrated community cases management skills of the health extension workers in 113 districts of Ethiopia. *Ethiop Med J*. 2014;52 Suppl 3:65–71.
43. Austin A, Gulema H, Belizan M, et al. Barriers to providing quality emergency obstetric care in Addis Ababa, Ethiopia: Healthcare providers' perspectives on training, referrals and supervision, a mixed methods study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2015;15:74. doi: 10.1186/s12884-015-0493-4.
44. Rath RS, Singh M, Rizwan SA, et al. Evaluation of state-run STI/RTI clinics in the state of Haryana, India through a supportive supervision approach. *Indian Dermatol Online J*. 2014;5(4):446–448. doi: 10.4103/2229-5178.142489.
45. Ndima SD, Sidat M, Give C, et al. Supervision of community health workers in Mozambique: a qualitative study of factors influencing motivation and programme implementation. *Hum Resour Health*. 2015;13:63. doi: 10.1186/s12960-015-0063-x.
46. Tomlinson J. Using clinical supervision to improve the quality and safety of patient care: a response to Berwick and Francis. *BMC Med Educ*. 2015;15:103. doi: 10.1186/s12909-015-0324-3.
47. Tamburlini G, Yadgarova K, Kamilov A, Bacci A. Improving the quality of maternal and neonatal care: the role of standard based participatory assessments. *PLoS One*. 2013;8(10):e78282. doi: 10.1371/journal.pone.0078282.
48. Ледяева Н.П., Гайдаров Г.М., Сафонова Н.Г., Алексеева Н.Ю. Основные подходы к совершенствованию управления и организации контроля качества медицинской помощи в многопрофильном ЛПУ // *Вестник Росздравнадзора*. — 2013. — №1 — С. 43–54. [Ledyaeva NP, Gaidarov GM, Safonova NG, Alekseeva NY. Key approaches to improvement of management and regulation of medical care quality in a multidisciplinary clinic. *Vestnik roszdravnadzora*. 2013;(1):43–54. (In Russ).]
49. Мухин Ю.Ю. Мониторинг качества и эффективности медицинской помощи. Материалы конференции «Информационные технологии в медицине» 2015 (презентация). [Muhin JuJu. Monitoring kachestva i jeffektivnosti medicinskoj pomoshhi. Materialy konferencii «Informacionnye tehnologii v medicine» (session document)] Доступно по: <http://itm.consef.ru/dl/2013/Mukhin-Y-Y-Monitoring-kachestva-i-jeffektivnosti-meditsinskoy-pomoschi.pdf>. Ссылка активна на 10.07.2017.
50. Баранов А.А., Таточенко В.К., Намазова Л.С., и др. Рациональная фармакотерапия в педиатрии и российский национальный педиатрический формуляр // *Педиатрическая фармакология*. — 2006. — Т.3. — №2 — С. 6–8. [Baranov AA, Tatochenko VK, Namazova LS, et al. Rational pharmacotherapy in pediatrics and Russian National Pediatric Medication Guidelines. *Pediatric Pharmacology*. 2006;3(2):6–8. (In Russ).]
51. Lazzerini M., Shukurova V., Davletbaeva M., Monolbaev K., Kulichenko T., Akoev Y., Bakradze M., Margieva T., Mityushino I., Namazova-Baranova L., Boronbayeva E., Kuttumuratova A., Weber M., Tamburlini G. Improving the quality of hospital care for children by supportive supervision: a cluster randomized trial, Kyrgyzstan. *Bull World Health Organ*. 2017;95:397–407. doi: <http://dx.doi.org/10.2471/BLT.16.176982>.
52. nczd.ru [интернет]. НЦЗД. Оценка качества стационарной помощи детям в регионах Российской Федерации [доступ от 9.07.2017]. [NTsZD. Otsenka kachestva stacionarnoi pomoshchi detyam v regionakh Rossiiskoi Federatsii. (In Russ.)]. Доступ по ссылке <http://nczd.ru/node/1230%20/%202015>.
53. Куличенко Т.В., Байбарина Е.Н., Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., и др. Оценка качества стационарной помощи детям в регионах Российской Федерации // *Вестник Российской академии медицинских наук*. — 2016. — Т.71. — №3 — С. 214–223. [Baybarina EN, Baranov AA, Namazova-Baranova LS, et al. Pediatric health quality assessment in different regions of Russian Federation. *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2016;71(3):214–223. (In Russ.)] doi: 10.15690/vramn688

Комплексный подход к оценке выраженности гемодинамических нарушений сердечно-сосудистой системы у пациентов с рабдомиомами

Контактная информация:

Ревуненков Григорий Валериевич, кандидат медицинских наук, заведующий отделом ультразвуковой диагностики
ФГАУ «Национальный научно-практический центр здоровья детей» Минздрава России

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (495) 967-14-20, e-mail: grigoryrevunenkov@gmail.com

Статья поступила: 21.02.2017 г., принята к печати: 30.06.2017 г.

Объемные образования сердца относятся к редкой врожденной патологии с частотой встречаемости в педиатрической практике 0,32%. В последние годы благодаря достижениям в области ранней, в том числе пренатальной, диагностики, расширению объема и качества скрининговых ультразвуковых исследований, увеличилась частота выявления данной патологии. Наибольшее количество опухолей (72–77%) обнаруживается в возрасте до 1 года, из них пренатально — до 26%. Имеющиеся в мировой практике клинические данные свидетельствуют в пользу врожденного характера большинства опухолей сердца, при этом около 50% из них составляют рабдомиомы. Представленный в данной статье клинический случай демонстрирует необходимость комплексного подхода и возможности применения новых методик 3D и 4D эхокардиографии у пациентов с рабдомиомами сердца для оценки тяжести поражения сердечно-сосудистой системы, определения тактики и прогноза лечения.

Ключевые слова: рабдомиома сердца, опухоли сердца, диагностика, дифференциальный диагноз, наблюдение, дети.

(Для цитирования: Ревуненков Г.В., Петренец Т.Н. Комплексный подход к оценке выраженности гемодинамических нарушений сердечно-сосудистой системы у пациентов с рабдомиомами. *Педиатрическая фармакология*. 2017; 14 (3): 198–201. doi: 10.15690/pf.v14i3.1745)

ВВЕДЕНИЕ

Новообразования сердца доброкачественного или злокачественного характера встречаются редко. Опухоли подразделяют на первичные и вторичные. Около 73% всех первичных сердечных опухолей являются доброкачественными, ~27% — злокачественными. Вторичные опухоли сердца, как правило, представляют собой метастазы, встречаются в 5 раз реже первичных [1, 2].

Среди доброкачественных первичных опухолей сердца у взрослых наиболее часто встречаются миксомы (от 45 до 75%), за которыми следуют липомы и фиброэластомы [3–6] (рис. 1). Рабдомиомы среди всех опухолей сердца у детей в возрасте до 1 мес жизни составляют 58,6%, в более старшем возрасте их количество несколько снижается (до 39,3%), а у взрослого населения частота встречаемости составляет 7% [6, 7].

Gregory V. Revunenkov, Tatyana N. Petrenets

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

Comprehensive Approach to Severity Assessment of Cardiovascular Hemodynamic Disorders in Patients with Rhabdomyomas

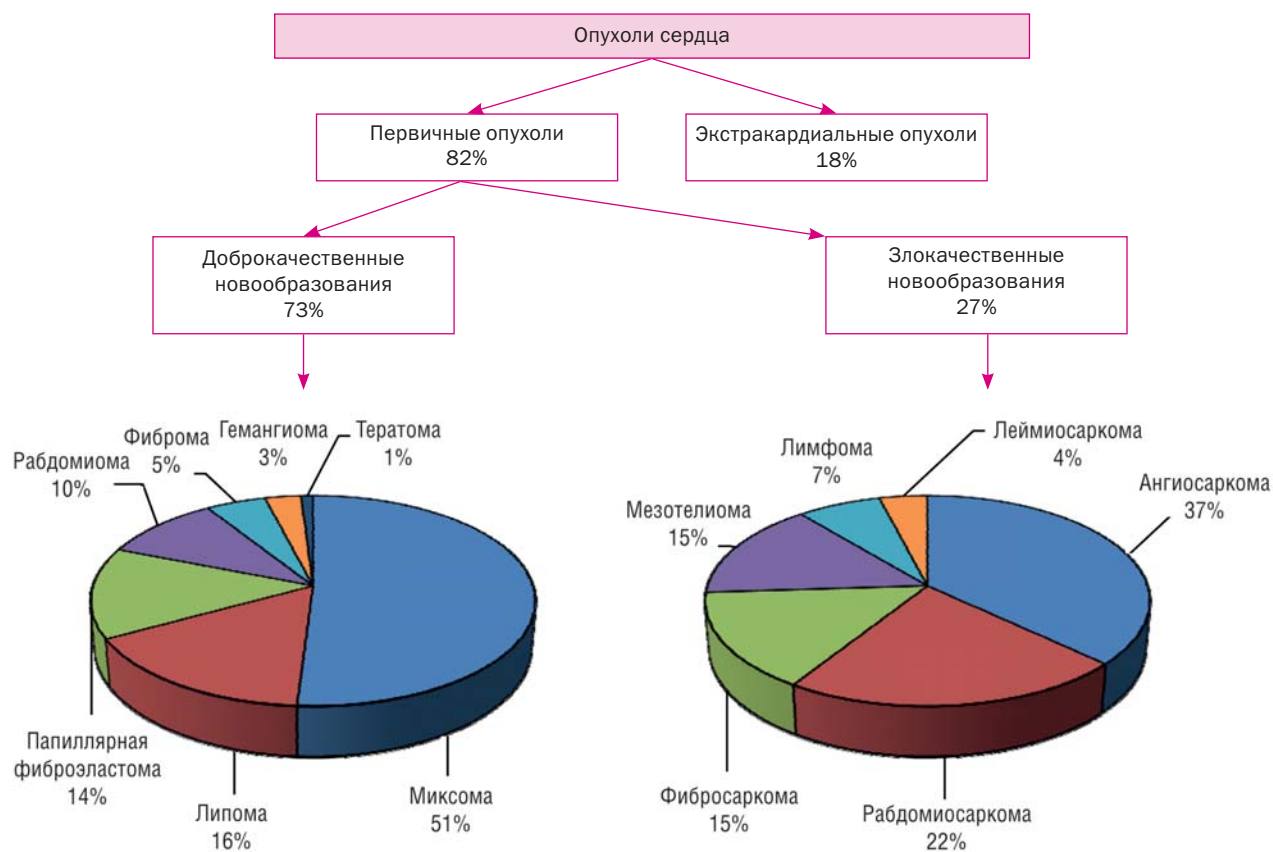
Space-occupying lesions in the heart refer to a rare congenital pathology with incidence of 0.32% in pediatric practice. In recent years, the detection frequency of this pathology has increased due to the achievements of early diagnostics (including prenatal diagnostics), integration of high volume scanning and high-quality ultrasound images. The greatest number of tumors (72–77%) is detected in infants under 1 year of age, up to 26% of which — prenatally. Available international clinical data confirms the congenital nature of most heart tumors, approximately 50% are rhabdomyomas. The presented clinical case demonstrates the demand for a complex approach and the application of new 3D and 4D cardiac scanning in pediatric practice to assess the severity of cardiovascular damage and the prognosis of treatment in patients with rhabdomyomas of the heart.

Key words: cardiac rhabdomyoma, cardiac tumors, diagnosis, differential diagnosis, observation, children.

(For citation: Revunenkov Gregory V., Petrenets Tatyana N. Comprehensive Approach to Severity Assessment of Cardiovascular Hemodynamic Disorders in Patients with Rhabdomyomas. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2017; 14 (3): 198–201. doi: 10.15690/pf.v14i3.1745)

Рис. 1. Частота встречаемости различных новообразований сердца [6]

Fig. 1. Frequency of occurrence of various heart neoplasms [6]



Рабдомиомы образуются из эмбриональных мышечных клеток в результате дизэмбриогенеза, у большей части пациентов дебютируют в возрасте до 1 года [8, 9]. Рабдомиомы располагаются в полостях сердца, иногда как образование на ножке, либо интрамурально. Такие опухоли могут быть довольно больших размеров и препятствовать кровотоку в сердце [6]. Они встречаются с одинаковой частотой в правом/левом желудочке и межжелудочковой перегородке, могут включать в себя одно или оба предсердия, и почти все многочисленны [9]. Тяжесть симптомов зависит от расположения и размера опухолей. Клиническую картину в большей степени определяет локализация опухоли, нежели гистологический тип новообразования. В связи с экзофитным характером роста доброкачественной опухоли вероятность развития обструктивных процессов выше, нежели у злокачественных опухолей с преимущественно инфильтративным ростом.

Опухоли в правых отделах сердца обычно проявляются общей слабостью, одышкой, синдромом нижней полой вены, отеками, асцитом. Для опухоли левых отделов чаще всего характерны непродуктивный кашель, одышка, головокружения, усиленная потливость при нагрузке или во время ночного сна. Локализация новообразования в левых отделах сердца может провоцировать развитие тромбоэмболии из-за нарушения гемодинамики.

Кроме основных симптомов, у детей появляется беспокойное поведение, теряется аппетит и замедляется физическое развитие. Однако, самыми распространенными в клинической картине являются блокады сердца, пароксизмальная наджелудочковая тахикардия, желудочковая тахикардия и внезапная сердечная смерть [9]. Рабдомиомы часто сопровождают туберозный склероз, который характеризуется аутосомно-доминантным типом наследования, гамартомами в некоторых органах, эпилеп-

сией, умственной отсталостью и аденомами слюнных желез. Некоторые исследования показывают, что по крайней мере 86% пациентов с рабдомиомами сердца страдают туберозным склерозом [9, 10]. Однако, рабдомиомы у больных с туберозным склерозом не сопровождаются серьезными аритмиями или обструкциями [11].

До появления в практике врачей метода эхокардиографии большинство опубликованных отчетов о рабдомиомах сердца были основаны на данных аутопсий [9, 12]. Эхокардиографическое исследование представляет собой эффективный диагностический метод, с помощью которого можно определить количество опухолей, дольчатость рабдомиом, их однородность и гиперэхогенность [9]. Пациенты при бессимптомном течении рабдомиомы, как правило, имеют благоприятный прогноз, однако детям с выраженной симптоматикой заболевание угрожает летальным исходом. Установлено, что до 78% детей с симптомами рабдомиомы умирают в возрасте до 1 года жизни [11]. К счастью, при бессимптомном течении более 50% рабдомиом спонтанно регрессируют в период грудного возраста и даже полностью разрешаются без необходимости хирургического вмешательства [12]. Таким образом, в отсутствии симптомов необходимо консервативное наблюдение, операция не показана.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Кардиологом на первичном приеме обследован пациент К. в возрасте 6 мес. Основными жалобами родителей являлись повышенная утомляемость, вялость ребенка.

При осмотре: физическое развитие низкое, соматический статус без особенностей.

При аускультации выявлен систолический шум в сердце, по данным электрокардиограммы — нарушение внутрисердечной проводимости.

Данные холтеровского мониторингирования: постоянные признаки миграции водителя ритма из синусового узла в миокард правого предсердия. Правожелудочковая парасистолия с частотой параритма 130–144 уд./мин. Парные полиморфные политопные желудочковые экстрасистолы и короткие эпизоды полиморфной разнонаправленной желудочковой тахикардии. Выраженное нарушение процесса реполяризации в миокарде желудочков. Непостоянное удлинение интервала QT на 0,05–0,06 сек.

Эхокардиографическое исследование пациента проводилось на ультразвуковых аппаратах Vivid7-E9 (General Electric, США) и SC2000 (Siemens, Германия) с применением 3D реконструкции и оценкой в 3D и 4D режимах систолической функции левого желудочка, внутрисердечной гемодинамики. Эти методики позволяют с высокой точностью рассчитать параметры гемодинамики, в том числе и при выраженной деформации полостей сердца объемными образованиями, в ряде случаев позволяя не прибегать к более дорогостоящим методам исследования сердца (например, магнитно-резонансной томографии), а также инвазивным процедурам (рис. 2). Обнаружено гигантское объемное образование межжелудочковой перегородки, полностью выполняющее апикальный сегмент желудочков сердца (рис. 3). Признаков инфильтративного роста не отмечено. Полости сердца не расширены, клапаны и крупные сосуды не изменены. Несмотря на значи-

тельную деформацию полостей желудочков сердца, обструкции не отмечалось. Насосная функция, рассчитанная по стволу легочной артерии, была по нижней границе нормы.

Учитывая, что туберозный склероз при рабдомиомах сердца наблюдается в 86% случаев, при этом зачастую рабдомиома является ранним признаком туберозного склероза [10], пациенту было проведено дополнительное исследование.

При ультразвуковом исследовании почек и мочевого пузыря патологии не выявлено.

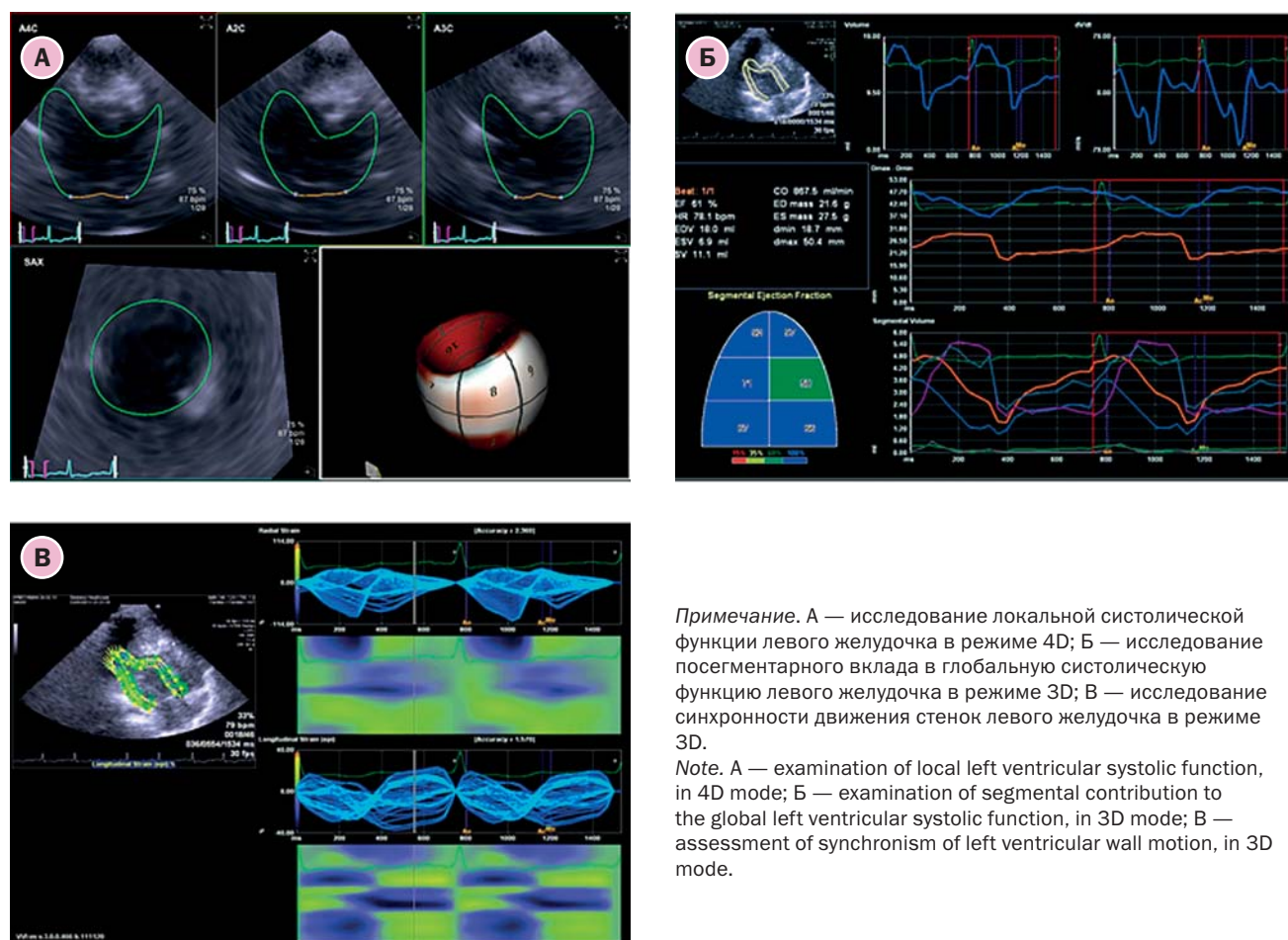
При компьютерно-томографическом исследовании головного мозга обнаружены участки туберозного склероза (рис. 4).

Наличие таких неблагоприятных факторов, как туберозный склероз [10]), неинвазивный рост опухоли и низкая васкуляризация, позволяет с высокой вероятностью говорить о том, что новообразование у пациента является рабдомиомой.

Учитывая эхокардиографическую картину, для уточнения диагноза выполнены магнитно-резонансная томография и сцинтиграфия сердца, по результатам процедур проведены консультации кардиологом и кардиохирургом. Полученные данные (отсутствие гемодинамически значимой обструкции, удовлетворительные глобальная и локальная систолические функции, достаточная насосная функция сердца) позволили рекомендовать тактику консервативного динамического наблюдения: эхокардиографический контроль за размером опухоли, холтеровский мониторинг и наблюдение кардиологом.

Рис. 2. Эхокардиографические методики в 3D и 4D режимах, выполненные пациенту К., 6 мес

Fig. 2. 3D and 4D echocardiographic examinations performed in the patient K., 6 months

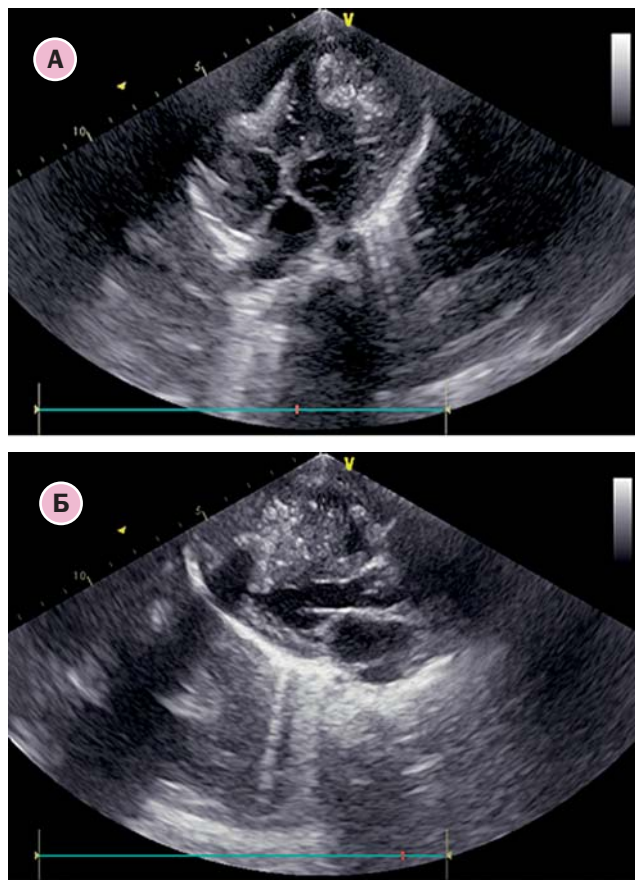


Примечание. А — исследование локальной систолической функции левого желудочка в режиме 4D; Б — исследование посегментарного вклада в глобальную систолическую функцию левого желудочка в режиме 3D; В — исследование синхронности движения стенок левого желудочка в режиме 3D.

Note. A — examination of local left ventricular systolic function, in 4D mode; Б — examination of segmental contribution to the global left ventricular systolic function, in 3D mode; В — assessment of synchronism of left ventricular wall motion, in 3D mode.

Рис. 3. Трансторакальная эхокардиография, выполненная пациенту К., 6 мес: гигантское объемное образование апикального сегмента сердца

Fig. 3. Transthoracic echocardiography performed in the patient K., 6 months: a giant volumetric formation of the cardiac apical segment



Примечание. А — четырехкамерное сечение; Б — парастеральное сечение по длинной оси сердца.
Note. A — four-chamber section; B — parasternal section on the long axis of the heart.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

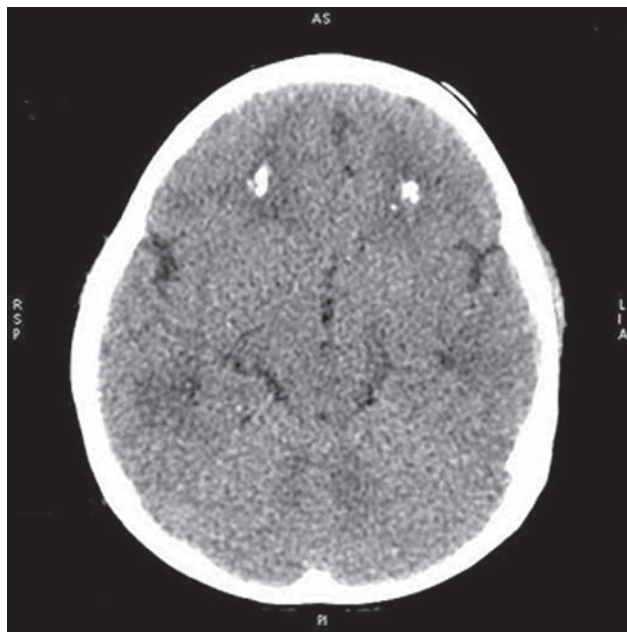
Пациентам с объемными образованиями сердца необходим комплексный подход для получения максимального количества качественной информации, позволяющей адекватно оценить не только состояние сердечно-сосудистой системы, поражение других органов, но и выработать правильную тактику лечения и определить дальнейший прогноз. Динамическое наблюдение предполагает обязательное эхокардиографическое (для оценки внутрисердечной гемодинамики), а также электрокар-

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Meng Q, Lai H, Lima J, et al. Echocardiographic and pathologic characteristics of primary cardiac tumors: a study of 149 cases. *Int J Cardiol.* 2002;84(1):69–75. doi: 10.1016/s0167-5273(02)00136-5.
2. Castorino F, Masiello P, Quattrocchi E, Di Benedetto G. Primary cardiac rhabdomyosarcoma of the left atrium: an unusual presentation. *Tex Heart Inst J.* 2000;27(2):206–208.
3. Takeuchi D, Hiramatsu T, Nakanishi T. Congenital giant cardiac tumor with severe left-ventricular inflow and outflow obstruction and arrhythmia treated with pulmonary artery banding and long-term amiodarone infusion. *Ann Pediatr Cardiol.* 2012;5(1):78–80. doi: 10.4103/0974-2069.93718.
4. Isaacs H Jr. Fetal and neonatal cardiac tumors. *Pediatr Cardiol.* 2004;25(3):252–273. doi: 10.1007/s00246-003-0590-4.
5. Mariano A, Pita A, León R, et al. Primary cardiac tumors in children: a 16 year experience. *Rev Port Cardiol.* 2009;28(3):279–288.
6. Feigenbaum H, Armstrong WF, Ryan T. *Masses, tumors, and source of embolus. Feigenbaum's echocardiography.* 6th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 701–733.

Рис. 4. Компьютерно-томографическое исследование головного мозга, выполненное пациенту К., 6 мес: визуализируются очаги туберозного склероза

Fig. 4. Computed tomography study of the brain performed in the patient K., 6 months: visualized foci of tuberous sclerosis



диографическое обследование ввиду высокого риска выраженных нарушений проводящей системы сердца. Хирургическое вмешательство необходимо для пациентов с гемодинамически значимой обструкцией или снижением насосной функции миокарда. Полное удаление рабдомиома сердца не всегда возможно, поскольку опухоли, как правило, расположены глубоко в толще миокарда. Однако, даже ограниченное хирургическое иссечение рабдомиомы зачастую является эффективным, так как остаточная опухоль обычно подвергается инволюции.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено без финансовой поддержки.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Г.В. Ревуненков <http://orcid.org/0000-0001-7834-213X>

Т.Н. Петренко <http://orcid.org/0000-0003-1913-3412>

7. Белозеров Ю.М. *Детская кардиология.* — М.: МЕДпресс-информ; 2004. — 600 с. [Belozеров YuM. *Detskaya kardiologiya.* Moscow: MEDpress-inform; 2004. 600 p. (In Russ).]
8. Krasuski RA, Hesselton AB, Landolfo KP, et al. Cardiac rhabdomyoma in an adult patient presenting with ventricular arrhythmia. *Chest.* 2000;118(4):1217–1221. doi: 10.1378/chest.118.4.1217.
9. Braunwald E. *Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine.* 6th ed. Philadelphia, PA: WB Saunders Co; 2001.
10. Jozwiak S. Cardiac and vascular involvement. In: Curatolo P, editor. *Tuberous sclerosis complex: from basic science to clinical phenotypes.* London: Mac Keith Press; 2003. p. 26–45.
11. Di Liang C, Ko SF, Huang SC. Echocardiographic evaluation of cardiac rhabdomyoma in infants and children. *J Clin Ultrasound.* 2000;28(8):381–386. doi: 10.1002/1097-0096(200010)28:8<381::aid-jcu2>3.0.co;2-d.
12. Maraj S, Pressman GS, Figueredo VM. Primary cardiac tumors. *Int J Cardiol.* 2009;133(2):152–156. doi: 10.1016/j.ijcard.2008.11.103.

Т.Р. Панфёрова, Т.Т. Валиев, О.П. Близняков, О.А. Капкова

Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина,
Москва, Российская Федерация

Тератома почки: редкий случай внегонадной герминогенной опухоли

Контактная информация:

Панфёрова Тамара Рамитовна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник рентгенодиагностического отделения НИИ детской онкологии и гематологии Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина Минздрава России

Адрес: 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 24, тел.: +7 (499) 324-64-01, e-mail: tizmailova@gmail.com

Статья поступила: 30.05.2017 г., принята к печати: 30.06.2017 г.

Впервые в отечественной литературе представлено клиническое наблюдение редкого случая зрелой тератомы почки у ребенка в возрасте 5 мес., приведен литературный обзор по этой теме. Детально освещены клиническая картина, характерные признаки опухоли при ультразвуковом исследовании и рентгеновской компьютерной томографии, результаты хирургического вмешательства. Особое внимание в статье уделено морфологической характеристике зрелой тератомы.

Ключевые слова: тератома, почка, дети, ультразвуковое исследование, рентгеновская компьютерная томография, гистологическое строение.

(Для цитирования: Панфёрова Т.Р., Валиев Т.Т., Близняков О.П., Капкова О.А. Тератома почки: редкий случай внегонадной герминогенной опухоли. *Педиатрическая фармакология*. 2017; 14 (3): 202–207. doi: 10.15690/pf.v14i3.1746)

ВВЕДЕНИЕ

Первые упоминания о дермоидных опухолях почек появились в научной литературе в конце XIX – начале XX в. К 1915 г. было описано лишь 5 случаев дермоидных опухолей почки [1].

Первое клиническое наблюдение дермоидной опухоли почки, отнесенной в группу тератом, было описано G. McCurdy в 1934 г. у 7-недельного ребенка [2]. С того времени и до наших дней в англоязычной литературе приводится описание не более 30 аналогичных случаев, некоторые из которых сочетались с дисплазией почки [3–7]. Тератомы в детском возрасте наиболее часто встречаются в крестцово-копчиковой области, яичниках, яичках, печени, желудке, эпифизе, переднем средостении, забрюшинном пространстве, области головы и шеи, и крайне редко обнаруживаются в почках [4, 8].

D. Choi и соавт. [9] представляют описание 20 случаев первичной тератомы почки за период с 1934 по 2005 г.: 12 (60%) из них было выявлено у детей и 8 (40%) — у взрослых. Соотношение по полу (м/ж) составило 1/1,4.

K. Mochizuki и соавт. [10] приводят первый случай незрелой интраarenaльной тератомы, выявленной в подковообразной почке у девочки в возрасте 6 дней. Опухоль была обнаружена на 37-й нед гестации при плановом ультразвуковом обследовании. В возрасте 20 дней ребенку было выполнено удаление опухоли вместе с правой половиной подковообразной почки. Патоморфологическое заключение: «Зрелая тератома почки с незрелым компонентом».

M. Nzegwu и соавт. [11] сообщают о подтвержденной при гистологическом исследовании доброкачественной кистозной тератоме почки у 25-летней женщины, обследованной в связи со спонтанным абортom. Опухоль сочеталась с гидронефрозом пораженной почки и инфекцией мочевыводящих путей.

N. Yaqoob и соавт. [12] приводят описание клинического случая тератомы почки у ребенка в возрасте 2 мес., который был госпитализирован в хирургическое отделение в связи с абдоминальным болевым синдромом. При осмотре была выявлена деформация брюшной стенки за счет объемного образования. При пальпации в левых отделах абдоминальной области определялась

Tamara R. Panferova, Timur T. Valiev, Oleg P. Bliznyukov, Olga A. Kapkova

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russian Federation

Teratoma of the Kidney: a Rare Case of Extragonadal Germ Cell Tumor

For the first time, a clinical observation of a rare case of a mature teratoma of the kidney in a child aged 5 months is presented in domestic literature. A literature review is given on this topic. The clinical picture, characteristic signs of a tumor during ultrasound and X-ray computed tomography, the results of a surgical procedure receive full coverage. Special attention is paid to the morphological characteristics of a mature teratoma.

Key words: teratoma, kidney, children, ultrasound, X-ray computed tomography, histological structure.

(For citation: Panferova Tamara R., Valiev Timur T., Bliznyukov Oleg P., Kapkova Olga A. Teratoma of the Kidney: a Rare Case of Extragonadal Germ Cell Tumor. *Pediatric pharmacology*. 2017; 14 (3): 202–207. doi: 10.15690/pf.v14i3.1746)

опухоль размерами 11×6×6 см, которая переходила за среднюю линию живота. По данным обзорной рентгенографии в проекции левых отделов живота определялось объемное образование, смещавшее петли кишечника вправо. В структуре опухоли визуализировались включения костной плотности. По данным ультразвукового исследования (УЗИ) размеры опухоли составили 10,5×6 см, структура ее была кистозно-солидной. Левая почка не визуализировалась. С предположительным диагнозом «Гидронефроз почки (?)». Опухоль левой почки (?)» было проведено оперативное вмешательство. При лапаротомии обнаружена округлая кистозно-солидная опухоль левой почки с зонами кровоизлияний в кистозных участках. По данным гистологического исследования: зрелая тератома с участками незрелой тератомы [12].

В клиническом наблюдении J. Modi с соавт. [13] зрелая тератома почки была диагностирована у ребенка 26 дней жизни и ассоциировалась с почечной дисплазией и гипоспадией. Клинически обращало на себя внимание увеличение живота за счет пальпируемого опухолевого образования, имела место гипоспадия. Артериальное давление, показатели общего и биохимического анализов крови были нормальными. По данным рентгеновской компьютерной томографии (РКТ) правая почка была увеличена до 7×6×5 см, в ней выявлялось объемное образование, состоящее из множественных кист и солидных узлов. Паренхима почки была значительно истончена. Произведена правосторонняя нефрэктомия, при гистологическом исследовании выявлены эктодермальные, энтодермальные и мезодермальные элементы. Тератоидный компонент состоял из кист, выстланных плоским эпителием с придатками кожи, железистыми, хрящевыми и костными включениями. Эмбриональные элементы были представлены примитивными клубочками и канальцами в окружении клеточной стромы. Гистологический диагноз: «Зрелая тератома правой почки с признаками дисплазии». В течение 1 года после операции ребенок жив без признаков рецидива опухоли [13].

W. Glazier с соавт. [14] сообщают о кистозной тератоме почки у 59-летнего мужчины. Кроме того, были описаны случаи возникновения рака почки и карциноидной опухоли у взрослых пациентов на фоне предрасполагающей кистозной тератомы [15, 16].

Следовательно, тератома почки, как правило, встречается у детей раннего возраста, клинически проявляется наличием опухоли в абдоминальной области. По данным УЗИ и РКТ отмечается увеличение пораженной почки за счет опухоли с неоднородной кистозно-солидной структурой и включениями жировой и костной плотности. В 25% случаев тератомы почки ассоциированы с врожденными аномалиями развития (подковообразная почка, удвоение чашечно-лоханочной системы, олигодактилия, гипоспадия).

МЕТОДЫ

Представляем случай зрелой тератомы почки у девочки в возрасте 5 мес. УЗИ проводилось на аппарате Philips iU22 (США), РКТ — на компьютерном томографе Siemens Somatom Emotion (Германия). Для внутривенного болюсного контрастирования использовали контрастный препарат Визипак 320, который вводили через центральный венозный катетер со скоростью 2 мл/сек. После нативного исследования проводили сканирование в кортикомедулярную, нефрографическую и выделительную фазы. Окончательный клинический диагноз был установлен после оперативного вмешательства и гистологического исследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У 5-месячного ребенка (девочки) родители обнаружили увеличение размеров живота. При обследовании в поликлинике по месту жительства была заподозрена опухоль почки (нефробластома?). Ребенок был направлен в НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

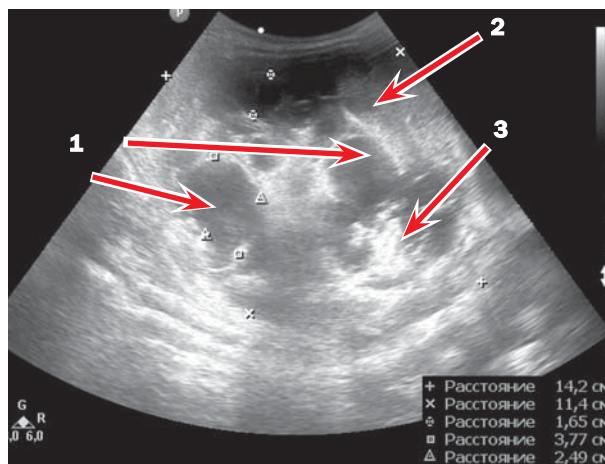
При осмотре в НИИ ДОГ состояние ребенка тяжелое. Живот был значительно увеличен, деформирован, слева и центрально определялась опухоль размерами 10×9 см, которая при пальпации была безболезненной, плотной и ограниченно подвижной. Со стороны других органов и систем патологии не выявлено. В клиническом и биохимическом анализах крови патологические отклонения отсутствовали. Уровень альфа-фетопротеина в крови соответствовал возрастной норме.

При УЗИ обнаружена опухоль, исходящая из левой почки, размерами 13×8×12 см, с ровными контурами. Образование содержало большое количество толстостенных кист диаметром 1,7 до 4,0 см. В медиальных отделах опухоли определялось гиперэхогенное включение неправильной формы с неровными контурами размерами 4,0×3,5×4,0 см с эффектом повышенного поглощения ультразвуковых волн, что характерно для жировой ткани. Гиперэхогенные включения костной плотности при УЗИ не выявлены. Опухоль почти полностью замещала левую почку, оставшаяся интактной паренхима почки размерами 3,9×2,1×2,0 см была смещена каудально, деформирована (рис. 1).

Проводилась дифференциальная диагностика с нефробластомой, но, учитывая нетипичную для нефробластомы картину (наличие крупных толстостенных кист, гиперэхогенные включения, имеющие признаки жировой ткани), а также ранний возраст ребенка, было сделано предположение о тератоидном характере опухоли. В связи с преобладанием кистозного компонента в опухолевой ткани пункционная биопсия не проводилась. Для уточнения структуры и распространенности опухоли, оценки состояния сосу-

Рис. 1. Ультразвуковое исследование левой почки из латерального доступа

Fig. 1. Ultrasonic examination of the left kidney from lateral access



Примечание. Почка субтотально замещена опухолью, в которой определяются кисты (1), солидный компонент (2) и гиперэхогенные бесструктурные жировые включения (3).
Note. The kidney is subtotally replaced by a tumor with cysts (1), solid structure (2), hyperechoic structureless inclusions (3).

дов была произведена РКТ с внутривенным контрастированием.

При РКТ в левой почке было обнаружено объемное образование размерами 14×11×13 см. Опухоль переходила за среднюю линию живота, располагалась на уровне Th8–S1-позвонков. Контуры ее были ровными, структура неоднородной, состоявшей преимущественно из кистозных полостей, разделенных перегородками, и участков мягкой и жировой плотности (до -50 ед. НУ) с включениями костной плотности, имеющей форму зубов. После введения контрастного препарата отмечалось слабое накопление его в паренхиматозном компоненте опухоли, в перегородках кист, отсутствие повышения плотности в жировом компоненте.

Сохранная паренхима левой почки визуализировалась у нижнего полюса опухоли в виде слоя толщиной 1,2 см. Собирающая система левой почки, почечные сосуды не дифференцировались.

Было отмечено тесное прилегание опухоли к левой ножке диафрагмы, селезенке. Аорта, чревный ствол, верхняя брыжеечная артерия были смещены вправо (рис. 2–4).

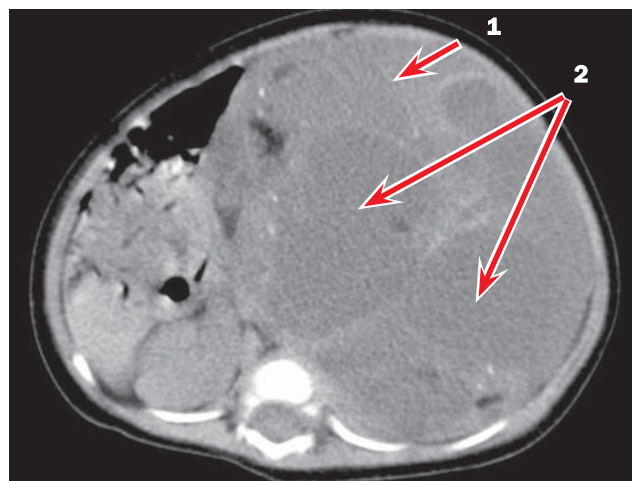
При РКТ органов грудной полости: внутригрудные лимфатические узлы не увеличены, очаговые и инфильтративные изменения в легочной ткани не определялись. Вилочковая железа была однородной, без патологических включений.

Для уточнения концентрационной и выделительной функции почек проведено радиоизотопное исследование с технецием 99 (^{99}Tc), обнаружено, что относительный почечный кровоток перераспределен: в левую почку поступает 32% радиофармпрепарата, в правую — 68%. Левая почка (сохранная часть почки отнесена вниз): в паренхиме артериально-венозный кровоток замедлен, концентрационная функция снижена, признаки выраженного застоя. Чашечно-лоханочная система не дифференцируется. Правая почка: в паренхиме артериально-венозный кровоток замедлен, концентрационная функция снижена до умеренной степени, выведение в норме.

В связи с подозрением на опухоль была выполнена пункция костного мозга. По данным миелограммы: пунктат клеточный, полиморфный, представлен элементами костномозгового кроветворения. Бластные клет-

Рис. 2. Рентгеновская компьютерная томография, нативное исследование

Fig. 2. X-ray computed tomography, native research

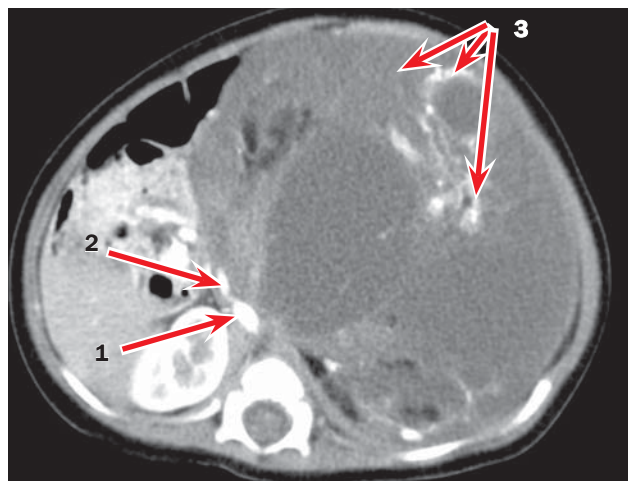


Примечание. Выражены солидный (1) и кистозный (2) компоненты опухоли.

Note. Solid (1) and cystic (2) components of the tumor are expressed.

Рис. 3. Рентгеновская компьютерная томография с внутривенным болюсным контрастированием, кортикомедуллярная фаза

Fig. 3. X-ray computed tomography with intravenous bolus contrast, corticommedullary phase

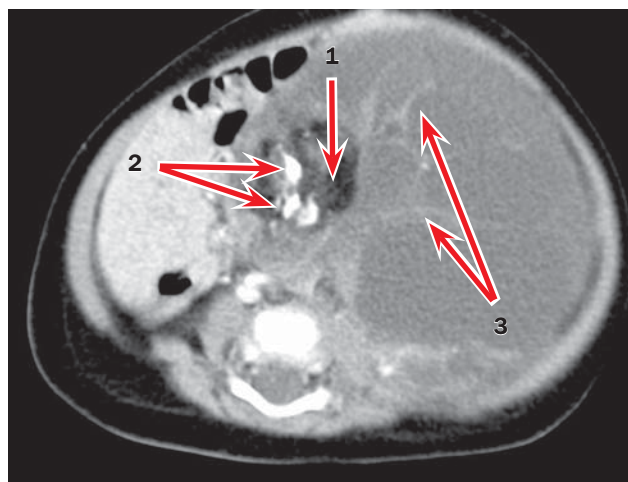


Примечание. Смещение опухолью аорты (1) и верхней брыжеечной артерии (2). Неравномерное контрастирование солидного компонента опухоли (3).

Note. Displacement of the aorta (1) and superior mesenteric artery (2) by a tumor. Uneven contrast of the solid component of the tumor (3).

Рис. 4. Рентгеновская компьютерная томография с внутривенным болюсным контрастированием, кортикомедуллярная фаза

Fig. 4. X-ray computed tomography with intravenous bolus contrast, corticommedullary phase



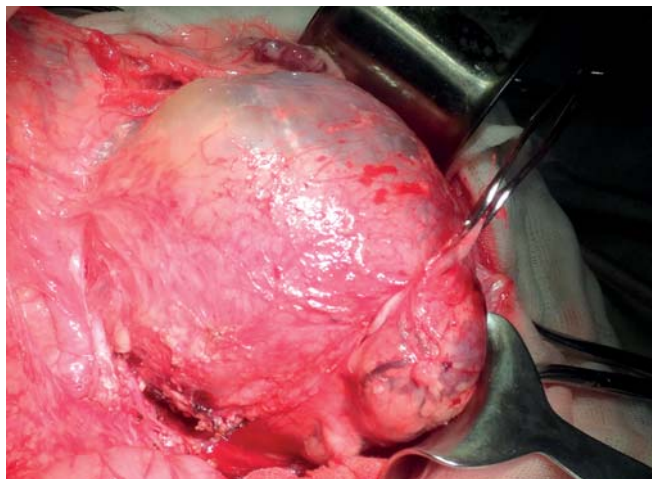
Примечание. В верхнемедиальных отделах опухоли определяется низкоплотный жировой компонент (1), в толще которого видны высокоплотные включения в виде зубов (2), слабое накопление контрастного препарата в перегородках кист (3).

Note. In the upper medial parts of the tumor, a low-density fat component (1) is detected; in its thickness high-density inclusions (2) in the form of teeth are visible, a weak accumulation of the contrast drug in the cyst septa (3).

ки — 2,3%. Лимфоциты 44%. Клеток опухоли в пределах исследованного материала не найдено. Был установлен предварительный диагноз «Тератома левой почки» и проведено оперативное вмешательство в объеме срединной лапаротомии, нефрэктомии слева, забрюшинной лимфодиссекции, пластики левого купола диафрагмы.

Во время операции при вскрытии брюшины выдвинулось небольшое количество прозрачного выпота. При ревизии брюшной полости патологии не выявлено. Всю

Рис. 5. Этап оперативного вмешательства: выделение опухоли
Fig. 5. Stage of surgical intervention: isolation of the tumor

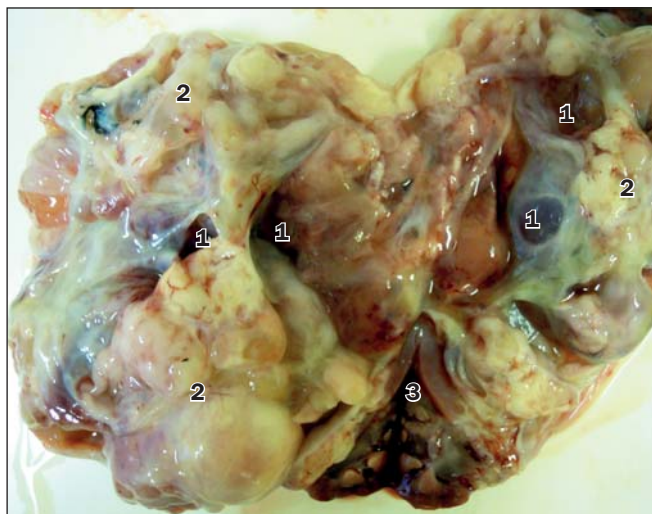


левую половину живота от малого таза до купола диафрагмы, переходя за среднюю линию тела, занимало объемное образование, исходящее из левой почки. Мобилизованы поперечно-ободочный и нисходящий отделы толстой кишки. Опухоль интимно прилежала к левому яичнику, левому куполу диафрагмы, нижней поверхности селезенки, левой поясничной мышце, верхней брыжеечной артерии, чревому стволу. Мобилизованы аорта и нижняя полая вена на всем протяжении. В аортокавальном промежутке определялись увеличенные лимфоузлы. Острым путем пораженная опухолью левая почка была выделена от окружающих тканей (рис. 5).

Левый мочеточник выделен дистально, пересечен, перевязан. Выполнена нефрэктомия с удалением участка левого купола диафрагмы. Дренажирован левой плевральной полости и ложа удаленной опухоли двумя пластиковыми трубками, выведенными через контрапертуру.

Макроскопическое описание препарата: почка 12×9×15 см, с отрезком мочеточника 6 см и паранеф-

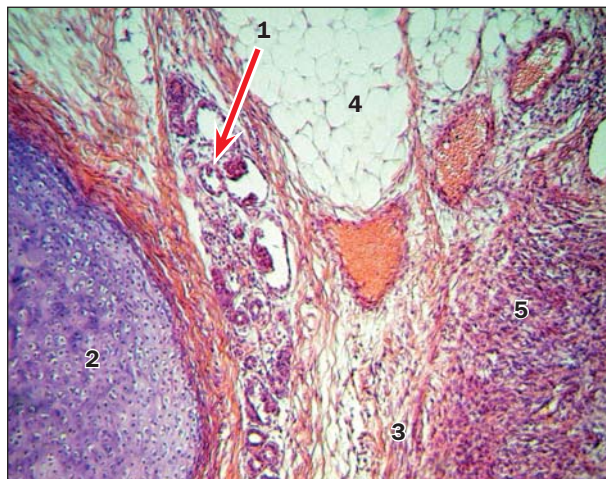
Рис. 6. Тератома почки
Fig. 6. Teratoma of the kidney



Примечание. Опухоль разрезана во фронтальной плоскости. Ткань представлена кистами (1) и солидным компонентом (2). Определяется нижний сегмент почки (3). Опухоль врастает в мочевые чашечки и лоханку почки.

Note. The tumor is cut in the frontal plane. The tissue is represented by cysts (1) and a solid component (2). The lower segment (3) of the kidney is defined. The tumor grows into the urinary calyx and the renal pelvis.

Рис. 7. Тератома почки, гистологический препарат
Fig. 7. Teratoma of the kidney, gistological



Примечание. Опухоль представлена кистами (1), хрящом (2), фиброзной (3), жировой (4) и мышечной (5) тканью. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 100.

Note. The tumor is represented by cysts (1), cartilage (2), fibrous (3), fatty (4), and muscular (5) tissue. Staining with hematoxylin and eosin, zoom 100.

ральной клетчаткой. Ткань почки полностью замещена опухолевым узлом тех же размеров. Ткань опухоли солидно-кистозного строения. Кисты многокамерные, сливающиеся, заполнены серозно-геморрагической жидкостью. Силидные участки дольчатого вида, серого цвета, хрящевой плотности. Опухоль замещает мочевые чашечки и врастает в лоханку почки. Не обнаружено прорастания опухоли фиброзной капсулы почки. Определяется неизмененная ткань нижнего сегмента почки. В просвете почечной вены жидкая кровь. В клетчатке ворот почки лимфоузлы не обнаружены (рис. 6).

Микроскопическое описание: герминогенная опухоль, зрелая солидно-кистозная тератома почки. Ткань опухоли представлена дериватами энтодермы (кисты, выстланные кишечным, респираторным и переходным эпителием, эпидермоидные кисты и слизистые железы, пигментный эпителий сетчатки), мезодермы (зрелая гладкая мышечная и жировая ткань, рабдомиобласты, губчатая кость и гиалиновый хрящ) с дифференцированным нейроэктодермальным компонентом (зрелая глия среди нейропиля, эпендима, структуры хориоидного сплетения). Среди отеочной фиброзной ткани — очаг гемопоэза. Эмбриональные компоненты тератомы не обнаружены. Метанефрогенная бластема, эмбриональный почечный эпителий и нефробластематозная ткань в оставшейся ткани почки не обнаружены. По краю мочеточника опухолевые клетки не выявлены (рис. 7).

Ребенок наблюдается в течение 5 лет после оперативного вмешательства: к настоящему времени рост и развитие соответствуют возрасту, признаков рецидива заболевания нет, функция правой почки сохранена.

ОБСУЖДЕНИЕ

Тератома крайне редко локализуется в почках. По собственным наблюдениям и литературным данным, клиническая картина характеризуется увеличением живота, деформацией брюшной стенки за счет больших размеров забрюшинной опухоли, абдоминальным

болевым синдромом, снижением аппетита, похуданием, возможны также лихорадка, тошнота, рвота, гематурия [13]. Как правило, показатели общих анализов крови и мочи в норме (исключая редкие случаи гематурии). По мнению J. Beckwith, для диагноза тератомы почки необходимо наличие двух критериев:

- 1) опухоль должна располагаться внутри от анатомической капсулы почки, что исключает врастание внеорганных тератом забрюшинного пространства в почку;
- 2) в структуре опухоли должны присутствовать признаки гетеротопического органогенеза [17].

Окончательный диагноз устанавливается на основании гистологического исследования, при проведении которого подтверждается факт присутствия в тератомах производных всех трех зародышевых листков — эктодермы, энтодермы и мезодермы.

По гистологической структуре тератомы бывают зрелыми и незрелыми. Для зрелых тератом характерна хорошо дифференцированная структура ткани, представленная кожей, ее придатками, нервной и мезенхимальной тканью. В незрелых тератомах определяются примитивные нейроэктодермальные клетки, нейроэпителий и недифференцированные мезенхимальные клетки. Зрелые тератомы почки имеют доброкачественное течение. Случаи метастазирования до сих пор не описаны, тогда как в литературе имеются описания метастазирования зрелых тератом при других локализациях [18].

Уровень сывороточного альфа-фетопротеина — важный диагностический маркер, который, как правило, повышен при незрелой тератоме. Данный маркер необходимо контролировать в динамике как показатель возможного рецидива опухоли [19]. Риск малигнизации тератомы выше у детей раннего возраста [20]. В лечении основным методом является радикальная хирургическая операция.

К. Hayasaka с соавт. [21] пришли к выводу, что если структура тератомы имеет жировую плотность, кистозные включения и кальцинаты при РКТ, то это критерии ее доброкачественной природы. Факторы неблагоприятного прогноза при тератоме — незрелая гистологическая структура опухоли, сочетание с другими злокачественными герминогенными опухолями, наличие метастазов [22].

Дифференциальная диагностика тератомы почки должна проводиться с многокамерной кистой почки, гидронефрозом, кистозной частично дифференцированной нефробластомой и кистозным вариантом светлоклеточного рака почки. С точки зрения визуализирующих методов, трудности может вызвать дифференциальная диагностика тератомы почки и забрюшинной внеорганной тератомы. Особенное внимание следует уделять дифференциальной диагностике тератомы почки и нефробластомы с тератоидным компонентом, когда решающее значение имеют гистологические признаки гетеротопического органогенеза с присутствием костных, хрящевых, мышечных, жировых, нейроглиальных включений, а также многослойного плоского эпителия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, несмотря на крайне редкую встречаемость тератомы почки, данный вариант опухоли имеет характерные рентгенологические и ультразвуковые признаки, в связи с чем предварительный диагноз, основанный на клинической картине и данных методов визуализации, с высокой долей вероятности подтверждается при гистологическом исследовании опухолевой ткани. Основным методом лечения зрелой тератомы почки — хирургический. При выполнении радикальной операции в объеме нефрэктомии все описанные в литературе пациенты имели благоприятный прогноз.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Т.Т. Валиев

<http://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

Т.Р. Панфёрова

<http://orcid.org/0000-0003-2240-069X>

О.А. Капкова

<http://orcid.org/0000-0001-5256-2193>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Baldwin JF. Dermoids of the kidney. *Surg Gynecol Obstet*. 1915;20 Suppl:219.
2. McCurdy GA. Renal neoplasms in childhood. *J Pathol Bacteriol*. 1934;39(3):623–633. doi: 10.1002/path.1700390308.
3. Yavuz A, Ceken K, Alimoglu E, Akkaya B. Mature cystic renal teratoma. *Iran J Radiol*. 2014;11(1):e11260. doi: 10.5812/iranjradol.11260.
4. Otani M, Tsujimoto S, Miura M, Nagashima Y. Intrarenal mature cystic teratoma associated with renal dysplasia: case report and literature review. *Pathol Int*. 2001;51(7):560–564. doi: 10.1046/j.1440-1827.2001.01236.x.
5. Aaronson IA, Sinclair-Smith C. Multiple cystic teratomas of the kidney. *Arch Pathol Lab Med*. 1980;104(11):614.
6. Baker WJ, Ragins AB. Pararenal teratoma: case report. *J Urol*. 1950;63(6):982–990.
7. Langley GF. Pararenal teratoma in a boy aged nine years. *Br J Urol*. 1950;22(3):217–222. doi: 10.1111/j.1464-410x.1950.tb02527.x.
8. Dehner LP. Intrarenal teratoma occurring in infancy: report of a case with discussion of extragonadal germ cell tumors in infancy. *J Pediatr Surg*. 1973;8(3):369–378. doi: 10.1016/0022-3468(73)90104-8.
9. Choi DJ, Wallace EC, Fraire AE, Baiyee D. Best cases from the AFIP: intrarenal teratoma. *Radiographics*. 2005;25(2):481–485. doi: 10.1148/rg.252045153..
10. Mochizuki K, Ohno Y, Tokai Y, et al. Congenital intrarenal teratoma arising from a horseshoe kidney. *J Pediatr Surg*. 2006;41(7):1313–1315. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2006.03.019.
11. Nzegwu MA, Aligbe JU, Akintomide GS, Akhigbe AO. Mature cystic renal teratoma in a 25-year-old woman with ipsilateral hydro-nephrosis, urinary tract infection and spontaneous abortion. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2007;16(3):300–302. doi: 10.1111/j.1365-2354.2006.00755.x.
12. Yaqoob N, Ahmed Z, Jafri N, et al. Renal teratoma: a rare entity. *J Pak Med Assoc*. 2003;53(10):492–493.

13. Modi J, Modi D, Bachani M, Bachani L. Congenital renal teratoma with cystic dysplasia in a neonate: rare entity. *J Clin Neonat.* 2015;4(2):126–128. doi: 10.4103/2249-4847.154123.
14. Glazier WB, Lytton B, Tronic B. Renal teratomas: case report and review of the literature. *J Urol.* 1980;123(1):98–99.
15. Kim J, Suh K. Primary carcinoid tumor in a mature teratoma of the kidney: ultrasonographic and computed tomographic findings. *J Ultrasound Med.* 2004;23(3):433–437. doi: 10.7863/jum.2004.23.3.433.
16. Kojiro M, Ohishi H, Isobe H. Carcinoid tumor occurring in cystic teratoma of the kidney: a case report. *Cancer.* 1976;38(4):1636–1640. doi: 10.1002/1097-0142(197610)38:4<1636::aid-cncr2820380432>3.0.co;2-n.
17. Beckwith JB. Wilms' tumor nad other renal tumors of childhood: a selective review from the National Wilms' Tumor Study Pathology Center. *Human Pathol.* 1983;14(6):481–492. doi: 10.1016/s0046-8177(83)80003-3.
18. Prasad SB. Intrarenal teratoma. *Postgrad Med J.* 1983;59(688):111–112. doi: 10.1136/pgmj.59.688.111.
19. Chaudhary A, Misra S, Wakhlu A, et al. Retroperitoneal teratomas in children. *Indian J Pediatr.* 2006;73(3):221–223. doi: 10.1007/bf02825485.
20. Auge B, Satge D, Sauvage P, et al. [Retroperitoneal teratomas in the perinatal period. Review of the literature concerning a neonatal, immature, aggressive teratoma. (In French)]. *Ann Pediatr (Paris).* 1993;40(10):613–621.
21. Hayasaka K, Yamada T, Saitoh Y, et al. CT evaluation of primary benign retroperitoneal tumor. *Radiat Med.* 1994;12(3):115–120.
22. Jacob S, Ghosh D, Rawat P, et al. Primary intra-renal teratoma associated with renal dysplasia: an unusual entity. *Indian J Surg.* 2013;75(Suppl 1):77–79. doi: 10.1007/s12262-011-0356-9.



Цена без учета доставки 500 руб.

Карманный справочник

ОКАЗАНИЕ СТАЦИОНАРНОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ

Карманный справочник предназначен для врачей, медицинских сестер и других работников здравоохранения, которые оказывают медицинскую помощь детям в учреждениях первичного звена. Данное издание, второе по счету, содержит недавно обновленные и опубликованные клинические рекомендации ВОЗ, которые перевели и адаптировали для читателей российские педиатры.

В справочнике приведены рекомендации как по стационарному, так и по амбулаторному лечению детей в условиях ограниченных ресурсов, т.е. в небольшой больнице с базовыми возможностями по лабораторной диагностике и самыми необходимыми лекарствами. В некоторых случаях эти рекомендации, могут использоваться в крупных медико-санитарных центрах первичного уровня, где оказывается амбулаторная медицинская помощь больным детям.

Рекомендации карманного справочника направлены на лечение болезней, которые являются основными причинами детской смертности в развивающихся странах. К таким причинам относятся болезни новорожденных, пневмония, диарея, малярия, менингит, септицемия, корь и связанные с ними состояния, тяжелое острое нарушение питания, ВИЧ/СПИД у детей. Также здесь приведены рекомендации по лечению в условиях небольшой больницы наиболее частых хирургических болезней.

Детский

Children's

Уже в течение 10 лет в ведущем детском учреждении нашей страны — Научном центре здоровья детей (в настоящее время Национальный научно-практический центр здоровья детей, ННПЦЗД), возглавляемом академиком РАН А.А. Барановым, традиционно проводятся благотворительные акции, приуроченные ко Дню защиты детей. В этом — 2017-м — году праздник прошел под девизом «С любовью к детям!»

История Центра насчитывает более 250 лет и восходит к середине XVIII в. Он начал функционировать как первая в России специально построенная многопрофильная «лечебница для детей» при Императорском Московском воспитательном доме, основанном согласно Манифесту Екатерины II от 1 сентября 1763 г. Сегодня ННПЦЗД — это федеральное учреждение нового типа, созданное для разработки научных основ совершенствования системы охраны здоровья детского населения и координации научных исследований по педиатрии в Российской Федерации, оказания высокоэффективной амбулаторной, стационарной, в том числе высокотехнологичной, и реабилитационной помощи детям.

Как известно, 1 июня — это не просто привычный с советских времен праздник детства, но и хороший повод напомнить обществу о необходимости соблюдения и уважения прав ребенка. Цель проведения праздника — привлечение внимания общества и государства к наиболее насущным проблемам детского здоровья. В этот день в Центре собираются пациенты и пациентские организации, объединяющие семьи, дети которых страдают такими редкими болезнями, как мукополисахаридоз, болезнь Гоше, рассеянный склероз, несовершенный остеогенез («хрупкие» дети), буллезный эпидермолиз, муковисцидоз, ревматоидный артрит и др. Их лечение требует больших финансовых затрат со стороны государства и активного государственно-частного партнерства в решении многих проблем.

Руководство страны не может не увидеть этой мольбы в глазах детей! Ведь выжить они смогут только при условии, что все общество перестанет быть равнодушным к боли и горестям обделенных с рождения здоровьем детишек, а государство, наконец, сможет организовать для них достойную медицинскую помощь. Ведь благодаря последним достижениям в области здравоохранения эта группа болезней на сегодняшний день перешла из паллиативной медицины в курабельную!



праздник

holiday

Поддерживая нашу инициативу, ежегодно 1 июня в Центр приезжают руководители страны, политики и видные деятели искусства. Праздник включает концертно-развлекательную часть для пациентов, вручение подарков детям, благодарственных грамот за самоотверженный труд их родителям, а также создание коллективной открытки Президенту страны. В этом году наших пациентов поздравили Диана Гурцкая, Юлия Началова, Константин Дзю, финалисты детского шоу «Голос».

Кульминация праздника — ставшая традиционной акция «Полет душ»: в руках у детей надувные шары, на которых они пишут свои самые сокровенные желания и мечты и отпускают их в небо...

Как правило, пациентские организации возглавляют мамы пациентов, у которых диагностированы эти заболевания. Но такой душевный подъем, самоотдача и искреннее участие в организации праздника, которые продемонстрировали Снежана Митина, Маргарита Терехова, Ирина Мясникова, вызвало восхищение и глубокую признательность у нас, врачей, поскольку уход за их собственными детьми требует много времени, сил и терпения.

Пожелания детей были самые различные.

Снежана Митина, мама Паши с мукополисахаридозом II типа, уже после праздника написала:

«Папе на ушко скажу по секрету:
«Лучше сиреневых шариков — нету!»
С другом, с соседкой, с мамочкой рядом,
Сяду на лавочку — очень нам надо
Шарик сиреневый в небо отправить,
Чтобы желание сбыться заставило:
Чтоб всех лечили, чтоб всем помогало.
Нам ведь для счастья надо так мало:
Солнышко, небо, пионы в саду...
Даст Бог лечение — не подведу!»

Да, наши маленькие пациенты! Здесь праздник, потому что вы здесь лечитесь, и дай Бог, чтобы этот праздник вам никто и никогда больше ничем не смог омрачить!

А.К. Геворкян,
главный врач Консультативно-диагностического
центра Национального научно-практического центра
здоровья детей



**П. Феррара^{1, 2, 3}, Д. Корселло^{1, 4, 5}, А. Сбордине³, К. Кутрона³,
Й. Эрих^{4, 5}, М. Петтоэлло-Мантовани^{1, 4, 7}**

¹ Итальянское общество педиатрии, Рим, Италия

² Институт педиатрии, Медицинская школа Католического университета, Рим, Италия

³ Медицинская школа Университета биомедицины Campus Bio-Medico, Рим, Италия

⁴ Европейская педиатрическая ассоциация – Союз национальных европейских педиатрических обществ и ассоциаций, Берлин, Германия

⁵ Институт педиатрии, Университет Палермо, Палермо, Италия

⁶ Детская больница, Ганноверская медицинская школа, Ганновер, Германия

⁷ Институт педиатрии, Университет Фоджии, Научно-исследовательский центр «Casa Sollievo», Фоджа, Италия

Роль педиатров в охране здоровья детей, проживающих в семьях нового типа

Контактная информация:

Пьетро Феррара, доктор медицины Института педиатрии при Университетской клинике Агостино Джемелли

Адрес: 8-00168, Рим, Италия, e-mail: pietro.ferrara@unicatt.it

Статья поступила: 10.06.2017 г., принята к печати: 30.06.2017 г.

(Для цитирования: Феррара П., Корселло Д., Сбордине А., Кутрона К., Эрих Й., Петтоэлло-Мантовани М. Роль педиатров в охране здоровья детей, проживающих в семьях нового типа. *Педиатрическая фармакология*. 2017; 14 (3): 210–212)

210

Любая семья обладает своими биологическими и культурными особенностями. В большинстве стран развивались и поддерживались тесные клановые структуры, особенно в периоды внешней угрозы или на территориях, где грозила опасность, обусловленная окружающими условиями, поскольку такие структуры могли наилучшим образом обеспечить защиту отдельных членов семьи. С другой стороны, кланы основаны на принципах коллективизма и конформизма, которые, по сути своей, являются источником неравенства в сферах социализации, образования и здравоохранения. Долгосрочное благополучие жизни клана зависит от количества и здоровья потомства: таким образом, защита и поддержка детей должны быть приоритетной задачей сторонников коллективизма.

Снижение социальной и экономической незащищенности обычно способствует формированию эгоцентричных желаний взрослого поколения и последующим изменениям в структурах семей [1, 2]. Индивидуальность

является важным человеческим и социальным достоинством, а также движущей силой в развитии аутентичных черт и творчества среди зрелых членов общества. Тем не менее не следует забывать, что права и благополучие детей должны всегда оставаться в приоритете, чтобы гарантировать процветание общества.

Модель семьи, состоящей из двух биологических родителей и 1–4 детей, возникла в западном мире после промышленной революции и стала считаться примером «современной» семьи, сохраняя относительно стабильную структуру в течение многих десятилетий в условиях различных социальных и экономических ограничений, однако в последние годы претерпела изменения [1, 2]. Эти изменения можно объяснить влиянием нескольких факторов (в том числе высокими показателями разводов и разнородностью состава семьи), которые выходят за границы биологических или супружеских отношений [3, 4]. На протяжении многих лет указанные факторы изучались на предмет выявления возможных психологи-

**Pietro Ferrara^{1, 2, 3}, Giovanni Corsello^{1, 4, 5}, Annamaria Sbordone³, Costanza Cutrona³,
Jochen Ehrich^{4, 6}, Massimo Pettoello-Mantovani^{1, 4, 7}**

¹ Italian Society of Pediatrics, Rome, Italy

² Institute of Pediatrics, Catholic University Medical School, Rome, Italy

³ Campus Bio-Medico University Medical School, Rome, Italy

⁴ European Paediatric Association–Union of National European Paediatric Societies and Associations, Berlin, Germany

⁵ Institute of Pediatrics, University of Palermo, Palermo, Italy

⁶ Children's Hospital, Hannover Medical School, Hannover, Germany

⁷ Institute of Pediatrics, University of Foggia, Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico «Casa Sollievo», Foggia, Italy

The Role of Pediatricians in Caring for the Well-Being of Children Living in New Types of Families

(For citation: Pietro Ferrara, Giovanni Corsello, Annamaria Sbordone, Costanza Cutrona, Jochen Ehrich, Massimo Pettoello-Mantovani. The Role of Pediatricians in Caring for the Well-Being of Children Living in New Types of Families. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2017; 14 (3): 210–212)

ческих и физических факторов риска для здоровья детей, что требует дальнейшего исследования.

Педиатры — это люди, которые в первую очередь заботятся об охране здоровья и соблюдении прав детей; их задача заключается в повышении благосостояния детей и в оказании помощи родителям в воспитании здоровых детей независимо от состава их семей. В данном докладе мы стремимся привлечь внимание к меняющимся социальным сценариям и подчеркнуть, что современных педиатров необходимо обучать решению новых для них задач и проблем, которые могут возникнуть в семьях смешанного типа, в частности неполных семьях и семьях с однополыми родителями.

НЕПОЛНЫЕ СЕМЬИ И СЕМЬИ С ОДНОПОЛЫМИ РОДИТЕЛЯМИ

Согласно статистике, процент неполных семей значительно вырос на Западе в течение последних лет. Сорок процентов детей, появившихся на свет в США в 2007 г., родились у родителей, не вступивших в брак, и аналогичный процент был зарегистрирован в 2012 г. в странах Евросоюза [5, 6]. Тем не менее определение «неполная семья» рассматривается как упрощенное, поскольку данные, представленные в рамках этой классификации, могут скрывать под указанным понятием множество типов различных семей, включая разведенных, сожительствующих, подростковые материнские семьи, мать-одиночку по собственной инициативе или лесбиянок [7].

Структура семей с однополыми родителями различна, включая гомосексуалистов, которые стали родителями в период прежних гетеросексуальных отношений, и тех, кто стал родителями в период однополых отношений [8]. Однополые пары могут иметь детей благодаря процедурам усыновления и опекуна или с помощью репродуктивных технологий и суррогатного материнства [9]. В настоящее время большое количество детей воспитывается однополыми парами. По предоставленным данным, в 2005 г. более 270 000 детей в США проживали в семьях с однополыми родителями, в 2015 г. более 120 000 однополых супружеских пар воспитывали детей [10]. В 2012 г. ученые Калифорнийского университета в Лос-Анджелесе сообщили о примечательном социальном феномене: общий процент однополых пар, воспитывающих детей, родившихся в период прежних отношений, снизился, в то время как процент пар, воспитывающих усыновленных детей, увеличился почти вдвое. В докладе полученный результат объясняется тем фактом, что снизилось число лесбиянок, геев, бисексуалов и трансгендеров (ЛГБТ), которые стали родителями в относительно молодом возрасте, в период отношений с партнером противоположного пола [10]. Данные из Европы скудны и в основном разрозненны вследствие значительных отличий и распространенного множества законов и нормативных положений, которые препятствуют сбору надежных статистических данных. Такие пары и их дети в целом подвергаются юридическому и социальному неравенству, что, безусловно, влияет на благосостояние детей [11].

Также продолжается непрерывное общественное обсуждение предполагаемых потенциальных негативных последствий воспитания детей однополыми родителями. Тем не менее, невзирая на результаты дискуссий, педиатры должны внимательно и открыто взаимодействовать с лицами, осуществляющими уход за несовершеннолетними, и уделять особое внимание обеспечению оптимального физического, психического и социального здоровья и благополучия всех младенцев, детей и подростков, воспитываемых в каждой семье, независимо от ее состава.

ОТЛИЧИЕ ПРАВОВЫХ И ПОЛИТИЧЕСКИХ РЕАЛИЙ СМЕШАННЫХ СЕМЕЙ И ИХ ДЕТЕЙ В ЕВРОПЕ И США

Юридическое признание однополых браков и родительских прав однополых пар стало предметом активных общественных обсуждений по всему миру в последние годы. Правовые и политические условия существования смешанных семей, в том числе лесбиянок, геев и их детей, в западных странах чрезвычайно различны, вследствие чего возникает значительное неравенство прав между гражданами разных государств, что в свою очередь сказывается на благополучии детей.

В 2013 г. в США около 8,2 млн взрослых идентифицировали себя как ЛГБТ, и у 6 млн детей и взрослых один из родителей — ЛГБТ [12]. Например, с учетом данных из США и Европейского союза, почти 14 млн детей родились в семьях лесбиянок [13]. Среди немногих доступных данных из Европы предоставлен доклад польского Института психологии национальной академии наук, в котором сообщается, что 9% гомосексуалистов, проживающих в Польше, стали родителями в 2014 г. [14].

В Европе в 15 странах из 51 разрешено полное совместное усыновление однополыми парами [15]. В Германии, Эстонии и Словении было легализовано усыновление пасынка или падчерицы однополым партнером. Кроме того, в Германии партнер также может усыновить усыновленного ребенка своего партнера. Аналогичное учреждение, называемое партнерской опекой, существует в Хорватии [15]. В Италии вопрос о легализации однополых гражданских союзов и усыновлении пасынков/падчериц в настоящее время рассматривается законодателями. В США усыновление однополыми парами разрешено во всех 50 штатах с марта 2016 г.

ОТКРЫТАЯ ДИСКУССИЯ ПО ВОПРОСУ СТЕПЕНИ БЛАГОПОЛУЧИЯ ДЕТЕЙ, ВОСПИТЫВАЕМЫХ ГЕТЕРОСЕКСУАЛЬНЫМИ ИЛИ ГОМОСЕКСУАЛЬНЫМИ ПАРАМИ

Психосоциальное развитие детей зависит в равной степени как от отношений с родителями, так и от социокультурных условий, в которых они растут [16]. За последние десятилетия в нескольких исследованиях основное внимание уделялось возможным причинно-следственным связям между сексуальной ориентацией родителей и эмоциональным, психосоциальным и поведенческим развитием детей [17, 18]. Обсуждение данного вопроса не прекращается [19]. Некоторые исследования сообщают, что дети, воспитанные гомосексуалистами, могут столкнуться с большими трудностями, чем дети, выросшие в гетеросексуальной семье [17]. Согласно этим исследованиям, трудности будут связаны с психологической нестабильностью, эмоциональным расстройством, скрытностью, собственными сексуальными предпочтениями и мечтами о браке и рождении детей [8, 9]. Большее число исследований не выявило существенных различий между детьми, воспитываемыми однополыми родителями или родителями разного пола. Их результаты показывают, что дети гомосексуальных родителей ничем не отличаются от детей гетеросексуальных родителей с точки зрения психологического здоровья; формирования сексуальной и гендерной идентичности; формирования сексуальной ориентации; возникновения психических, эмоциональных или поведенческих проблем; социа-

лизации; формирования и развития интеллектуальных способностей; формирования и развития самооценки; формирования локуса контроля; формирования моральных суждений; привыкания к школе; приобретения статуса потерпевшего; употребления психоактивных веществ; совершения правонарушений. Кроме того, эти исследования указывают на то, что риск возникновения сексуального насилия ниже среди детей, живущих в гомосексуальных семьях, поскольку мужчины-гетеросексуалы чаще проявляют насилие. У детей гомосексуальных родителей больше развита толерантность, также они имеют возможность построить нормальные отношения со сверстниками и взрослыми вне семьи [8, 9].

Время и внимание, уделенное детям, — одни из важнейших показателей влияния структуры семьи на детей. Исследования отношения родителей к детям показывают, что родители одного пола проводят больше времени с детьми, чем родители разного пола, и что детям гомосексуальных и гетеросексуальных пар родители уделяют приблизительно по 3,5 и 2,5 ч/день соответственно [20]. Однако, другие исследования, сравнивающие гомосексуальные и гетеросексуальные пары, не выявили различий между этими двумя категориями родителей в вопросах решения проблем, обеспечения отдыха или поощрения автономии детей [8].

Исследования, проведенные среди матерей-лесбиянок, более многочисленны, чем исследования среди отцов-геев. Сравнение подростков из гомосексуальных и гетеросексуальных семей не выявило существенных различий в проблемах интернализации и экстернализации [18, 21]. Тем не менее большинство исследований в этой области указывают на некоторые ограничения, которые следует подчеркнуть: отсутствие долгосрочного последующего наблюдения и тот факт, что многие исследования семей с однополыми родителями опираются на нерепрезентативную выборку; также семьи с однополыми родителями могут быть более избирательными, чем обычные семьи, потому что исследование включало усыновленных детей, детей, родившихся в результате искусственного оплодотворения, или детей, опека над которыми была получена в результате развода [20].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Burgess EW. The function of socialization in social evolution. Chicago (IL): University of Chicago Press; 1916.
2. Burgess EW. Aging in western culture. In: Burgess EW, ed. Aging in western societies. Chicago (IL): University of Chicago Press; 1960. P. 3–28.
3. Parsons T. The social structure of the family. In: Anshen RN, ed. The family: its functions and destiny. New York (NY): Harper; 1944. P. 173–201.
4. Popenoe D. American family decline, 1960–1990: a review and appraisal. *J Marriage Fam.* 1993;55:527–55.
5. Waldfogel J, Craigie TA, Brooks-Gunn J. Fragile families and child well-being. *Future Child.* 2010;20:87–112.
6. European Commission. EUROSTAT. Statistics explained. Marriage and birth statistics — new ways of living together in the EU. http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Marriage_and_birth_statistics_-_new_ways_of_living_together_in_the_EU. Accessed July 7, 2016.
7. Aronson SR, Huston AC. The mother-infant relationship in single, cohabiting, and married families: a case for marriage? *J Fam Psychol.* 2004;18:5–18.
8. Gold MA, Perrin EC, Futterman D, Friedman SB. Children of gay or lesbian parents. *Pediatr Rev.* 1994;15:354–8.
9. Patterson CJ. Children of lesbian and gay parents: psychology, law, and policy. *Am Psychol.* 2009;64:727–36.
10. Gates GJ, Brown TNT. Marriage and same-sex couples after Obergefell. Williams Institute, UCLA School of Law. <http://williamsinstitute.law.ucla.edu/wp-content/uploads/Marriage-and-Same-sex-Couples-after-Obergefell-November-2015.pdf>. Accessed June 2, 2016.
11. American Academy of Pediatrics, Committee on Psychosocial Aspects of Child and Family Health. Promoting the well-being of children whose parents are gay or lesbian. *Pediatrics.* 2013;131:827–30.
12. Gates GJ. LGBT parenting in the United States. Williams Institute, UCLA School of Law. <http://williamsinstitute.law.ucla.edu/wp-content/uploads/LGBT-Parenting.pdf>. Accessed June 2, 2016.
13. Bos HM, Gartrell NK, van Balen F, Peyser H, Sandfort TG. Children in planned lesbian families: a cross-cultural comparison between the United States and the Netherlands. *Am J Orthopsychiatry.* 2008;78:211–9.
14. New Poland Express. 100,000 gay parents in Poland. http://www.newpolandexpress.pl/polish_news_story-6858-100000_gay_parents_in_poland.php. Accessed June 2, 2016.
15. EUNews. Stepchild adoption, ecco come gli omosessuali possono adottare in Europa. <http://www.eunews.it/2015/10/22/stepchild-adoption-ecco-come-gli-omosessuali-possono-adottare-europa/43767> [in Italian]. Accessed June 2, 2016.
16. van Rijn-van Gelderen L, Bos HM, Gartrell NK. Dutch adolescents from lesbian-parent families: how do they compare to peers with heterosexual parents and what is the impact of homophobic stigmatization? *J Adolesc.* 2015;40:65–73.
17. Cameron P, Cameron K. Children of homosexual parents report childhood difficulties. *Psychol Rep.* 2002;90:71–82.
18. Golombok S, Perry B, Burston A, Murray C, Mooney-Somers J, Stevens M, et al. Children with lesbian parents: a community study. *Dev Psychol.* 2003;39:20–33.
19. Regnerus M. How different are the adult children of parents who have same-sex relationships? Findings from the New Family Structures Study. *Soc Sci Res.* 2012;41:752–70.
20. Prickett KC, Martin-Storey A, Crosnoe R. A research note on time with children in different- and same-sex two-parent families. *Demography.* 2015;52:905–18.
21. Bos HM, van Balen F, van den Boom DC. Lesbian families and family functioning: an overview. *Patient Educ Couns.* 2005;59:263–75.
22. Farr RH, Patterson CJ. Coparenting among lesbian, gay, and heterosexual couples: associations with adopted children's outcomes. *Child Dev.* 2013;84:1226–40.

ВЫВОДЫ

В ходе изменений, произошедших в общественной и культурной сферах жизни населения Западной Европы, возникли различные структуры семьи, а традиционная модель воспитания детей заменяется формами, присущими семьям нового типа, которые отличаются друг от друга структурами, верованиями, культурными нормами и личными привычками [22]. Принимая во внимание результаты исследований и их ограничения, описанные выше, а также открытые споры в рамках гражданского общества по поводу детей, растущих в смешанных семьях, важно подчеркнуть, что благополучие детей, прежде всего, зависит от ответственности родителей и чувства безопасности, включая социально-экономическую поддержку семей [11]. Психологическое и физическое здоровье детей не зависит от половой принадлежности или сексуальной ориентации их родителей.

Педиатров необходимо обучать принимать непосредственное участие в обеспечении и поддержке социального развития и благополучия детей, растущих в семьях с различными структурами. Они должны уметь находить подход к каждой семье и активно взаимодействовать с ней, предлагая поддержку, стабильность и безопасность; бороться с предрассудками и неравенством, возникшими в случае наличия неравенства в браке и наличия или отсутствия юридического признания младенцев, детей и подростков родителями. В частности, педиатры должны помогать родителям отвечать на вопросы детей, связанные с сексуальным воспитанием и репродукцией. Семьи должны обращаться за помощью к другим специалистам в случае возникновения противоречий между семьей и педиатром, который не готов принять новый образ жизни по той или иной причине [8].

Европейская педиатрическая ассоциация / Союз национальных европейских педиатрических обществ и ассоциаций (EPA-UNEPSA) придерживается принципов защиты младенцев, детей и подростков независимо от структуры их семьи и выступает против любой дискриминации семей по признаку сексуальной ориентации, а также сотрудничает с политиками и законодателями с целью искоренить любые формы внутрисемейного неравенства.



Уважаемые читатели!

Педиатры Национального научно-практического центра здоровья детей и Союз педиатров России подготовили для вас книгу полезных советов на каждый день о детях в возрасте от 0 до 18 лет.

В первой части вас ждут ответы на вопросы:

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

Вторая часть издания посвящена проблемам здоровья.

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

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

Книгу можно приобрести на сайте:

<http://www.spr-journal.ru/sc5/shop/entsiklopediya-dlya-roditeley/>

Звоните по тел.: +7 (499) 132-72-04

По Москве возможна доставка курьером.

