

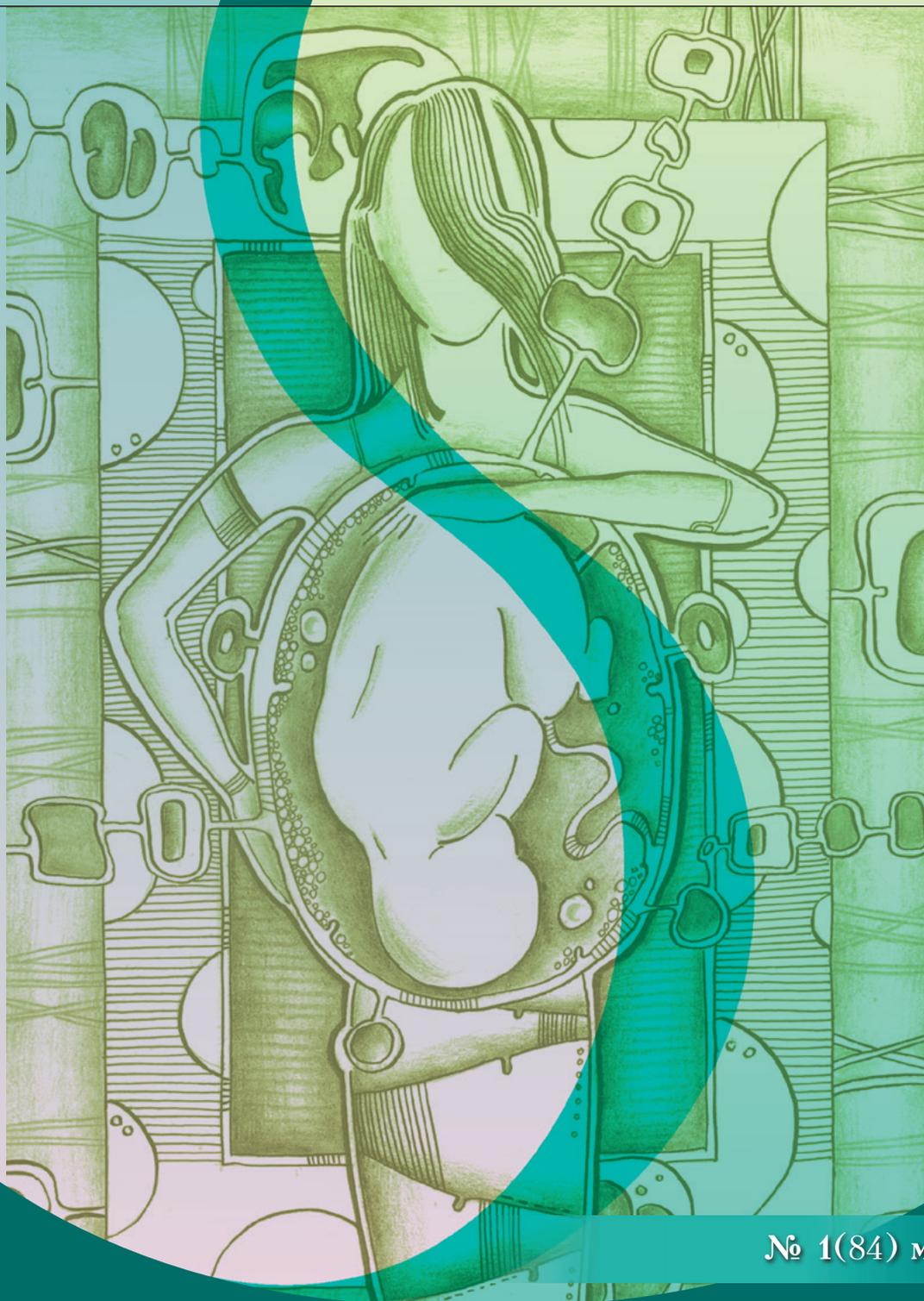
Рецензируемый научно-практический медицинский журнал



Мать и Дитя

в Кузбассе

Mother and Baby in Kuzbass



16+

№ 1(84) март 2021



Мать и Дитя

в Кузбассе

Рецензируемый научно-практический медицинский журнал
Основан в 2000 году

Учредитель и издатель:

Некоммерческое партнерство
«Издательский Дом «Медицина
и просвещение»

**Адрес учредителя, издателя
и редакции:**

650066, Россия,
Кемеровская область,
г. Кемерово, пр. Октябрьский, 22
Тел: 8-905-969-68-63
E-mail: m-i-d@mail.ru
www.mednauki.ru

Директор:

А.А. Коваленко

Научный редактор:

Н.С. Черных

Макетирование:

И.А. Коваленко

Издание зарегистрировано
Федеральной службой по надзору
в сфере связи, информационных
технологий и массовых
коммуникаций (Роскомнадзор).

Регистрационный номер:

серия Эл № ФС77-73145
от 22 июня 2018 г.

Подписано в печать: 20.03.2021 г.

Дата выхода в свет: 23.03.2021 г.

Тираж: 50 экз.

Решением ВАК Министерства
образования и науки РФ журнал
«Мать и Дитя в Кузбассе» включен
в «Перечень рецензируемых
научных изданий, в которых
должны быть опубликованы
основные научные результаты
диссертаций на соискание ученой
степени кандидата наук,
на соискание ученой степени
доктора наук».

Главный редактор: Ю.И. РОВДА

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Артымук Н.В., д.м.н., проф. (Кемерово) – зам. главного редактора, Котович М.М., д.м.н., проф. (Новокузнецк), Лобанов Ю.Ф., д.м.н., проф. (Барнаул), Манеров Ф.К., д.м.н., проф. (Новокузнецк), Перевозицкова Н.К., д.м.н., проф. (Кемерово), Соболева М.К., д.м.н., проф. (Новосибирск), Черных Н.С., к.м.н., доц. (Кемерово) – ответственный секретарь, Щербак В.А., д.м.н., доцент (Чита), Яковлева Л.В., д.м.н., проф. (Уфа).

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Баринов С.В., д.м.н., проф. (Омск), Белокриницкая Т.Е., д.м.н., проф. (Чита), Белоусова Т.В., д.м.н., проф. (Новосибирск), Блохин Б.М., д.м.н., проф. (Москва), Вавилова В.П., д.м.н., проф. (Кемерово), Галактионова М.Ю., д.м.н., доц. (Красноярск), Дубровина С.О., д.м.н., проф. (Ростов-на-Дону), Желев В.А., д.м.н., проф. (Томск), Занько С.Н., д.м.н., проф. (Витебск, Респ. Беларусь), Захарова И.Н., д.м.н., проф. (Москва), Игишева Л.Н., д.м.н., проф. (Кемерово), Казначеева Л.Ф., д.м.н., проф. (Новосибирск), Кравченко Е.Н., д.м.н., профессор (Омск), Кривцова Л.А., д.м.н., проф. (Омск), Леонтьева И.В., д.м.н., проф. (Москва), Ремнева О.В., д.м.н., проф. (Барнаул), Рычкова Л.В., д.м.н. (Иркутск), Санникова Н.Е., д.м.н., проф. (Екатеринбург), Скударнов Е.В., д.м.н., проф. (Барнаул), Сутурина Л.В., д.м.н., проф. (Иркутск), Филиппов Г.П., д.м.н., проф. (Томск), Цхай В.Б., д.м.н., проф. (Красноярск), Черная Н.Л., д.м.н., проф. (Ярославль), Шабалдин А.В., д.м.н. (Кемерово), Al-Jefout M., MD, PhD (Karak, Jordan), Lech M.M., MD, PhD (Warsaw, Poland).

Обязательные экземпляры журнала направляются
в ФГУП НТЦ «Информрегистр»
и в Президентскую библиотеку имени Б. Н. Ельцина

Публикуемые в журнале материалы входят в Российский Индекс научного цитирования РИНЦ, индексируются Реферативным журналом ВИНТИ РАН, а также международными библиографическими базами данных DOAJ, Ulrich's International Periodicals Directory, OCLC WorldCat, BASE, OpenAIRE, ResearchBib, Google Scholar, OpenArchives.

Полнотекстовые версии журнала размещены в электронных базах данных научной электронной библиотеки eLIBRARY.ru и научной электронной библиотеки «КиберЛенинка».

ОГЛАВЛЕНИЕ:

ОБЗОРЫ НАУЧНОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

Ровда Ю.И., Миняйлова Н.Н., Ведерникова А.В., Шмулевич С.А., Шабалдин А.В., Зинчук С.Ф., Селиверстов И.А. АСПЕКТЫ ВИЛОЧКОВОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ТИМУСА) ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА (ЧАСТЬ II)	4
Мищенко О.И., Рудаева Е.В., Мозес В.Г., Мозес К.Б., Елгина С.И., Рыбников С.В., Рудаева Е.Г., Помыткина Т.Е. НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ЛЕЧЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА I ТИПА ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ	24
Артымук Н.В., Марочко К.В., Марочко Т.Ю., Тачкова О.А. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПРЕДМЕННОСТРАУЛЬНОМ СИНДРОМЕ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	32
Фролова Ю.С., Елгина С.И., Золоторевская О.С. ДИАГНОСТИКА ПАТОЛОГИИ ЭНДОМЕТРИИ И ПОЛОСТИ МАТКИ: ИСТОРИЯ И РЕАЛЬНАЯ ПРАКТИКА	39

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Баринов С.В., Тирская Ю.И., Кадцына Т.В., Лазарева О.В., Медяникова И.В., Атаманенко О.Ю. ПРЕДЛОЖЕНИЕ ПЛАЦЕНТЫ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН: ОПЫТ КОРРЕКЦИИ ШЕЙКИ МАТКИ КУПОЛООБРАЗНЫМ ПЕССАРИЕМ ARABIN, ПРОГНОЗИРОВАНИЕ PLACENTAE ACCRETO	46
Скударнов Е.В., Лобанов Ю.Ф., Колесникова О.И., Григорьевская О.А., Строзенко Л.А., Скударнова А.П., Журавлева Н.А., Болденкова И.Ю. КАРДИОМИОПАТИИ У ДЕТЕЙ У ДЕТЕЙ АЛТАЙСКОГО КРАЯ	55
Матвеев И.М., Троханова О.В., Щелькалина С.П., Романова В.С. СОСТАВ ТЕЛА ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ ПРОТЕКАЮЩЕЙ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН БЕЗ ОЖИРЕНИЯ ЯРОСЛАВСКОЙ ОБЛАСТИ	61
Первошикова Н.К., Дракин Р.Р., Дракина С.А. ОЗДОРОВЛЕНИЕ ОРГАНИЗОВАННЫХ ДЕТЕЙ ЯСЕЛЬНОЙ ГРУППЫ ДОШКОЛЬНОГО ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ – ПРОБЛЕМА МЕЖДИСЦИПЛИНАРНАЯ	70
Артымук Н.В., Марочко Т.Ю., Артымук Д.А. ЭФФЕКТИВНОСТЬ УПРАВЛЯЕМОЙ БАЛЛОННОЙ ТАМПОНАДЫ В ЛЕЧЕНИИ ПОСЛЕРОДОВЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ	77

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

Задворнов А.А., Черных А.А., Григорьев Е.В., Семенова М.Ф. ПРОТОЧНЫЙ ПЕРИТОНЕАЛЬНЫЙ ДИАЛИЗ У НЕДОНОШЕННОГО РЕБЕНКА (СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ)	82
Ромасюк К.В., Ромасюк А.В., Мищенко О.И., Мозес В.Г., Мозес К.Б., Елгина С.И., Рудаева Е.В. ОСЛОЖНЕННОЕ ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ У ПАЦИЕНТКИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА – КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ	87
Васютинская Ю.В., Рудаева Е.В., Павленко В.В., Зарубина О.Б., Подушко А.А., Вебер Д.В., Мозес В.Г., Елгина С.И., Рыбников С.В., Каткова М.А., Зимин И.А., Келлер А.В. ПОСТРОМБОФЛЕБИТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ В ПРАКТИКЕ АКУШЕРА (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)	91

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

Ликстанов М.И., Голомидов А.В., Кузьменко С.А., Мозес В.Г., Мозес К.Б. ОПЫТ ОРГАНИЗАЦИИ РАБОТЫ ПЕДИАТРИЧЕСКОГО СТАЦИОНАРА В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ	97
Викжанович С.Н., Синевич О.Ю., Четверикова Т.Ю. МЕДИКО-ПЕДАГОГИЧЕСКОЕ СОПРОВОЖДЕНИЕ ДИСТАНЦИОННЫХ УРОКОВ С ОБУЧАЮЩИМИСЯ, ИМЕЮЩИМИ ОГРАНИЧЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЗДОРОВЬЯ	102

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Первошикова Н.К., Гладков С.Ф., Пичугина Ю.С., Суркова М.А., Черных Н.С. РАННЯЯ ПОСТНАТАЛЬНАЯ КОРРЕКЦИЯ МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА, КАК ГЛАВНЫЙ ФАКТОР ПЕРВИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ АТОПИИ (МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ВРАЧЕЙ)	108
---	-----

Правила оформления научных статей, представляемых в журнал «Мать и Дитя в Кузбассе», размещены на сайте журнала по адресу <http://mednauki.ru/index.php/MD>

Интернет-адрес электронной версии журнала: <http://mednauki.ru/index.php/MD/issue/view/231>

CONTENTS:

REVIEWS OF SCIENTIFIC LITERATURE

Rovda Yu.I., Minyaylova N.N., Vedernikova A.V., Shmulevich S.A., Shabaldin A.V., Zinchuk S.F., Seliverstov I.A. THE THYMUS GLAND (THYMUS) ASPECTS IN CHILDREN (PART II)	4
Mishenko O.I., Rudaeva E.V., Mozes V.G., Mozes K.B., Elgina S.I., Rybnikov S.V., Rudaeva E.G, Pomytkina T.E. NEW TECHNOLOGIES FOR THE TREATMENT OF TYPE I DIABETES DURING PREGNANCY	24
Artymuk N.V., Marochko K.V., Marochko T.Yu., Tachkova O.A. MODERN IDEAS ABOUT PREMENSTRUAL SYNDROME. LITERATURE REVIEW	32
Frolova Yu.S., Elgina S.I., Zolotarevskaya O.S. DIAGNOSTICS OF THE PATHOLOGY OF THE ENDOMETRIUM AND UTERINE CAVITY: HISTORY AND REAL PRACTICE	39

ORIGINAL ARTICLES

Barinov S.V., Tirkaya Yu.I., Kadcyna T.V., Lazareva O.V., Medyannikova I.V., Atamanenko O.Yu. PLACENTA PREVIA IN PREGNANT WOMEN: EXPERIENCE OF CORRECTION OF THE CERVIX WITH THE DOMED ARABIN PESSARY, PLACENTAE ACCRETO PREDICTION	46
Skudarnov E.V., Lobanov Yu.F., Kolesnikova O.I., Grigorevskaya O.A., Strozenko L.A., Skudarnova A.P., Zhuravleva N.A., Boldenkova I.Yu. CARDIOMYOPATHIES IN CHILDREN OF THE ALTAI TERRITORY	55
Matveev I.M., Trohanova O.V., Shchelykalina S.P., Romanova V. S. BODY COMPOSITION IN PHYSIOLOGICALLY PROCESSING PREGNANCY IN WOMEN WITHOUT OBESITY OF THE YAROSLAV REGION	61
Perevoschikova N.K., Drakin R.R., Drakina S.A. IMPROVING THE HEALTH OF ORGANIZED CHILDREN OF THE NURSERY GROUP OF A PRESCHOOL EDUCATIONAL INSTITUTION IS AN INTERDISCIPLINARY PROBLEM	70
Artymuk N.V., Marochko T.Yu., Artymuk D.A. EFFECTIVENESS OF THE CONTROLLED BALLOON TAMPONADE IN THE MANAGEMENT OF THE POSTPARTUM HEMORRHAGE	77

CASE HISTORY

Zadvornov A.A., Chernyh A.A., Grigoriev E.V., Semenova M.F. CONTINUOUS FLOW PERITONEAL DIALYSIS IN A PREMATURE INFANT (A CASE REPORT)	82
Romasyuk K.V., Romasyuk A.V., Mishchenko O.I., Mozes V.G., Mozes K.B., Elgina S.I., Rudaeva E.V. POSTTHROMBOPHLEBITIC SYNDROME IN THE PRACTICE OF AN OBSTETRIC (CLINICAL CASE)	87
Vasyutinskaya Yu.V., Rudaeva E.V., Pavlenko V.V., Zarubina O.B., Podushko A.A., Weber D.V., Moses V.G., Elgina S.I., Rybnikov S.V., Katkova M.A., Zimin I.A., Keller A.V. CORTICO-BASAL DEGENERATION (CLINICAL CASE)	91

EXCHANGE OF EXPERIENCE

Likstanov M.I., Golomidov A.V., Kuzmenko S.A., Moses V.G., Moses K.B. WORK ORGANIZATION PEDIATRIC HOSPITAL IN CONDITIONS PANDEMICS OF NEW CORONAVIRUS INFECTION	97
Vikzhanovich S.N., Sinevich O.Yu., Chetverikova T.Yu. MEDICAL AND PEDAGOGICAL SUPPORT OF REMOTE LESSONS FOR STUDENTS WITH DISABILITIES	102

GUIDELINES

Gladkov S.F., Perevoschikova N.K., Chernykh N.S., Pichugina Yu.S., Surkova M.A. EARLY POSTNATAL CORRECTION OF THE INTESTINAL MICROBIOTA AS A MAIN FACTOR OF PRIMARY PREVENTION OF ATOPY (METHODOLOGICAL RECOMMENDATIONS FOR DOCTORS)	108
--	-----

Rules for the design of scientific articles submitted to the journal "Mother and Baby in Kuzbass",
posted on the journal website at <http://mednauki.ru/index.php/MD>

The electronic version of the journal is available at: <http://mednauki.ru/index.php/MD/issue/view/231>
Electronic versions of articles are also posted on the Scientific Electronic Library website www.e-library.ru
and CyberLeninka Library website www.cyberleninka.ru

Статья поступила в редакцию 12.02.2021 г.

Ровда Ю.И., Миняйлова Н.Н., Ведерникова А.В., Шмулевич С.А., Шабалдин А.В.,
Зинчук С.Ф., Селиверстов И.А.

Кемеровский государственный медицинский университет,
ФГБНУ НИИ Комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний,
г. Кемерово, Россия

АСПЕКТЫ ВИЛОЧКОВОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ТИМУСА) ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА (ЧАСТЬ II)

Огромной загадкой биологии, медицины (в первую очередь, иммунологии) и в частности педиатрии, является вилочковая железа (тимус). И это несмотря на то, что он обращал самое пристальное внимание исследователей на протяжении 4-х и более веков. Только в 20 веке определилось отношение ученых к органу как генератору и регулятору иммунных реакций, участнику производства многих популяций иммунокомпетентных клеток и прочее.

Тимус и в настоящее время рассматривается как производное иммунной системы и, в большей степени, как ее центральный орган. Инфекционные болезни, системные аутоиммунные заболевания, онкология, проблема тканевой несовместимости определяют продолжительность жизни человека и поэтому понятен научный интерес к теме изучения функций иммунной системы и ее центрального органа – вилочковой железы. Сложность изучения заключается в огромном количестве интегральных связей вилочковой железы с другими компонентами иммунной системы, нейроэндокринной, гемопозитической и соединительной тканью, органами (и клетками) обеспечивающими барьерную функцию и т.д. Вычленив из этого континуума функции, непосредственно касающиеся тимуса – это высокотехнологическая задача чрезвычайной сложности.

Интерес педиатров к этой области знаний связан с определенным пониманием онтогенеза человека от рождения до старости, где тимус осуществляет основную роль в антенатальном и раннем постнатальном периоде. Задача данного обзора, по возможности, вычленив и акцентировать внимание на некоторых, на наш взгляд, «белых пятнах» неоднозначной оценки функций, приписываемых вилочковой железе, ее структурам и клеточному пулу.

Ключевые слова: тимус; дети; инволюция вилочковой железы; морфология тимуса

Rovda Yu.I., Minyaylova N.N., Vedernikova A.V., Shmulevich S.A., Shabaldin A.V.,
Zinchuk S.F., Seliverstov I.A.

Kemerovo State Medical University,

Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

THE THYMUS GLAND (THYMUS) ASPECTS IN CHILDREN (PART II)

The thymus gland (thymus) is a huge mystery of biology, medicine (primarily immunology) and, in particular, pediatrics. Despite the fact that it has been calling attention of researchers for over 4 centuries. Only in the 20th century, the attitude of scientists to the organ as to a generator and regulator of immune reactions, a participant in the production and differentiation of many populations of immunocompetent cells, and so on, was determined.

The thymus is now regarded as a derivative of the immune system and, to a greater extent, as its central organ. Infectious diseases, systemic autoimmune diseases, oncology, the problem of tissue incompatibility determine the life expectancy of a person and therefore the scientific interest to the functions of the immune system and its central organ - the thymus gland is understandable. The key challenge of the study is in the huge number of integral connections of the thymus gland with other components of the immune system, microbiome, neuroendocrine, hematopoietic and connective tissues, organs (and cells) providing barrier function, etc. To isolate functions directly related to the thymus from this continuum is a high-tech task of extreme complexity.

The interest of pediatricians in this area of knowledge is associated with a certain understanding of human ontogenesis from birth to old age, where the thymus plays a major role in the antenatal and early postnatal periods. The purpose of this review, as far as possible, is to isolate and focus on some, in our opinion, «white spots» of an ambiguous assessment of morphological transformations and functions attributed to the thymus gland, its structures and cell pool.

Key words: thymus; children; thymic involution; thymic morphology

Способы оценки морфометрических параметров вилочковой железы

Увеличение вилочковой железы (ВЖ) у детей достаточно часто диагностировалось врачами по результатам проведения рентгенографии органов грудной клетки, а степень этого увеличения – с помощью вычисления кардиотимико-торакального индекса (КТТИ). КТТИ по методу J. Gewolb et

al. – это отношение ширины кардиотимической тени у места бифуркации трахеи к поперечному диаметру грудной клетки на уровне купола диафрагмы [1]. КТТИ, равный 0,23-0,26, соответствовал нормальным размерам ВЖ; 0,33-0,37 – тимомегалии (ТМ) I степени; 0,37-0,42 – тимомегалии II степени; КТТИ более 0,42 – тимомегалии III степени [2]. Но данный метод оценки морфометриче-

Информация для цитирования:

10.24411/2686-7338 -2021-10001

Ровда Ю.И., Миняйлова Н.Н., Ведерникова А.В., Шмулевич С.А., Шабалдин А.В., Зинчук С.Ф.,

Селиверстов И.А. Аспекты вилочковой железы (тимуса) детского возраста (часть II) //Мать и Дитя в Кузбассе. 2021. №1(84). С. 4-23.

ских параметров ВЖ не совсем устраивал врачей из-за лучевой нагрузки, отсутствия трехмерного измерения органа, отсутствия возможности мониторинга за динамикой длинника органа.

В литературе имеются сведения о выявлении гиперплазии (тимомегалии) вилочковой железы при проведении компьютерной томографии (КТ) средостения [3]. Недостатком КТ является наличие высокой лучевой нагрузки, что ограничивает применение его в педиатрической практике [3-5]. Ряд публикаций посвящен диагностике объемных образований ВЖ методом КТ: тимом [6-8], тимолипом [9, 10], кист ВЖ [5, 11], аберрантного тимуса [10, 12]. И этот метод, по мнению авторов, является ведущим в диагностике перечисленных вариантов патологии тимуса [13].

Имеются публикации и по использованию магнитно-резонансной томографии (МРТ). Данный метод не инвазивный, позволяет получать трехмерный характер изображения, не дает лучевой нагрузки, следовательно, может многократно использоваться при динамическом наблюдении. Визуализация при МРТ позволяет получать почти анатомическое изображение ВЖ, с хорошо дифференцируемой тканью ВЖ и окружающей клетчатки. Исследователи отмечают, что данные МРТ более достоверны, чем при КТ [14, 15]. Разработана подробная характеристика ВЖ по данным МРТ в норме и при различных патологических состояниях, в том числе и у детей [14-16]. Единственное ограничение широкого применения в детской практике — это необходимость применения наркоза для купирования двигательной активности ребенка в момент процедуры.

В литературе последних лет имеется достаточно много сообщений о применении УЗИ вилочковой железы в педиатрической практике, авторы которых, в качестве преимуществ данного метода, отмечают его высокую эффективность, безопасность для пациента, отсутствие противопоказаний для исследования, возможность динамического наблюдения за структурой и размерами тимуса, в т.ч. у новорожденных [17, 18]. Эхографическими критериями оценки вилочковой железы являются линейные параметры (длина, ширина, переднезадний размер), на основании которых возможно вычислять массу, объем органа, а после рождения и тимический индекс [19]. Большим преимуществом сонографии над рентгенографией является возможность определения у пациента «уменьшения» размеров тимуса, что может соответствовать гипоплазии и атрофическим изменениям органа в IV-V стадиях так называемой акцидентальной инволюции [20, 21].

В национальном руководстве по лучевой диагностике органов грудной клетки (в т.ч. вилочковой железы) определены показания к ультразвуковому исследованию: неясные аллергические проявления; подготовка к проведению операций или прививок; атипично большой вес ребенка; перенесенные тяжелые заболевания и/или их атипичное течение; рентгенологически выявленное расширение тени

средостения; случаи синдрома внезапной смерти в детском возрасте среди родственников ребенка [22].

В отечественной и зарубежной литературе имеются немногочисленные публикации, посвященные проблеме нормативных параметров ультразвуковой оценки состояния тимуса у детей [9, 13, 21, 23, 24]. Существующая разница сонометрических параметров тимуса в разных регионах, но одинаковых по возрасту группам, вероятно всего, возникает вследствие территориальных, этнических, и экологических особенностей, вариабельности бактериальной и вирусной флоры, условий проживания и других факторов, воздействующих на организм ребенка. Тем не менее, в настоящее время отдельные работы дают представление о региональных нормативных размерах ВЖ с учетом возраста [21, 25, 26]. Однако, общепринятые референсные популяционные значения для вышеуказанных параметров тимуса (масса, объем) у детей не установлены, что значительно усложняет процесс обозначения ТМ, гипоплазии, атрофии как феноменов, выходящих за рамки нормы. Вероятно, по этой причине на данный момент ультразвуковое исследование ВЖ не входит в стандарт обследования здоровых детей [27].

Неоднозначными являются сведения и об экзогенности и структуре ВЖ [23]. Большинство авторов оценивают ее как гомогенное образование, имеющее среднюю или сниженную экзогенность [28-31], с небольшим количеством точечных и линейных включений [26, 29-32]. Исследователи отмечают, что знание нормальной эхоструктуры ВЖ необходимо и для диагностики ее эктопированных долек [31, 33-36]. Другие авторы считают, что экзогенность ВЖ более схожа с таковой печени, сердца, чем с селезенкой и щитовидной железой [13, 37]. Описано повышение экзогенности ВЖ в зависимости от возраста, что связано с эволюционными необратимыми изменениями тимуса (Тм), фиброзом в том числе [19, 28, 38].

Оценку массы и объема тимуса, имеющего многодолевое строение, ряд авторов предлагает проводить по размерам большей доли [17, 19, 28, 39-41]. При этом одни указывают на преобладание размеров левой доли [14], другие — правой доли [19]. Кулагина Н.Н. считает, что более правильно производить расчет объема и массы тимуса суммарно по обеим долям [13].

Железа, при ультразвуковом исследовании, измеряется в трех направлениях (толщина — Т, ширина — Ш и длина — Д). Ориентирами в оценке объема и массы ВЖ у детей первых 2-х лет жизни может служить формула и таблица перцентильных значений ультразвукового сканирования, предложенные Кузьменко Л.Г. и соавт. [25]. Согласно этим данным, массу тимуса (М) определяют по формуле: $M = 0,7 \times Д \times Ш \times Т$; объем (V) по формуле: $V = 0,5 \times Д \times Ш \times Т$. В таблице перцентильного распределения величины, располагающейся в пределах «коридора» 25-75 перцентилей, рассчитывались авторами как референтные; величины

между 25-10-м и 75-90-м перцентилями принимались за I степень гипоплазии тимуса (ГПТ) и тимомегалии (ТМ) соответственно; между 10-5-м и 90-95-м — за II степень ГПТ и ТМ соответственно, а величины ниже 5-го и выше 95-го перцентилей — за III степень указанных отклонений [42].

Нам представляется более удобным использовать термины «гиперплазия ВЖ» и «субатрофия» и «атрофия» ВЖ», если за этими определениями понимать увеличение и уменьшение «клеточности» паренхимы органа. Обоснование этому авторами будет представлено в отдельной главе, посвященной терминологии биполярных трансформаций ВЖ.

Исследование функций ВЖ

Огромным достижением иммунологии была разработка и создание номенклатуры **кластеров дифференцировки** (англ. *cluster of differentiation, cluster designation*; сокращённо *CD*), которая была предложена на 1-й Международной конференции по антигенам дифференцировки лейкоцитов человека (Париж, 1982). Система кластеров дифференцировки применяется в иммунофенотипировании для отнесения клеток к тому или иному типу по представленным на клеточных мембранах молекулам-маркерам. Определение молекул (методом проточной цитометрии), например, на лимфоцитах одной популяции может быть ассоциировано с соответствующими их иммунными функциями. Хотя наличие одного типа CD обычно не позволяет точно определить популяцию клетки (за исключением нескольких примеров), сочетания маркеров позволяют определить её достаточно чётко. По специфике и характеру появления этих маркеров на Т-лимфоцитах можно оценивать функцию ВЖ в процессах их отбраковки, дифференцировки и созревания.

Функцию тимуса количественно сейчас возможно оценивать способом проведения полимеразной цепной реакции (ПЦР) путем измерения нереплицирующегося круга ДНК, сигнального круга вырезания TCR (sjTREC) в наивных Т-клетках. Более высокое число TREC связано с лучшей функцией тимуса и разнообразием репертуара популяции Т-клеток памяти. А поскольку оценку субпопуляции Т-лимфоцитов в периферической крови можно проводить на проточном цитофлуориметре, то выход из тимуса наивных Т-лимфоцитов с CD45RA, CD31 и CD62-лиганд-положительные (так называемых недавних эмигрантов из тимуса — RTE (от recent thymic emigrants)) также можно контролировать этим методом [43].

Трансформации вилочковой железы (синдром увеличенной/уменьшенной ВЖ: обозначения, классификация, распространенность, причины, сопряженность с другими клинико-лабораторными феноменами)

1. Синдром увеличенной вилочковой железы у детей (СУВЖ) и тимомегалия (ТМ)

Когда вопрос касается размеров вилочковой железы (ВЖ), дать утвердительный ответ о прямой обусловленности их возрастом ребенка не всегда представляется возможным. И сегодня эта проблема также остается актуальной, поскольку морфометрические параметры органа (масса, объем) отличаются непостоянством, могут претерпевать достаточно существенные изменения, варьируя в пределах одной возрастной группы [27, 44, 45]. Кузьменко Л.Г. и соавт. [27] утверждают, что тимус (Тм) изменяет свою величину постоянно, но при этом в большинстве случаев он не выходит за определенные рамки своих размеров, оставаясь в пределах «размаха», либо референтных значений...

Интерес исследователей и практикующих врачей (педиатров, эндокринологов, иммунологов, пульмонологов) обусловлен, прежде всего, значительной распространённостью синдрома тимомегалии (ТМ) в детской популяции и его связью с избыточной респираторной заболеваемостью.

Преимущественно за счет высокой вариабельности размеров ВЖ, в работах отечественных и зарубежных исследователей нет однозначной оценки ее биполярных трансформаций. Существует определённая проблема и в терминологии. Для обозначения увеличения ВЖ у детей в медицинской литературе используются следующие определения: тимомегалия (ТМ), гиперплазия тимуса, истинная гиперплазия тимуса, рикошетная гиперплазия тимуса, гипертрофия тимуса, персистирующая тимомегалия, акцидентальная инволюция (АИ), синдром увеличения вилочковой железы (СУВЖ), лимфатико-гипопластическая аномалия конституции (лимфатизм). В некоторых источниках встречается использование таких определений, как: «большой тимус», «маленький тимус» и «тимус средней величины», наряду с понятиями «тимомегалия» и «гипоплазия тимуса» [13, 27]. В отечественной литературе последних лет чаще используется термин «тимомегалия», «акцидентальная инволюция», в англоязычной — более распространено понятие «гиперплазия тимуса», «острая инволюция тимуса», «атрофия тимуса» [26, 44, 47-50].

Термин «тимомегалия», под которым морфологи понимают увеличение объёма и массы тимуса выше предельных возрастных значений с сохранением нормальной гистоархитектоники органа, был предложен в 1970 г. проф. Т.Е. Ивановской [51, 52]. Начиная с 1970 г., этот термин стал широко использоваться как морфологами, так и клиницистами. Зачастую авторы указывают на то, что ТМ сопровождается снижением функции ВЖ, которое определяет неблагоприятное качество жизни этих детей [1, 27, 44, 53-55].

Тимомегалия подразделялась на врождённую (первичную) и приобретённую (вторичную) [52].

Обнаружение ТМ у мертворожденных и у детей первых месяцев жизни позволило предположить существующий врождённый характер процесса [27, 52, 56, 57]. В качестве этиологических факторов, влияющих на подобную трансформацию Тм, отме-

чены различные неблагоприятные внутриутробные воздействия, как в первом триместре беременности, так и в период фетогенеза [13, 52, 58-63]. Большое значение отводилось фактору внутриутробного инфицирования [20, 24, 30, 52, 58-60, 63]. Замечено, что предполагаемая врожденная ТМ сопровождается снижением секреции гормонов на фоне дисфункции нейро-эндокринной системы, гиперплазии лимфоидной ткани, нарушения обменных процессов в сочетании с врожденными аномалиями развития различных органов и систем [20, 52, 64]. Кузьменко Л.Г. рассматривает врожденную ТМ как вариант фетодисплазии, порока развития [20]. Логинова Н.П. так же описывает тесную связь врожденных пороков сердца с морфологическими изменениями тимуса и его сниженной активностью в отношении продукции тимулина и Т-лимфоцитов с кластерами дифференциации CD3+. Так же автор отмечает прямую корреляционную связь между сложностью порока, уровнем тимопоэза и инкрецией тимулина, которые существенно ниже, чем у здоровых детей [65].

В ряде опубликованных работ предполагается наследственный характер тимомегалии [52, 63].

Имеются аналитические данные [50, 55, 66-68] из амбулаторных карт, историй болезни, которые описывают некоторые особенности анамнеза и конституции детей с врожденной СУВЖ и ТМ, а также факторы и маркеры риска их внутриутробного формирования, например такие, как: отягощенный семейный анамнез по аутоиммунным и онкологическим заболеваниям, наличие хронической патологии носоглотки у кровных родственников [50, 69]; рождение путем кесарева сечения [50, 69]; высокий уровень заболеваний у матерей, таких как анемия (62,4 %), пиелонефрит (28,2 %), ожирение (34 %), йододефицитные состояния (37 %), TORCH-синдром (46 %) [68, 70]; наличие хронической гипоксии у плода в антенатальном периоде, родовой травмы [50, 60, 69];

По данным Матковской Т.В., имеется прямая зависимость между возрастом родителей и развитием ТМ у их детей [44, 71].

Есть мнение, что в основе приобретенной ТМ лежит первичный или вторичный гипокортицизм, который развивается под влиянием различных патологических состояний и заболеваний (адрисонно-болезнь, травмы, воспалительные поражения коры надпочечников или ее разрушение при массивных кровоизлияниях и опухолевом процессе, гипоталамические синдромы при васкулитах, прогрессирующая, нередко окклюзионная гидроцефалия, опухоли головного мозга и др.). При этом отмечается синдром иммунодефицита, сходный с таковым при врожденной ТМ [52].

До сих пор дискутируется вопрос о том, является ли увеличение ВЖ вариантом нормы для детей раннего возраста, или это патология [27, 52, 72].

Красноперова К.Е. [73] рассматривала увеличение Тм у детей раннего возраста при различных неинфекционных воздействиях как проявление

адаптационного синдрома с изменениями обменных процессов и дисфункцией системы иммуногенеза. Другие авторы также считали увеличение ВЖ физиологическим, в процессе той же активной адаптации детского организма, но теперь уже к нестерильным условиям внешнего мира [52, 74, 75]. Брюм Э.Б. рассматривает рентгенологически выявляемое увеличение Тм у детей раннего возраста также как нормальное физиологическое состояние, обусловленное особенностями строения ВЖ [76].

Существует и прямо противоположное мнение, согласно которому ТМ является патологическим состоянием, сопровождающимся иммунодефицитом и нарушением функции нейро-эндокринной системы [44, 77-82]. При этом ТМ относили к числу гетерогенных состояний, при которых увеличение ВЖ могло быть как результатом акцидентальной инволюции (непосредственного нарушения функции Тм), так и результатом вторичных изменений в этом органе, связанных с другими заболеваниями (например, киста тимуса) [83].

В отдельных источниках обсуждались причины увеличения ВЖ и ее стадии (например, I-III) в рамках акцидентальной инволюции, которую рассматривали с позиции теории Г. Селье. [58, 86, 87].

Ерофеева Л.М. полагает, что увеличение ВЖ имеет место в тех случаях, когда масса органа превышает возрастную норму: при отсутствии вирусно-бактериальной инфекции — на 50 % и более; в первые сутки вирусных и бактериальных заболеваний — на 100 % и более; при инфекционно-воспалительных заболеваниях с затяжным течением, после проведения реанимационных мероприятий или лечения стероидами — на 5 % и более [83].

Следует отметить, что сведения о распространенности тимомегалии в детском возрасте достаточно разноречивы. На рентгенограммах органов грудной клетки детей тимомегалию выявляли с частотой от 8,1 % [3] до 80-85 % [88, 89]. По секционным данным, частота увеличенной ВЖ регистрировалась среди мертворожденных плодов 28-42 недель в 36 % случаев, и в 16 % — среди детей, умерших на первом году жизни; у умерших в возрасте от 1 до 5 лет этот процент значительно снижается до 0,2 % [52, 57, 90]. По данным А.В. Тяжкой, ТМ встречается у 12,8 % детей раннего возраста [82]; данным Ю.П. Ткаченко — у 29,9 %; Ш.Г. Гусейнова — у 37,1 % [91]. В работе З.И. Эсмурзевой и соавт. показано, что по результатам УЗИ тимуса частота встречаемости тимомегалии разной степени выраженности у доношенных новорожденных достигает 21,5 %. Частота встречаемости тимомегалии III степени в популяции, по данным автора, не превышает 4 %, а гипоплазии ВЖ III степени — не более 2 % [58].

У мальчиков тимомегалия встречается в 2-2,5 раза чаще, чем у девочек [51, 73, 80]. Имеются данные о самопроизвольной регрессии размеров ВЖ к 3-5 летнему возрасту у 98 % детей [73].

Приводятся доказательства влияния на трансформацию тимуса неблагоприятных факторов окру-

жающей среды и характера вскармливания ребёнка [92-94].

Многие авторы отмечают, что для детей с ТМ характерны определенные конституциональные особенности: нежная бледная кожа, пастозность, обильный рост волос на голове, хорошее развитие подкожно-жирового слоя, слабое развитие мускулатуры, снижение тургора тканей, увеличение поперечных размеров тела, уплощение лицевого черепа и переносицы, укорочение шеи и грудной клетки, удлинение голеней, предплечий и стоп [30, 71, 95, 96]. По данным Л.Г. Кузьменко и соавт., признаки различной степени дизэмбриогенеза отмечаются у 90 % детей с тимомегалией [45, 80]. Другие авторы отмечают у этих детей более высокие показатели роста и массы тела [45, 72, 82, 97], наличие микроаномалий и пороков развития с частотой встречаемости от 23,1 % до 80,9 % [82, 98]. Среди стигм наиболее часто отмечают диастаз прямых мышц живота, готическое небо, дисплазию тазобедренных суставов, пупочную и пахово-мошоночную грыжи [98], среди пороков развития – врожденные пороки сердца и магистральных сосудов [80, 97, 99, 100], пороки развития эндокринной системы, множественные нехромосомные аномалии, биохимические дефекты [77, 80, 101, 102].

У детей с ТМ могут развиваться симптомы сдавления органов средостения в виде сухого кашля, шумного дыхания, набухания шейных вен [44]; гиперплазия лимфоидного аппарата [44, 77, 98, 103], увеличение числа лейкоцитов и лимфоцитов в периферической крови [71, 103, 104, 105], нарушение функции надпочечников и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы [3, 44, 77, 78, 80, 82, 106].

В отечественной литературе есть работы, авторы которых статистически значимо чаще выявляют признаки вторичной надпочечниковой недостаточности со снижением уровня АКТГ, 11-ОКС и кортизола у детей с ТМ [44, 98, 106, 107]. Имеются сведения о наличии у подобной категории детей более частых случаев гипоплазии и атрофии коры надпочечников [44, 77], признаков гиподисфункции щитовидной [44, 77, 81, 107, 108] и половых желез [44, 109]. Представлены работы с регистрацией снижения уровня тимических гормонов в сыворотке крови детей с ТМ и нарушением функции эндокринных органов [44, 54, 80, 97, 110-112]. Все вышеуказанные факты не исключали развития в той или иной степени синдрома полигландулярной недостаточности у детей с подобной трансформацией ВЖ [77, 80, 107, 113].

В обозреваемой литературе уделяется внимание особенностям нервно-психического развития детей с ТМ, для которых характерны малоподвижность, замедленные реакции, высокие сухожильные рефлексы, быстрая утомляемость, снижение процессов внутреннего торможения [80, 118, 133, 137, 138]. Так, например, в работе Л.Г. Кузьменко с соавт. [138], при изучении особенностей нервно-психической сферы у детей раннего возраста с тимомегали-

ей ($n = 90$), было установлено, что среди них преобладают шизоиды (51 %) и гипервозбудимые (33 %). Удельный вес гипертимиков составляет 10 %, а здоровых детей – 6 %.

В отечественной педиатрической литературе доминирует точка зрения о том, что ТМ – это иммунодефицитный синдром с преимущественным нарушением Т-клеточного звена [27, 44, 52, 77, 82, 104, 114-117], при котором отмечается снижение уровня функциональной активности Т-лимфоцитов, низкий уровень тимической сывороточной активности и функциональной активности В-клеточного звена иммунной системы [28, 54, 56, 80, 96, 104, 112, 115]. Несмотря на высокое или нормальное содержание В-лимфоцитов, в сыворотке крови при ТМ отмечено снижение количества иммуноглобулинов классов G и A [44, 71, 72, 73, 77, 80, 118]. Уровень иммуноглобулинов класса M может быть как повышенным [119], так и нормальным [118]. Отмечено повышение поглотительной способности нейтрофилов и макрофагов со снижением их переваривающей способности [77, 80].

Замечено, что у детей раннего возраста с тимомегалией статистически значимо снижены все показатели Т-клеточного иммунитета: содержание Т-клеток (CD3+), Т-хелперов (CD4+ Т-клеток), цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8+ Т-клеток), регуляторных Т-клеток (CD4+CD25hi), а также активированных Т-лимфоцитов (CD4+CD25lo и CD3+HLA-DR+). Усиление выраженности этих изменений наблюдалось по мере прогрессирования степени тимомегалии, а Т-лимфопения сопряжена с ослаблением эмиграции Т-клеток из тимуса в периферический отдел иммунной системы. Подобные изменения, по мнению авторов, вызывают функциональный дефицит Т-клеточного звена иммунной системы и могут способствовать проявлению её несостоятельности, особенно в условиях повышенной нагрузки патогенами [120].

Донецкова А.Д. и соавт. [121] трактовали выявленное снижение содержания ТРЭК при тимомегалии у детей как свидетельство ослабления Т-лимфопоэтической функции тимуса. Подобное ослабление эмиграции Т-лимфоцитов вследствие нарушения тимопоэза приводило к компенсаторному усилению гомеостатической пролиферации, которая, в свою очередь, искажала структуру популяции периферических Т-лимфоцитов, что могло привести к развитию аутоиммунных заболеваний в отдаленные сроки. В преклонном возрасте способность ткани тимуса генерировать новые наивные Т-клетки и бороться с новыми угрозами практически отсутствует, что делает человека открытым для инфекционных заболеваний, а вакцинацию – менее эффективной [122, 123].

2. Тимомегалия и часто и/или длительно болеющий ребенок. Лимфатический диатез

Проблема часто болеющего ребенка и реактивности его иммунной системы требует определенной акцентуации. Эта проблема далеко не однозначна,

в её основе чаще лежат социально-экономические, экологические, биологические и др. факторы. Традиционно в Российской Федерации повышенную респираторную заболеваемость связывают с относительно недостаточной иммунной защищенностью ребенка в определенном возрастном периоде (от 1 мес. до 5 лет). Это в большей степени касается организованного детства, где проблема заключается в избыточной инфицированности.

Тем не менее, педиатры выделяют достаточно типичную группу часто болеющих детей, где дети редко бывают здоровыми. У них высокая восприимчивость к переохлаждению, часты ассоциации вирусной инфекции; респираторные заболевания протекают более длительно, а иногда с высоким токсикозом. ОРВИ, бронхиты, отиты, фарингиты, ларинготрахеиты, аденоидиты, синуситы и т.д., в основном **вирусного происхождения** [73, 80, 82, 119], но в ряде случаев осложняются бактериальной инфекцией. Процесс из носоглотки нередко распространяется на среднее ухо, пазухи, бронхи, легочную ткань [2, 71]. Интеркуррентные инфекции редко, но чаще чем в популяции, имеют склонность к генерализованному, молниеносному или рецидивирующему течению с длительным субфебрилитетом [4, 124]. Обследования на респираторный аллергоз и первичные иммунодефицитные заболевания (на доступном уровне) в большей части с отрицательным результатом. Достаточно часто в отечественной и зарубежной литературе встречаются источники, прямым образом указывающие на связь подобной высокой респираторной заболеваемости с синдромом увеличенной вилочковой железы и ТМ. Особенно это касается литературных данных последней трети XX века и начала XXI века [1, 13, 24, 27, 55, 59, 67, 69, 82, 111, 125-132].

У большинства авторов, занимающихся проблемой увеличенной ВЖ, данные относительно связи тимомегалии и заболеваемости схожи: «дети с тимомегалией имеют более высокий инфекционный индекс по сравнению с детьми того же возраста из популяции» [55, 82, 133]. Ластовка И.Н. [130] выявляет более длительную госпитализацию при ОРВИ, более длительный катаральный период, более выраженный интоксикационный синдром, более частое сопровождение ОРВИ синдромом бронхообструкции и бактериальных осложнений, выраженность которых нарастает ($p < 0,04-0,01$) по мере увеличения степени тимомегалии. В этой же работе автор связывает частоту встречаемости молниеносных форм менингококковой инфекции со степенью увеличения тимуса: при I ст. – 14,8 % от общего числа, при II и III ст. – 85,2 %, соответственно.

По данным Якубовой З.Х. и соавт. [55], Тюрина Н.А. [112], Пушко И.А. и соавт. [54], низкая и очень низкая резистентность к бронхолегочной патологии (5-7 и более случаев в год) регистрировались у 45 % детей с тимомегалией, в сравнении с популяцией того же возраста (1-3 года), где этот

показатель был 9 %. Chkhartishvili E [134] связывает наличие тимомегалии с рецидивирующими эпизодами различных состояний, таких как сыпь, дерматит, инфекции верхних и нижних дыхательных путей, синусит, хронический кашель, гипертрофия аденоидов и миндалин.

Кузьменко Л.Г. и соавт. [111] устанавливают связь высокой респираторной заболеваемости с тимомегалией, низким уровнем лимфоцитов с фенотипом CD3, CD4, CD8. Лукашевич М.Г. и Суразаковой Т.Н. также отмечена высокая частота заболеваемости у детей с увеличением ВЖ. Помимо избыточного уровня респираторной заболеваемости, высокой частоты бактериальных осложнений, ряд авторов отмечают более высокий уровень смертности у данной когорты детей [14, 30, 44]. Так, по данным Ивановской Т.Е. [52], у 37,5 % детей (от общего числа детей с ТМ, поступивших в реанимационное отделение в тяжелом состоянии с различными нозологиями), наступил летальный исход вследствие полиорганной недостаточности. По мнению автора, у детей с увеличением ВЖ II-III ст. (по результатам КТГИ) имеется склонность к обструктивному и судорожному синдромам. В рамках этой темы, Сорокман Т.В. и соавт. [128], анализируя данные о связи размеров тимуса и респираторной заболеваемости, представляют следующую статистику: чаще тимомегалия встречается при обструктивных вариантах поражения респираторного тракта, а именно: при стенозирующем ларинготрахеите и обструктивном бронхите увеличение ВЖ до III ст. встречалось у 75 % и 76,5 % детей соответственно, и у 23,5 % – до I ст. Иная тенденция отмечалась при необструктивных вариантах поражения бронхов: тимус был увеличен до I ст. у 62,5 %, до III ст. – у 37,5 % больных [128].

Пневмонии у пациентов с тимомегалией характеризуются более затяжным и тяжелым течением; это чаще осложненные формы с проявлениями дыхательной недостаточности II-III степени, нейротоксикоза и отека легкого [71, 82, 95, 107]. Дети с тяжелым течением инфекции, вызванной респираторно-синцитиальным вирусом, имели значительно более низкий TREC [135]. Kellogg C. и Equils O. [136] предполагают, что измерение функции тимуса с помощью количественного определения TREC может помочь в оценке риска развития у пациента коморбидных состояний, тяжелого течения COVID-19 и других оппортунистических инфекций, а также может предсказать реакцию пациента на вакцинацию.

В литературе также широко дискутируется проблема проведения профилактических прививок детям с ТМ [13, 87, 97, 139-142]. Арязмова В.В. [46] отмечает, что у 55,7 % детей со стойкой гиперплазией были зарегистрированы патологические реакции на вакцинацию (местные у 16,3 %, общие средней и легкой тяжести – у 39,4 %); 59,2 % детей не вырабатывали защитного титра антител к дифтерийному и 53,2 % – к коклюшному компонентам вакцин, включенных в Национальный календарь

профилактических прививок. В работе Кузьменко Л.Г. и Киселевой Н.М. [140] показано, что процесс вакцинации у детей с тимомегалией индуцирует ответ ВЖ (способом оценки в сыворотке крови тимических наивных лимфоцитов — ранних эмигрантов из тимуса, содержащих Т-рецепторные экспозиционные кольца — ТREC) на грани запредельного, что может привести к «срыву» ее компенсаторных возможностей.

В целом, I диспансерная группа здоровья выявлялась в 3,5 раза реже у детей с тимомегалией, в сравнении с детьми того же возраста из популяции, по результатам исследования Вычугжаниной Е.Ю. [66].

Сопряженность выше обозначенных синдромов (повышенная заболеваемость и, в первую очередь, респираторного тракта; конституциональные особенности соматотипа и психо-неврологического статуса, дисгормоноз и др.) с феноменом ТМ нашло свое отражение в отечественной педиатрии при разработке целого научно-практического направления об аномалиях конституции (диатезах) и, в частности, лимфатико-гипопластического диатеза (ЛГД) или лимфатического диатеза [30, 53, 91, 103, 126, 143-148].

Обобщенно (в середине 20 века), под «лимфатическим диатезом» подразумевали совокупность таких конституционально обусловленных врожденных и приобретенных морфо-функциональных особенностей соматической, лимфатической, нейро-эндокринной систем организма и его иммунологической реактивности, которые приводят к снижению адаптационных возможностей к обычным воздействиям окружающей среды; предрасполагают (и часто приводят) к тяжелому или хроническому течению воспалительных заболеваний (чаще вирусной этиологии) и иммунопатологическим реакциям. К основным клиническим синдромам при лимфатическом диатезе авторы относили [30, 104, 126]:

- лимфопролиферативный синдром, характеризующийся увеличением групп и размеров периферических лимфоузлов, аденоидной ткани, небных миндалин, гиперплазией фолликулов языка, разрастанием лимфоидной ткани на стенке глотки [121, 143, 149]. У 2/3 детей выявлялось умеренное увеличение паренхиматозных органов (печени и селезенки); увеличение вилочковой железы различной степени (СУВЖ, ТМ) по результатам рентгенологического и/или ультразвукового метода исследования [121, 125];

- повышенную заболеваемость ОРВИ на фоне лимфопролиферативного синдрома, проявляющуюся бронхитами, отитами, фарингитами, ларинготрахеитами, синуситами, аденоидитами; отчасти, осложняющихся бактериальной инфекцией, в т. ч. пневмониями [29, 125, 143, 145, 146];

- гематологический и иммунологический синдромы: относительный и абсолютный достаточно выраженный лимфоцитоз (> 70 %) по результатам гемограммы; снижение уровня антителообразования (IgA, IgM, IgG), низкий уровень тимической сыво-

роточной активности, измененная фагоцитарная активность [125, 126, 139, 150];

- эндокринопатический синдром — «пастозный» хабитус, избыточная масса тела, признаки гипоплазии наружных и внутренних половых органов: фимоз, крипторхизм, гипоплазия матки, влагалища и т.д. Внутри данного синдрома выделяли синдром минералокортикоидной и глюкокортикоидной недостаточности (как наиболее угрожаемый) [53, 77, 97, 145];

- дизонтогенетический синдром — являлся дополнительным синдромом при лимфатическом диатезе и включал три и более стигм дизэмбриогенеза, различные микроаномалии (грыжи, синдактилия, врожденный вывих бедра, гиперстеническая широкая грудная клетка с узкой верхней апертурой и др.) [30]. Кроме того, авторы указывали, что у этих детей чаще встречаются врожденные пороки сердца (ВПС), центральной нервной и мочевыделительной систем. Так, ВПС у данных детей выявлялись в 1,5 раза чаще относительно популяции [44].

При постановке диагноза «ЛГД» или «лимфатический диатез» не было обязательным присутствие всего перечня перечисленных синдромов. В клинической практике наиболее частыми являлось сочетание лимфопролиферативного синдрома с тимомегалией и повышенной респираторной заболеваемости. В то же время, ряд авторов считали, что тимомегалия тоже не всегда постоянный признак [30], а лимфоаденопатия и спленомегалия должны проявляться только в условиях антигенного воздействия [144]. Вместе с тем, Кузьменко Л.Г. предлагает в противовес определению «ЛГД» ввести термин «тимомегалическая конституция» [144] или мегалотимус [27], и обращает внимание на лабильный характер трансформаций тимуса у подобных пациентов, когда не всегда удается зафиксировать его достаточно большие или малые размеры рентгенологическим способом, и альтернативой которому является метод сонографии.

Выше представленный соматотип и стигмальные отклонения в структуре так называемого «лимфатического диатеза» также не обязательное условие. В частности, Л.Г. Кузьменко обращает внимание на то, что детям с врожденной тимомегалией присущ дизрафический статус, проявляющийся либо пороками развития центральной нервной и эндокринной систем, либо нарушением функции этих органов (в той или иной степени), что также сопряжено с их определенным дисморфизмом. А ТМ в подобных случаях является одним из сочетанных симптомов поражения нервной, эндокринной и иммунной систем, которые рассматриваются в рамках нервно-эндокринно-иммунного синдрома с ТМ (НЭИСТМ) [63]. Этот синдром может быть как изолированным, так и сочетаться с другими признаками дизэмбриогенеза и не являться проявлением «лимфатического диатеза». Автор достаточно логично обосновывает и связывает появление такого клинического полиморфизма с нарушением формообразования (органогенеза) на очень ранней стадии

эмбриогенеза, именно, с влиянием семейства генов, определяющих судьбу каждого сегмента эмбриона — Нох-генами (контролирующими экспрессию других функционально взаимосвязанных между собой генов) [63, 151, 152]. Ранее было доказано, что продуцируемые тимусом Т-лимфоциты и нейроны головного мозга экспрессируют один и тот же антиген (Thy-антиген), считавшийся до этого момента специфическим антигеном Т- лимфоцитов. Это открытие явилось важной вехой в изучении взаимодействия иммунной системы с другими структурами организма [63, 153, 154]. Выявлен общий молекулярный «язык» (с помощью медиаторов межклеточного взаимодействия) для обмена сигнальной информацией между клетками, тканями и органами трех указанных систем-регуляторов (нервной, эндокринной, иммунной) [63, 155, 156].

Надо заметить, что у детей с ТМ по истечении определенного времени (например, 3-5 лет) достаточно часто исчезают проявления лимфоаденопатии, нормализуются размеры тимуса, респираторная заболеваемость уменьшается до популяционной, происходит восстановление «иммунного профиля» крови. Тимус как бы «дозревает» качественно, позже по времени выходит на «плато» оптимального функционирования, а затем подвергается возрастной инволюции [144]. Возможно, для такой временной задержки в развитии морфофункционального статуса ВЖ есть определенные причины, например, фетальные и/или генетические. Тем более, если учесть высокую сопряженность этих основных синдромов с элементами соединительно-тканной дисплазии.

Есть наблюдения, что среди детей и взрослых (в прошлом т.н. «лимфатиков») чаще встречаются в будущем онкозаболевания и диффузные заболевания соединительной ткани [144]; они чаще заболевают туберкулезом.

Необходимо отметить, что «лимфатико-гипопластический диатез» (лимфатический диатез) долго выделялся в нашей стране как нозологическая форма, но в самой формулировке диагноза крылось явное противоречие. Определение «диатез», означает «предрасположенность» (греч. *diáthesis*, или предрасположение), хотя при этом имеются синдромы (симптомы), отражающие проявления клинического неблагополучия, т.е. болезни. Данного диагноза нет в МКБ-10, и нет упоминания в зарубежной литературе. Использование этого термина, скорее всего, было связано с его емким содержанием (как скрининговый маркер сопряженных клинических состояний), данью уважения к корифеям развития этого прогрессивного научного направления по изучению конституции человека и ее особенностей (Маслову М.С., Вельтищеву Ю.Е., Кузьменко Л.Г. и др).

3. Микротимус, его обозначение и клинический прогноз

Анализ доступной литературы свидетельствует о том, что большинство исследований посвящено про-

блеме тимомегалии у детей, а факту минимальных органометрических параметров ВЖ не придается должного значения. Хотя предпринимаются попытки обозначить эти состояния как гипоплазия, атрофия, субатрофия, дисплазия, акцидентальная инволюция (IV-V стадии), острая инволюция, синдром малого тимуса (СМТ), случайная инволюция, синдром критически малого тимуса (СКМТ), микротимус [13, 21, 23, 27, 42, 47, 52, 157].

По мнению А.И. Вербицкой с соавт. [23], выявление при эхографии ВЖ с резко уменьшенным объемом имеет особое значение, так как точная прижизненная клиническая диагностика очень проблематична. В своей работе авторы употребляют термин «уменьшение размеров вилочковой железы», а диагноз «гипоплазия ВЖ», по их мнению, правомочен только для обозначения возрастной инволюции железы и только после детального микроскопического её исследования.

Кулагина Н.Н. [13], при проведении УЗИ тимуса у 3818 детей (в возрасте от 3 месяцев до 3 лет), выявила у 6 детей (0,15 %) железу, суммарный объем которой был значительно ниже нормального и в динамике не изменялся. При этом, паренхима ВЖ за весь период наблюдения имела повышенную эхогенность и выраженную неоднородность за счет множественных линейных эхогенных включений. Дети имели сложную сочетанную врожденную патологию различных органов и систем, в том числе, хромосомную патологию (у двоих отмечалась транслокация между 5 и 8 хромосомами, делеция 22 хромосомы), что в совокупности дало основание автору квалифицировать состояние тимуса как гипоплазию.

Эсмурзиева З.И. и соавт. [42] расценивают массу тимуса ниже 15 перцентиля у новорожденных как проявление «гипоплазии» органа (разной степени выраженности), обусловленной преимущественно акцидентальной инволюцией.

Бибикова А.А., и соавт. [158] приводят результаты 38 случаев аутопсии детей в возрасте от 0 до 3 лет, умерших от разных причин. Из них, у 17 детей (44,7 %) гистологически была выявлена «гипоплазия тимуса» и у них был отягощенный антенатальный анамнез (внутриутробная инфекция, вредные привычки, пороки развития). У 15 детей (39,4 %) была выявлена «гиперплазия ВЖ», из них: 11 детей (73,3 %) имели тяжелые внутриутробные органические поражения вещества головного мозга и недифференцированную генерализованную внутриутробную инфекцию с поражением легких, печени и сердца; у 4-х детей (26,6 %) — так называемый «синдром внезапной смерти» (на фоне ОРВИ, протекающей с минимальной клинической симптоматикой). «Акцидентальная трансформация тимуса» была выявлена у 6 детей (15,8 %) на фоне тяжелых ОРВИ.

Волковой Г.Е. и соавт. [159] изучены 19 материалов аутопсий новорожденных и мертворожденных детей гестационного возраста 37-41 недели Детской областной больницы г. Калининграда за период

2011-2013 гг. Среди основных причин смерти в данной группе преобладали асфиксия (42 %) и врожденные пороки развития (21,1 %), помимо этого, диагностированы синдром массивной аспирации мекония и вирусная врожденная пневмония. При оценке показателей массы вилочковой железы установили, что средние ее величины составили $10,4 \pm 3,60$ г. Отклонение показателей массы вилочковой железы от условной нормы (15-20 г) в изученной группе детей наблюдалось в 85 % случаев (16 вскрытий; 6 мальчиков, 10 девочек). Во всех наблюдениях отклонения оценивали с учетом массы тела ребенка. Показатели массы тела варьировали в интервале от 2516 до 4192 г, а средняя масса тела детей составила $3178,6 \pm 163,07$ г.

В большинстве случаев (10 аутопсий; 3 мальчика, 7 девочек) зарегистрировано уменьшение массы тимуса, варьировавшей у детей из данной группы в интервале от 1,5 до 9,5 г. Средние показатели массы тимуса в группе из 10 детей с диагностированным уменьшением данного показателя составили $7,9 \pm 0,90$ г.

При 6 вскрытиях зарегистрировано увеличение массы вилочковой железы по сравнению с условной нормой (2 мальчика, 4 девочки); в 3-х случаях из них наблюдалось увеличение массы тимуса более чем на 50 %, а в отдельных наблюдениях масса органа превышала 21,5 г [159].

При анализе 117 протоколов патологоанатомического вскрытия детей в возрасте до 1 года (умерших в стационарах г. Саратова) Мудрак Д.А. и соавт. [160] отмечают факты увеличения ВЖ в 34 % (40 случаев), в основном сопряженных с наличием инфекционной патологии. Морфологические изменения в увеличенной вилочковой железе характеризовались увеличением количества долек тимуса в поле зрения, нарушением дифференцировки слоев долек вилочковой железы за счет увеличения коркового вещества; увеличением количества незрелых тимоцитов в паренхиме органа и замедлением процесса их созревания. В 32 % (37 случаев) это были дети, рожденные в срок, в 68 % (80 случаев) — недоношенные дети.

Данные примеры демонстрируют не совсем однозначную оценку отечественными исследователями морфологических изменений в ВЖ. Нет единодушия в критериях и определениях «тимомегалия», «гиперплазия», «гипоплазия», «акцидентальная инволюция» тимуса. В последних двух примерах авторы ограничиваются только описанием макроскопической и гистологической картины измененной ВЖ, не обозначая ее какими-либо выше названными терминами и определениями. Вероятно, такая позиция связана с чрезвычайной сложностью морфологической интерпретации ВЖ, отсутствием достоверных прижизненных биомаркеров и общепринятых критериев диагностики этих состояний. Например, до сих пор непонятно, почему в одних случаях острой смерти у детей раннего возраста на аутопсии обнаруживают крупный тимус, часто занимающий все переднее средостение, в других — тимус

очень маленьких размеров? Хотя причины в обоих случаях одинаковы. Это чаще всего тяжелая инфекция и смерть, которая сама по себе является шоковым стрессовым фактором. Напрашивается вывод о каком-то врожденном дефекте самого тимуса в одном из этих случаев, если предполагать, что во втором — акцидентальная инволюция. Кузьменко Л.Г. и соавт. [27, 63] связывают некоторые такие случаи с врожденной тимомегалией и первичным иммунодефицитом, как правило, сопряженными с определенным дизрафическим статусом ребенка. Следует подчеркнуть, что при этом, зачастую, не определяется морфологически значимого дизэмбриогенеза. Тем не менее, авторы не исключают развитие фетопатии самой ВЖ, и призывают к разработке биомаркеров, диагностирующих состояние тимуса. Мы солидарны с такой позицией.

Многие зарубежные авторы рассматривают уменьшение объема и массы тимуса (помимо возрастной причины) с развитием острой атрофии [47, 48, 123, 161-163] в условиях любого наступившего стресса [123], например такого, как инфекция, в частности: вируса гриппа А (H1N1) [164], *Streptococcus suis* серотипа 2 [165], других патогенных инфекций [47]; или отлучение ребенка от груди, беременность [123], лечение рака и др. [43]. В остро инволютированном тимусе (атрофии), развившемся в результате заболевания, незрелые и пролиферирующие лимфоидные популяции, присутствующие в нормальной неинволютированной коре, полностью отсутствовали, но кортикальная эпителиальная сеть оставалась практически неизменной даже при увеличении гистологической степени инволюции. В этой корковой строме были обнаружены клетки, экспрессирующие фенотип субкапсулярного и медуллярного эпителия. В субкапсулярной области наблюдалась потеря экспрессии компонентов тимозина $\alpha 1$ и $\beta 4$ без потери эпителиальных клеток [157]. По мнению Пирс Г. [161], нормальное возрастное снижение клеточности тимуса называется инволюцией, тогда как индуцированное снижение клеточной массы, например, на фоне неадекватного питания, стресса или токсичности, представляет его атрофию. Гистологический вид ВЖ в этих различных условиях схож, поскольку конечной точкой является уменьшение кортикальных лимфоцитов и уменьшение долек тимуса.

Учитывая и эту позицию зарубежных исследователей (также неоднозначную) считаем, что до сих пор является актуальным продолжение обсуждения следующих проблем: полярных трансформаций ВЖ (их морфологической и клинической интерпретации), необходимости разработки и внедрения в практику (в протоколы обследования) метода сонографии ВЖ, биомаркеров, выявляющих нарушения функции ВЖ, поиск эффективных методов ее реабилитации (возможно, заместительной терапии), профилактики сопряженных с ней заболеваний и коморбидных состояний.

В данной статье имеет место робкая попытка авторов высказывания своего суждения и его обо-

снования по вопросу терминологии биполярных состояний ВЖ в детской практике, понимая всю сложность данной проблемы в изучении этого загадочного органа.

4. К вопросу о биполярных трансформациях тимуса у детей и связанной с ним терминологии

Как уже отмечено выше, все трансформации ВЖ в раннем возрасте рассматриваются большинством отечественных авторов в рамках так называемой акцидентальной инволюции [27, 166], в основном, как проявление адаптационного синдрома в ответ на стрессовое воздействие [64, 69], или как пограничные состояния, обусловленные морфофункциональной, чаще временной, «незрелостью» органа [167].

Нам представляется более вероятным использовать термины «гиперплазия ВЖ», «субатрофия ВЖ» и «атрофия ВЖ», если за этими определениями понимать увеличение и уменьшение «клеточности» паренхимы органа.

Дословно «гиперплазия» означает «образование», «формирование», «чрезмерное разрастание»; увеличение числа структурных элементов тканей путём их избыточного новообразования (Википедия). Например, гиперплазия эндометрия – это чрезмерное разрастание внутреннего слоя полости матки (в основном, за счет ее железистого эпителия), или гиперплазия тиреоцитов при паренхиматозном эутиреоидном зобе. Ивановская Т.Е., Вербицкая А.И. и соавт. аргументируют отказ от терминов «гиперплазия и гипертрофия ВЖ», поскольку она, как эндокринный орган, должна сопровождаться гиперфункцией, а фактически продукция тимических гормонов при тимомегалии снижена [23, 27, 51, 52].

По мнению других авторов, не всегда гиперплазия органа (в т.ч. эндокринного) должна сопровождаться повышением его функции. В качестве примера можно рассматривать все тот же паренхиматозный эутиреоидный зоб, или доброкачественную гиперплазию предстательной железы на ранних стадиях. За рубежом увеличение ВЖ, которая сохраняет свою организованную структуру, чаще обозначают как «гиперплазия тимуса» или «истинная гиперплазия тимуса» [48, 49, 168, 169]. Это обычно наблюдается у пациентов, восстанавливающихся после стресса [48]. В дополнение к этому, вероятно, следует выделять «стойкую гиперплазию ВЖ», которая упоминается рядом авторов [28]. Так, Сиротина О.Б. [28] наблюдала данный феномен как сочетанный с признаками дизморфогенеза и различной соматической патологией (в 89,9 %), так и изолированно, без симптомов каких-либо определённых заболеваний (11,1 %). В случаях «стойкой тимомегалии», помимо длительного увеличения тимуса (более 6 месяцев), его структура имела среднюю эхогенность и неоднородность в виде тяжистости.

В МКБ-10 «стойкая гиперплазия вилочковой железы» (гипертрофия ВЖ) обозначена рубрикой E.32.0., а аплазия или гипоплазия с иммунодефицитом – рубрикой D82.1. Гипоплазия – это анома-

лия развития, выражающаяся в недоразвитии ткани, органа, части тела или целого организма. Здесь речь идет уже о дефиците клеточных элементов паренхимы (или соединительно-тканного каркаса), составляющих морфо-функциональную основу ткани, органа и т.д., но, как правило, врожденного или наследственного происхождения [42, 48, 169]. Хотя в медицине имеются и исключения из этого правила, например: гипоплазия костного мозга (гипопластическая анемия), гипоплазия (инфантилизм) матки, где наряду с фетальными и наследственными причинами их развития имеет место и губительное воздействие прижизненных факторов (побочное действие медикаментов, интоксикации, стрессы, инфекция, характер питания и т.д.).

Предполагаем, что в случае выявления у ребенка раннего возраста тимуса малой величины («микротимуса»; 27) употреблять термин «гипоплазия тимуса» не всегда корректно, поскольку в последующем возможно не только восстановление морфометрических параметров тимуса, но и превышение их средних статистических величин для данного возраста. Подобная морфологическая изменчивость ВЖ не всегда регистрируется сразу после рождения, и может иметь несколько эпизодов на протяжении 1-5 лет.

Определение «субатрофия» и «атрофия» симантически также связано с уменьшением «клеточности» паренхимы (и других тканевых структур) органа. Это касается и вилочковой железы, у которой подобный патоморфоз (в результате воздействия избыточных стрессовых факторов) описан многими патологоанатомами и клиницистами [48, 169]. Заметим, что именно «клеточность» положена в основу классификации акцидентальной инволюции (АИ) Ивановской Т.Е. [27, 51, 52]. При I-II стадиях АИ в железе нарастает пул лимфоцитов и макрофагов разной степени дифференцировки, при III-IV стадиях начинается его сокращение. В случаях обратимости перечисленных стадий, последующая V стадия заканчивается атрофией, делимфотизацией органа, с полным для него фатальным исходом. Такое завершение акцидентальной инволюции ВЖ Ивановская Т.Е. и соавт. объясняют апоптозом кортизол-чувствительных лимфоцитов, преимущественно корковой зоны, в ответ на стрессовое воздействие.

Все эти стадии (фазы) АИ (особенно IV-V-ю) сложно отнести к «случайной, несущественной» реакции ВЖ на воздействие какого-то стрессора, поскольку этот ответ является фатальным для органа. Такой исход противоречит самому определению «акцидентальная инволюция» (от латинского слова «accidentis» – случайность; или второстепенный, несущественный [Википедия]). На это указывает и Кузьменко Л.Г. с соавт. [27].

За рубежом нередко термин «инволюция ВЖ» означает ее необратимые возрастные изменения [48, 168, 170], а «атрофия ВЖ» – уменьшение объема и размеров вилочковой железы, вызванные любым стрессом (инфекция, сепсис, серьезное хирургиче-

ское вмешательство, онкология, прием стероидов или других иммунодепрессантов и т.д.) [47, 48, 123, 156, 161, 162, 169]. В отечественной медицинской литературе в подобных ситуациях резкого «кол-лапса» ВЖ, помимо «акцидентальной инволюции», редко, но все же встречаются такие определения, как «субатрофия» и «атрофия» органа [171-173]. И если понятие «атрофия» в основном связано с гибелью органа (как, например, при V стадии так называемой акцидентальной инволюции ВЖ), то в смысл «субатрофии» заложен и потенциал обратного развития патоморфоза [117]. В целом, механизмы, лежащие в основе атрофии тимуса, мало изучены [163].

Особенностью ВЖ у детей в ряде случаев является значительная изменчивость и обратимость ее морфометрических параметров, и именно это обстоятельство вступает в некоторое противоречие с терминами «гиперплазия», «суб- и атрофия», которые по определению являются как бы статично-прогрессирующими состояниями. И, все-таки, представление о том, что эта изменчивость связана с гипер-, гипопродукцией клеточного пула в структуре органа, дает возможность оперировать этими терминами в клинической практике, но с определенными поправками. С точки зрения авторов статьи, такими поправками и дополнениями могут быть определения таких качеств, как «реактивность» и «иммунное обеспечение» (достаточное или недостаточное, т.е. иммунодефицит). «Реактивность» для биологических систем — это способность отвечать на воздействие извне. И термины «реактивная гиперплазия тимуса (ВЖ)», «реактивная субатрофия тимуса» не только могут характеризовать изменчивость и обратимость состояния ВЖ (в зависимости от величины и времени воздействия стрессового фактора), но и некоторую суть морфофизиологических трансформаций в данном органе. Понятие «реактивный» не

исключает переход процесса и в необратимую стадию, т.е. в атрофию.

Вместе с тем, понятно предложение Кузьменко Л.Г. и соавт. [27] обозначать трансформации тимуса терминами: мегалотимус, микротимус, подчеркивая, в определенной части, функциональную природу этих изменений (напряжение — перенапряжение — истощение) и сложность прогноза дальнейшей морфологической эволюции органа. Но, поскольку морфология и функционирование любого органа диалектически неотделимы, то все эти состояния (полярные трансформации) должны негативно влиять на отправление функций железой по определению. Так зачастую и происходит. Все зависит от глубины и уровня оценки морфологического субстрата и функционального состояния органа (интегральной или отдельных его функций). И, естественно, наступит время, когда будет дана более точная морфологическая оценка органометрическим трансформациям ВЖ (электронная микроскопия, иммуногистохимия и т.п.) и более точная оценка ее специализированных функций (выявление различных биомаркеров) [63].

Обозначать в настоящее время стадии (степени) увеличения или уменьшения морфометрических параметров ВЖ считаем целесообразным, поскольку эти дополнения дают возможность лонгитудинального наблюдения, изучения, а при необходимости и коррекции сопряженных с ВЖ патологических состояний в зависимости от глубины (степени) ее трансформации.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА/ REFERENCES:

1. Gewolb JH, Lebowitz LK, Taeursch HW. Thymus size and its relationship to the respiratory distress syndrome. *J Pediatr*. 1979; 95(1): 108-111. DOI: 10.1016/s0022-3476(79)80099-2.
2. Kuzmenko LG. Thymomegaly and Platter's syndrome. *Therapist*. 2002; (2): 33-37. Russian (Кузьменко Л.Г. Тимомегалия и синдром Платтера //Лечащий врач. 2002. № 2. С. 33-37.)
3. Pershin SB, Frenkel' ID, Sidorov VD. Neuroendocrine (hypothalamic-pituitary) regulation of immunogenesis. *Immunology*. 1985; 6(4): 7-10. Russian (Першин С.Б., Френкель И.Д., Сидоров В.Д. Нейроэндокринная (гипоталамо-гипофизарная) регуляция иммуногенеза //Иммунология. 1985. Т. 6, № 4. С. 7-10.)
4. Parker LA, Gaisie G, Scatliff JH. Computerized tomography and ultrasonographic findings in massive thymic hyperplasia. *Clin Pediatr (Phila)*. 1985; 24(2): 90-94. DOI: 10.1177/000992288502400206.
5. Dunne MG, Weksberg AP. Thymic cyst: computed tomography and ultrasound correlation. *J Comput. Tomogr*. 1983; 7(4): 351-355. DOI: 10.1016/0149-936x(83)90057-7.
6. Jablonskij PK, Kuznecov IM. Diagnostics and surgical treatment of diseases of the thymus gland. Sbornik rabot. SPb., 2001. 220-222. Russian (Яблонский П.К., Кузнецов И.М. Диагностика и хирургическое лечение заболеваний вилочковой железы // Сборник работ. СПб., 2001. С. 220-222.
7. Kissin CM, Husband JE, Nicholas D, Ewersman W. Benign thymic enlargement in adults after chymotherapy: ct demonstration. *Radiology*. 1987; 163(1): 67-70. DOI: 10.1148/radiology.163.1.3823458.
8. Lam WWM, Chan FL, Lau YL, Chau MT, Mok CK. Paediatric thymoma: unusual occurrence in two siblings. *Pediatr Radiol*. 1993; 23(2): 124-126. DOI: 10.1007/BF02012403.
9. Nuruddin R, Daud A. CT and sonographic diagnosis of thymolipoma. A case report. *Australas Radiol*. 1988; 32(4): 497-499. DOI: 10.1111/j.1440-1673.1988.tb02788.x.

10. Shackelford GD, Mcalister WH. The aberrantly positioned thymus – a cause of mediastinal or neck masses in children. *Am J Roentg Radium Ther Nucl Med*. 1974; 120(2): 291-296. DOI: 10.2214/ajr.120.2.291.
11. Kelley DJ, Gerber MR, Willing JP. Cervicomediastinal thymic cysts. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 1997; 39(2): 139-146. DOI: 10.1016/s0165-5876(96)01485-1.
12. Baek C, Ryu JS, Yun J, Chu K. Aberrant cervical thymus: a case report and review a literature. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 1997; 41(2): 215-222. DOI: 10.1016/s0165-5876(97)00082-7.
13. Kulagina NN. Thymus gland in young children in normal and pathological conditions according to ultrasound data: abstr. dis. ... cand. med. sciences. M., 2007. 22p. Russian (Кулагина Н.Н. Вилочковая железа у детей раннего возраста в норме и при патологических состояниях по данным ультразвукового исследования: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2007. 22 с.)
14. Hoeffel JC, Mainard L, Worms AM, Marcon F, Galloy MA. L'hypertrophie thymique chez l'enfant au delà de 2 ans. *Radiology J Cepur*. 1994; 14(1): 9-15.
15. Mainard L, Hoeffel JC, Galloy MA, Worms AM, Derelle J. Interet de la resonance nucleairedansl'exploration du thymus enpediatrie. *La Medicine Infantile*. 1990; 4: 303-307.
16. Laurin S, Williams JL, Fitzsimmons JR. Magnetic resonance imaging of the pediatric thorax: initial experience. *Eur J Radiol*. 1986; 6(1): 36-41.
17. Bahajeddin AM, Kuzmenko LG, Vahrusheva SI. Ultrasound scanning of the thymus in infants. *RUDN Journal of Medicine*. 1995; (1): 62-64. Russian (Бахаэддин А.М., Кузьменко Л.Г., Вахрушева С.И. Ультразвуковое сканирование вилочковой железы у детей грудного возраста //Вестник РУДН. Серия Медицина. 1995. № 1. С. 62-64.)
18. Bosin VJu, Verbickaja AI, Solomin JuA. Comparative evaluation of ultrasound and sectional examination of the thymus gland in children. *Ultrasound diagnostics in obstetrics, gynecology and pediatrics*. 1994; (3): 40-47. Russian (Босин В.Ю., Вербицкая А.И., Соломин Ю.А. Сравнительная оценка данных ультразвукового и секционного исследования вилочковой железу детей //Ультразвуковая диагностика в акушерстве, гинекологии и педиатрии. 1994. № 3.С. 40-47.)
19. Kuzmenko LG, Maj Bahajeddin A, Neizhko LJu. Ultrasound scanning method in assessing the condition of the thymus gland in young children. *Pediatrics*. 1994; 73(6): 56-58. Russian (Кузьменко Л.Г., Май Бахаэддин А., Неижко Л.Ю. Метод ультразвукового сканирования в оценке состояния вилочковой железы у детей раннего возраста //Педиатрия. 1994. Т. 73, № 6. С. 56-58.)
20. Kuzmenko LG, Smyslova ZV, Agarval RK. The size of the thymus, fetal infection, and congenital malformations. *On-line scientific & educational Bulletin: Health & education in the XXI century*. 2015;17(1):8-14. Russian (Кузьменко Л.Г., Смыслова З.В., Агарвал Р.К. Величина тимуса, внутриутробная инфицированность и врожденные пороки развития //Электронный научно-образовательный Вестник: Здоровье и образование в XXI веке. 2015. Т. 17, № 1. С. 8-14.)
21. Silanteva IV, Rovda Yul, Badyina OS, Khasanova IG. Sonometric parameters of the thymus gland in healthy children and in ill children of the first and second years of life. *Siberian Medical Journal (Tomsk)*. 2012; 27(1): 103-106. Russian (Силантеева И.В., Ровда Ю.И., Бадина О.С., Хасанова И.Г. Сонометрические параметры вилочковой железы у здоровых и больных детей первыхдвухлет жизни//Сибирский медицинский журнал (Томск). 2012. Т.27, №1.С. 103-106.)
22. Alekseeva TR, Amosov VI, Anikeeva OJu, Balanjuk JeA, Balickaja NV, Beresneva JeA, et al. Radiological diagnosis of the chest organs: a national guide. M.: GEOTAR-Media, 2014. 584 p. Russian (Алексеева Т.Р., Амосов В.И., Анিকেева О.Ю., Баланюк Э.А., Балицкая Н.В., Береснева Э.А. и др. Лучевая диагностика органов грудной клетки: национ. руков. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 584 с.)
23. Verbitskaya AI, Solohin JuA, Nazarova NF, Tutuyeva TA, GavriloVA AJ. The echography characteristics of the thymus gland at the children of various age periods. *Ultrasound and Functional Diagnostics*. 2001; (3): 34-39. Russian (Вербицкая А.И., Солохин Ю.А., Назарова Н.Ф. Особенности эхографии вилочковой железы у детей в различные возрастные периоды //Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2001. № 3. С. 34-39.)
24. Lukashevich MG, Surazakova TN. Thymomegaly and the state of health of children in the first year of life. *Russian Bulletin of perinatology and pediatrics*. 2016; 61(4): 163. Russian (Лукашевич М.Г., Суразакова Т.Н. Тимомегалия и состоянии здоровья детей первого года жизни //Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2016. Т. 61, № 4. С. 163.)
25. Kuzmenko LG, Semenihina KN, Neijko LYu, Sarker L, Vahrusheva SI. Estimation of thymus dimension in children of two first years of life by ultrasound scanning. *Pediatrics*. 2002; 81(6): 22-26. Russian (Кузьменко Л.Г., Семинихина К.Н., Неижко Л.Ю., Саркер Л., Вахрушева С.И. Оценка величины вилочковой железы у детей первых двух лет жизни по данным ультразвукового сканирования //Педиатрия. 2002. Т. 81, № 6. С. 22-26.)
26. Voevodin SM. Normal echography and size of the thymus gland in newborns. *Ul'trazvukovaja diagnostika v perinatologii i pediatrii*. M., 1988. P. 51-52. Russian (Воеводин С.М. Нормальная эхография и размеры вилочковой железы у новорожденных //Ультразвуковая диагностика в перинатологии и педиатрии. М., 1988. С. 51-52.)
27. Kuzmenko LG, Smyslova ZV, Kiseleva NM, Bystrova OV, Agarval RK. To the question of the thymus, associated terminology, and health status of children with a large thymus. *J of Scientific Articles Health and Education in the XXI Century*. 2015; 17(4): 97-107. Russian (Кузьменко Л.Г., Смыслова З.В., Киселева Н.М., Быстрова О.В., Агарвал Р.К. К вопросу о тимусе, связанной с ним терминологии и состоянии здоровья детей с большим тимусом //Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. 2015. Т. 17, № 4.С. 97-107.)
28. Sirotnina OB. Clinical and ultrasound characteristics of the thymus in normal conditions and with thymomegaly in young children: abstr. dis. ... cand. med. sciences. Nabarovsk, 2001. 22 p. Russian (Сиротина О.Б. Клинико-ультразвуковая

- характеристика тимуса в норме и при тимомегалии у детей раннего возраста: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Хабаровск, 2001. 22 с.)
29. Dvorjakovskij IV, Astaf'ev AR, Markov VA, Sugak AV. The size of the thymus gland in children under 1 year of age (according to ultrasound). *Echography*. 2000; 1(1): 60-63. Russian (Дворьяковский И.В., Астафьев А.Р., Марков В.А., Сугак А.В. Размеры вилочковой железы у детей до 1 года (по данным ультразвукового исследования) //Эхография. 2000. Т. 1, № 1. С. 60-63.)
 30. Fedorova MJU. Diagnostics and prognosis of the formation of clinical variants of lymphatism in young children: abstr. dis. ... cand. med. sciences. Ivanovo, 2000. 23 p. Russian (Федорова М.Ю. Диагностика и прогноз формирования клинических вариантов лимфатизма у детей раннего возраста: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Иваново, 2000. 23 с.)
 31. Han BK, Suh YL, Yoon HK. Thymus ultrasound. I. Intra thymic anatomy in infants. *Pediatr Radiol*. 2001; 31(7): 474-479. DOI: 10.1007/s002470100467.
 32. Voevodin SM. Possibilities of echographic examination of the thymus in a newborn. *Voprosy ohrany materinstva i detstva*. 1980; 25(4): 38-43. Russian (Воеводин С.М. Возможности эхографического исследования тимуса у новорожденного //Вопросы охраны материнства и детства. 1980. Т. 25, № 4. С. 38-43.)
 33. Hammond DA, Khoury NJ, Haddad MC. Aberrant cervical thymus in an infant: an unusual cause of stridor. *Eur Radiol*. 2000; 10(6): 978-980. DOI: 10.1007/s003300051048.
 34. Han BK, Babcock DS, Oestreich AE. Normal thymus in infancy: sonographic characteristics. *Radiology*. 1989; 170(2): 471-474. DOI: 10.1148/radiology.170.2.2643142.
 35. O'Laughlin MP, Hahta JC, Murphy DJ. Ultrasound examination of extracardiac chest masses in children. *J Ultrasound Med*. 1987; 6(3): 151-157. DOI: 10.7863/jum.1987.6.3.151.
 36. Toma P, Rossi UG. Pediatric ultrasound: part 2. Other applications. *Eur J Radiol*. 2001; 11: 2366-2398. DOI: 10.1007/s003300101063.
 37. Adam EJ, Ignots PI. Sonography of the thymus in healthy children: frequency of visualization, size, and appearance. *Am J Roentgenol*. 1993; 161(1): 153-155. DOI: 10.2214/ajr.161.1.8517295.
 38. Sirotnina OB. Echodensitometry indices of the thymus in young children. *Ultrasound and Functional Diagnostics*. 2002; 2: 261. Russian (Сиротина О.Б. Показатели эходенситометрии тимуса у детей раннего возраста //Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2002. № 2. С. 261.)
 39. Dadambaev ET. Method for determining thymomegaly in children. *Pediatrics*. 1985; 64(8): 24-25. Russian (Дадамбаев Е.Т. Способ определения тимомегалии у детей //Педиатрия. 1985. Т. 64, № 8. С. 24-25.)
 40. Aljavi FL, Abdullahodzahev MS, Isakov LA. Thymus sonography in complex examination of frequently ill children. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 1995; 40(3): 20-23. Russian (Аляви Ф.Л., Абдуллаходжаев М.С., Исаков Л.А. Сонография вилочковой железы при комплексном обследовании часто болеющих детей //Медицинская радиология и радиационная безопасность. 1995. Т. 40, № 3. С. 20-23.)
 41. Ulezko EA, Bogdanovich BB, Gleceovich OE. Ultrasound diagnostics of newborn diseases. Moskva-Minsk, 2001. 70 p. Russian (Улезко Е.А., Богданович Б.Б., Глецевич О.Е. Ультразвуковая диагностика болезней новорожденных. Москва-Минск, 2001. 70 с.)
 42. Esmurzиеva ZI, Kuzmenko LG, Osadchaya OA, Kask LN. Morphometry of thymus in fetus of different gestational age and term newborns by ultrasound examination. *Pediatrics*. 2015; 94(1): 68-72. Russian (Эсмурзиева З.И., Кузьменко Л.Г., Осадчая О.А., Каск Л.Н. Морфометрия тимуса плодов различного гестационного возраста и доношенных новорожденных детей по данным ультразвукового исследования //Педиатрия. 2015. Т. 94, № 1. С. 68-72.)
 43. Kellogg C, Equils O. The role of the thymus in COVID-19 disease severity: implications for antibody treatment and immunization. *Hum Vaccin Immunother*. 2020. 1-6. DOI: 10.1080/21645515.2020.1818519.
 44. Matkovskaja TV. To the pathogenesis of thymomegaly in children. *Problems of Endocrinology*. 1988; 34(2): 34-38. Russian (Матковская Т.В. К патогенезу тимомегалии у детей //Проблемы эндокринологии. 1988. Т. 34, № 2. С. 34-38.)
 45. Kuzmenko LG. Thymomegaly in children during the first three years of life: abstr. dis. ... dr. med. sciences. M., 1988. 29 p. Russian (Кузьменко Л.Г. Тимомегалия у детей первых трех лет жизни: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1988. 29 с.)
 46. Arzямova VV. Features of the vaccination process in children with persistent hyperplasia of the thymus: abstr. dis. ... cand. med. sciences. M., 2007. 20 p. Russian (Арзямова В.В. Особенности вакцинального процесса у детей со стойкой гиперплазией вилочковой железы: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2007. 20 с.)
 47. Ansari AR, Liu H. Acute thymic involution and mechanisms for recovery. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2017; 65(5): 401-420. DOI: 10.1007/s00005-017-0462-x.
 48. Manchanda S, Bhalla AS, Jana M, Gupta AK. Imaging of the pediatric thymus: clinicoradiologic approach. *World J Clin Pediatr*. 2017; 6(1): 10-23. DOI: 10.5409/wjcp.v6.i1.10.
 49. Surgical Pathology Criteria. Stanford Medicine. editor and webmaster Rouse RV. Stanford, 2021. <http://surpathcriteria.stanford.edu/>
 50. Sukalo AV, Priluckaja VA. Algorithm for examining young children with thymomegaly. *Medicinskaja panorama*. 2003; (1): 24-28. Russian (Сукало А.В., Прилуккая В.А. Алгоритм обследования детей раннего возраста с тимомегалией // Медицинская панорама. 2003. № 1. С. 24-28.)
 51. Ivanovskaja TE. Thymus hyperplasia and thymic-lymphatic status in infants. *Pediatrics*. 1970; 49(1): 22-29. Russian (Ивановская Т.Е. Гиперплазия вилочковой железы и статус тимико-лимфатический у детей грудного возраста // Педиатрия. 1970. Т. 49, № 1. С. 22-29.)

52. Ivanovskaja TE, Zajrat'janc OV, Leonova LV, Voloshhuk IN. Thymus pathology in children. SPb.: Sotis, 1996. 270 p. Russian (Ивановская Т.Е., Зайратьянц О.В., Леонова Л.В., Волощук И.Н. Патология тимуса у детей. СПб.: Сотис, 1996. 270 с.)
53. Bondarenko TP, Ovcharenko LS, Bondarenko AJa. Features of the endocrine, immune systems and fat metabolism in children with lymphatic-hypoplastic diathesis. *Pediatrics*. 1989; 68(2): 8-11. Russian (Бондаренко Т.П., Овчаренко Л.С., Бондаренко А.Я. Особенности эндокринной, иммунной систем и жирового обмена у детей с лимфатико-гипопластическим диатезом //Педиатрия. 1989. Т. 68, № 2. С. 8-11.)
54. Pushko LB. Clinical and immunological features of acute respiratory diseases in thymomegaly in infants and young children: abstr. dis. ... cand. med. sciences. M., 1987. 48 p. Russian (Пушко Л.В. Клинико-иммунологические особенности острых заболеваний органов дыхания при тимомегалии у детей грудного и раннего возраста: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1987. 48 с.)
55. Yakubova ZKh, Mirakilova S h. Influence of timomegaliya on the life quality of early age children. *News of the Academy of Sciences of the Republic of Tajikistan. Department of Biological and Medical Sciences*. 2009; (2): 83-87. Russian (Якубова З.Х., Миракилова Ш. Влияние тимомегалии на качество жизни детей раннего возраста //Известия Академии наук Республики Таджикистан. Отделение биологических и медицинских наук. 2009. № 2. С. 83-87.)
56. Erofeeva LM. The morphology of the human thymus in childhood. *Advances in Current Natural Sciences*. 2003; (8): 93. Russian (Ерофеева Л.М. Морфология тимуса человека в детские возрастные периоды //Успехи современного естествознания. 2003. № 8.С. 93.)
57. Zajrat'janc OV, Serov VV, Kuzmenko LG. New evidence on thymomegaly and immune deficiency syndrome. Archive of Pathology. 1990; 52(6): 33-39. Russian (Зайратьянц О.В., Серов В.В., Кузьменко Л.Г. Новые данные о тимомегалии и синдроме иммунного дефицита //Архив патологии. 1990. Т. 52, № 6. С. 33-39.)
58. Jesmurzieva ZI. Ultrasound characteristics of the thymus gland of fetuses of different gestation periods and children of the first year of life: abstr. dis. ... cand. med. sciences. M., 2008. 25 p. Russian (Эсмурзиева З.И. Ультразвуковая характеристика вилочковой железы плодов разных сроков гестации и детей первого года жизни: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2008. 25 с.)
59. Azova MM, Gigani OB, Itkes AV, Kuzmenko LG. Thymomegaly and early infection with Epstein-Barr viruses and cytomegaly. *Children Infections*. 2004. (4): 23-24. Russian (Азова М.М., Гигани О.Б., Иткес А.В., Кузьменко Л.Г. Тимомегалия и раннее инфицирование вирусами Эпштейна-Барр и цитомегалии //Детские инфекции. 2004. № 4. С. 23-24.)
60. Anisimova VP. On the influence of antenatal pathology on the state of the thymus gland. *Immunologija i immunopatologicheskie sostojanija u detej: tez. dokl. Vsesojuzn. nauch. konf. M., 1983. P. 18. Russian (Анисимова В.П. О влиянии антенатальной патологии на состояние вилочковой железы //Иммунология и иммунопатологические состояния у детей: тез. докл. Всесоюз. науч. конф. М., 1983. С. 18.)*
61. Di Naro E, Cromi A, Ghezzi F, Raio L, Uccella S, D'Addario V, Loverro G. Fetal thymic involution: a sonographic marker of the fetal inflammatory response syndrome. *Am J Obstet Gyn*. 2006; 194(1): 153-159. DOI: 10.1016/j.ajog.2005.05.036.
62. Varas A, Jimenez E, Secedon R, Rodríguez-Mahou M, Maroto E, Zapata AG, Vicente A. Analysis of human neonatal thymus: evidence for transient thymic involution. *J Immunol*. 2000; 164(12): 6260-6267. DOI: 10.4049/jimmunol.164.12.6260.
63. Kuzmenko LG. Conceptual look at the genesis of congenital thymomegaly. *Pediatrics*. 2012; 93(3): 37-43. Russian (Кузьменко Л.Г. Концептуальный взгляд на генез врожденной тимомегалии //Педиатрия. 2012. Т. 93, № 3. С. 37-43.)
64. Sapin MR, Jetingen LE. The human immune system. M.: Medicina, 1996. 304 p. Russian (Сапин М.Р., Этинген Л.Е. Иммунная система человека. М.: Медицина, 1996. 304 с.)
65. Loginova NP. Immunomorphological aspects of the structure of timus in first-life-year children in the case of congenital heart defect. *Medical Almanac*. 2015; (2): 112-116. Russian (Логинова Н.П. Иммуноморфологические аспекты строения тимуса у детей первого года жизни при врожденных пороках сердца //Медицинский альманах. 2015. № 2. С. 112-116.)
66. Vuchugzhanina EJu, Koledaeva EV. On the influence of thymus hyperplasia on the development of young children. *Vyatka Medical Bulletin*. 2015; (2): 33-34. Russian (Вычугжанина Е.Ю., Коледаева Е.В. О влиянии гиперплазии вилочковой железы на развитие детей раннего возраста //Вятский медицинский вестник. 2015. №2. С. 33-34.)
67. Yakubova ZKh, Olimova KS, Abdullaeva NSh. The role of thymomegalia in the health formation of early age children. *Healthcare of Tajikistan*. 2015; (1): 85-89. Russian (Якубова З.Х., Олимова К.С., Абдуллаева Н.Ш. Роль тимомегалии в формировании состояния здоровья детей раннего возраста //Здравоохранение Таджикистана. 2015. № 1. С. 85-89.)
68. Grigor'ev VN. Structural and functional relationships of the immune and endocrine systems in young children. *Mathematical morphology: electronic mathematical and biomedical journal*. 2007; 6(1): 40-50. Russian (Григорьев В.Н. Структурно-функциональные взаимосвязи иммунной и эндокринной систем у детей раннего возраста //Математическая морфология: электронный математический и медико-биологический журнал. 2007.Т.6, № 1. С.40-50.)
69. Guzarevich VB, Osipova YeA, Kizelevich AI, Khlebovets NI. Thymomegalia in breast-fed children. *J of the Grodno State Medical University*. 2005; (3): 227-228. Russian (Гузареvич В.Б., Осипова Е.А., Кизелевич А.И., Хлебовец Н.И. Тимомегалия у детей грудного возраста //Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2005. № 3. С. 227-228.)
70. Siroтина O.B. The thyroid in children with thymomegaly. *Russian Bulletin of perinatology and pediatrics*. 2010; 55(4): 66-69. Russian (Сиротина О.Б. Состояние щитовидной железы у детей с тимомегалией //Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2010. Т. 55, № 4. С. 66-69.)

71. Matkovskaja TV. Thymus enlargement in children. Tomsk, 1991. 152 p. Russian (Матковская Т.В. Увеличение тимуса у детей. Томск, 1991. 152 с.)
72. Kurbanov TG. Hyperplasia of the thymus gland in children - physiology or pathology. *Problems of Endocrinology*. 1985; 31(1): 33-37. Russian (Курбанов Т.Г. Гиперплазия вилочковой железы у детей – физиология или патология //Проблемы эндокринологии. 1985. Т. 31, № 1. С. 33-37.)
73. Krasnoperova KE. Features of the assessment of clinical and laboratory parameters in young children with secondary transient thymomegaly. *Pediatrics*. 1982; 61(7): 29-41. Russian (Красноперова К.Е. Особенности оценки клинико-лабораторных показателей у детей раннего возраста с вторичной преобладающей тимомегалией //Педиатрия. 1982. Т. 61, № 7. С. 29-41.)
74. Harchenko VP, Sarkisov DS, Vetshev PS, Galil-Ogly GA, Zarat'janc OV. Diseases of the thymus gland. M., 1998. 232 p. Russian (Харченко В.П., Саркисов Д.С., Ветшев П.С., Галил-Оглы Г.А., Заратьянц О.В. Болезни вилочковой железы. М., 1998. 232 с.)
75. Hofmann WJ, Möller P, Otto HF. Thymic hyperplasia. I. True thymic hyperplasia. Review of the literature. *Klin Wochenschr*. 1987; 65(2): 49-52. DOI: 10.1007/BF01745472.
76. Brjum JeB. X-ray recognition of the thymus gland in children: abstr. dis. ... cand. med. sciences. M., 1965. 15 p. Russian (Брюм Э.Б. Рентгенологическое распознавание вилочковой железы у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1965. 15 с.)
77. Vaganov PD, Martynov MI, Miheeva IG. Hormonal disorders in children with thymus enlargement syndrome and possible correction. *Russian Bulletin of perinatology and pediatrics*. 2000; 45(4): 32. Russian (Ваганов П.Д., Мартынов М.И., Михеева И.Г. Гормональные нарушения у детей с синдромом увеличения вилочковой железы и возможная их коррекция //Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2000. Т. 45, № 4. С. 32.)
78. Kel'cov VA. Modern concepts of the role of the endocrine system in the regulation of immunogenesis in health and disease. *Voprosy ohrany materinstva i detstva*. 1986; 31(7): 58-60. Russian (Кельцов В.А. Современные представления о роли эндокринной системы в регуляции иммуногенеза в норме и патологии //Вопросы охраны материнства и детства. 1986. Т. 31, № 7. С. 58-60.)
79. Inozemceva-Fermin EA. Catamnesis of children with an enlarged thymus gland: abstr. dis. ... cand. med. sciences. M., 1994. 24 p. Russian (Иноземцева-Фермин Е.А. Катамнез детей с увеличенной вилочковой железой: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1994. 24 с.)
80. Kuzmenko LG, Tjurin NA, Mazurina MA. Features of anamnesis, somatic and neuropsychic status of children in the first year of life with thymomegaly. *Pediatrics*. 1985; 64(2): 26-29. Russian (Кузьменко Л.Г., Тюрин Н.А., Мазурина М.А. Особенности анамнеза, соматического и нервно-психического статуса детей первого года жизни с тимомегалией //Педиатрия. 1985. Т. 64, № 2. С. 26-29.)
81. Priluckaja VA. The functional state of the pituitary-thyroid system in young children with thymomegaly syndrome. Minsk, 2001. 256 p. Russian (Прилуцкая В.А. Функциональное состояние гипофизарно-тиреоидной системы у детей раннего возраста с синдромом тимомегалии. Минск, 2001. 256 с.)
82. Tjashkaja AV. Thymomegaly in children: (clinical and immunological characteristics and therapeutic and prophylactic measures): abstr. dis. ... dr. med. sciences. Kiev, 1986. 43 p. Russian (Тяжкая А.В. Тимомегалия у детей: (клинико-иммунологическая характеристика и лечебно-профилактические мероприятия): автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Киев, 1986. 43 с.)
83. De Caluwe D, Ahmed M, Puri P. Cervical thymic cysts. *Pediatr Surgery Int*. 2002; 18(5-6): 477-479. DOI: 10.1007/s00383-002-0803-6.
84. Kiseleva NM, Arion VJa, Zimina IV, Moskvina SN, Inozemcev AN. Thymus and the stress-limiting system. *Allergology and Immunology*. 2009; 10(3): 365-367. Russian (Киселева Н.М., Арион В.Я., Зимина И.В., Москвина С.Н., Иноземцев А.Н. Тимус и стресс-лимитирующая система //Аллергология и иммунология. 2009. Т. 10, № 3. С. 365-367.)
85. Guzeev NG, Popov AJu. Recognition and clinic of thymic hypertrophy in young children. *Trudy Leningradskogo pediatričeskogo medicinskogo instituta*. L., 1972. Т. 60. P. 106-113. Russian (Гузеев Н.Г., Попов А.Ю. Распознавание и клиника гипертрофии тимуса у детей раннего возраста //Труды Ленинградского педиатрического медицинского института. Л., 1972. Т. 60. С. 106-113.)
86. Hlystova ZS, Kalinina II, Shmeleva SP. Time of appearance of endocrine and lymphocytopoietic function of the human thymus in embryogenesis. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2000; 130(10): 453-457. Russian (Хлыстова З.С., Калинина И.И., Шмелева С.П. Время появления эндокринной и лимфоцитопоэтической функции тимуса человека в эмбриогенезе //Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2000. Т. 130, № 10. С. 453-457.)
87. Kosenkova TV. The course of the vaccination process and the state of immunity during the implementation of the calendar of preventive vaccinations in children: dis. ... dr. med. sciences. Smolensk, 2000. 477 p. Russian (Косенкова Т.В. Течение вакцинального процесса и состояние иммунитета при реализации календаря профилактических прививок у детей: дис. ... д-ра мед. наук. Смоленск, 2000. 477 с.)
88. Hazenberg MD, Verschuren MC, Hamann D, Miedema F, van Dongen JJ. T-cell receptor excision circles as markers for recent thymic emigrants: basic aspects, technical approach, and guidelines for interpretation. *J Mol Med (Berl)*. 2001; 79(11): 631-640. DOI: 10.1007/s001090100271.
89. Pishhal'nikov AJu, Matjushevskaja LS, Rusanova NN. The frequency of detection of an enlarged thymus gland in children according to the data of retrospective X-ray examination. *Pediatrics*. 1995; 74(4): 165-166. Russian (Пищальников А.Ю.,

- Матюшевская Л.С., Русанова Н.Н. Частота обнаружения увеличенной вилочковой железы у детей по данным ретроспективного рентгенологического исследования //Педиатрия. 1995. Т. 74, № 4. С. 165-166.)
90. Zueva LP, Kolosovskaja EN. Epidemiology of immunodeficiency states in young children. SPb., 2004. 30 p. Russian (Зуева Л.П., Колосовская Е.Н. Эпидемиология иммунодефицитных состояний у детей раннего возраста. СПб., 2004. 30 с.)
 91. Gussejnov ShG. Dysfunction of the hormonal and immune systems in thymic-lymphatic state: (clinical and experimental study): abstr. dis. ... dr. med. sciences. L., 1990. 31 p. Russian (Гуссейнов Ш.Г. Дисфункция гормональной и иммунной систем при тимико-лимфатическом состоянии: (клинико-экспериментальное исследование): автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Л., 1990. 31 с.)
 92. Artemenko KA. The dynamics of development and involution of the thymus gland in children of the Belgorod region living in areas with different ecological situations: abstr. dis. ... cand. med. sciences. Kursk, 2004. 20 p. Russian (Артеменко К.А. Динамика развития и инволюции вилочковой железы у детей Белгородской области, проживающих в районах с различной экологической ситуацией: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Курск, 2004. 20 с.)
 93. Artemenko KA. Thymus gland ultrasound investigation in the children living in the Belgorod region. *Ultrasound and Functional Diagnostics*. 2001; (1): 35-40. Russian (Артеменко К.А. Ультразвуковое исследование вилочковой железы у детей, проживающих в Белгородской области //Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2001. № 1. С. 35-40.)
 94. Prentice AM, Collinson AC. Does breastfeeding increase thymus size? *Acta Paediatr*. 2000; 89(1): 8-12. DOI: 10.1080/080352500750028979.
 95. Thymomegaly (etiology, pathogenesis, diagnosis, clinical manifestations, influence on the course of diseases, treatment). ed. Tkachenko YuP. Zaporozh'e, 1996. 101 p. Russian (Тимомегалия (этиология, патогенез, диагностика, клинические проявления, влияние на течение болезней, лечение) /под ред. Ю.П. Ткаченко. Запорожье, 1996. 101 с.)
 96. Shishackaja SN. Enlarged thymus syndrome in children over one year old (clinical, anamnestic and immunological features): abstr. dis. ... cand. med. sciences. M., 1988. 24 p. Russian (Шишацкая С.Н. СУВЖ у детей старше года (клинико-анамнестические и иммунологические особенности): автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1988. 24 с.)
 97. Vaganov PD. Enlarged thymus syndrome in children over one year old (clinical-immunological and hormonal-metabolic studies): abstr. dis. ... dr. med. sciences. M., 1998. 40 p. Russian (Ваганов П.Д. Синдром увеличенной вилочковой железы у детей старше года (клинико-иммунологические и гормонально-метаболические исследования): автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1998. 40 с.)
 98. Miheeva IG. Clinical and hormonal-metabolic features of children over a year old with enlarged thymus syndrome: abstr. dis. ... cand. med. sciences. M., 1989. 23 p. Russian (Михеева И.Г. Клинические и гормонально-метаболические особенности детей старше года с синдромом увеличения вилочковой железы: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1989. 23 с.)
 99. Barbarash NA. Clinical and diagnostic criteria for disorders of the cardiovascular system in children with thymomegaly: abstr. dis. ... cand. med. sciences. Tomsk, 1996. 25 p. Russian (Барбараш Н.А. Клинико-диагностические критерии нарушений сердечно-сосудистой системы у детей с тимомегалией: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Томск, 1996. 25 с.)
 100. Tertichnyj AS. Clinical and morphological changes in the thymus gland in children with congenital heart defects: abstr. dis. ... cand. med. sciences. M., 2000. 21 p. Russian (Тертычный А.С. Клинико-морфологические изменения вилочковой железы у детей с врожденными пороками сердца: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2000. 21 с.)
 101. Silantjeva IV, Rovda YI, Badjina OS, Hasanova IG. Anatomic-morphological features and ways to evaluate transverse size and volume of the thymus gland in children. *Mother and Baby in Kuzbass*. 2011; 2(45): 11-16. Russian (Силантьева И.В., Ровда Ю.И., Бадьина О.С., Хасанова И.Г. Анатомо-морфологические особенности и способы оценки поперечного размера и объема вилочковой железы у детей //Мать и Дитя в Кузбассе. 2011. № 2(45). С. 11-16.)
 102. Lazjuk GI, Cherstvoj ED. The main etiological groups of congenital malformations and some issues of diagnosis and pathogenesis. *Archive of pathology*. 1986; 48(9): 23-24. Russian (Лазюк Г.И., Черствой Е.Д. Основные этиологические группы врожденных пороков развития и некоторые вопросы диагностики и патогенеза //Архив патологии. 1986. Т. 48, № 9. С. 23-24.)
 103. Kolesnik EM. Features of adaptation in children with lymphatic-hypoplastic constitutional anomaly: abstr. dis. ... cand. med. sciences. Kiev, 1991. 17 p. Russian (Колесник Е.М. Особенности адаптации у детей с лимфатико-гипопластической аномалией конституцией: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Киев, 1991. 17 с.)
 104. Grigor'eva VN. Main immunological parameters in young children with thymomegaly. *Vestnik of the SSMA*. 2002; (4): 12-16. Russian (Григорьева В.Н. Основные иммунологические показатели у детей раннего возраста при тимомегалии //Вестник СГМА. 2002. № 4. С. 12-16.)
 105. Priluckaja VA. Immuno-hormonal characteristics of acute bronchopulmonary diseases in young children with thymomegaly: abstr. dis. ... cand. med. sciences. Minsk, 2001. 20 p. Russian (Прилуцкая В.А. Иммуно-гормональная характеристика острых бронхолегочных заболеваний у детей раннего возраста с тимомегалией: автореф. дис... канд. мед. наук. Минск, 2001. 20 с.)
 106. Kurbanov TG, Aliev MG, Abdulov AR. Neuroendocrine regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal system and the possibility of correcting its disorders in thymomegaly in children. *Pediatrics*. 1984; 63(2): 13-16. Russian (Курбанов Т.Г., Алиев М.Г., Абдулов А.Р. Нейроэндокринная регуляция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и возможности коррекции её нарушений при тимомегалии у детей //Педиатрия. 1984. Т. 63, № 2. С. 13-16.)

107. Gusejnov ShG. Clinical and immunological features of enlarged thymus syndrome in children. *Stress i immunitet: tez. dokl. M.*, 1989. P. 63-64. Russian (Гусейнов Ш.Г. Клинико-иммунологические особенности синдрома увеличенного тимуса у детей //Стресс и иммунитет: тез. докл. М., 1989. С. 63-64.)
108. Illek JaJu, Arifhodzhaev AT, Smerdov VL. Immune disorders and dysfunctional conditions of the thyroid gland in acute pneumonia in children with allergic diathesis and thymomegaly. *Pediatrics*. 1994; 73(6): 56-58. Russian (Иллек Я.Ю., Арифходжаев А.Т., Смердов В.Л. Иммунные нарушения и дисфункциональные состояния щитовидной железы при острой пневмонии у детей с аллергическим диатезом и тимомегалией //Педиатрия. 1994. Т. 73, № 6. С. 56-58.)
109. Vaganov PD, Martinova MI, Miheeva IG, Vaganova LP, Romanova LF, Kuznetsova LF, et al. Peculiarities of metabolism in children with enlarged thymus syndrome. *Pediatrics*. 2000; 79(6): 4. Russian (Ваганов П.Д., Мартынова М.И., Михеева И.Г., Ваганова Л.П., Романова Л.Ф., Кузнецова Л.Ф. и др. Особенности метаболизма у детей с синдромом увеличения вилочковой железы //Педиатрия. 2000. Т. 79, № 6. С. 4.)
110. Labunets IV. Age features of rhythmic fluctuations of the endocrine function of the thymus. *J of AMS Ukraine*. 2000; 6(4): 783-791. Russian (Лабунец И.В. Возрастные особенности ритмических колебаний эндокринной функции тимуса //Журнал АМН Украины. 2000. Т. 6, № 4. С. 783-791.)
111. Kuzmenko LG, Tjurin NA, Petruk NI, Uddin A, Lukasheva IV, Kiseleva NM. Structural changes in the thymus and immune status in the dynamics of the complicated course of acute respiratory diseases in young children. *Childhood infections*. 2005; 4(1): 25-29. Russian (Кузьменко Л.Г., Тюрин Н.А., Петрук Н.И., Уддин А., Лукашева И.В., Киселева Н.М. Структурные изменения тимуса и иммунный статус в динамике осложненного течения острых респираторных заболеваний у детей раннего возраста //Детские инфекции. 2005. Т. 4, № 1. С. 25-29.)
112. Tjurin NA, Arion VJa, Pushko LV. Indicators of T and B links of the immunity system in acute bronchopulmonary diseases in children with and with out thymomegaly. *Pediatrics*. 1991. 70(6): 39-42. Russian (Тюрин Н.А., Арион В.Я., Пушко Л.В. Показатели Т и В звеньев системы иммунитета при острых бронхолегочных заболеваниях у детей с тимомегалией и без нее //Педиатрия. 1991. Т. 70, № 6. С. 39-42.)
113. Zajrat'janc OV, Serov VV, Kuzmenko LG. New evidence on thymomegaly and immune deficiency syndrome. *Archive of pathology*. 1990; 52(6): 33-39. Russian (Заратьянц О.В., Серов В.В., Кузьменко Л.Г. Новые данные о тимомегалии как синдроме врожденного (первичного) иммунного дефицита //Архив патологии. 1990. Т. 52, № 6. С. 33-39.)
114. Lastovka IN, Matveev VA. Features of the course of acute respiratory viral infections in young children with enlarged thymus syndrome. Topical issues of infectious pathology and vaccine prophylaxis: materials of the IX Congress of Pediatric Infectious Diseases of Russia. M., 2010. P. 54-55. Russian (Ластовка И.Н., Матвеев В.А. Особенности течения острых респираторных вирусных инфекций у детей раннего возраста с синдромом увеличенной вилочковой железы // Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики: матер. IX конгр. дет. инфекционистов России. М., 2010. С. 54-55.)
115. Ivanovskaja TE, Katasonova LP. Thymus structure, immune status and pathological process. *Archive of pathology*. 1986; 48(1): 3-9. Russian (Ивановская Т.Е., Катасонова Л.П. Структура тимуса, иммунный статус и патологический процесс //Архив патологии. 1986. Т.48, № 1. С. 3-9.)
116. Pishhal'nikov AJU. Thymomegaly syndrome in young children as a marker of slow immune start: abstr. dis. ... cand. med. sciences. Cheljabinsk, 1992. 21 p. Russian (Пищальников А.Ю. Синдром тимомегалии у детей раннего возраста как маркер медленного иммунного старта: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Челябинск, 1992. 21 с.)
117. Rovda Yul, Shmulevich SA, Shabaldin AV, Shabaldina EV, Minyaylova NN, Sizova IN, Lukoyanycheva EB. Clinical and immunological characteristics of children in a catamnesis after surgery for congenital heart diseases, combined with induced thymectomy. *Pediatrics*. 2018; 97(4): 50-58. Russian (Ровда Ю.И., Шмулевич С.А., Шабалдин А.В., Шабалдина Е.В., Миняйлова Н.Н., Сизова И.Н., Лукоянычева Е.Б. Клинико-иммунологические характеристики детей в катамнезе, после операции по поводу врожденного порока сердца, сочетанной с вынужденной тимусэктомией // Педиатрия. 2018. Т. 97, № 4. С. 50-58.)
118. Mehtieva LA. Neurological disorders in young children with thymomegaly: abstr. dis. ... cand. med. sciences. M., 1989. 21 p. Russian (Мехтиева Л.А. Неврологические нарушения у детей раннего возраста при тимомегалии: дис. ... канд. мед. наук. М., 1989. 21 с.)
119. Krasnov MV, Krasnov VM. Features of the immunological reactivity of children with thymus enlargement syndrome and their correction. *III All-Russian Scientific Conference*. M., 1996. P. 206-210. Russian (Краснов М.В., Краснов В.М. Особенности иммунологической реактивности детей с синдромом увеличения вилочковой железы и их коррекция //III Всероссийская научная конференция. М., 1996. С. 206-210.)
120. Vaganov PD, Nikonova MF, Yanovskaya EYu, Mandzhieva ET, Donetskova AD. The T-cell immunity in children with megalothymus. *Medical Journal of the Russian Federation*. 2017; 23(6): 298-302. Russian (Ваганов П.Д., Никонова М.Ф., Яновская Э.Ю., Манджиева Э.Т., Донецкова А.Д. Т-клеточный иммунитет у детей с тимомегалией //Российский медицинский журнал. 2017. Т. 23, № 6. С. 298-302.)
121. Donetskova AD, Nikonova MF, Vaganov PD, Mitin AN. Features of T-lymphopoiesis in children with thymomegaly. *Molecular Diagnostics 2017: Proceedings of the IX All-Russian Scientific and Practical Conference with International Participation*. M., 2017. P. 512-513. Russian (Донецкова А.Д., Никонова М.Ф., Ваганов П.Д., Митин А.Н. Особенности Т-лимфопоэза у детей с тимомегалией //Молекулярная диагностика 2017: сб. трудов IX Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием. М., 2017. С. 512-513.)

122. Bagala N. Under standing why the thymus shrinks withage. 2018. <https://www.lifespan.io/news/understanding-why-the-thymus/>
123. Cowan JE, Takahama Y, Bhandoola A, Ohigashi I. Postnatal involution and counter-involution of the thymus. *Front Immunol.* 2020; 11: 897. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00897.
124. Lastovka IN, Matveev VA. Clinical characteristics of acute respiratory infections in young children with enlarged thymus syndrome. *ARS medica.* 2010; (14): 35-40. Russian (Ластовка И.Н., Матвеев В.А. Клиническая характеристика острых респираторных инфекций у детей раннего возраста с синдромом увеличенной вилочковой железы //ARS medica. 2010. № 14. С. 35-40.)
125. Rovda Yul, Silantyeva IV. Lymphatizm problem in pediatrics. *Mother and Baby in Kuzbass.* 2011; (1): 3-9. Russian (Ровда Ю.И., Силантьева И.В. Проблема лимфатизма в педиатрии //Мать и Дитя в Кузбассе. 2011. № 1. С. 3-9.)
126. Lasica OI, Sidel'nikov VM. Diathesis in children. Kiev, 1991. 87 p. Russian (Ласица О.И., Сидельников В.М. Диатезы у детей. Киев, 1991. 87 с.)
127. Grigor'eva VN. Clinical and immunological parameters in young children with thymomegaly: abstr. dis. ... cand. med. sciences. Smolensk, 2002. 20 p. Russian (Григорьева В.Н. Клинико-иммунологические показатели у детей раннего возраста с тимомегалией: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Смоленск, 2002. 20 с.)
128. Sorokman TV, Sokolnyk SV, Polishchuk MI, Popeliuk A-MV. Clinical features of acute respiratory viral infection sininfants with thymomegaly. *Zdorov'e rebenka.* 2016; (1): 34-38. Ukrainian (Сорокман Т.В., Сокольник С.В., Полищук М.И., Попелюк А.-М.В. Особенности течения острых респираторно-вирусных инфекций у детей раннего возраста с тимомегалией //Здоровье ребенка. 2016. № 1. С. 34-38.)
129. Lastovka IN, Matveev VA, Bogdanovich MG. Features of the course of acute respiratory infections in young children with thymomegaly. *Ohrana materinstva i detstva.* 2010; (2): 20-24. Russian (Ластовка И.Н., Матвеев В.А., Богданович М.Г. Особенности течения острых респираторных инфекций у детей раннего возраста с тимомегалией //Охрана материнства и детства. 2010. № 2. С. 20-24.)
130. Lastovka IN. Features of the course of acute respiratory viral infections and meningococcal infection in young children with thymomegaly: abstr. dis. ... cand. med. sciences. Minsk, 2013. 21 p. Russian (Ластовка И.Н. Особенности течения острых респираторных вирусных инфекций и менингококковой инфекции у детей раннего возраста с тимомегалией: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Минск, 2013. 21 с.)
131. Vaganov PD, Arion VYa, Miheeva IG, Reshetnikova LP, Shishatskaya SN, Moskvina SN, Syssoeva OB. Children with thymomegalia – tactics of prophylaxis and sanitation. *Pediatrics.* 2005; 84(6): 111-113. Russian (Ваганов П.Д., Арион В.Я., Михеева И.Г., Решетникова Л.П., Шишацкая С.Н., Москвина С.Н., Сысоева О.Б. Профилактическая и оздоровительная тактика ведения детей с синдромом тимомегалии //Педиатрия. 2005. Т. 84, № 6. С. 111-113.)
132. Zajrat'janc OV, Bershanskaja AM. Accidental involution of the thymus. Harchenko VP, Sarkisova SD, Vetsheva PS, Galil-Ogly GA, Zajrat'janc OV. *Bolezni vilochkovoju zhelezy.* M., 1998. P. 46-58. Russian (Зайратьянц О.В., Бершанская А.М. Акцидентальная инволюция вилочковой железы //Харченко В.П., Саркисова С.Д., Ветшева П.С., Галил-Оглы Г.А., Зайратьянц О.В. Болезни вилочковой железы. М., 1998. С. 46-58.)
133. Kuzmenko LG, Jesmurzieva ZI, Ryzhkova MA. Katamnesis of the children with knownmass of thet hymus atbirth. *RUDN Journal of Medicine.* 2010; (5): 56-61. Russian (Кузьменко Л.Г., Эсмурзиева З.И., Рыжкова М.А. Катамнез детей с известной при рождении массой вилочковой железы //Вестник РУДН. Серия Медицина. 2010. № 5. С. 56-61.)
134. Chkhartishvili E. Thymomegaly and recurrent disease episodes in children. *ESPID* 2018. May 28-Jun 2. <https://www.morressier.com/article/thymomegaly-recurrent-disease-episodes-children/5ad774e0d462b80296ca6d06>.
135. Gul KA, Sonerud T, Fjærli HO, Nakstad B, Abrahamsen TG, Inchley CS. Thymus activity measured by T-cell receptor excision circles in patients with different severities of respiratory syncytial virus infection. *BMC Infect Dis.* 2017; 17: 18. DOI: 10.1186/s12879-016-2148-0.
136. Kellogg C, Equils O. The role of the thymus in COVID-19 disease severity: implications for antibody treatment and immunization. *Hum Vaccin Immunother.* 2020. 1-6. DOI: 10.1080/21645515.2020.1818519.
137. Evtushenko SK, Sazhneva IA. On the influence of thymomegaly on the course of perinatal brain pathology in newborns and children. *Ukrainian Bulletin of Psychoneurology.* 1995; (3): 76-78. Ukrainian (Евтушенко С.К., Сажнева И.А. О влиянии тимомегалии на течение перинатальной патологии мозга у новорожденных и детей //Украинский вестник психоневрологии. 1995. № 3. С. 76-78.)
138. Kuzmenko LG, Kozlovskaja GV, Ignat'eva ON. Features of the development of the neuropsychic sphere in young children with thymomegaly. *Pediatrics.* 2007; 86(1): 57-62. Russian (Кузьменко Л.Г., Козловская Г.В., Игнатьева О.Н. Особенности развития нервно-психической сферы у детей раннего возраста с тимомегалией //Педиатрия. 2007. Т. 86, № 1. С. 57-62.)
139. Kuzmenko LG. Therapeutic and prophylactic measures in cases of pediatric thymomegalia. *Pediatrics.* 1996; 75(4): 17. Russian (Кузьменко Л.Г. Лечение-профилактическая помощь детям с увеличенной вилочковой железой // Педиатрия. 1996. Т. 75, № 4. С. 17.)
140. Kuzmenko LG, Kiseleva NM. Contemporary opinion on the role of thymus in living organisms and its participation in the vaccinal process in children of young age. *Clinical Pathophysiology.* 2016; 3(22): 104-114. Russian (Кузьменко Л.Г., Киселева Н.М. Современный взгляд на роль тимуса в живом организме и его участие в вакцинальном процессе у детей раннего возраста //Клиническая патофизиология. 2016. Т. 3, № 22. С. 104-114.)

141. Vaccine prophylaxis for health problems /ed. BF Semenov, AA Baranov. M., 2001. 338 p. Russian (Вакцинопрофилактика при нарушении здоровья /под ред. Б.Ф. Семенова, А.А. Баранова. М., 2001. 338 с.)
142. Shamsheva OV. Features of vaccination of children with chronic diseases: abstr. dis. ... cand. med. sciences. M., 2001. 38 p. Russian (Шамшева О.В. Особенности вакцинации детей с хроническими заболеваниями: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2001. 38 с.)
143. Maslov MS. Lectures on Faculty Pediatrics. L., 1957. 231 p. Russian (Маслов М.С. Лекции по факультетской педиатрии. Л.: Медгиз. 1957. 231 с.)
144. Kuzmenko LG. Comments to discussion about human constitution, constitutional types and different diatheses. *Pediatrics*. 2005; 84(5): 76-84. Russian (Кузьменко Л.Г. К дискуссии о конституции человека, конституциональных типах и диатезах //Педиатрия. 2005. Т. 84, № 5. С. 76-84.)
145. Volodina LV. Program for non-drug prevention of morbidity in young children with lymphatic-hypoplastic constitution: abstr. dis. ... cand. med. sciences. M., 1995. 23 p. Russian (Володина Л.В. Программа немедикаментозной профилактики заболеваемости у детей раннего возраста с лимфатико-гипопластической конституцией: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1995. 23 с.)
146. Shabalov NP. Diatheses and constitutional anomalies as pediatric problem. *Pediatrics*. 2005; 84(5): 72-76. Russian (Шабалов Н.П. Диатезы и аномалии конституции как педиатрическая проблема //Педиатрия. 2005. Т. 84, № 5. С. 72-76.)
147. Vel'tishhev JuE. Hereditary predisposition to diseases, diathesis and borderline conditions in children. *Pediatrics*. 1984; 63(12): 3-9. Russian (Вельтищев Ю.Е. Наследственное предрасположение к болезням, диатезы и пограничные состояния у детей //Педиатрия. 1984. Т. 63, № 12. С. 3-9.)
148. Shcherbak VA, Khamina NA, Shcherbak NM. Diathesis and anomalies of constitution in children. *Siberian Medical Review*. 2014; (3): 75-79. Russian (Щербак В.А., Хамина Н.А., Щербак Н.М. Диатезы и аномалии конституции у детей //Сибирское медицинское обозрение. 2014. № 3. С. 75-79.)
149. Kozarezova TI, Kuvshinnikov VA, Vasilevskij IV, Klimkovich NN. Lymphadenopathy syndrome in children. Minsk, 2006. 102 p. Russian (Козарезова Т.И., Кувшинников В.А., Василевский И.В., Климович Н.Н. Синдром лимфаденопатии у детей. Минск, 2006. 102 с.)
150. Martynova MI, Kuz'menko LG, Tjurin NA. Syndrome of an enlarged thymus gland in children. M., 1993. 201 p. Russian (Мартынова М.И., Кузьменко Л.Г., Тюрин Н.А. Синдром увеличенной вилочковой железы у детей. М., 1993. 201 с.)
151. Nicholls G, Martin R, Wallace B, Fuchs P. From Neuron to Brain. M., 2003. 672 p. English (Николс Дж., Мартин Р., Валлас Б., Фукс П. От нейрона к мозгу: пер. с англ. М., 2003. 672 с.)
152. Lemons D, McGinnic W. Genomic evolution of Hox gene clusters. *Science*. 2006; 133(5795): 1918-1922. DOI: 10.1126/science.1132040.
153. Birnbaum G. Studies on brain-thymus cross-reactive antigens. *Brain Res*. 1975; 84(1): 111-121. DOI: 10.1016/0006-8993(75)90804-5.
154. Belokrylov GA. Effect of polypeptide substances isolated from the thymus, cortex and white matter of the brain on cellular and humoral parameters of immunity in thymectomized mice. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 1979; 87(6): 572-574. Russian (Белокрылов Г.А. Влияние веществ полипептидной природы, выделенных из тимуса, коры и белого вещества головного мозга на клеточные и гуморальные показатели иммунитета у тимэктомированных мышей //Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1979. Т. 87, № 6. С. 572-574.)
155. Pal'cev MA, Kvetnoj IM. Guide to neuroimmunoendocrinology. M., 2008. 512 p. Russian (Пальцев М.А., Кветной И.М. Руководство по нейроиммуноэндокринологии. М., 2008. 512 с.)
156. Yan F, Mo X, Liu J, Ye S, Zeng X, Che D. Thymic function in the regulation of T-cells, and molecular mechanisms underlying the modulation of cytokines and stress signaling (Review). *Mol Med Rep*. 2017; 16(5): 7175-7184. DOI: 10.3892/mmr.2017.7525.
157. Van Baaren J, Schuurman HJ, Reitsma R, Huber J. Acute thymus involution during infancy and childhood: immunohistology of the thymus and peripheral lymphoid tissues after acute illness. *Pediatr Pathol*. 1989; 9(3): 261-275. DOI: 10.3109/15513818909037731.
158. Bibikova AA, Pikalova LP, Blinova NV, Medvedeva AA. Pathomorphology of the thymus gland in children of the first three years of life in the Tver region in 2016. *Tver Medical Journal*. 2020; (4): 18-22. Russian (Бибикова А.А., Пикалова Л.П., Блинова Н.В., Медведева А.А. Патоморфология вилочковой железы у детей первых трех лет жизни по Тверской области за 2016 год //Тверской медицинский журнал. 2020. № 4. С. 18-22.)
159. Volkova LE, Rogal'skaja SV. Causes of perinatal death of children with thymus pathology. *Intern J of Applied and Basic Research*. 2013; (10-2): 248-249. Russian (Волкова Л.Е., Рогольская С.В. Причины перинатальной смерти детей с патологией тимуса //Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2013. № 10-12. С. 248-249.)
160. Mudrak DA, NAvolokin NA, Myl'nikov AM, Polozhenkov AE, Maslyakova GN. Histological signs of the thymic enlargement. *J of Anatomy and Histopathology*. 2020; 9(2): 46-52. Russian (Мудрак Д.А., Наволкин А.М., Мильников А.М., Положенков А.Е., Маслякова Г.Н. Гистологические признаки увеличения вилочковой железы //Журнал анатомии и гистопатологии. 2020. Т. 9, № 2. С. 46-52.)
161. Pirs G. Thymus histopathology. *Toxicological pathology*. 2006; 34(5): 515-547. Russian (Пирс Г. Гистопатология тимуса //Токсикологическая патология. 2006. Т. 34, № 5. С. 515-547.)

162. Li H, Wetchapinant C., Zhang L, Wu K. High-fat diet from wean until early adult hood impairs T cell development in the thymus. *Lipids*. 2020; 55(1): 35-44. DOI: 10.1002/lipd.12193.
163. Nezelof C. Thymic pathology in primary and secondary immunodeficiencies. *Histopathology*. 1992; 21(6): 499-511. DOI: 10.1111/j.1365-2559.1992.tb00437.x.
164. Liu B, Zhang X, Deng W, Liu J, Li H, Wen M, et al. Severe influenza A(H1N1) pdm09 infection induces thymic atrophy through activating innate CD8(+)/CD44(hi) T cells by upregulating IFN- γ . *Cell Death Dis*. 2014; 5(10): e1440. DOI: 10.1038/cddis.2014.323.
165. Wang S, Lyu C, Duan G, Meng F, Yang Y, Yu Y, et al. Streptococcus suis serotype 2 infection causes host immunomodulation through induction of thymic atrophy. *Infect Immun*. 2020; 88(4): e00950-19. DOI: 10.1128/IAI.00950-19.
166. Hammar JA. Über gewicht, involution und persistenz des thymus im postfötalleben des menschen. *Arch Anat Physiol Anat Abt*. 1906. Suppl.: 91-182.
167. Yurina NA, Rummyantseva LS. Features of macro- and ultra-structure of the thymus and its reactivity in postnatal ontogenesis. *In the book: Physiology, morphology and pathology of the thymus* /ed. VV Serov. M., 1986. P. 4-7. Russian (Юрина Н.А., Румянцова Л.С. Особенности макро- и ультра структуры тимуса и его реактивности в постнатальном онтогенезе. В кн.: Физиология, морфология и патология тимуса /под ред. В.В. Серова. М., 1986. С. 4-7.)
168. Tadiotto E., Clemente M., Pecoraro L., Piacentini G., Degani D. Massive thymic hyperplasia in a 15-month-old boy: Case report and literature review. *Clin Case Rep*. 2018; 7(1): 27-31. DOI: 10.1002/ccr3.1896.
169. Frush DP. Imaging Evaluation of the Thymus and Thymic Disorders in Children. Pediatric Chest Imaging. *In the book: Medical Radiology (Diagnostic Imaging)* /eds. Lucaya J, Strife JL. Berlin: Springer, 2008.
170. Sikandar A, Shahzaib, Ullah N. Microarchitecture of the thymus gland, its age and disease-associated morphological alterations, and possible means to prolong its physiological activity. *Thymus*, 2020. DOI: 10.5772/intechopen.88480.
171. Skripnichenko DF, Shevnjuk MM. Diagnosis and treatment of myasthenia gravis. Kiev, 1991. 150 p. Russian (Скрипниченко Д.Ф., Шевнюк М.М. Диагностика и лечение миастении. Киев, 1991. 150 с.)
172. Bechik SL. Complications in operated patients with generalized myasthenia gravis. *The first international conference on thoraco-abdominal surgery: abstracts*. M., 2008. P. 263. Russian (Бечик С.Л. Осложнения у оперированных больных с генерализованной формой миастении //Первая международная конференция по торако-абдоминальной хирургии: сборник тезисов. М., 2008. С. 263.)
173. Skvortsov MB, Shinkarev NV. Thymectomy. The basis and its role in the treatment of myasthenia gravis. *Siberian Medical Journal* (Irkutsk). 2009; 86(3): 15-19. Russian (Скворцов М.Б., Шинкарев И.В. Тимэктомия – обоснование и ее роль в лечении миастении //Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2009. Т. 86, № 3. С. 15-19.)

КОРРЕСПОНДЕНЦИЮ АДРЕСОВАТЬ:

РОВДА Юрий Иванович, 650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России.
Тел: 8 (3842) 73-46-00. E-mail: y.i.rovda@rambler.ru

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

INFORMATION ABOUT AUTHORS

РОВДА Юрий Иванович, доктор мед. наук, профессор, профессор кафедры педиатрии и неонатологии, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: y.i.rovda@rambler.ru	ROVDA Yuriy Ivanovich, doctor of medical sciences, professor, professor of the department of pediatrics and neonatology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: y.i.rovda@rambler.ru
МИНЯЙЛОВА Наталья Николаевна, доктор мед. наук, доцент, профессор кафедры педиатрии и неонатологии, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: mnn1911@mail.ru	MINYAYLOVA Natalia Nikolaevna, doctor of medical sciences, docent, professor of department of pediatrics and neonatology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: mnn1911@mail.ru
ВЕДЕРНИКОВА Алена Владимировна, ассистент, кафедра педиатрии и неонатологии, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: cmombilla@gmail.com	VEDERNIKOVA Alena Vladimirovna, assistant, department of pediatrics and neonatology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: cmombilla@gmail.com
ШМУЛЕВИЧ Светлана Александровна, канд. мед. наук, врач детский кардиолог, кардиохирургическое отделение, ФГБНУ НИИ КПССЗ, г. Кемерово, Россия.	SHMULEVICH Svetlana Aleksandrovna, candidate of medical sciences, pediatric cardiologist, cardiac surgery department, Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia.
ШАБАЛДИН Андрей Владимирович, доктор мед. наук, доцент, профессор кафедры микробиологии, иммунологии и вирусологии, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия.	SHABALDIN Andrey Vladimirovich, doctor of medical sciences, docent, professor of the department of microbiology, immunology and virology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia.
ЗИНЧУК Сергей Фадеевич, канд. мед. наук, доцент, зав. кафедрой морфологии и судебной медицины, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия.	ZINCHUK Sergey Fadeevich, candidate of medical sciences, docent, head of the department of morphology and forensic medicine, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia.
СЕЛИВЕРСТОВ Илья Александрович, ассистент, кафедра поликлинической педиатрии, пропедевтики детских болезней и последипломной подготовки, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: ilia_seliverstov92@mail.ru	SELIVERSTOV Ilya Alexandrovich, assistant, department of outpatient pediatrics, propedeutics of childhood diseases and postgraduate training, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: ilia_seliverstov92@mail.ru

Статья поступила в редакцию 28.10.2020 г.

Мищенко О.И., Рудаева Е.В., Мозес В.Г., Мозес К.Б., Елгина С.И., Рыбников С.В.,
Рудаева Е.Г., Помыткина Т.Е.

*Кузбасская клиническая больница им. С.В. Беляева,
Кемеровский государственный медицинский университет,
Кузбасская клиническая больница скорой медицинской помощи им. М.А. Подгорбунского,
г. Кемерово, Россия*

НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ЛЕЧЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА I ТИПА ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Новые технологии открывают перспективные возможности лечения сахарного диабета I типа во время беременности. Последние данные свидетельствуют о том, что всем женщинам, получающим интенсивную инсулинотерапию на ранних сроках беременности, следует предлагать непрерывный мониторинг уровня глюкозы (CGM), который позволяет регистрировать изменения концентрации глюкозы крови каждые 5 минут на протяжении длительного времени. Несмотря на проведенные исследования, сравнивающие терапию инсулиновой помпой с несколькими ежедневными инъекциями инсулина, ее эффективность в снижении частоты возникновения гипергликемии и гипогликемии, снижении уровня гликированного гемоглобина (HbA1c), контроля веса и исходов беременности остается неясной. Интегрированная с сенсором доставка инсулина (также называемая искусственной поджелудочной железой или доставкой инсулина с обратной связью) во время беременности, как было продемонстрировано, улучшает время достижения цели и хорошо работает, несмотря на меняющиеся потребности в инсулине во время беременности.

Ключевые слова: сахарный диабет; беременность; непрерывный мониторинг уровня глюкозы; инсулиновая помпа; замкнутая петля; искусственная поджелудочная железа

**Mishenko O.I., Rudaeva E.V., Mozes V.G., Mozes K.B., Elgina S.I., Rybnikov S.V.,
Rudaeva E.G., Pomytkina T.E.**

*Kuzbass Clinical Hospital named after S.V. Belyaev,
Kemerovo State Medical University,
Kuzbass Clinical Emergency Hospital named after M.A. Podgorbunsky, Kemerovo, Russia*

NEW TECHNOLOGIES FOR THE TREATMENT OF TYPE I DIABETES DURING PREGNANCY

New technologies are opening up promising opportunities for the treatment of type I diabetes during pregnancy. Recent evidence suggests that continuous glucose monitoring (CGM) should be offered to all women receiving intensive insulin therapy early in pregnancy, which records changes in blood glucose concentration every 5 minutes over a long period of time. Despite studies comparing insulin pump therapy with multiple daily injections of insulin, its effectiveness in reducing the incidence of hyperglycemia and hypoglycemia, lowering glycated hemoglobin (HbA1c) levels, weight control and pregnancy outcomes remains unclear. Sensor-integrated insulin delivery (also called artificial pancreas or feedback insulin delivery) during pregnancy has been shown to improve time to goal and works well despite changing insulin requirements during pregnancy.

Key words: diabetes mellitus; pregnancy; continuous glucose monitoring; insulin pump; closed loop; artificial pancreas

Беременность у женщин с сахарным диабетом I типа (СД1) подвержена повышенному риску потенциально серьезных осложнений [1]. В настоящее время ведущей технологией снижения риска данных осложнений является строгий гликемический контроль на этапе прегравидарной подготовки и на протяжении всей беременности [1, 2]. Несмотря на то, что современная медицина достигла определенных успехов в строгом гликемическом контроле, уменьшение числа осложнений, связанных с беременностью у пациенток с СД1, остается сложной задачей. Во многом это обусловлено тем, что динамические физиологические изменения во время беременности, родов и послеродовом периоде тре-

буют быстрой и частой корректировки инсулина и тщательного наблюдения, что достичь довольно сложно [3-5].

Проведенное в Великобритании когортное исследование показало, что большинству беременных женщин за время наблюдения не удалось достичь оптимального гликемического контроля [6]. В частности, только 16 % и 40 % женщин с диабетом I типа, на ранних и поздних сроках беременности соответственно, достигли рекомендованного целевого уровня гемоглобина A1c (HbA1c) ниже 48 ммоль/л (6,5 %). В результате исследования было отмечено улучшение исходов беременностей, а именно сокращение числа мертворождений в

Информация для цитирования:

 10.24411/2686-7338 -2021-10002

Мищенко О.И., Рудаева Е.В., Мозес В.Г., Мозес К.Б., Елгина С.И., Рыбников С.В., Рудаева Е.Г., Помыткина Т.Е. Новые технологии лечения сахарного диабета I типа во время беременности // Мать и Дитя в Кузбассе. 2021. №1(84). С. 24-31.

2,5 раза. Однако каждый второй ребенок имел такие осложнения, как макросомия, незрелость легких, гипогликемия, была отмечена более частая госпитализация в отделение интенсивной терапии новорожденных.

Таким образом, можно предположить, что сегодня есть много нереализованных возможностей для улучшения исхода беременности и родов у женщин с сахарным диабетом 1 типа [7]. Использование современных технологий в лечении таких пациенток потенциально может помочь достичь оптимального гликемического контроля во время беременности с целью улучшения результатов, как для матери, так и для будущего ребенка.

В данном обзоре будут освещены новейшие технологии, доступные для лечения сахарного диабета 1 типа во время беременности, и их влияние на гликемический контроль, исходы беременности и родов [8, 9]. В частности такие, как использование технологий непрерывного мониторинга глюкозы (CGM), инсулиновой помпы и интегрированной с сенсором подачи инсулина при лечении женщин с диабетом 1 типа во время беременности.

Непрерывный мониторинг уровня глюкозы (CGM) использует сенсор, вводимый подкожно, для регистрации концентрации глюкозы в интерстициальной жидкости, производя около 300 измерений глюкозы в день. Он передает полученные значения глюкозы на мобильный телефон, умные часы или автономное приемное устройство через Bluetooth. Одноразовый датчик CGM обычно меняется ежедневно. За последние годы точность CGM значительно улучшилась. Некоторые системы считаются достаточно надежными, позволяя вводить болюсы инсулина перед едой без подтверждения капиллярным тестом глюкозы. Однако большинство устройств, кроме монитора глюкозы Flash, по-прежнему требуют калибровки с тестированием глюкозы в капиллярах два-четыре раза в сутки [10].

Система мониторинга уровня глюкозы Flash откалибрована на заводе-изготовителе, а не системой непрерывного мониторинга глюкозы, и считается альтернативой капиллярного тестирования глюкозы, поскольку в ней отсутствуют предупреждения и сигналы тревоги о состояниях гипогликемии и гипергликемии, и она не интегрирована с системой подачи инсулина. В свою очередь, CGM дает более широкие данные об уровне глюкозы, которые можно использовать для управления подачи инсулина в реальном времени, изучения тенденций гликемии и метаболизма глюкозы [11]. Вне беременности было показано, что CGM улучшает контроль уровня глюкозы в отдельных группах, которые заинтересованы в регулярном ношении устройства, как минимум, 6 дней в неделю [12]. Дальнейшие данные свидетельствуют о том, что использование CGM также может уменьшить эпизоды гипогликемии [13]. Различные исследования выявили как преимущества, так и недостатки использования данной технологии у женщин с сахарным диабетом 1 типа во время беременности.

Гликированный гемоглобин (HbA1c) — важный показатель, используемый для мониторинга гликемического контроля и оценки уровня риска для матери и ребенка. Однако есть некоторые особенности показателя HbA1c, связанные с беременностью. На HbA1c влияют физиологические изменения во время беременности, такие как повышенный обмен эритроцитов на ранних сроках гестации, который изменяется по мере прогрессирования беременности. Поэтому физиологический уровень HbA1c ниже в первом и втором триместрах беременности (16-20 недель). Еще одной проблемой является то, что HbA1c представляет собой средний показатель гликемического контроля, но не дает подробной информации о характере суточных скачков гликемии, которая необходима для коррекции терапии. С другой стороны, CGM, напротив, предоставляет клиницистам и исследователям подробную информацию о времени, проведенном в рекомендованном целевом диапазоне, а также о колебаниях глюкозы, которые можно использовать для оптимизации диеты, образа жизни и корректировки доз инсулина. Он также может предупредить о развивающейся гипогликемии или гипергликемии, позволяя предупредить данные осложнения и минимизировать отклонения от нормы. Немедленная обратная связь от CGM позволяет пациенту понять, что влияет на его профиль глюкозы, побудить его изменить диету, активность и поведение, регулирующие уровень инсулина. Все это обеспечивает хороший контроль заболевания [14].

Было проведено четыре крупных исследования, посвященных изучению использования CGM в лечении сахарного диабета 1 типа во время беременности. Мерфи и др. изучили 71 женщину, в том числе 46 с диабетом 1 типа, в открытом рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ) пациентов в Великобритании [15]. Женщины, рандомизированные для получения CGM, использовали его в сроке от 8 до 32 недель беременности в течение 7 дней каждые 4-6 недель. И женщины, и медицинские работники не имели доступа к поступающей от CGM информации до момента обращения в акушерскую клинику. Авторы обнаружили, что при использовании CGM между 32 и 36 неделями гестации регистрировался более низкий уровень HbA1c (5,8 % против 6,4 %; $p = 0,007$) и снижался риск макросомии (отношение шансов [OR] 0,36 [95% доверительный интервал [CI] от 0,13 до 0,98]; $p = 0,05$).

Напротив, Secher и др. не обнаружили доказательств улучшения гликемического контроля или исходов беременности в своем масштабном исследовании 123 женщин с диабетом 1 типа и 31 женщины с диабетом 2 типа [16, 17]. В этом открытом исследовании женщины были рандомизированы для получения стандартной помощи с или без дополнительной CGM в реальном времени. При рандомизации в CGM женщин просили носить устройство в течение 6 дней между 8 и 33 неделями беременности. Женщины, рандомизированные с CGM, сооб-

щили о дискомфорте, нарушении сна и технических проблемах при использовании устройства. При этом только 49 женщин (64 %) использовали его в соответствии с протоколом исследования и только 5 женщин (7 %) использовали CGM как минимум 60 % времени. Не было значительных различий в исходах беременности и наличии крупных плодов (45 % против 34 %, $p = 0,19$). Через 33 недели HbA1c в каждой группе был одинаковым (6,1 % против 6,1 %, $p = 0,39$) [12, 13]. К сожалению, ни в одном из этих исследований не были представлены данные прямого наблюдения CGM для контрольной группы. В последующем Кокрейновском обзоре мониторинга глюкозы у беременных с диабетом был сделан вывод о том, что необходимы дальнейшие высококачественные рандомизированные исследования, оценивающие исходы у матери и новорожденного [18].

В двух современных клинических исследованиях «Эффективность непрерывного мониторинга уровня глюкозы во время диабетической беременности» (исследование GlucoMOMS) и «Непрерывный мониторинг уровня глюкозы у женщин с диабетом 1 типа при беременности» (CONCEPTT) изучалась возможность использования CGM при беременности, осложненной диабетом. GlucoMOMS — это многоцентровое открытое РКИ с параллельным исследованием экономической эффективности [19]. Женщины с сахарным диабетом 1 типа, диабетом 2 типа или гестационным сахарным диабетом, нуждающиеся в инсулине, были рандомизированы для периодической маскированной CGM в течение 5-7 дней каждые 6 недель по сравнению со стандартным лечением. В него вошли 304 женщины с примерно равным количеством больных диабетом типа 1, типа 2 и гестационным диабетом из более чем 20 центров в Нидерландах. В результате исследования не было обнаружено достоверной разницы в макросомии между двумя группами (относительный риск 0,99 [95% ДИ 0,76, 1,28]), но в группе CGM реже встречалась преэклампсия [20]. Включение женщин с разной выраженностью гликемических нарушений и частотой макросомии не позволило сделать выводы о том, играет ли CGM роль при различных формах сахарного диабета.

CONCEPTT было многоцентровым открытым исследованием, в котором женщины с диабетом 1 типа на этапе прегравидарной подготовки или в сроке менее 14 недель гестации были рандомизированы для мониторинга глюкозы в капиллярной крови с и без CGM в реальном времени [21]. В CONCEPTT женщинам рекомендовалось использовать CGM в реальном времени непрерывно от рандомизации до родов или через 24 недели после рандомизации в группе с проводимой прегравидарной подготовкой, беременность у которых не наступила. В нем приняли участие 325 женщин (110 не беременных, 215 беременных) из 31 центра в Канаде, Великобритании, Испании, Италии, Ирландии и США, что сделало его крупнейшим многоцентровым рандомизированным испытанием у

беременных с сахарным с диабетом 1 типа [22]. Опубликованные результаты CONCEPTT показали, что, несмотря на то, что беременные женщины, рандомизированные для CGM, имели более низкие уровни HbA1c (средняя разница — 0,2 % [95% ДИ 0,34-0,03 %]; $p = 0,02$), они проводили дополнительно 100 минут в день в рекомендуемом диапазоне контроля глюкозы (время CGM в целевом диапазоне 70-140 мг/дл, 68 % против 61 %; $p = 0,003$) с уменьшением гипергликемии на 72 минуты (27 % против 32 %; $p = 0,03$) на 34 неделе беременности. Важно отметить, что улучшение контроля уровня глюкозы было одинаковым в обеих группах, использующих несколько ежедневных инъекций (MDI), и женщин, использующих инсулиновые помпы. В обеих группах пациенты отмечали удовлетворенность используемым методом лечения. Анкетирование, оценивающее мониторинг материнской глюкозы, в целом показало положительные результаты. Ожидание пациентами состояния гипогликемии со временем уменьшалось в группе женщин, использующих CGM, но оставалось постоянным в контрольной группе.

Однако наиболее поразительный результат был получен не в достижении нормализации уровня материнской гликемии, а, скорее, в неонатальных исходах. Исследование CONCEPTT продемонстрировало положительный эффект CGM на такие ключевые показатели, как снижение массы тела новорожденных (OR 0,51 [95% ДИ 0,28; 0,90]; $p = 0,02$), уменьшение частоты случаев госпитализации в отделение интенсивной терапии (OR 0,48 [95% ДИ 0,26; 0,86]; $p = 0,02$), снижение эпизодов неонатальной гипогликемии, требующих внутривенной инфузии декстрозы (OR 0,45 [95% CI 0,22; 0,89]; $p = 0,02$). Кроме того, у новорожденных от матерей, рандомизированных с CGM, общая продолжительность пребывания в стационаре была на один день короче (3,1 против 4,0 дней; $p = 0,009$). Таким образом, авторы пришли к выводу, что CGM следует предлагать всем женщинам с сахарным диабетом 1 типа в течение первого триместра беременности. В настоящее время планируется дальнейшая экономическая оценка целесообразности использования данной технологии, чтобы определить, компенсируются ли дополнительные затраты на использование CGM сокращением стоимости оказания медицинской помощи за счет меньшей неонатальной помощи и сокращения продолжительности пребывания в стационаре.

Также авторы не нашли убедительных доказательств, позволяющих решить, следует ли предлагать CGM женщинам на этапе прегравидарной подготовки. Учитывая, что только небольшое количество женщин (15 % в общенациональном исследовании Великобритании) достигают целевого контроля уровня глюкозы на ранних сроках беременности, необходимы дальнейшие исследования на большей выборке беременных женщин, желательно в течение более длительного периода (52 недели), чтобы определить, действительно ли

CGM играет важную роль у женщин, планирующих беременность.

Law и др. провели исследование 117 женщин из первых двух испытаний CGM (Murphy et al., Secher et al.), в том числе 89 женщин с сахарным диабетом 1 типа, с целью изучения взаимосвязи между уровнем антенатального гликемического профиля и весом новорожденных [23]. Они продемонстрировали специфические гликемические профили у матерей, родивших крупных для гестационного возраста младенцев. Более низкий средний уровень глюкозы в первом триместре и более высокий средний уровень глюкозы во втором и третьем триместрах были взаимосвязаны с весом новорожденных. Уровень глюкозы, связанный с большим весом новорожденных, был более низким в утренние часы и в начале вечера в первом триместре, более высоким утром и днем во втором триместре и вечером в третьем триместре беременности. Такая подробная информация о колебаниях глюкозы может позволить оптимизировать своевременную доставку инсулина и уменьшить неблагоприятные исходы беременности и родов.

В другом исследовании, в котором изучались те же 117 женщин из испытаний CGM (Murphy et al., Secher et al.), Law и соавторы использовали данные CGM для расчета среднего уровня глюкозы у беременных [23]. Авторы отметили, что расчетные средние значения глюкозы, поскольку они связаны с HbA1c, отличаются во время беременности по сравнению со значением вне беременности. Это исследование предлагает пациентам и врачам практические рекомендации по ведению сахарного диабета во время беременности и рекомендует стремиться к среднему уровню глюкозы на цифрах 6,4-6,7 ммоль/л во время беременности. Эти исследования показывают сложности гликемических колебаний, которые невозможно понять используя только уровень HbA1c, и подчеркивают потенциал CGM для понимания того, как гликемические профили взаимосвязаны с исходами беременности, а также предлагают врачам подробные рекомендации по ведению женщин с диабетом во время беременности.

Физиологические изменения в течение беременности, такие как изменения в периферической утилизации глюкозы, фармакокинетики инсулина и снижение чувствительности к инсулину в печени, требуют частой корректировки доз инсулина [3, 4, 24]. Дородовое введение стероидов, роды, а также быстрое повышение чувствительности к инсулину сразу после родоразрешения, требуют дальнейшего подбора терапии. Учитывая данные обстоятельства, использование инсулиновой помпы, также известной как непрерывная подкожная инфузия инсулина, является наилучшим вариантом, поскольку способствует незначительным изменениям в дозировке инсулина. Инсулиновую помпу можно использовать для мониторинга уровня глюкозы в капиллярах или в сочетании с CGM. Когда мониторинг используется вместе с CGM, это называется помповой терапией с сенсорным усилением.

Было показано, что помповая терапия вне беременности снижает уровень HbA1c, а также снижает гипогликемию по сравнению с многократными ежедневными инъекциями инсулина (MDI) [25]. Тем не менее, проведенные исследования по использованию длительных инсулинов во время беременности показывают недостаточно хорошие результаты, что вероятнее всего зависит от серии ретроспективных наблюдений с высоким риском систематической ошибки. Основной источник этой систематической ошибки — различия в базовых показателях между пользователями помпы и длительных инсулинов. Женщины, использующие помпу, как правило, старше, болеют сахарным диабетом дольше и с большей вероятностью получают помощь на этапе прегравидарной подготовки, чем женщины, принимающие длительные инсулины, что делает сравнение между данными группами проблематичным [25-27].

Каллас-Куман и др. провели одно из самых крупных когортных исследований, включающих 133 и 218 беременностей с использованием помпы и длительного инсулина соответственно [25]. Они обнаружили более низкие уровни HbA1c у использующих инсулиновые помпы, чем у пользователей MDI, во всех триместрах беременности, как в скорректированном, так и в нескорректированном анализе. Другие исследования аналогичным образом обнаружили более низкий уровень HbA1c, связанный с использованием инсулиновой помпы [23-25]. Недавнее австралийское исследование не обнаружило значительной разницы в уровне HbA1c у женщин, использующих помпы и MDI [26]. Однако женщины, использующие помпы, страдали диабетом в течение 20 лет по сравнению с 12 годами в группе MDI, что подчеркивает необходимость в проведении более масштабных рандомизированных контролируемых исследований. В недавнем систематическом обзоре было отмечено, что данных недостаточно, чтобы исключить разницу между данными методами лечения [26].

Хотя преимущества остаются неясными, большинство исследований показывают, что использование инсулиновой помпы во время беременности безопасно. Использование помпы, по-видимому, не увеличивает и не уменьшает количество эпизодов тяжелой гипогликемии, хотя никаких исследований по данной проблеме не проводилось [25-32].

В целом, проведенных исследований было недостаточно для выявления различий для исходов беременности [25-27]. Интересно, что в двух последних исследованиях Kallas-Koeman et al. и Нефф и др. сообщалось о большей частоте кесарева сечения в группе с инсулиновой помпой (80 % против 54 %) [25, 28]. Другие исследователи сообщили о более частой неонатальной гипогликемии, связанной с использованием помпы (35 % против 13 %).

Считается, что жесткий гликемический контроль во время родов снижает риск неонатальной гипогликемии [33]. Drever et al. изучили безопасность и эффективность терапии с использованием

инсулиновой помпы во время родов. В этом одноцентровом ретроспективном когортном исследовании 161 беременной женщины было отмечено, что коррекция СД1 инсулиновой помпой оказалась безопасной и была связана с лучшим гликемическим контролем по сравнению с группой женщин, которые были переведены с инсулиновой помпы на внутривенные инфузии инсулина [34]. Другое когортное исследование с участием 65 женщин показало, что использование инсулиновой помпы безопасно, и эффективно поддерживает уровень глюкозы в пределах целевого уровня у 80 % женщин [35]. Таким образом, данные исследования позволяют предположить, что использование инсулиновой помповой терапии во время родов может быть безопасным и эффективным для отдельных групп пациентов.

Доставка инсулина с интегрированным сенсором (ДИсИС) известна сегодня как искусственная (гибридная) поджелудочная железа с замкнутым контуром и автоматизированной доставкой инсулина. Эти три компонента включают СGM, одинарный или двойной гормональный насос и компьютерный алгоритм для регулирования доставки инсулина или инсулина и глюкагона. Компьютерный алгоритм использует полученные с помощью СGM измерения глюкозы для определения доставки гормона с помощью подкожного инфузионного насоса. Существует много типов систем доставки инсулина с интегрированными сенсорами. Первой доступной ДСсИС является Medtronic Minimed 670G (Дублин, Ирландия). Недавний метаанализ 24 РКИ у 585 небеременных женщин показал, что ДИсИС в сравнении с автономной инсулиновой помпой улучшает показатели сахара крови в диапазоне 70-180 мг/дл почти на 3 часа в день [36].

Одно из первых исследований, оценивающих применение ДИсИС во время беременности, включало 16 женщин с СД1 [37]. Женщины были рандомизированы: первая группа получала терапию с помощью ДИсИС, второй группе проводилась коррекция при помощи инсулиновой помпы с использованием СGM в реальном времени. Обе группы получали лечение в течение 4 недель. После этого, для оценки долгосрочной эффективности, первая группа женщин продолжила круглосуточную терапию ДИсИС. ДИсИС улучшила время достижения целевых показателей на 15 % без увеличения частоты гипогликемии. Четырнадцать из шестнадцати женщин решили продолжить использовать ДИсИС на протяжении всей беременности. Система продолжала работать хорошо на протяжении всей беременности, на фоне дородового приема стероидов (профилактика СДР при преждевременных родах), родов и в течение 48 часов послеродового периода, когда ее использование прекратили.

Фаррингтон и др. проанализировали как положительные, так и отрицательные отзывы женщин, которые использовали интегрированную сенсорную систему доставки инсулина во время беременности

[37, 38]. В то время как женщины отмечали улучшение контроля и расширение возможностей при использовании новых технологий, их не устраивали размеры устройства, проблемы с техническими сбоями и сигналами тревоги.

Хотя коммерческий гибридный замкнутый контур доступен в США (Medtronic Minimed 670G), есть определенные сложности с его использованием во время беременности. Испытания проводились только на нерандомизированной выборке у небеременных женщин [39]. Это исследование показало, что среднее время в целевом диапазоне 71-180 мг/дл составило только 72,2 % (стандартное отклонение 8,8). Потребуется дальнейшее исследование с целью уточнения, сможет ли эта замкнутая система достичь стабильных гликемических показателей, необходимых для уменьшения частоты акушерских осложнений. Кроме того, в этом коммерческом устройстве предварительно установлены целевые уровни глюкозы. Пользователь или врач не могут их снизить, что делает его использование во время беременности не безопасным. На данный момент интегрированная с сенсором доставка инсулина показала себя как перспективный метод в лечении сахарного диабета 1 типа у беременных.

ВЫВОДЫ

Новые технологии в лечении сахарного диабета 1 типа во время беременности, в том числе СGM, инсулиновые помпы и совсем недавно интегрированная система доставки инсулина, демонстрируют перспективные методы лечения данного осложнения. Однако необходимо учитывать такие особенности данных методов лечения, как стоимость и обучение персонала и пациентов. С одной стороны, данные технологии позволяют повысить точность и производительность новых методик лечения, с другой, затрудняют работу врачей в связи с появлением нового оборудования и новых методик.

Многих женщин с диабетом 1 типа беспокоит, когда их уровень гликемии выходит за пределы целевого значения и появляется необходимость в достижении оптимального гликемического контроля. Также их беспокоят перенесенные в предыдущие беременности осложнения и желание избежать их в будущем [40]. Несмотря на это, многие из них не могут достичь рекомендуемых гликемических показателей, а современные исследования направлены на поиск эффективного метода лечения. Крайне важно, чтобы исследования продолжались и соответствовали современным технологиям. Последние данные свидетельствуют о том, что систему непрерывного мониторинга глюкозы следует предлагать всем женщинам, получающим интенсивную инсулинотерапию. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы оптимизировать контроль уровня глюкозы до беременности и понять, каким пациенткам подходят для введения инсулина, интегрированные с сенсором.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

- Murphy HR, Roland JM, Skinner TC, Simmons D, Gurnell E, Morrish NJ, et al. Effectiveness of a regional prepregnancy care program in women with type 1 and type 2 diabetes: benefits beyond glycemic control. *Diabetes Care*. 2010; 33(12): 2514-2520. DOI: 10.2337/dc10-1113.
- Maresh MJ, Holmes VA, Patterson CC, Young IS, Pearson DW, Walker JD, McCance DR. Diabetes and Pre-eclampsia Intervention Trial Study Group Glycemic targets in the second and third trimester of pregnancy for women with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2015; 38(1): 34-42. DOI: 10.2337/dc14-1755.
- Goudie RJ, Lunn D, Hovorka R, Murphy HR. Pharmacokinetics of insulin aspart in pregnant women with type 1 diabetes: every day is different. *Diabetes Care*. 2014; 37(6): e121-e122. DOI: 10.2337/dc13-2535.
- Garcia-Patterson A, Gich I, Amini SB, Catalano PM, de Leiva A, Corcoy R. Insulin requirements throughout pregnancy in women with type 1 diabetes mellitus: three changes of direction. *Diabetologia*. 2010; 53(3): 446-451. DOI: 10.1007/s00125-009-1633-z.
- Ushakova GA, Grebneva IS, Zakharov IS, Karas IYu, Karsaeva VV, Kubasova LA, et al. Regulatory and adaptive processes in the mother-placenta-fetus system during physiological and complicated pregnancy. Kemerovo, 2015. 283 p. Russian (Ушакова Г.А., Гребнева И.С., Захаров И.С., Карась И.Ю., Карсаева В.В., Кубасова Л.А. и др. Регуляторные и адаптационные процессы в системе мать-плацента-плод при физиологической и осложненной беременности. Кемерово, 2015. 283 с.)
- Murphy HR, Bell R, Cartwright C, Curnow P, Maresh M, Morgan M, et al. Improved pregnancy outcomes in women with type 1 and type 2 diabetes but substantial clinic-to-clinic variations: a prospective nationwide study. *Diabetologia*. 2017; 60(9): 1668-1677. DOI: 10.1007/s00125-017-4314-3.
- Elgina SI, Zakharov IS, Rudaeva EV. Reproductive health of women and features of eating behavior. *Fundamental and clinical medicine*. 2019; 4(3): 48-53. Russian (Елгина С.И., Захаров И.С., Рудаева Е.В. Репродуктивное здоровье женщин и особенности пищевого поведения //Фундаментальная и клиническая медицина. 2019. Т. 4, № 3. С. 48-53.)
- Elgina SI, Zolotarevskaya OS, Zakharov IS, Moses VG, Rudaeva EV, Razumova VA, Kratovsky AYU. Cytological screening in the diagnosis of cervical cancer. *Mother and Baby in Kuzbass*. 2019; 3(78): 37-40. Russian (Елгина С.И., Золоторевская О.С., Захаров И.С., Мозес В.Г., Рудаева Е.В., Разумова В.А., Кратовский А.Ю. Цитологический скрининг в диагностике рака шейки матки //Мать и Дитя в Кузбассе. 2019. № 3(78). С. 37-40.)
- Zakharov IS, Moses VG, Fetishcheva LE, Rudaeva EV, Dodonov MV. Orphan forms of ectopic pregnancy. *Siberian Medical Review*. 2018; 3(111): 105-108. Russian (Захаров И.С., Мозес В.Г., Фетищева Л.Е., Рудаева Е.В., Додонов М.В. Орфанные формы внематочной беременности //Сибирское медицинское обозрение. 2018. № 3(111). С. 105-108.)
- Bailey TS. Clinical implications of accuracy measurements of continuous glucose sensors. *Diabetes Technol Ther*. 2017; 19(S2): S51-S54. DOI: 10.1089/dia.2017.0050.
- Murphy HR, Rayman G, Duffield K, Lewis KS, Kelly S, Johal B, et al. Changes in the glycemic profiles of women with type 1 and type 2 diabetes during pregnancy. *Diabetes Care*. 2007; 30(11): 2785-2791. DOI: 10.2337/dc07-0500.
- Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group; Tamborlane WV, Beck RW, Bode BW, Buckingham B, Chase HP, et al. Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 359(14): 1464-1476. DOI: 10.1056/NEJMoa0805017.
- Beck RW, Riddlesworth T, Ruedy K, Ahmann A, Bergenstal R, Haller S, et al. Effect of continuous glucose monitoring on glycemic control in adults with type 1 diabetes using insulin injections: the DIAMOND randomized clinical trial. *JAMA*. 2017; 317(4): 371-378. DOI: 10.1001/jama.2016.19975.
- Radder JK, van Roosmalen J. HbA1c in healthy, pregnant women. *Neth J Med*. 2005; 63(7): 256-259.
- Murphy HR, Rayman G, Lewis K, Kelly S, Johal B, Duffield K, et al. Effectiveness of continuous glucose monitoring in pregnant women with diabetes: randomised clinical trial. *BMJ*. 2008; 337: a1680. DOI: 10.1136/bmj.a1680.
- Secher AL, Ringholm L, Andersen HU, Damm P, Mathiesen ER. The effect of real-time continuous glucose monitoring in pregnant women with diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Care*. 2013; 36(7): 1877-1883. DOI: 10.2337/dc12-2360.
- Secher AL, Madsen AB, Ringholm L, Barfred C, Stage E, Andersen HU, et al. Patient satisfaction and barriers to initiating real-time continuous glucose monitoring in early pregnancy in women with diabetes. *Diabet Med*. 2012; 29(2): 272-277. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2011.03426.x.
- Moy FM, Ray A, Buckley BS, West HM. Techniques of monitoring blood glucose during pregnancy for women with pre-existing diabetes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 6: CD009613.
- Voormolen DN, DeVries JH, Franx A, Mol BW, Evers IM. Effectiveness of continuous glucose monitoring during diabetic pregnancy (GlucoMOMS trial); a randomised controlled trial. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2012; 12(1): 164. DOI: 10.1186/1471-2393-12-164.

20. Abstracts from ATTD 2017 10th International Conference on Advanced Technologies & Treatments for Diabetes Paris, France-February 15-18, 2017. *Diabetes Technol Ther.* 2017; 19(S1): A1-A133. DOI: 10.1089/dia.2017.2525.abstracts.
21. Feig DS, Asztalos E, Corcoy R, De Leiva A, Donovan L, Hod M, et al. CONCEPTT: continuous glucose monitoring in women with type 1 diabetes in pregnancy trial: a multi-center, multi-national, randomized controlled trial- study protocol. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2016; 16(1): 167. DOI: 10.1186/s12884-016-0961-5.
22. Feig DS, Donovan LE, Corcoy R, Murphy KE, Amiel SA, Hunt K, et al. Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes (CONCEPTT): a multicentre international randomised controlled trial. *Lancet.* 2017; 390(10110): 2347-2359. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32400-5.
23. Law GR, Ellison GT, Secher AL, Damm P, Mathiesen ER, Temple R, et al. Analysis of continuous glucose monitoring in pregnant women with diabetes: distinct temporal patterns of glucose associated with large-for-gestational-age infants. *Diabetes Care.* 2015; 38(7): 1319-1325. DOI: 10.2337/dc15-0070.
24. Murphy HR, Elleri D, Allen JM, Harris J, Simmons D, Rayman G, et al. Pathophysiology of postprandial hyperglycaemia in women with type 1 diabetes during pregnancy. *Diabetologia.* 2012; 55(2): 282-293. DOI: 10.1007/s00125-011-2363-6.
25. Kallas-Koeman MM, Kong JM, Klinke JA, Butalia S, Lodha AK, Lim KI, et al. Insulin pump use in pregnancy is associated with lower HbA1c without increasing the rate of severe hypoglycaemia or diabetic ketoacidosis in women with type 1 diabetes. *Diabetologia.* 2014; 57(4): 681-689. DOI: 10.1007/s00125-014-3163-66.
26. Abell SK, Suen M, Pease A, Boyle JA, Soldatos G, Regan J, et al. Pregnancy outcomes and insulin requirements in women with type 1 diabetes treated with continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily injections: cohort study. *Diabetes Technol Ther.* 2017; 19(5): 280-287. DOI: 10.1089/dia.2016.0412.
27. Bruttomesso D, Bonomo M, Costa S, Dal Pos M, Di Cianni G, Pellicano F, et al. Type 1 diabetes control and pregnancy outcomes in women treated with continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) or with insulin glargine and multiple daily injections of rapid-acting insulin analogues (glargine-MDI). *Diabetes Metab.* 2011; 37(5): 426-431. DOI: 10.1016/j.diabet.2011.02.002.
28. Neff KJ, Forde R, Gavin C, Byrne MM, Firth RG, Daly S, et al. Pre-pregnancy care and pregnancy outcomes in type 1 diabetes mellitus: a comparison of continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily injection therapy. *Ir J Med Sci.* 2014; 183(3): 397-403. DOI: 10.1007/s11845-013-1027-6.
29. Wender-Ozegowska E, Zawiejaska A, Ozegowska K, Wroblewska-Seniuk K, Iciek R, Mantaj U, et al. Multiple daily injections of insulin versus continuous subcutaneous insulin infusion for pregnant women with type 1 diabetes. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2013; 53(2): 130-135. DOI: 10.1111/ajo.12027.
30. Ranasinghe PD, Maruthur NM, Nicholson WK, Yeh HC, Brown T, Suh Y, et al. Comparative effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion using insulin analogs and multiple daily injections in pregnant women with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *J Women's Health (Larchmt).* 2015; 24(3): 237-249. DOI: 10.1089/jwh.2014.4939.
31. Cypriak K, Kosinski M, Kaminska P, Kozdraj T, Lewinski A. Diabetes control and pregnancy outcomes in women with type 1 diabetes treated during pregnancy with continuous subcutaneous insulin infusion or multiple daily insulin injections. *Pol Arch Med Wewn.* 2008; 118(6): 339-344.
32. Chen R, Ben-Haroush A, Weismann-Brenner A, Melamed N, Hod M, Yogev Y. Level of glycemic control and pregnancy outcome in type 1 diabetes: a comparison between multiple daily insulin injections and continuous subcutaneous insulin infusions. *Am J Obstet Gynecol.* 2007; 197(4): 404 e1-404 e5. DOI: 10.1016/j.ajog.2007.06.007.
33. Ryan EA, Al-Agha R. Glucose control during labor and delivery. *Curr Diab Rep.* 2014; 14(1): 450. DOI: 10.1007/s11892-013-0450-4.
34. Drever E, Tomlinson G, Bai AD, Feig DS. Insulin pump use compared with intravenous insulin during labour and delivery: the INSPIRED observational cohort study. *Diabet Med.* 2016; 33(9): 1253-1259. DOI: 10.1111/dme.13106.
35. Fresa R, Visalli N, Di Blasi V, Cavallaro V, Ansaldi E, Trifoglio O, et al. Experiences of continuous subcutaneous insulin infusion in pregnant women with type 1 diabetes during delivery from four Italian centers: a retrospective observational study. *Diabetes Technol Ther.* 2013; 15(4): 328-334. DOI: 10.1089/dia.2012.0260.
36. Weisman A, Bai JW, Cardinez M, Kramer CK, Perkins BA. Effect of artificial pancreas systems on glycaemic control in patients with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis of outpatient randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017; 5(7): 501-512. DOI: 10.1016/S2213-8587(17)30167-5.
37. Stewart ZA, Wilinska ME, Hartnell S, Temple RC, Rayman G, Stanley KP, et al. Closed-loop insulin delivery during pregnancy in women with type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 2016; 375(7): 644-654. DOI: 10.1056/NEJMoa1602494.
38. Farrington C, Stewart ZA, Barnard K, Hovorka R, Murphy HR. Experiences of closed-loop insulin delivery among pregnant women with type 1 diabetes. *Diabet Med.* 2017; 34(10): 1461-1469. DOI: 10.1111/dme.13406.
39. Bergenstal RM, Garg S, Weinzimer SA, Buckingham BA, Bode BW, Tamborlane WV, Kaufman FR. Safety of a hybrid closed-loop insulin delivery system in patients with type 1 diabetes. *JAMA.* 2016; 316(13): 1407-1408. DOI: 10.1001/jama.2016.11708.
40. Mishchenko OI, Moses VG, Kosinova MV, Blagoveshchenskaya OP, Moses KB, Rudaeva EV, Elgina SI. Gestational diabetes mellitus – modern concepts of epidemiology, pathogenesis, diagnosis and prevention of complications. *Zabaikalsky Medical Bulletin.* 2020; 1: 111-120. Russian (Мищенко О.И., Мозес В.Г., Косинова М.В., Благовещенская О.П., Мозес К.Б., Рудаева Е.В., Елгина С.И. Гестационный сахарный диабет – современные представления об эпидемиологии, патогенезе, диагностике и профилактике осложнений //Забайкальский медицинский вестник. 2020. № 1. С. 111-120.)

КОРРЕСПОНДЕНЦИЮ АДРЕСОВАТЬ:

ЕЛГИНА Светлана Ивановна, 650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России.

Тел: 8 (3842) 73-48-56. E-mail: elginas.i@mail.ru

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ**INFORMATION ABOUT AUTHORS**

МИЩЕНКО Ольга Ивановна, заведующая отделением, ГАУЗ Кузбасская клиническая больница им. С.В. Беляева, г. Кемерово, Россия.	MISHCHENKO Olga Ivanovna, head of the department, Kuzbass Clinical Hospital named after S.V. Belyaev, Kemerovo, Russia
РУДАЕВА Елена Владимировна, канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры акушерства и гинекологии им. Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: rudaeva@mail.ru	RUDAEVA Elena Vladimirovna, candidate of medical sciences, docent, G.A. Ushakova department of obstetrics and gynecology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: rudaeva@mail.ru
МОЗЕС Вадим Гельевич, доктор мед. наук, доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии им. Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: vadimmoses@mail.ru	MOSES Vadim Gelievich, doctor of medical sciences, docent, professor of the G.A. Ushakova department of obstetrics and gynecology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: vadimmoses@mail.ru
МОЗЕС Кира Борисовна, ассистент, кафедра поликлинической терапии и сестринского дела, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: kbsolo@mail.ru	MOZES Kira Borisovna, assistant, department of polyclinic therapy and nursing, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: kbsolo@mail.ru
ЕЛГИНА Светлана Ивановна, доктор мед. наук, доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии им. Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: elginas.i@mail.ru	ELGINA Svetlana Ivanovna, doctor of medical sciences, docent, professor of the G.A. Ushakova department of obstetrics and gynecology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: elginas.i@mail.ru
РЫБНИКОВ Сергей Валерьевич, доктор мед. наук, зам. главного врача по гинекологии, ГАУЗ ККБСМП, г. Кемерово, Россия. E-mail: rsvdok@mail.ru	RYBNIKOV Sergey Valerevich, doctor of medical sciences, deputy chief physician for gynecology, Kuzbass Clinical Emergency Hospital named after M.A. Podgorbunsky, Kemerovo, Russia. E-mail: rsvdok@mail.ru
РУДАЕВА Елена Германовна, канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры детских болезней, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: 626519@rambler.ru	RUDAEVA Elena Germanovna, candidate of medical sciences, docent, department of children's diseases, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: 626519@rambler.ru
ПОМЫТКИНА Татьяна Евгеньевна, доктор медицинских наук, доцент, зав. кафедрой поликлинической терапии и сестринского дела, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: docentpom@mail.ru	POMYTKINA Tatiana Evgenievna, doctor of medical sciences, docent, head of the department of polyclinic therapy and nursing, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: docentpom@mail.ru

Артымук Н.В., Марочко К.В., Марочко Т.Ю., Тачкова О.А.
Кемеровский государственный медицинский университет,
г. Кемерово, Россия

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПРЕДМЕНСТРУАЛЬНОМ СИНДРОМЕ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Цель исследования – провести аналитический обзор современных источников научной литературы, освещающих вопросы предменструального синдрома.

Материалы и методы. Проведен анализ 42 зарубежных и отечественных источников литературы по данной теме.

Результаты. Около 70-80 % женщин имеют симптомы ПМС. Имеющиеся представления о патогенезе ПМС позволяют применять в лечении как лекарственные, так и растительные препараты. В первой линии лечения ПМС и ПМДР применяются дроспиренон-содержащие КОК. Для поддерживающей терапии – препараты с растительными компонентами.

Заключение. Лечение должно проводиться согласно форме и тяжести предменструального расстройства.

Ключевые слова: предменструальный синдром; предменструальное дисфорическое расстройство

Artymuk N.V., Marochko K.V., Marochko T.Yu., Tachkova O.A.

Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

MODERN IDEAS ABOUT PREMENSTRUAL SYNDROME. LITERATURE REVIEW

The aim of the research. To conduct an analytical review of modern sources of scientific literature covering the issues of premenstrual syndrome.

Materials and methods. The analysis of 42 foreign and domestic literature sources on this topic was carried out.

Results. About 70-80 % of women have PMS symptoms. The current understanding of the pathogenesis of PMS can be used in the treatment of both medicinal and herbal preparations. In the first-line treatment of PMS and PMDD, drospirenone-containing COCP are used. For maintenance therapy-preparations with herbal components.

Conclusion. Treatment should be carried out according to the form and severity of premenstrual disorder.

Key words: premenstrual syndrome; premenstrual dysphoric disorder

Предменструальный синдром (ПМС) характеризуется как циклическое изменение настроения и физического состояния женщины, наступающее за 2-3 и более дней до менструации, нарушающее привычный образ жизни или работы и чередующееся с периодом ремиссии, связанной с наступлением менструации, и продолжающееся не менее 7-12 дней. Существуют различные дефиниции этого понятия: «premenstrual syndrome» – «PMS»; «premenstrual tension» – «PMT»; «late luteal phase dysphoric disorder»; «LLPDD» – предменструальное дисфорическое расстройство; «premenstrual dysphoric disorder» – «PMDD». Для нас более привычно понятие ПМС [1-3].

В патогенезе ПМС выделяют: нарушение функции системы гипоталамус-гипофиз-надпочечники, гиперпролактинемия, изменения обмена минералокортикоидов, увеличение содержания простагландинов, снижение уровня эндогенных опиоидных пептидов и изменения обмена биогенных аминов и/или расстройства хронобиологических ритмов в организме [4, 5]. Однако, этиология и патогенез ПМС изучены недостаточно. С момента первого описания этого синдрома его стали относить к эндо-

кринным заболеваниям, но в настоящее время дискутируется вопрос, является ли ПМС психическим нарушением, особенно когда преобладают аффективные расстройства [6]. Существуют серотониновая гипотеза, гипотеза овариальных гормонов, социокультурная теория, психосоциальная гипотеза, когнитивная теория и другие предположительные варианты, провоцирующие начало проявлений предменструальных расстройств [7-9].

Около 75-80 % женщин сообщают по крайней мере об одном физическом или психическом симптоме во время лютеиновой фазы менструального цикла, однако большинство из них не сообщают о значительных нарушениях в своей повседневной жизни. Умеренный и тяжелый ПМС – у 20-40 %, тяжелый ПМС – у 4 %, ПМДР – у 1,3-8,0 % [4, 10, 11]. По другим данным, от 15 % до 20 % женщин репродуктивного возраста имеют ПМС, которое значительно нарушает их повседневную жизнь, а около 30 % женщин субъективно испытывают необходимость в лечении и обращаются за медицинской помощью [12].

В исследовании, где участвовали 2800 французских женщин, около 12 % соответствовали диагно-

стическим критериям ПМС, а 4 % сообщили о наличии тяжелых симптомов. Установлено, что распространенность ПМС не связана с возрастом, уровнем образования или социальным статусом. Персистенция симптомов и их тяжесть имеют тенденцию к колебаниям. Только 36 % женщин, которым был поставлен диагноз ПМС, продолжали соответствовать диагностическим критериям спустя год. У женщин, которые набрали вес или пережили стрессовое состояние в прошлом году, с большей вероятностью будет диагностирован ПМС [13, 14].

Меньшее количество пациентов удовлетворяют более строгим диагностическим критериям ПМДД. В популяционном исследовании, проведенном в Швейцарии, выявлено, что 3 % женщин репродуктивного возраста имеют критерии для диагностики ПМДР; исследователи из Индии сообщают о частоте в 6 %; исследование, проведенное в Нигерии, показало, что у 36 % респондентов имеются критерии для постановки диагноза ПМДР [15-17].

Американский колледж семейных врачей выделяет физические и психологические симптомы ПМС (табл. 1).

По данным Американского колледжа, ПМС — наличие ≥ 1 физических или психологических симптомов, появляющиеся за 5 дней до менструации в течение 3-х менструальных циклов [4].

Британский королевский колледж акушеров-гинекологов выделяет 3 группы симптомов ПМС — табл. 2 (RCOG, 2017).

RCOG выделяет три формы тяжести ПМС [18]:

- легкая форма (Mild) — не нарушается профессиональная или социальная жизнь;

- умеренная (Moderate) — расстройства социальной и профессиональной деятельности;

- тяжелая (Severe) — невозможность профессиональной и общественной деятельности, резистентность к лечению.

Также Британский колледж предложил рассматривать различные модели пациентов (рис. 1).

Диагностика ПМС — это, прежде всего, клинические проявления. Существуют более 200 симптомов, ассоциированных с лютеиновой фазой менструального цикла. Для диагностики ПМС не существует определенного лабораторного или инструментального метода исследования. Были разработаны многочисленные опросники: менструального дистресса (MDQ), список тяжести менструальных симптомов (MSSL), дневник предменструального синдрома (PMSD), ежедневный рейтинг симптомов (DSR), шкала самооценки синдрома предменструального напряжения (PMTS) и форма предменструальной оценки (PAF). Из предложенных опросников, наибольшее распространение и применение в клинической практике приобрел опросник DRSP (daily record of severity problems). Симптомы в нем должны быть записаны проспективно, в течение двух циклов, с использованием дневника симптомов. Показано, что ретроспективное заполнение является ненадежным [19].

Согласно консенсусу ISPM, существует следующая классификация предменструальных расстройств [20]:

1. Предменструальное обострение основного заболевания (диабет, депрессия, эпилепсия, мигрень,

Таблица 1
Симптомы предменструального синдрома (Американский колледж семейных врачей, 2016)
Table 1
Premenstrual Syndrome Symptoms (American College of Family Physicians, 2016)

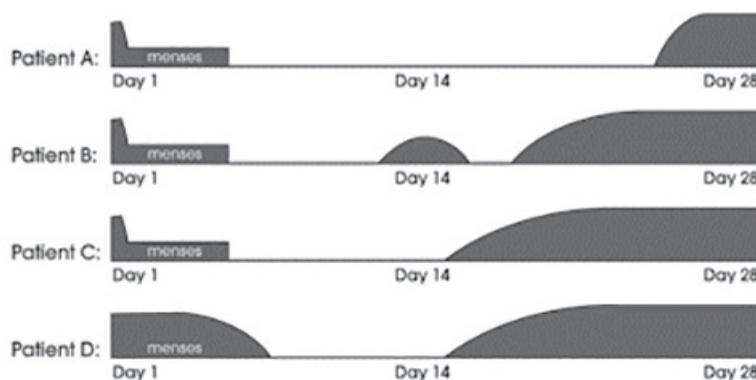
Физические симптомы	Психологические симптомы
- головная боль	- депрессия
- нагрубание молочных желез	- злость
- вздутие живота	- раздражительность
- прибавка в весе	- тревога
- периферические отеки	- смущение
- суставная и мышечная боль	- социальная дезадаптация

Таблица 2
Симптомы предменструального синдрома (RCOG, 2017)
Table 2
PMS symptoms (RCOG, 2017)

Физические симптомы	Психологические симптомы	Поведенческие симптомы
- головная боль		
- нагрубание молочных желез	- плаксивость	- усталость
- вздутие живота	- раздражительность	- нарушения сна
- боли в спине	- тревога	- изменение сексуального влечения
- периферические отеки	- снижение памяти	- изменение пищевых пристрастий и др.
- задержка жидкости	- снижение концентрации внимания и др.	
- прибавка веса и др.		

Рисунок 1
Различные модели пациентов
с предменструальным синдромом
(RCOG, 2017)

Figure 1
Different models of patients with
premenstrual syndrome
(RCOG, 2017)



Dell DL. *Primary Psychiatry*. Vol 11, No 12. 2004.

астма). В течение цикла симптомы заболевания сохраняются.

2. Ановуляторные ПМР. Полагают, что фолликулярная активность яичника может провоцировать симптомы.

3. Прогестаген-индуцированные ПМР (экзогенные прогестагены – МГТ, КОК: побочные эффекты).

4. ПМР с отсутствующей менструацией (женщины с овариальным циклом, но без менструации: гистерэктомия, абляция или ЛНГ-ВМК).

Критерии диагноза ПМС по данным АСОГ приведены ниже [21]:

- симптомы манифестируются при отсутствии приема и отмены лекарств, гормонов, алкоголя;
- симптомы повторяются в 2-х циклах проспективного наблюдения;
- у женщин объективно нарушена работоспособность и социальная адаптация;
- симптомы облегчаются через 4 дня после менструации и полностью проходят к 13 дню цикла.

Предменструальное дисфорическое расстройство (ПМДР) считается наиболее тяжелой формой ПМС, которая характеризуется тяжелыми симптомами, возникающими за неделю до и разрешающимися в течение недели после менструации, общей длительностью не менее 1 года. Научно-исследовательские критерии ПМДР были разработаны в рамках исследования DSM-IV [22].

Критериями диагноза ПМДР по данным АСОГ являются:

- Раздражительность*
- Эмоциональная нестабильность*
- Депрессивное настроение*
- Беспокойство*
- Снижение интересов
- Затруднение концентрации
- Слабость
- Изменения аппетита
- Изменения сна
- Нарушение контроля
- Другие физические симптомы

Перечисленные симптомы наблюдаются в течение последнего года в большинстве менструальных циклов исключительно в лютеиновую фазу: 5 и

более симптомов, включая хотя бы один основной, которые отмечены знаком «*» [4].

Американская психиатрическая ассоциация в качестве критериев диагноза ПМДР предложила критерии А-Г [23].

А. В большинстве менструальных циклов, по крайней мере, пять симптомов должны присутствовать в последнюю неделю до начала менструации и уменьшиться в течение нескольких дней после начала менструации и стать минимальными или отсутствовать в течение недели менструации.

В. Один (или более) из следующих симптомов должны присутствовать:

- 1) аффективная лабильность (например, перепады настроения; внезапное чувство печали или плаксивость или повышенная чувствительность);
- 2) раздражительность или гнев или усиление межличностных конфликтов;
- 3) подавленное настроение, чувство безнадежности или самоуничижительные мысли;
- 4) беспокойство, напряжение и/или волнение или раздражительность.

С. Кроме того, должен присутствовать один (или более) из следующих симптомов, чтобы достичь в общей сложности пяти симптомов в сочетании с симптомами из критерия В (выше):

- 1) снижение интереса к обычным занятиям (например, работа, школа, друзья, хобби);
- 2) субъективная трудность в концентрации внимания;
- 3) вялость, легкая утомляемость или заметный недостаток энергии;
- 4) изменение аппетита, переедание или специфическая тяга к еде;
- 5) гиперсомния или бессонница;
- 6) неконтролируемая подавленность;
- 7) физические симптомы, такие как нагрубание молочных желез, боль в суставах или мышцах, ощущение «вздутия живота» или увеличение веса.

В примечаниях указывается, что симптомы в критериях А-С должны быть в большинстве менструальных циклов в предыдущем году.

Д. Симптомы связаны с клинически значимым дистрессом или вмешательством в работу, учебу, обычную социальную деятельность или отношения

с другими людьми (например, избегание социальной деятельности; снижение производительности и эффективности на работе, в школе или дома).

Е. Нарушение — это не просто обострение симптомов другого расстройства, такого как большое депрессивное расстройство, паника, постоянное депрессивное расстройство (дистимия) или расстройство личности (хотя оно может сочетаться с любым из этих расстройств).

Г. Критерий А должен подтверждаться предполагаемыми ежедневными оценками в течение как минимум двух симптомных циклов.

Г. Симптомы не связаны с приемом препарата (например, наркотиков или других лекарств), а также других заболеваний (например, гипертонии).

Учитывая неопределенность в отношении патогенеза ПМС, предлагалось более 80 различных методов лечения данного синдрома, многие из которых давали «ложноположительные» эффекты. Проведение рандомизированных клинических исследований позволило систематизировать и доказать, какие из методов являются действительно наиболее эффективными в лечении ПМС.

В связи с тесными взаимоотношениями серотониновой системы с половыми гормонами и регуляцией настроения, влияние на нее является одним из способов воздействия при ПМДР. Для лечения используют селективные ингибиторы захвата серотонина (СИОЗС) [24]. Многие исследования показали эффективность СИОЗС при лечении тяжелого ПМС и ПМДР. Однако, при терапии СИОЗС существуют достаточно частые дозозависимые побочные эффекты (тошнота, астения, сонливость, чувство усталости, снижение либидо, потливость). Терапию средними дозами прекращали в 2 раза чаще, чем в группе, принимающей плацебо [25]. Существуют различные варианты назначения СИОЗС: постоянный (препарат принимается ежедневно в течение всего менструального цикла), прерывистый (прием во время лютеиновой фазы), полупрерывистый (СИОЗС меньшими дозами во время фолликулярной фазы и более высокими дозами в лютеиновую фазу) и режим по требованию (прием препарата с момента возникновения симптомов до начала менструации). При применении прерывистых схем терапии риск побочных эффектов ниже [26].

Среди общих подходов к ведению пациенток с ПМС относят рекомендации по физической активности, диете, уменьшению стрессов перед началом лечения, при наличии психофизиологических симптомов — консультация психиатра, а также оценка симптомов при помощи шкалы DRSP. В отношении изменения образа жизни (снижение употребления алкоголя, кофеина, снижение гликемического индекса) исследований не проводилось и преимуществ данного подхода неизвестны. Из методов самолечения для облегчения симптомов ПМС и ПМДР респонденты наиболее часто прибегали к приему анальгетиков, увеличению потребления горячей

жидкости, ношению теплой одежды и положению на животе [27].

Физическая активность (упражнения) и поведенческая терапия показали некоторые преимущества в снижении проявлений ПМС [28, 29].

Наиболее целесообразный подход к лечению ПМС предложен RCOG, 2017 (рис. 2).

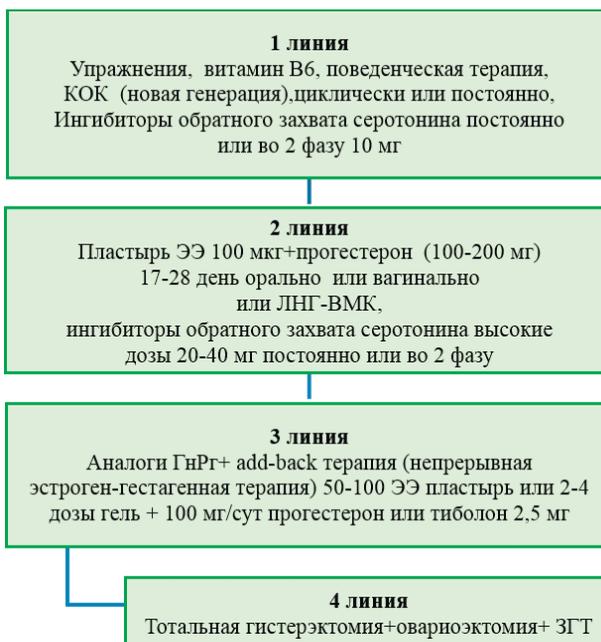
Основные рекомендации по управлению ПМС и ПМДР предложены Американским обществом семейных врачей [4]:

- применение опросника DRSP — проспективно (ПМС и ПМДР);
- ингибиторы обратного захвата серотонина — терапия первой линии (ПМС и ПМДР);
- КОК (ПМС и ПМДР);
- препараты кальция в дозе 1000-1200 мг в сутки (ПМС);
- поведенческая терапия (ПМС и ПМДР).

Терапией первой линии признаны комбинированные оральные контрацептивы. В 2012 г. был опубликован систематический обзор (по данным 5 РКИ, n = 1920), также есть данные систематического обзора R. Verma (2014), подтверждающие эффективность КОК в лечении ПМС и ПМДР [30-33]. Препараты одобрены FDA для лечения симптомов ПМДР у женщин, которые применяют КОК в качестве метода контрацепции. При выборе в качестве препаратов лечения КОК нужно придерживаться следующих рекомендаций:

1. Дроспиренон-содержащие КОК могут быть эффективны и должны быть терапией первой линии (Уровень доказательности В).

Рисунок 2
Лечение предменструального синдрома
Figure 2
Treatment of premenstrual syndrome



2. Левоноргестрел и норэтистерон не должны использоваться при лечении ПМС.

3. При лечении женщин с ПМС предполагают использование противозачаточных таблеток непрерывно, а не циклически.

Для второй линии RCOG рекомендует применять эстрадиол с прогестагенами. Показано, что эстрадиол чрезкожно (пластырь или гель) в комбинации с циклическими прогестагенами имеют высокую эффективность для управления физическими и психофизиологическими симптомами ПМС (Уровень доказательности А). Использование только препаратов прогестерона не показало свою эффективность в отношении облегчения симптомов ПМС, что показано в систематическом обзоре 14 РКИ [32-34].

К третьей линии лечения ПМС относят агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона:

- для лечения тяжелого ПМС;
- не могут быть рекомендованы как терапия первой линии, за исключением наиболее тяжелых случаев;
- вследствие гипоэстрогенного эффекта – add-back-терапия (Уровень А).

Четвертая линия – хирургическое лечение. При лечении женщин с тяжелым ПМС показана эффективность гистерэктомии с билатеральной овариэктомией (D).

Среди препаратов для лечения физических симптомов применяют диуретики. Спиринолактон может быть использован у женщин с ПМС для лечения физических симптомов (уровень C) [34].

На фоне фармакологического лечения достаточно эффективно купируются симптомы ПМС, но после окончания лечения имеют тенденцию к рецидиву и зачастую требуют длительного лечения. Необходим индивидуальный подход и применение не только гормональных препаратов, но и витаминотерапии, препаратов на основе растительных компонентов [35].

В отношении применения витамина B6 результаты 13 исследований (n = 1067) противоречивы и рекомендуется ограничивать дозу до 10 мг, так как высокие дозы могут привести к развитию периферической нейропатии [36].

Акупунктурная техника рефлексотерапии (в основном использовались точки SP6, CV6) позволя-

ла за 2-4 сеанса снизить более чем на 50 % выраженность таких физических симптомов, как головная боль, судороги, боль в спине, холодный пот, приливы жара, боль в груди, отеки рук и ног, чувствительность к холоду и боль в животе. Психологические симптомы также улучшились, но не было никакой достоверной разницы по сравнению с контрольной группой. Также не было показано разницы между применением рефлексотерапии в разные фазы менструального цикла [37-40].

По применению поливитаминов доказанной эффективности нет, так как неизвестно, какой конкретно компонент оказывает влияние на течение ПМС. Показаны преимущества применения кальция, витамина D, изофлавонов, препаратов на основе витекса священного. С незначительной доказательной базой обладают положительным эффектом применение гинго билоба, масла ночного первоцвета, экстракта пыльцы, шафрана [18, 35, 41, 42].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ПМС – циклическое изменение настроения и физического состояния женщины в зависимости от фазы менструального цикла (обязателен светлый промежуток, при его отсутствии необходимо исключить соматические заболевания), имеет множество разнообразных физических, психологических, поведенческих симптомов, и регистрируется у многих женщин. Различают легкую, среднюю и тяжелую степени ПМС. Предменструальное дисфорическое расстройство является тяжелой разновидностью ПМС с преобладанием психических расстройств. В диагностике ПМС основную роль играет клиника заболевания, которая оценивается проспективно при помощи специальных опросников. Первой линией терапии ПМС являются дроспиренонсодержащие комбинированные оральные контрацептивы, физическая активность, витамин B6, кальций и антидепрессанты.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. O'Brien PM, Bäckström T, Brown C, et al. Towards a consensus on diagnostic criteria, measurement and trial design of the premenstrual disorders: the ISPMO Montreal consensus. *Arch Womens Ment Health*. 2011; 14(1): 13-21.
2. Abubakirov AN, Adamyan LV, Aziev OV, Ailamazyan EK, Akulin IM, Andreeva VO et al. GYNECOLOGY. National leadership. M., 2017. Russian (Абубакиров А.Н., Адамян Л.В., Азиев О.В., Айламазян Э.К., Акулин И.М., Андреева В.О. и др. ГИНЕКОЛОГИЯ. Национальное руководство. М., 2017.)
3. Solovieva AV, Radzinsky VE, Adamyan LV, Aleev IA, Apresyan SV, Artyumuk NV et al. Guidelines for outpatient care in obstetrics and gynecology /ed. by VE Radzinsky. M., 2014. Russian (Соловьева А.В., Радзинский В.Е., Адамян Л.В., Алеев И.А., Апресян С.В., Артымук Н.В. и др. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии /под редакцией В.Е. Радзинского. М., 2014.)
4. Hofmeister S, Bodden S. Premenstrual Syndrome and Premenstrual Dysphoric Disorder. *Am Fam Physician*. 2016; 94(3): 236-240. PMID: 27479626.

5. Gulieva LP, Yureneva SV. Premenstrual syndrome: clinical picture, diagnosis and therapeutic approaches. *Medical Council*. 2017; 2: 106-111. Russian (Гулиева Л.П., Юрениева С.В.. Предменструальный синдром: клиника, диагностика и терапевтические подходы // Медицинский совет. 2017. № 2. С. 106-111.) 10.21518/2079-701X-2017-2-106-111.
6. Serov VN, Tyutyunnik VL, Tverdikova MA. Premenstrual syndrome: tactics of managing patients in outpatient practice. *Reproductive endocrinology*. 2013; 4(12): 30-34. Russian (Серов В.Н., Тютюнник В.Л., Твердикова М.А. Предменструальный синдром: тактика ведения пациенток в амбулаторно-поликлинической практике // Репродуктивная эндокринология. 2013. № 4(12). С. 30-34.)
7. Bäckström T, Bixo M, Johansson M, Nyberg S, Ossewaarde L, Ragagnin G, et al. Allopregnanolone and mood disorders. *Prog Neurobiol*. 2014; 113: 88-94.
8. Steiner M, Pearlstein T. Premenstrual dysphoria and the serotonin system: pathophysiology and treatment. *J Clin Psychiatry*. 2000; 61(12): 17-21.
9. Halbreich U, Borenstein J, Pearlstein T, Kahn LS. The prevalence, impairment, impact, and burden of premenstrual dysphoric disorder (PMS/PMDD). *Psychoneuroendocrinology*. 2003; 28(3): 1-23.
10. Pearlstein T, Steiner M. Premenstrual dysphoric disorder: burden of illness and treatment update. *J Psychiatry Neurosci*. 2008; 33: 291-301.
11. Wittchen HU, Becker E, Lieb R, Krause P. Prevalence, incidence and stability of premenstrual dysphoric disorder in the community. *Psychol Med*. 2002; 32(1): 119-132.
12. Bäckström T, Andreen L, Birzniece V, Björn I, Johansson IM, Nordenstam-Haghjo M, et al. The role of hormones and hormonal treatments in premenstrual syndrome. *CNS Drugs*. 2003; 17(5): 325-342.
13. Potter J, Bouyer J, Trussell J, Moreau C. Premenstrual syndrome prevalence and fluctuation over time: results from a French population-based survey. *J Womens Health (Larchmt)*. 2009; 18(1): 31-39.
14. Halbreich U. The etiology, biology, and evolving pathology of premenstrual syndromes. *Psychoneuroendocrinology*. 2003; 28(3): 55-99.
15. Tschudin S, Berteau PC, Zemp E. Prevalence and predictors of premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder in a population-based sample. *Arch Womens Ment Health*. 2010; 13(6): 485-494. DOI: 10.1007/s00737-010-0165-3.
16. Banerjee N, Roy KK, Takkar D. Premenstrual dysphoric disorder – a study from India. *Int J Fertil Womens Med*. 2000; 45(5): 342-344.
17. Issa BA, Yussuf AD, Olatinwo AW, Ighodalo M. Premenstrual dysphoric disorder among medical students of a Nigerian university. *Ann Afr Med*. 2010; 9(3): 118-122. DOI: 10.4103/1596-3519.68354.
18. Green LJ, O'Brien PMS, Panay N, Craig M on behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynecologists. Management of premenstrual syndrome. *BJOG*. 2017; 124: e73-e105. <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg48/>
19. Endicott J, Nee J, Harrison W. Daily Record of Severity of Problems (DRSP): reliability and validity. *Arch Womens Ment Health*. 2006; 9(1): 41-49. DOI: 10.1007/s00737-005-0103-y.
20. Nevatte T, O'Brien PM, Bäckström T, Brown C, Dennerstein L, Endicott J, et al. ISPMDD consensus on the management of premenstrual disorders. *Arch Womens Ment Health*. 2013; 16(4): 279-291. DOI: 10.1007/s00737-013-0346-y.
21. American College of Obstetricians and Gynecologists. Guidelines for Women's Health Care: A Resource Manual. 4th ed. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists; 2014: 607-613.
22. Spitzer R. DSM-IV-TR casebook. Washington DC: American Psychiatric Pub. 2002.
23. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.
24. Steiner M. Recognition of premenstrual dysphoric disorder and its treatment. *Lancet*. 2000; 356(9236): 1126-1127.
25. Halbreich U, Borenstein J, Pearlstein T, Kahn LS. The prevalence, impairment, impact, and burden of premenstrual dysphoric disorder (PMS/PMDD). *Psychoneuroendocrinology*. 2003; 28(3): 1-23.
26. Pearlstein T, Steiner M. Non-antidepressant treatment of premenstrual syndrome. *J Clin Psychiatry*. 2000; 61(12): 22-27.
27. Albsoul-Younes A, Alefishat E, Farha RA, Tashman L, Hijjeh E, AlKhatib R. Premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorders among Jordanian women. *Perspect Psychiatr Care*. 2018; 54(3): 348-353. DOI: 10.1111/ppc.12252.
28. Zhang H, Zhu M, Song Y, Kong M. Baduanjin exercise improved premenstrual syndrome symptoms in Macau women. *J Tradit Chin Med*. 2014; 34(4): 460-464. DOI: 10.1016/s0254-6272(15)30047-9.
29. Lustyk MK, Gerrish WG, Shaver S, Keys SL. Cognitive-behavioral therapy for premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder: a systematic review. *Arch Womens Ment Health*. 2009; 12(2): 85-96. DOI: 10.1007/s00737-009-0052-y.
30. Lopez LM, Kaptein AA, Helmerhorst FM. Oral contraceptives containing drospirenone for premenstrual syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012; (2): CD006586. DOI: 10.1002/14651858.CD006586.pub4.
31. Verma RK, Chellappan DK, Pandey AK. Review on treatment of premenstrual syndrome: from conventional to alternative approach. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*. 2014; 25(4). DOI: 10.1515/jbcpp-2013-0072.
32. Adamyan LV, Absatarova YuS, Andreeva EN, Apolikhina IA, Artyukov NV, Bayramova GR et al. Gynecology. Pharmacotherapy without mistakes. A guide for doctors. М., 2020. Russian (Адамян Л.В., Абсатарова Ю.С., Андреева Е.Н., Аполихина И.А., Артыук Н.В., Байрамова Г.Р. и др. Гинекология. Фармакотерапия без ошибок. Руководство для врачей. М., 2020.)
33. Adamyan LV, Artyukov NV, Ermakova OA. Formulary of medicines in obstetrics and gynecology. М., 2011. Russian (Адамян Л.В., Артыук Н.В., Ермакова О.А. Формуляр лекарственных средств в акушерстве и гинекологии. М., 2011.)

34. Wyatt K, Dimmock P, O'Brien PMS. Premenstrual syndrome. *Clin Evid*. 2000; 4: 1121-1133.
35. Kiselev VI, Smetnik VP, Suturina LV, Selivanov SP, Rudakova EB, Rakhmatullina IR et al. Indolcarbinol (Indinol Forto) – a method of multitarget therapy for cyclic mastodynia. *Obstetrics and gynecology*. 2013; 7: 56-63. Russian (Киселев В.И., Сметник В.П., Сутурина Л.В., Селиванов С.П., Рудакова Е.Б., Рахматуллина И.Р. и др. Индолкарбинол (Индинол Форто) – метод мультитаргетной терапии при циклической мастодинии //Акушерство и гинекология. 2013. № 7. С. 56-63.)
36. Williams MJ, Harris RI, Dean BC. Controlled trial of pyridoxine in the premenstrual syndrome. *J Int Med Res*. 1985; 13: 174-179.
37. Jang SH, Kim DI, Choi MS. Effects and treatment methods of acupuncture and herbal medicine for premenstrual syndrome/premenstrual dysphoric disorder: systematic review. *BMC Complement Altern Med*. 2014; 14: 11. DOI: 10.1186/1472-6882-14-11.
38. Kim SC, Kim SN, Lim JA, Choi CM, Shim EK, Koo ST, et al. Effects of acupuncture treatment on the premenstrual syndrome: controlled clinical trial. *J Korean A&M Soc*. 2005; 22(1): 41-60.
39. Habek D, Habek JČ, Barbir A. Using acupuncture to treat premenstrual syndrome. *Arch Gynecol Obstet*. 2002; 267: 23-26. DOI: 10.1007/s00404-001-0270-7.
40. Shin KR, Young HJ, Park HJ, Heitkemper M. The effect of hand acupuncture therapy and hand moxibustion therapy on premenstrual syndrome among Korean women. *West J Nurs Res*. 2009; 31(2): 171-186.
41. Dante G, Facchinetti F. Herbal treatments for alleviating premenstrual symptoms: a systematic review. *J Psychosom Obstet Gynaecol*. 2011; 32(1): 42-51. DOI: 10.3109/0167482X.2010.538102.
42. Whelan AM, Jurgens TM, Naylor H. Herbs, vitamins and minerals in the treatment of premenstrual syndrome: a systematic review. *Can J Clin Pharmacol*. 2009; 16(3): e407-429.

КОРРЕСПОНДЕНЦИЮ АДРЕСОВАТЬ:

АРТЫМУК Наталья Владимировна, 650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России
E-mail: artymuk@gmail.com

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

INFORMATION ABOUT AUTHORS

АРТЫМУК Наталья Владимировна, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии им. проф. Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: artymuk@gmail.com ORCID 0000-0001-7014-6492

ARTYMUК Natalya Vladimirovna, doctor of medical sciences, professor, head of the department of obstetrics and gynecology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia
E-mail: artymuk@gmail.com ORCID 0000-0001-7014-6492

МАРОЧКО Кристина Владимировна, канд. мед. наук, ассистент, кафедра акушерства и гинекологии им. проф. Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, Кемерово, Россия. E-mail: marochkov@mail.ru ORCID 0000-0003-2832-6638

MAROCHKO Kristina Vladimirovna, candidate of medical sciences, assistant, department of the obstetrics and gynecology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia.
E-mail: marochkov@mail.ru ORCID: 0000-0003-2832-6638

МАРОЧКО Татьяна Юрьевна, канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры акушерства и гинекологии им. проф. Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. ORCID: 0000-0001-5641-5246

MAROCHKO Tatiana Yurievna, candidate of medical sciences, docent, department of the obstetrics and gynecology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia.
ORCID: 0000-0001-5641-5246

ТАЧКОВА Ольга Анатольевна, канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры госпитальной терапии и клинической фармакологии, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: ol.an.t@yandex.ru ORCID 0000-0002-6537-3460

TACHKOVA Olga Anatolievna, candidate of medical sciences, docent, department of the hospital therapy and clinical pharmacology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia.
ORCID: 0000-0002-6537-3460

Статья поступила в редакцию 26.11.2020 г.

Фролова Ю.С., Елгина С.И., Золоторевская О.С.
ГАОУЗ «Кемеровская городская клиническая больница № 4»,
Кемеровский государственный медицинский университет,
г. Кемерово, Россия

ДИАГНОСТИКА ПАТОЛОГИИ ЭНДОМЕТРИЯ И ПОЛОСТИ МАТКИ: ИСТОРИЯ И РЕАЛЬНАЯ ПРАКТИКА

Цель исследования – провести аналитический обзор современных источников научной литературы, освещающих вопросы диагностики патологии эндометрия.

Материалы и методы. Проведен анализ 36 отечественных и зарубежных источников литературы по данной теме. Результаты. По результатам анализа литературных данных обновлено представление о диагностике патологии эндометрия на современном этапе.

Заключение. Таким образом, применение офисной гистероскопии на амбулаторном этапе является альтернативой для диагностики патологии эндометрия в настоящее время. Проведенный анализ свидетельствует, что проведение офисной гистероскопии требует дальнейшего широкого внедрения в практику амбулаторно-поликлинической службы.

Ключевые слова: диагностическое выскабливание; мануальная вакуумная аспирация; гистероскопия; офисная гистероскопия

Frolova Yu.S., Elgina S.I., Zolotorevskaya O.S.

Kemerovo City Clinical Hospital N 4,
Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

DIAGNOSTICS OF THE PATHOLOGY OF THE ENDOMETRIUM AND UTERINE CAVITY: HISTORY AND REAL PRACTICE

The aim of the research – to conduct an analytical review of modern sources of scientific literature covering the issues of diagnostics of endometrial pathology.

Materials and methods. The analysis of 36 domestic and foreign sources of literature on this topic.

Results. Based on the results of the analysis of literature data, the understanding of the diagnosis of endometrial pathology at the present stage has been updated.

Conclusion. Thus, the use of office hysteroscopy at the outpatient stage is an alternative for the diagnosis of endometrial pathology at the present time. The analysis shows that carrying out office hysteroscopy requires further widespread implementation in the practice of outpatient services.

Key words: diagnostic curettage; manual vacuum aspiration; hysteroscopy; office hysteroscopy

Эндометрий или слизистая оболочка матки имеет функциональный и базальный слои. Базальный слой располагается на миометрии и является зоной роста функционального слоя. Он содержит соединительно-тканые клетки, многочисленные железы и кровеносные сосуды, исходящие из мышечного слоя матки. Функциональный слой подвержен циклическим изменениям, которые регулируются гормональным фоном женщины. В первую фазу цикла функциональный слой тонкий и, под влиянием гормонов, во второй фазе увеличивается за счет разрастания в нем железистого и сосудистого компонента, тем самым, подготавливая матку для имплантации плодного яйца. В случае, если беременность не наступает, под влиянием гормонов второй фазы слой эндометрия отторгается и происходит менструация.

В структуру патологии эндометрия и полости матки входят полипы эндометрия, гиперпластиче-

ские процессы, субмукозная миома матки, аденомиоз, врожденные аномалии, воспалительные состояния, злокачественные опухоли [1]. Клинически патология матки и эндометрия могут проявляться нарушением менструального цикла и детородной функции или не проявляться вовсе. Бессимптомное течение отмечают в 5-76,7 % случаев [2].

Наиболее частой патологией эндометрия является полип эндометрия – 21,7-27,3 % случаев, в менопаузе частота данной нозологии увеличивается вдвое – 45-53,8 % [3]. В 52,8 % случаев полип имеет железисто-фиброзное строение [4].

Гиперплазия эндометрия встречается в 10,1 % случаев и нередко рецидивирует [3]. В 3,7-11,6 % идет сочетание двух патологий эндометрия – полипа и гиперплазии [5].

Лейомиома матки и эндометриоз встречаются примерно в равной степени – в 12-50 % случаев. Иногда регистрируется сочетание двух или более

Информация для цитирования:

10.24411/2686-7338 -2021-10004

Фролова Ю.С., Елгина С.И., Золоторевская О.С. Диагностика патологии эндометрия и полости матки: история и реальная практика //Мать и Дитя в Кузбассе. 2021. №1(84). С. 39-45.

патологий одновременно, гиперпластические процессы, внутриматочные синехии и злокачественные формы сочетаются с хроническим воспалительным состоянием полости матки от 19,8 % до 100 % [1].

Гиперпластические заболевания эндометрия считаются основой для возникновения злокачественных новообразований при неадекватном и несвоевременном лечении. Заболеваемость раком матки во всем мире растет. В Европе ежегодно обнаруживаются более 81000 новых случаев рака эндометрия [6]. В РФ с 2011 года по 2016 год зарегистрирован рост заболеваемости раком эндометрия с 204764 до 250527 случаев, и в настоящий момент занимают третье место в онкологической структуре – 7,6 % [6, 7].

Согласно данным [8], женщины с патологией эндометрия и матки имеют соматически отягощенный анамнез по эндокринной, сердечно-сосудистой и пищеварительной системам, как правило, указанные выше патологии встречаются у женщин более старшего возраста.

Актуальной проблемой во всем мире является бесплодный брак, согласно статистическим заключениям, данная патология встречается в 15 % случаев во всем мире, а доля в РФ колеблется от 8 % до 21 % [9, 10]. Причинами женского бесплодия могут быть гиперпластические и хронические воспалительные процессы, аденомиоз, деформация полости матки подслизистыми миомами, синехии полости матки, аномалии развития и патологии матки и маточных труб, эндокринные заболевания, спаечная болезнь.

Диагностика патологии эндометрия стандартная и начинается со сбора жалоб, анамнеза, гинекологического осмотра и далее обследование с помощью инструментальных методов.

Самым распространенным и довольно информативным методом является ультразвуковое сканирование (УЗИ) [11]. Первые попытки использования УЗИ в диагностике заболеваний предприняли клиницисты Н. Gohr и Т. Wedekind в 1940 году, однако так и не опубликовали свои материалы [12]. В 1947 году австрийский невролог, психиатр К.Т. Dussik опубликовал результаты применения данного метода, назвав его гиперфонографией. Одновременно в США G. Ludwig экспериментальным методом определил скорость передачи ультразвука в мягких тканях животных, которая в среднем составила 1540 м/сек [13]. Первым, кто стал использовать сонографию в гинекологии, был австрийский врач А. Kratochwil в начале 60-х годов. С 1976 года по 1982 год в США применение метода УЗИ увеличилось с 35 % до 97 % [12].

В настоящее время метод сонографии получил повсеместное распространение для диагностики патологии в организме, в частности, в гинекологии. С его помощью стало возможным более точно определить анатомическую характеристику и топографическое расположение органов без инвазии [14]. Применение УЗИ трансвагинально дает преимуще-

ство у женщин с ожирением, неправильным положением матки, аномалиями и спаечным процессом [15]. Учитывая относительную дешевизну метода УЗИ, по мнению некоторых авторов [15], данный метод стал самым распространенным в диагностике патологии матки и эндометрия у женщин любого возраста.

Перспективное направление – доплеровское картирование, его использование позволяет с большей вероятностью дифференцировать злокачественность патологии [16]. Одним из главных параметров УЗИ является срединное маточное М-эхо. При обследовании измеряют переднезадний её размер, оценивают четкость контуров, структуру. Наиболее информативные результаты получают при проведении трансвагинального сканирования и в 9,2 % случаев позволяют диагностировать внутренний эндометриоз [15]. Несмотря на информативность метода УЗИ в сочетании с доплеровским картированием, согласно исследованиям [17], рак эндометрия у женщин в менопаузе пропускается в 12,5 % случаев, а ложноположительные результаты в отношении обнаружения рака и гиперпластических процессов достигают 37,5 %. Несмотря на точность УЗИ (специфичность и чувствительность) – 72-93 %, применение его в качестве скринингового метода целесообразно [17].

Кроме УЗИ, для выявления патологии матки и эндометрия используют компьютерную томографию (КТ) и магнитно-резонансную томографию (МРТ). Диагностическая ценность КТ невысока и составляет 52-66 %, поэтому к этому методу в гинекологии прибегают в исключительных случаях [14]. Довольно точным методом диагностики гинекологической патологии является МРТ, чувствительность этого метода достигает 90-98 % [18]. Его использование позволяет диагностировать миоматозные узлы размером 3-4 мм, однако применяют МРТ для определения топографического положения органов в малом тазу и степени распространенности патологического процесса. Применение МРТ в диагностике патологии матки и эндометрия не осуществляется рутинно, как правило, перед предстоящим оперативным лечением [19].

Несмотря на то, что для исключения патологии полости матки и маточных труб гистеросальпингография (ГСГ) была впервые проведена Rindfleisch в 1910 году, на сегодняшний день она не потеряла своей актуальности. ГСГ – метод диагностики патологии полости матки и маточных труб при введении контрастного вещества в полость матки. Существует ультразвуковая и рентгеновская ГСГ. Как правило, данный метод используют для оценки проходимости фаллопиевых труб. Некоторые авторы считают ГСГ информативным и, в то же время, малоинвазивным методом, чувствительность ее под контролем рентгена составляет 70,5 %, специфичность 86,7 %, однако использование рентгеновского излучения заставляет ограничивать ее использование во избежание негативного влияния на фолликулярный запас женщины [12].

Использование метода УЗИ и ГСГ сопровождается ложноположительными результатами в 25-79 % случаев, по данным авторов, и ложноотрицательными в 8-34 % [12].

Раздельное диагностическое выскабливание (РДВ) также является одним из методов диагностики патологии полости матки и эндометрия. РДВ — инструментальный метод гинекологического обследования матки. Включает в себя поочередное выскабливание цервикального канала и полости матки кюреткой. Полученный материал направляют на гистологическое исследование. В 1984 году А.П. Заболотский впервые провел РДВ у женщины с подозрением на рак эндометрия [18]. С того времени техника манипуляции осталась прежней. Данную процедуру можно применять не только в качестве диагностической процедуры, но и в качестве лечебной при неполных выкидышах, гиперпластических процессах эндометрия. РДВ проводят накануне менструации для повышения информативности метода, тщательно удаляя весь эндометрий, в особенности в местах наиболее частого расположения патологии — в углах труб, дна матки [20]. В $7,2 \pm 2,2$ % случаев РДВ не информативно, а расхождение диагнозов встречается в 30,6-71,9 % случаев [21]. Несмотря на это, РДВ продолжают использовать и по сей день, однако все чаще специалисты рекомендуют отказываться от такой высоко травматичной манипуляции, особенно у женщин, не выполнивших репродуктивные планы [18].

Альтернативой РДВ может быть мануальная вакуумная аспирация полости матки (МВА). Данный метод менее травматичен для слизистой матки. Чаще всего к МВА прибегают для прерывания беременности в ранних сроках, но в настоящее время эта процедура может заменить РДВ. МВА проводится ручным или электрическим аспиратором, в котором создается отрицательное давление. С помощью силы отрицательного давления содержимое полости матки извлекается и направляется на гистологическое исследование. Аспираторы, как правило, многоразовые с одноразовыми пластиковыми канюлями разного диаметра. Первая модель аппарата с отрицательным давлением была разработана в 1960 году Э.И. Мелксом и Л.В. Розу. Это была маточная насадка цилиндрической формы с отверстиями и внутренним измельчающим устройством [22]. Зубеев А.В. в 1961 году создал электрический вакуум — аппарат для проведения медицинского аборта. Ручной аспиратор в виде шприца с отрицательным давлением был разработан в 1974 году [22]. МВА дает возможность преодолевать цервикальный канал одноразовыми канюлями диаметром 3-4 мм, что позволяет избежать расширения и травмирования слизистой шейки матки [21].

С созданием гистероскопа специалистам удалось повысить информативность обследования полости матки. В 1969 году Панталеони впервые обследовал полость матки под визуальным контролем. Посредством гистероскопии удастся более точно определить патологический процесс в матке, при-

цельно произвести забор гистологического материала. Современная гистероскопическая аппаратура позволяет провести хирургические манипуляции под визуальным контролем — удаление гиперпластических процессов, подслизистых миоматозных узлов и синехий, восстановление проходимости маточных труб [23]. Несмотря на малоинвазивность данного метода, его нельзя использовать как скрининг, так как гистероскопия должна осуществляться подготовленными кадрами, после определенного обследования пациентки, с использованием анестезии [24]. В настоящее время процедуру гистероскопии стало возможным проводить в амбулаторных условиях благодаря уменьшению диаметра эндоскопического зонда. Это дает преимущество над стационарной гистероскопией. Для гистероскопии, проводимой в амбулатории, требуется меньше обследований и местное обезболивание, таким образом, укорачивается период подготовки, самой процедуры и реабилитации пациентки [18].

Гистероскопия — визуализирующий метод обследования и лечения патологии полости матки и эндометрия. В первое время ее применяли в комплексе с лапароскопией. Данная процедура считается наиболее информативным методом диагностики патологии матки и эндометрия, позволяющим провести хирургическое вмешательство при обнаружении патологии. Проведение гистероскопии рекомендуют при следующих состояниях: любые нарушения менструального цикла в разные возрастные периоды женщины, подозрение на гиперпластические процессы и рак эндометрия, подслизистую лейомиому матки, пороки развития матки, аденомиоз, синехии, остатки плодного яйца или хориальной ткани, инородные тела полости матки, перфорация матки, бесплодие и синдром привычной потери плода, контрольное обследование после лечения.

Как и у любой инвазивной манипуляции, у гистероскопии существует ряд противопоказаний. К абсолютным противопоказаниям для проведения гистероскопии относят: подтвержденный рак эндометрия или шейки матки, общие острые инфекционные процессы, тяжелая экстрагенитальная патология, беременность. Относительными противопоказаниями являются: массивное маточное кровотечение, стеноз влагалища и цервикального канала, менструация [18]. Для более качественной оценки эндометрия гистероскопию рекомендуют проводить на 5-6 день менструального цикла, в то время как для оценки функционального слоя — на 21-25 день менструации. Проведение гистероскопии у женщин в менопаузе возможно в любой день [18].

Выполнение манипуляции проводят после опорожнения мочевого пузыря на гинекологическом кресле. Операционное поле обрабатывают антисептическим раствором и фиксируют шейку матки пулевыми щипцами. Для диагностической гистероскопии не проводят дилатацию шейки матки ввиду использования эндоскопа малого диаметра 4,5 мм, при планировании хирургических манипуляций шейку матки расширяют для гистероскопа большего

диаметра с введением хирургических инструментов. После введения гистероскопа и заполнения физиологическим раствором полости матки, ее последовательно осматривают, обращая внимание на цвет и толщину эндометрия, соответствие менструальному дню, форму, рельеф и размер матки, состояние устьев маточных труб, наличие патологических процессов. При этом можно прицельно провести забор биопсийного материала, иссечение патологии, извлечь инородные тела [25].

Информативность гистероскопии варьирует в пределах 87,36-97,3 % [26]. В 26,21-42 % случаев встречаются ложноположительные результаты, а ложноотрицательные — в 12,64 % случаев [27]. Несмотря на это, необходимость повторного выскабливания без гистероскопической визуализации возникает в 70 % случаев. Эти данные говорят о неполном удалении патологического процесса при первом диагностическом выскабливании [27].

Родоначальником гистероскопии считают Philip Bozzini (1773-1809), он разработал первый гистероскоп, состоящий из металлической трубки со свечей. В 1869 году Pantaleoni, модифицировав цистоскоп, провел первую гистероскопию [13]. Позже, в 1895 году, Э. Витт доложил материалы об использовании гистероскопа на Венском конгрессе. В 1914 году А. Heineberg представил более совершенный гистероскоп, в котором имелся канал для аспирации жидкости из полости матки [13]. В 1927 году F. Mikulicz-Radecki и A. Freund [28] была выполнена первая биопсия под визуальным контролем. Эндоскоп малого диаметра, всего 5 мм, был разработан и предложен V. Marleschki в 1965 году. Развитие фиброволоконной индустрии произвело «революцию в эндоскопии». Позже J. Намои продемонстрировал минигистероскоп с диаметром 4 мм [13]. В Советском Союзе большой интерес к развитию гистероскопии проявляли Б.И. Литвак (1936), Д.А. Кончий (1937), для работы они использовали модифицированные модели F. Mikulicz-Radecki и A. Freund и физиологический раствор для растяжения полости матки [29]. Позже использование гистероскопии продолжили Л.С. Персианинов, А.И. Волобуева, Л.И. Бакулева. В 1983 году была представлена монография «Эндоскопия в гинекологии» под редакцией члена-корреспондента АМН СССР Г.М. Савельевой [30].

Гистероскопия является наиболее информативным и безопасным методом диагностики патологии полости матки и эндометрия [3]. Чувствительность и специфичность гистероскопии выше по сравнению с ГСГ и составляет 88,2 % и 91,7 % соответственно [23]. Данная манипуляция признана «золотым» стандартом в диагностике гиперпластических процессов эндометрия, внутреннего эндометриоза, субмукозных узлов, синехий [26]. По мнению многих авторов, применение гистероскопии у женщин с нарушением репродуктивной функции повышает эффективность ВРТ и деторождения. В 50-60 % случаев неудачные попытки ЭКО были ассоцииро-

ваны с внутриматочной патологией, протекающей бессимптомно, нераспознанной при другом обследовании и выявленной при гистероскопической визуализации [23]. В настоящее время все чаще стали применять данный метод диагностики патологии полости матки и эндометрия ввиду его малой инвазивности, высокой информативности и относительной безопасности. Кроме того, существует возможность проведения хирургической манипуляции одновременно с диагностической.

За последние годы стала популярна офисная гистероскопия. Следует отметить, что применение гистероскопии в амбулаторных условиях — «молодая» практика, и вопросы безопасности, преимущества и подбор пациентов остаются освещены не полностью. Офисная гистероскопия — метод обследования и лечения патологии матки и эндометрия с помощью офисного гистероскопа, имеющего малый диаметр. Данный параметр эндоскопа позволяет использовать местную анестезию, исключить фиксацию пулевыми щипцами шейки матки и дилатацию цервикального канала [18]. Проведение гистероскопии такой методикой дает возможность использовать ее в амбулатории. В Кемеровской области проведение офисной гистероскопии регламентируется приказом Департамента охраны здоровья населения Кемеровской области № 640 «Об утверждении примерного положения о Центре амбулаторной гинекологии (ЦАГ) и стационаре одного дня» (от 10.04.2014 года) [31]. Согласно рекомендациям Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), проведение офисной гистероскопии оправдано при любых нарушениях менструального цикла, при наличии или подозрении на патологические процессы полости матки и эндометрия, у женщин перед ВРТ [32].

Показаниями к офисной гистероскопии являются: подозрение на гиперпластические процессы эндометрия, любые нарушения менструального цикла, подслизистые миомы матки, аномалии развития матки, аденомиоз, синехии, инородные тела, остатки плодного яйца или хориальной ткани, бесплодие, привычный выкидыш, контрольное исследование после лечения [18]. Выполнение гистероскопии в амбулаторных условиях проводится не всем женщинам, пациентки сотягощенным соматическим анамнезом в декомпенсированной стадии направляются в гинекологический стационар. Особое место офисная гистероскопия занимает в дифференциальной диагностике кровотечений у девочек, не имевших полового дебюта — исключено применение зеркал, фиксация шейки матки. Преимуществом офисной гистероскопии также является избежание анестезиологического пособия при ложноположительных диагнозах, установленных на УЗИ, ГСГ [14].

Несмотря на минимальную инвазивность и малотравматичность, гистероскопия, проводимая в хирургических кабинетах амбулатории, может иметь осложнения. К ним относят: перфорация матки, формирование ложного хода, интра- и послеопера-

ционное кровотечение, инфекционные процессы, образование синехий, гематометра, термические повреждения, аллергическая реакция на анестетики, нарушение деятельности сердечно-сосудистой системы, газовая эмболия, повреждение крупных нервных сплетений, тромбоз глубоких вен нижних конечностей, тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) [33].

За последние годы применения офисной гистероскопии осложнения встречаются крайне редко и составляют 0,05-1,1 % [25]. Самым распространенным осложнением является развитие вазо-вагальной реакции, при которой происходит снижение артериального давления, замедляется пульс, развивается слабость, иногда потеря сознания вследствие активизации блуждающего нерва при чувстве страха. Как правило, пациентки испытывают чувство страха, так как боятся испытать боль при установке венозного доступа, зеркал, фиксации шейки матки пулевыми щипцами, расширении цервикального канала [25]. Проведение гистероскопии с помощью

офисного эндоскопа позволяет избежать выше перечисленные факторы, снижая до минимума болевые ощущения. По данным последних исследований, уровень боли при офисной гистероскопии составляет 1-3 балла из 10, и 0-1 балл через пять минут после манипуляции [25, 34].

Используя офисную гистероскопию, специалисты снижают нагрузку на стационары, укорачивают пребывание пациента в медицинских учреждениях и уменьшают финансовые затраты системы здравоохранения, в то время как информативность и эффективность данного метода не отличается от стационарной формы, а временная нетрудоспособность пациентки сводится к минимуму [35, 36].

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Sulima AN, Kolesnikova IO, Davydova AA, Kriventsov MA. Hysteroscopic and morphological assess mentof intrauterine pathologyin differentage periods. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2020; 69(2): 51-58. Russian (Сулима А.Н., Колесникова И.О., Давыдова А.А., Кривенцов М.А. Гистероскопическая и морфологическая оценка внутриматочной патологии в разные возрастные периоды //Журнал акушерства и женских болезней. 2020. Т. 69, № 2. С. 51-58.)
2. Karavaeva KS, Kobaidze EG. Comparative analysis of the diagnosis of endometrial pathology in women. *Student*. 2017; 2(2): 18-21. Russian (Караваяева К.С., Кобаидзе Е.Г. Сравнительный анализ диагностики патологии эндометрия у женщин //Студенческий. 2017. № 2(2). С. 18-21.)
3. Chernukha GE, Asaturova AV, Ivanov IA, Dumanovskaya MR. The structure of endometrial pathology at different age periods. *Obstetrics and gynecology*. 2018; 8: 129-135. Russian (Чернуха Г.Е., Асатурова А.В., Иванов И.А., Думановская М.Р. Структура патологии эндометрия в различные возрастные периоды //Акушерство и гинекология. 2018. № 8. С. 129-135.)
4. Elgina SI, Zolotarevskaya OS, Burova OS, Malinovskiy VA, Beglova AYU. Office hysteroscopy in outpatient practice of an obstetrician-gynecologist. *Mother and Baby in Kuzbass*. 2018; 4(75): 21-24. Russian (Елгина С.И., Золоторевская О.С., Бурова О.С., Малиновский В.А., Беглова А.Ю. Офисная гистероскопия в амбулаторной практике врача акушера-гинеколога //Мать и Дитя в Кузбассе. 2018. № 4(75). С. 21-24.)
5. Kazachkova EA, Zatvornitskaya AV, Voropaeva EE, Kazachkov EE, Rogozina AA. Clinical-anamnestic features and structure of women with hyperplasia of the uterine mucosa in different age periods. *Ural Medical magazine*. 2017; 6(150): 18-22. Russian (Казачкова Э.А., Затворницкая А.В., Воропаева Е.Е., Казачков Е.Е., Рогозина А.А. Клинико-анамнестические особенности и структура женщин с гиперплазией слизистой оболочки матки в различные возрастные периоды // Уральский медицинский журнал. 2017. № 6(150). С. 18-22.)
6. Lavina NYu, Trushina TD Statistics of oncological diseases in Russia. Fundamental and applied scientific research: topical issues, achievements and innovations: a collection of articles by the winners of the V Intern Scient and Pract Conf. 2017. S. 57-59. Russian (Лавина Н.Ю., Трушина Т.Д. Статистика онкологических заболеваний в России //Фундаментальные и прикладные научные исследования: актуальные вопросы, достижения и инновации: сб. ст. победителей V Междунар. науч.-практ. конф. 2017. С. 57-59.)
7. Axel EM, Vinogradova NN. Statistics of malignant neoplasms of female reproductive organs. *Oncogynecology*. 2018; 3: 64-78. Russian (Аксель Е.М., Виноградова Н.Н. Статистика злокачественных новообразований женских репродуктивных органов //Онкогинекология. 2018. № 3. С. 64-78.)
8. Manukhin IB, Tumilovich LG, Gevorkyan MA, Manukhina EI. Gynecological endocrinology. Clinical lectures. 4th ed. M.: GEOTAR-Media, 2020. 304 p. Russian (Манухин И.Б., Тумилович Л.Г., Геворкян М.А., Манухина Е.И. Гинекологическая эндокринология. Клинические лекции. 4-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. 304 с.)
9. Abramova S, Zaidilina L, Grachev D, Iseev D, Syatkina I. Problem tuboperetontal infertility in woman of reproductive age. *Bulletin of science and practice*. 2019; 5(5): 46-50. Russian (Абрамова С.В., Зайдулина Л.И., Грачев Д.С., Исеев Д.Б., Сыatkina И.С. Проблема трубно-перитонеального бесплодия у женщин репродуктивного возраста //Бюллетень науки и практики. 2019. Т. 5, № 5. С. 46-50.)
10. Carr B, Blackwell R, Aziz R. Guidance on reproductive medicine: per. from engl Kuznetsova IV. M.: Practice, 2015. 832 p. Russian (Карр Б., Блэкуэлл Р., Азиз Р. Руководство по репродуктивной медицине: пер. с англ. Кузнецовой И.В. М.: Практика, 2015. С. 832.)

11. Adamyan LV, Melnikova NS, Kasyan VN. Endometrial pathology in postmenopausal women: isultraso undscreening necessary? *Problems of Reproduction*. 2019; 25(2): 113-119. Russian (Адамьян Л.В., Мельникова Н.С., Касян В.Н. Патология эндометрия в постменопаузе: нужен ли ультразвуковой скрининг? //Проблемы репродукции. 2019. Т. 25, № 2. С. 113-119.)
12. Lukicheva YU, Lyakker SV. Hysterosalpingography as a method for diagnosing tuberculosis of female genital organs. Actual problems of experimental and clinical medicine: materials of the 76th international scientific-practical conference of young scientists and students. Volgograd, 2018. S. 548-549. Russian (Лукичева Я.Ю., Ляккер С.В. Гистеросальпингография как метод диагностики туберкулеза женских половых органов //Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины: матер. 76-й междунар. науч.-практ. конф. молодых ученых и студентов. Волгоград, 2018. С. 548-549.)
13. History of the Development of Gynecologic Endoscopic Surgery Marian D. Damewood. Springer-Verlag New York Inc., 1997.
14. Dombrovskiy VI, Berlim JD, Chercasov MF, Chercasov DM, Macionis AE, Mineev NI, Voloshin VV. Diagnostic imaging of a giant myoma of the uterus. *Russian electronic journal of radiation diagnostics*. 2015; 5(3): 74-89. Russian (Домбровский В.И., Берлим Ю.Д., Черкасов М.Ф., Черкасов Д.М., Мационис А.Э., Минеев Н.И., Волошин В.В. Лучевая диагностика гигантской миомы тела матки //Российский электронный журнал лучевой диагностики. 2015. Т. 5, № 3. С. 74-89.)
15. Podzolkova NM, Fadeev IE, Venitskaya AI, Glazkova OL, Poletova TN, Sheveleva TV, Nazarova SV. Screening of endometrial thickness in postmenopausal women: an objective necessity or excessive oncological alertness? *Reproductive health. Eastern Europe*. 2015; 1(37): 8-18. Russian (Подзолкова Н.М., Фадеев И.Е., Веницкая А.И., Глазкова О.Л., Полетова Т.Н., Шевелева Т.В., Назарова С.В. Скрининг толщины эндометрия в постменопаузе: объективная необходимость или избыточная онкологическая настороженность? //Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. 2015. № 1(37). С. 8-18.)
16. Kharasik EO, Shaginyan GG, Tkachenko EV. Modern methods of radiation diagnostics of age-associate duterine pathology. *Modern problems of sciencean deducation*. 2015; 4: 312. Russian (Харасик Е.О., Шагинян Г.Г., Ткаченко Е.В. Современные методы лучевой диагностики возраст-ассоциированной патологии матки //Современные проблемы науки и образования. 2015. № 4. С. 312.)
17. Lysenko OV. Evaluation of ultrasound examination in the diagnosis of endometrial pathology in postmenopausal women. *Advances in fundamental, clinical medicine and pharmacy: Materials of the 69th scientific session of the university staff*. Vitebsk, 2014. S. 157-158. Russian (Лысенко О.В. Оценка ультразвукового исследования в диагностике патологии эндометрия в постменопаузе //Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации: Матер. 69-й науч. сессии сотрудников университета. Витебск, 2014. С. 157-158.)
18. Gynecology. National leadership /Ed. Savelyeva GM, Sukhikh GT, Serova VN, Radzinsky VE, Manukhin IB. Moscow: GEOTAR-Media, 2020. 1008 p. Russian (Гинекология. Национальное руководство /Под ред. Савельевой Г.М., Сухих Г.Т., Серова В.Н., Радзинского В.Е., Манухина И.Б. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. 1008 с.)
19. Chegina DS, Sergienya OV, Efimtsev AYU., Trufanov GE, Zazerskaya IE, Zubareva TM, Tsnobiladze IG. Magnetic resonance imaging in the diagnosis of endometriosis. *Translational Medicine*. 2019; 6(6): 40-50. Russian (Чегина Д.С., Сергиеня О.В., Ефимцев А.Ю., Труфанов Г.Е., Зазарская И.Е., Зубарева Т.М., Цнобиладзе И.Г. Магнитно-резонансная томография в диагностике эндометриоза //Трансляционная медицина. 2019. Т. 6, № 6. С. 40-50.)
20. Tchieva ZhS, Tsakhilova SG, Balios LV, Agnaeva NZ. Management of patients with hyperplastic endometrial processes on an outpatient basis. *Bulletin of New Medical Technologies*. 2019; 26(4): 39-42. Russian (Течиева Ж.С., Цахилова С.Г., Балиос Л.В., Агнаева Н.З. Ведение пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия в амбулаторных условиях //Вестник новых медицинских технологий. 2019. Т. 26, № 4. С. 39-42.)
21. Polyakova EN, Lutsenko NS, Gaidai NV. Diagnosis of endometrial hyperplasia in routine gynecological practice. *Zaporozhye Medical Journal*. 2019; 1(112): 95-99. Russian (Полякова Е.Н., Луценко Н.С., Гайдай Н.В. Диагностика гиперплазии эндометрия в рутинной гинекологической практике //Запорожский медицинский журнал. 2019. № 1(112). С. 95-99.)
22. Tabakman YuYu, Solopova AG, Khaled Bishtavi AKh. From stone axes to aspiration biopsy. *Status Praesens*. 2016; 4: 108-114. Russian (Табакман Ю.Ю., Солопова А.Г., Халед Биштави А.Х. От каменных топоров к аспирационной биопсии //Status Praesens. 2016. Т. 4. С. 108-114.)
23. Tselkovich LS, Balter RB, Bogdanova MA, Borisova OV, Shatunova EP, Verkhovnikova TS, et al. Hysteroscopy and hysterosalpingography for the diagnosis of intrauterine pathology in patients planning in vitro fertilization. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ" (rehabilitation, doctor and health)*. 2018; 3: 112-120. Russian (Целкович Л.С., Балтер Р.Б., Богданова М.А., Борисова О.В., Шатунова Е.П., Верховникова Т.С. и др. Гистероскопия и гистеросальпингография как методы внутриматочной патологии при подготовке пациенток к процедуре ЭКО //Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: реабилитация, врач и здоровье. 2018. № 3. С. 112-120.)
24. Belozerova IS. Sonoelastografia in the differential diagnosis of pathological processes of the endometrium: Abstr. dis. ... cand. med. sciences. M., 2016. 22 p. Russian (Белозерова И.С. Соноэластография в дифференциальной диагностике патологических процессов эндометрия: Автореферат дисс. ... канд. мед. наук. М., 2016. 22 с.)
25. Klyucharov IV, Morozov VV, Gaineeva ZA, Klivlend GO, Ustinova EM. The safety and tolerability of bettocchi operative hysteroscopy in a women's health clinic. *Obstetrics and Gynecology*. 2017; 7: 114-119. Russian (Ключаров И.В., Морозов В.В., Гайнеева З.А., Кливленд Г.О., Устинова Е.М. Безопасность и переносимость хирургической гистероскопии «по Беточки» в женской консультации //Акушерство и гинекология. 2017. № 7. С. 114-119.)

26. Gerasimova AA, Kudryashova TI, Smirnova AV. Diagnostic significance of hysteroscopy in identifying intrauterine pathology. Medico-biological, clinical and social issues of human health and pathology: Materials of the V All-Russian scientific conference of students and young scientists with international participation. Ivanovo, 2019. S. 217-218. Russian (Герасимова А.А., Кудряшова Т.И., Смирнова А.В. Диагностическая значимость гистероскопии в выявлении внутриматочной патологии //Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека: Матер. V Всерос. науч. конф. студентов и молодых ученых с междунар. участием. Иваново, 2019. С. 217-218.)
27. Sabantsev MA, Bazhenova LG, Shramko SV, Levchenko VG, Markina LA, Khvostova EP. Informative value of conventional diagnostic methods for endometrial proliferative diseases. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2017; 17(1): 62-66. Russian (Сабанцев М.А., Баженова Л.Г., Шрамко С.В., Левченко В.Г., Маркина Л.А., Хвостова Е.П. Информативность стандартных методов диагностики пролиферативных заболеваний эндометрия //Российский вестник акушера-гинеколога. 2017. Т. 17, № 1. С. 62-66.)
28. Powers CJ. A brief history of endoscopy. *Semin Perioper Nurs*. 1993; 2(3): 129-132. PMID: 8044161.
29. Klyucharov IV, Khasanov AA, Akhmetzyanova AI. A brief sketch on the development of hysteroscopy and the contribution of domestic scientists. *Diary of the Kazan Medical School*. 2019; 4: 9-15. Russian (Ключаров И.В., Хасанов А.А., Ахметзянова А.И. Краткий очерк о развитии гистероскопии и вкладе отечественных ученых //Дневник Казанской медицинской школы. 2019. № 4. С. 9-15.)
30. Shumkova PV. 150 years of development of hysteroscopy – a revolution in gynecology. *Bulletin of the Council of young scientists and specialists of the Chelyabinsk region*. 2017; 4(19): 96-98. Russian (Шумкова П.В. 150 лет развития гистероскопии – революция в гинекологии //Вестник Совета молодых ученых и специалистов Челябинской области. 2017. № 4(19). С. 96-98.)
31. Order of the Department of Public Health of the Kemerovo Region N 640 dated April 10, 2014 «On approval of the approximate regulation on the Outpatient Gynecology Center (CAG) and a one-day hospital». Russian (Приказ Департамента охраны здоровья населения Кемеровской области № 640 от 10.04.2014 г. «Об утверждении примерного положения о Центре амбулаторной гинекологии (ЦАГ) и стационаре одного дня».)
32. Krutova VA, Melkonyants TG, Titova AN, Ordokova AA, Pirozhnik EG, Efimenko AV. Hysteroscopy: teaching aid. Krasnodar, 2016. Russian (Крутова В.А., Мелконьянц Т.Г., Титова А.Н., Ордокова А.А., Пирожник Е.Г., Ефименко А.В. Гистероскопия: учебно-методическое пособие. Краснодар, 2016.)
33. Savelyeva GM, Brusenko VG, Karpusheva LM. Hysteroscopy: atlas and guidelines. M.: GEOTAR-Media, 2018. 248 p. Russian (Савельева Г.М., Брусенко В.Г., Каппушева Л.М. Гистероскопия: атлас и руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 248 с.)
34. Klyucharov IV, Morozov VV, Kiyasov IA, Yakhin KK. Investigation of the relationship between preoperative anxiety and painful sensations during office hysteroscopy. *Obstetrics and Gynecology*. 2019; 12: 140-147. Russian (Ключаров И.В., Морозов В.В., Киясов И.А., Яхин К.К. Тревога и боль при офисной гистероскопии //Акушерство и гинекология. 2019. № 12. С. 140-147.)
35. Tsakhilova SG, Torchinov AM, Tchieva JS, Balios LV, Gogichaev TK, Gabaraeva MR. Hysteroscopy in the diagnosis of endometrial hyperplasia. *Problems Reproductions*. 2018; 24(4): 37-40. Russian (Целихов С.Г., Торчинов А.М., Течиева Ж.С., Балиос Л.В., Гогичаев Т.К., Габараева М.Р. Гистероскопия в диагностике гиперпластических процессов эндометрия //Проблемы репродукции. 2018. Т. 24, № 4. С. 37-40.)
36. Nozhnitsseva ON, Semenov IA, Bezhenar VF. The scar on the uterus after cesarean section and the optimal algorithm for diagnostics. *Radiation Diagnostics and Therapy*. 2019; 2: 85-90. Russian (Ножнищева О.Н., Семенов И.А., Беженарь В.Ф. Рубец на матке после кесарева сечения и оптимальный алгоритм диагностики его состояния //Лучевая диагностика и терапия. 2019. № 2. С. 85-90.)

КОРРЕСПОНДЕНЦИЮ АДРЕСОВАТЬ:

ЕЛГИНА Светлана Ивановна, 650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России.

Тел: 8 (3842) 73-46-00. E-mail: elginas.i@mail.ru

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

INFORMATION ABOUT AUTHORS

ФРОЛОВА Юлия Сергеевна, врач акушер-гинеколог, ГАУЗ КО ККБ № 4, г. Кемерово, Россия. E-mail: beletskeya91@inbox.ru

FROLOVA Yulia Sergeevna, obstetrician-gynecologist, Kemerovo City Hospital N 4, Kemerovo, Russia. E-mail: beletskeya91@inbox.ru

ЕЛГИНА Светлана Ивановна, доктор мед. наук, доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии им. Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: elginas.i@mail.ru

ELGINA Svetlana Ivanovna, doctor of medical sciences, doцент, professor of the department of obstetrics and gynecology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: elginas.i@mail.ru

ЗОЛОТОРЕВСКАЯ Ольга Сергеевна, зав. женской консультацией, ГАУЗ КО ККБ № 4, г. Кемерово, Россия. E-mail: halepa-o@yandex.ru

ZOLOTOREVSKAYA Olga Sergeevna, head of the antenatal clinic, Kemerovo City Hospital N 4, Kemerovo, Russia. E-mail: halepa-o@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 31.08.2020 г.

Баринов С.В., Тирская Ю.И., Кадцына Т.В., Лазарева О.В., Медяникова И.В., Атаманенко О.Ю.
Омский государственный медицинский университет,
Областная клиническая больница,
г. Омск, Россия

ПРЕДЛЕЖАНИЕ ПЛАЦЕНТЫ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН: ОПЫТ КОРРЕКЦИИ ШЕЙКИ МАТКИ КУПОЛООБРАЗНЫМ ПЕССАРИЕМ ARABIN, ПРОГНОЗИРОВАНИЕ PLACENTAE ACCRETO

Аномалии расположения и прикрепления плаценты являются основными причинами материнской заболеваемости. Разработаны методы диагностики, алгоритмы наблюдения и родоразрешения женщин с данной патологией, однако остаются открытыми вопросы прогнозирования приращения предлежащей плаценты и отсутствуют методы вторичной профилактики этого осложнения.

Цель – оценка роли коррекции шейки матки куполообразным пессарием Arabin на миграцию и приращение placenta praevia; поиск предикторов аномального прикрепления плаценты.

Материалы и методы. Обследованы 120 беременных с предлежанием плаценты. Все беременные [группа А (n = 60) и группа В (n = 60)] получали микронизированный прогестерон 200 мг/сутки. В группе А в 18 недель на шейку матки накладывали пессарий Arabin. УЗИ проводилось в 18, 24, 28, 33 недели с измерением IR в аркуатных артериях области плацентации.

Результаты. На фоне использования пессария Arabin миграция плаценты отмечалась в два раза чаще. Миграция плаценты отмечалась на фоне низкорезистентного кровотока в аркуатных артериях области плацентации. Приращение плаценты наблюдалось в 26,2 % случаев у женщин с рубцами на матке и ассоциировалось с высокорезистентным кровотоком. Использование пессария снизило частоту placenta accreta в 1,3 раза. Проведенный ROC анализ позволил выявить предикторы приращения плаценты: эндометрит в анамнезе, анемия, значения индекса Пурсело в аркуатных артериях области плацентации на 28 неделе выше значения 0,69, и в 33 недели выше 0,73.

Заключение. Предлежание плаценты чаще формируется у женщин с осложненным акушерским анамнезом. У 46 % отмечается миграция плаценты, при этом чаще по передней стенке (62 %). Использование пессария Arabin позволяет снизить риск аномального прикрепления плаценты в 1,3 раза. Предикторы приращения предлежащей плаценты: эндометрит в анамнезе, анемия, значение IR в аркуатных артериях области плацентации на 28 неделе выше значения 0,69, и в 33 недели выше 0,73.

Ключевые слова: предлежание плаценты; приращение плаценты; миграция плаценты; индекс Пурсело в аркуатных артериях; предикторы приращения плаценты

Barinov S.V., Tirskaia Yu.I., Kadcyina T.V., Lazareva O.V., Medyanikova I.V., Atamanenko O.Yu.
Omsk State Medical University,
Regional clinical hospital, Omsk, Russia

PLACENTA PREVIA IN PREGNANT WOMEN: EXPERIENCE OF CORRECTION OF THE CERVIX WITH THE DOMED ARABIN PESSARY, PLACENTAE ACCRETO PREDICTION

Anomalies in the location and attachment of the placenta are the main causes of maternal morbidity. Methods of diagnostics, algorithms for observation and delivery of women with this pathology have been developed, however, the issues of predicting an increase in placenta previa remain open and there are no methods of secondary prevention of this complication.

The aim of the research – assessment of the role of cervical correction with the Arabin domed pessary on migration and augmentation of placenta praevia, search for predictors of abnormal attachment of the placenta.

Materials and methods. 120 pregnant women with placenta previa were examined. All pregnant women [group A (n = 60) and group B (n = 60)] received micronized progesterone 200 mg/day. In group A, an Arabin pessary was placed on the cervix at 18 weeks. Ultrasound was performed at 18, 24, 28, 33 weeks with IR measurement in the arcuate arteries of the placenta region.

Results. With the use of the Arabin pessary, placental migration was observed twice as often. Placental migration was observed against the background of low-resistance blood flow in the arcuate arteries of the placental region. Placental accreta was observed in 26.2 % of cases in women with uterine scars and was associated with highly resistant blood flow. The use of a pessary reduced the incidence of placenta accreta by 1.3 times. The ROC analysis made it possible to identify predictors of placenta accreta: history of endometritis, anemia, Purselo index values in the arcuate arteries of the placenta region at 28 weeks above 0.69 and at 33 weeks above 0.73.

Conclusion. Placenta previa is more often formed in women with a complicated obstetric history. 46 % have placental migration, more often along the anterior wall (62 %). The use of the Arabin pessary can reduce the risk of abnormal attachment

Информация для цитирования:

 10.24411/2686-7338 -2021-10005

Баринов С.В., Тирская Ю.И., Кадцына Т.В., Лазарева О.В., Медяникова И.В., Атаманенко О.Ю. Предлежание плаценты у беременных женщин: опыт коррекции шейки матки куполообразным пессарием Arabin, прогнозирование placenta accreta //Мать и Дитя в Кузбассе. 2021. №1(84). С. 46-54.

of the placenta by 1.3 times. Predictors of an increase in placenta previa: a history of endometritis, anemia, the IR value in the arcuate arteries of the placenta region at 28 weeks is higher than 0.69, and at 33 weeks is higher than 0.73.

Key words: placenta previa; placentae accrete; placenta migration; pурсело index in arcuate arteries; placentae accreto prediction

Среди причин, оказывающих влияние на показатели материнской и перинатальной смертности, особое место занимают аномалии расположения плаценты, к которым относятся предлежание плаценты и низкое ее прикрепление. Расположение плаценты в области нижнего сегмента — относительно частая патология. В I триместре оно может достигать 30 %, но к родам число случаев предлежания снижается до 0,3-1,04 % [1-3]. Данная патология повышает риск материнской заболеваемости до 23 % [4].

При этом основным осложнением беременности и родов является кровотечение, нередко принимающее характер массивного. Кровотечения могут возникать в разные сроки беременности. По мере прогрессирования беременности вероятность развития кровотечения увеличивается. В родах же неуправляемое кровотечение может стать показанием для гистерэктомии [5, 6]. Анатомия и кровоснабжение нижнего сегмента матки создают благоприятные условия для глубокого проникновения ворсин хориона в месте плацентации, способствуя аномальному приращению предлежащей плаценты [7]. Приращение предлежащей плаценты в разы увеличивает риск массивного акушерского кровотечения, кроме того, возможно прорастание соседних органов, заканчивающееся травматическими органосохраняющими операциями [8].

Изучению вопросов предлежания и приращения плаценты посвящено большое количество исследований. Описаны основные аспекты этиологии, патогенеза, особенностей течения беременности, родов, состояния фетоплацентарной системы и плода [7]. Доказано, что предлежание и приращение плаценты чаще возникают у повторно беременных, особенно у женщин, перенесших инструментальные внутриматочные вмешательства (выскабливания при аборте, неразвивающейся беременности), кесарево сечение [7].

На сегодня разработано множество методов диагностики, позволяющих определить степень приращения, глубину проникновения ворсин хориона. Однако до настоящего времени остаются открытыми вопросы возможности прогнозирования миграции и приращения предлежащей плаценты. Так же разработаны алгоритмы наблюдения и родоразрешения женщин с аномалиями расположения и прикрепления плаценты, но, в то же время, отсутствуют методы вторичной профилактики данных осложнений.

Одной из основных проблем современного акушерства является разработка эффективных мер профилактики материнской и перинатальной заболеваемости и смертности. В связи с чем, целью нашего исследования была оценка роли коррекции шейки матки куполообразным пессарием Arabin на миграцию и приращение placenta praevia, поиск предикторов аномального прикрепления плаценты.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 120 беременных с аномальным расположением плаценты. В дальнейшем наблюдаемые были разделены на 2 группы (А, В) в зависимости от метода коррекции шейки матки. Рандомизация проводилась в соответствии с порядковыми номерами по мере включения в исследование (нечетные в группу А, четные в группу В).

Основными критериями включения в исследование были: предлежание плаценты при одноплодной беременности, возраст 18-45 лет. В исследование включались пациентки, которым диагноз предлежания плаценты был установлен при проведении ультразвукового исследования в сроке 18 недель.

В исследование не включали пациенток с наличием миомы матки, пороками развития матки, наличием в анамнезе пластических операций на шейке матки, пороками развития плода, наследственными и приобретенными нарушениями свертывающей системы крови, пролабированием плодного пузыря, наличием инфекций, передаваемых половым путем, и с многоплодной беременностью. Так же из исследования исключались женщины с артериальной гипертензией, сахарным диабетом, гломерулонефритом, васкулитами, так как данная экстрагенитальная патология могла повлиять на результаты ультразвуковой доплерометрии. Признаки преэклампсии, возникающие во время данной беременности, так же были поводом для исключения пациентки из исследования.

Все беременные, включенные в исследование (n = 120), с момента постановки диагноза о предлежании плаценты получали интравагинально микрометризованный прогестерон в дозировке 200 мг/сутки до 36 недель гестации.

Пациенткам группы А (n = 60) в сроке 18 недель, помимо использования микрометризованного прогестерона, на шейку матки устанавливался акушерский пессарий Arabin. Пациентки группы В (n = 60) получали только микрометризованный прогестерон без дополнительной коррекции шейки матки.

В процессе наблюдения за пациентками проводилось ультразвуковое исследование в следующих сроках: 18, 24, 28 и в 33 недели. УЗИ выполнялось на аппарате «VolusonTME8/E8 Expert». Проводились оценка состояния шейки матки и внутреннего зева, расположения плаценты по отношению к внутреннему зеву, фетометрия. Доплерометрическое исследование включало измерение индекса Пурсело в аркуатных артериях в области плацентации.

Во время течения беременности оценивалась миграция плаценты. Те пациентки, у которых миграция плаценты не наблюдалась, включались в подгруппы под номером 1: соответственно А1 (n = 23) и В1 (n = 42). Подгруппы под номером 2

составили беременные с зарегистрированной миграцией плаценты: A2 ($n = 37$) и B2 ($n = 18$).

Наблюдение было продолжено за беременными, у которых миграция не произошла. Родоразрешение проводилось в плановом порядке в сроках 36 недель. Объем кровопотери оценивался гравиметрическим методом. По результату родоразрешения пациентки были разделены на подгруппы с нормальным и аномальным прикреплением плаценты. Подгруппы с нормальным прикреплением предлежащей плаценты: A1_{normal} ($n = 18$); B1_{normal} ($n = 30$). Подгруппы с вращением предлежащей плаценты: A1_{accreto} ($n = 5$); B1_{accreto} ($n = 12$).

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью прикладных программ для комплексного статистического анализа MS Excel 2007 и «Statistica 12.0». Данные представлены в формате Me (Q1; Q3), где Me: медиана; квартили Q1 и Q3. Сравнение количественных и порядковых переменных проводили с применением непараметрических критериев Манна-Уитни (U), Уилкоксона. В расчетах был использован критерий χ^2 с поправкой Йетса. Корреляционный анализ проводился с помощью методов Спирмена, Кендела и определения гамма-корреляции. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался $p < 0,05$. Возможные предикторы различных исходов (воспалительный процесс и др.) определяли с помощью построения ROC (Receiver Operator Characteristic) и ее пошагового анализа. Степень влияния предикторов определяли с помощью логистической регрессии.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследование проводилось на базе Омского перинатального центра БУЗОО «Областная клиническая больница», с ежегодным количеством родов более 3500.

Под наблюдением находились 120 беременных с предлежанием плаценты. Анализ анамнеза показал, что средний возраст пациенток, включенных в исследование, составил 31 (27 ± 35) год.

Все беременные с предлежанием плаценты имели осложненный акушерско-гинекологический анамнез. Бесплодие встречалось у 30,4 % наблюдаемых (36/120), хронические воспалительные заболевания репродуктивной системы – у 29,4 % (35/120). Акушерский анамнез в основном был осложнен невынашиванием беременности. Большинство потерь беременности отмечалось в первом триместре – 22 % (26/120), во втором триместре – 12,4 % (15/120), наличие неразвивающейся беременности отмечено у 18 % включенных в исследование, преждевременные роды были у 16,6 % (20/120). При этом у четверти пациенток с предлежанием плаценты (30/120) анамнез был осложнен двумя и более неудачными беременностями. Одной из самых часто встречаемых экстрагенитальных патологий была железодефицитная анемия, которая определялась у четверти наблюдаемых женщин. Анемия была выяв-

лена у 23,3 % (14/60) пациенток в группе А и у 26,7 % (16/60) в группе В ($\chi^2 = 0,17$; $p = 0,67$).

Предлежание плаценты чаще ($p = 0,0132$) встречалось у повторно беременных женщин, их количество составило 65 % (78/120). Среди них большинство (64,1 %) были повторно рожавшими (50/78), при этом кесарево сечение в анамнезе было у 29,5 % наблюдаемых (23/78).

В группе В течение беременности в три раза чаще осложнялось угрозой прерывания с кровянистыми выделениями 33 % (20/60), что значимо отличалось от группы А, где угроза прерывания составила 11 % (7/60) ($\chi^2 = 7,416$; $p = 0,006$). Так же в группе В, по результатам ультразвуковой доплерометрии, в полтора раза чаще возникали гемодинамические нарушения в плаценте 35 % (21/60), в то время как в группе А данное осложнение регистрировалось в 22 % случаев (13/60) ($\chi^2 = 1,637$, $p = 0,0201$).

В процессе ультразвукового мониторинга, проводимого во время беременности, было отмечено, что в группе А, где использовалась комбинация микронизированного прогестерона с пессарием Агабин, миграция плаценты отмечалась в два раза чаще, чем среди пациенток группы В. Так, в группе А плацента мигрировала у 37 женщин, что составило 61,7 %, в группе В миграция была зарегистрирована в 30 % случаев (18/60) ($\chi^2 = 2,369$; $p = 0,0070$). В основном миграция плаценты наблюдалась по передней стенке: в группе А плацента мигрировала по передней стенке в 62 % случаев (23/37), по задней в 38 % (14/37), в группе В плацента мигрировала по передней стенке в 62,1 % (11/18).

Результаты полученных данных доплерометрического исследования представлены в таблице 1. Проведенный анализ показал, что в большинстве случаев (112/120) средние значения IR в аркуатных артериях плацентарной площадки в исследуемых группах находились в пределах референтных значений ($< 75 \pm 0,03$). Патологический кровоток (IR в аркуатных артериях $> 0,75 \pm 0,03$) зарегистрирован в 6,7 % случаев (8/120), из них в 6 случаях – в группе В. При этом у всех пациенток с высокорезистентным кровотоком в аркуатных артериях зоны плацентации одновременно были зарегистрированы нарушения гемодинамики в венах пуповины на фоне преждевременного созревания плаценты.

В подгруппе А2 с произошедшей миграцией плаценты в течение беременности происходило постепенное снижение ($p = 0,0022$) показателей IR к более низкорезистентным значениям, в то время как в подгруппе В2 цифры IR существенно не менялись ($p = 0,0627$) (таблица 1). Так же в подгруппе А2, начиная с 24 недель, показатели IR были значимо ниже, чем в группе В2 в тех же сроках беременности.

При изучении кровотока в аркуатных артериях в подгруппах А1 и В1 было установлено постепенное нарастание IR в течение беременности (табл. 1). В подгруппе, где помимо микронизированного прогестерона использовался акушерский пессарий

Таблица 1

Показатели индекса Пурсело в аркуатных артериях у пациенток с аномальным расположением плаценты на фоне использования комбинированного подхода ведения (микронизированный прогестерон и акушерский пессарий Arabin – подгруппы A1 и A2) и на фоне изолированного применения микронизированного прогестерона (подгруппы B1 и B2), Me (Q1; Q3)

Table 1

Indicators of the Purcelo index in the arcuate arteries in patients with abnormal placenta location against the background of the combined management approach (micronized progesterone and obstetric pessary Arabin-subgroups A1 and A2) and against the background of isolated use of micronized progesterone (subgroups B1 and B2), Me (Q1; Q3)

Срок гестации, (неделя)	Подгруппы с миграцией плаценты		p-level A2/B2	Подгруппы без миграции плаценты		p-level A1/ p-level A2/ p-level B2/B1		
	A2 (n = 37)	B2 (n = 18)		A1 (n = 23)	B1 (n = 42)	B1	A1	
18	0,61 (0,57; 0,65)	0,60 (0,48; 0,70)	0,265	0,59 (0,55; 0,64)	0,58 (0,52; 0,61)	0,200	0,078	0,142
24	0,56 (0,52; 0,61)	0,61 (0,49; 0,73)	0,028	0,62 (0,58; 0,66)	0,67 (0,65; 0,70)	0,008	0,015	0,006
28	0,56 (0,51; 0,58)	0,63 (0,51; 0,75)	0,029	0,64 (0,57; 0,69)	0,67 (0,66; 0,72)	0,140	0,001	0,051
33	0,53 (0,49; 0,57)	0,63 (0,57; 0,69)	0,001	0,66 (0,6; 0,70)	0,71 (0,67; 0,80)	0,003	0,003	0,009
p-level (18/33 неделя)	0,002	0,063		0,000	0,024			

Arabin, отмечалось усиление резистентности кровотока с 18 до 33 недель в 1,12 раза ($p = 0,000$), а в подгруппе B1 – в 1,22 раза ($p = 0,024$). В подгруппе B1, где использовался только микронизированный прогестерон, в сроках с 18 до 24 недель было выявлено значимое нарастание кровотока в 1,15 раза ($p = 0,001$), в то время как у женщин подгруппы A1 кровоток оставался неизменным ($p = 0,053$). При дальнейшем наблюдении в сроках от 24 до 33 недель значимых изменений гемодинамики в аркуатных артериях выявлено не было, индекс резистентности оставался стабильным в обеих подгруппах. При этом у женщин, использовавших только микронизированный прогестерон, в 24 и 33 недели отмечались более высокие показатели IR ($p = 0,008$; $p = 0,003$) в сравнении с подгруппой A1.

При сравнении подгрупп A1 и A2 обращает на себя внимание, что у беременных с мигрировавшей плацентой показатели IR были значимо ниже, чем там, где миграция плаценты не произошла (табл. 1). Та же картина наблюдалась и в подгруппах B1 и B2.

В дальнейшем проведен анализ результатов доплерографического исследования в подгруппах, где не произошла миграция плаценты: подгруппы A1 ($n = 23$) и B1 ($n = 42$) (табл. 2). Наблюдение за пациентками осуществляли до родоразрешения. Родоразрешение проводилось в сроках 36 недель методом кесарево сечение. После родоразрешения подгруппы A1 и B1 были разделены в зависимости от гистологического подтверждения наличия или отсутствия аномального прикрепления плаценты: с нормальным прикреплением предлежащей плаценты [A1_{normal} ($n = 18$), B1_{normal} ($n = 30$)], с вращением предлежащей плаценты [A1_{accreto} ($n = 5$), B1_{accreto} ($n = 12$)].

Результаты анализа кровотока в аркуатных артериях области плацентарной площадки показали, что

в подгруппах A1 и B1 значения IR в сроках 18 недель не различались ($p > 0,05$), вне зависимости от наличия или отсутствия аномального прикрепления плаценты и способа ведения пациенток (табл. 2). В сроке гестации 24 недели в подгруппе A1_{normal} показатели индекса Пурселло имели более низкие значения IR ($p = 0,013$), чем в подгруппе B1_{normal}.

Дальнейший анализ полученных данных позволил выявить следующую закономерность: в сроках 28-33 недели у женщин с наличием вращающейся предлежащей плаценты, вне зависимости от способа ведения беременности, значения индекса резистентности были одинаковыми ($p > 0,05$) и превышали показатель 0,7, в то время как нормальное прикрепление плаценты сопровождалось более низкорезистентным кровотоком.

Полученные данные свидетельствовали о том, что показатели индекса Пурселло были ниже у пациенток, использующих комбинированный подход ведения беременности (подгруппа A1_{normal}) по сравнению с изолированным применением микронизированного прогестерона (подгруппа B1_{normal}), как в сроке 24 недели ($p = 0,013$), в 28 недель ($p = 0,015$), так и в 33 недели ($p = 0,007$). В подгруппах с наличием аномального прикрепления предлежащей плаценты (A1_{accreto}; B1_{accreto}) IR не различался ($p > 0,05$) ни в одном из контрольных сроков проведения доплерометрии. Это послужило поводом для проведения дальнейшего анализа данной группы пациенток.

Исследование анамнестических данных женщин с приращением предлежащей плаценты показал, что у них в 100 % случаев в анамнезе отмечались оперативные вмешательства на матке: в 88,2 % случаев это было кесарево сечение (15/17); в 17,6 % (3/17) консервативная миомэктомия. Так же у всех женщин данной подгруппы анамнез был осложнен невынашиванием беременности и проведением

Таблица 2

Показатели индекса Пурсело в аркуатных артериях у пациенток с отсутствием миграции подлежащей плаценты на фоне использования комбинированного подхода ведения (микронизированный прогестерон и акушерский пессарий Arabin – подгруппа A1) и на фоне изолированного применения микронизированного прогестерона (подгруппа B1) в зависимости от наличия или отсутствия аномального прикрепления плаценты, Me (Q1; Q3)

Table 2

Indicators of the Purcelo index in the arcuate arteries in patients with no migration of the placenta previa against the background of the combined management approach (micronized progesterone and obstetric pessary Arabin-subgroup A1) and against the background of isolated use of micronized progesterone (subgroup B1), depending on the presence or absence of abnormal placenta attachment, Me (Q1;Q3)

Срок гестации, (week)	Комбинированный подход (микронизированный прогестерон и акушерский пессарий Arabin)		p-level A1 _{normal} /A1 _{accreto}	Отдельно принимаемый микронизированный прогестерон		p-level B1 _{normal} /B1 _{accreto}	p-level A1/B1 _{normal}	p-level A1/B1 _{accreto}
	A1 _{normal} (n = 18)	A1 _{accreto} (n = 5)		B1 _{normal} (n = 30)	B1 _{accreto} (n = 12)			
	18	0,57 (0,55; 0,60)	0,64 (0,53; 0,66)	0,794	0,56 (0,52; 0,60)	0,60 (0,53; 0,68)	0,370	0,170
24	0,62 (0,58; 0,66)	0,66 (0,64; 0,68)	0,192	0,67 (0,65; 0,70)	0,7 (0,68; 0,72)	0,113	0,013	0,242
28	0,61 (0,57; 0,69)	0,7 (0,70; 0,77)	0,007	0,68 (0,66; 0,72)	0,74 (0,72; 0,81)	0,001	0,015	0,306
33	0,66 (0,58; 0,70)	0,7 (0,70; 0,77)	0,048	0,72 (0,76; 0,74)	0,78 (0,74; 0,81)	0,015	0,007	0,242

инструментальных аборт. При этом в 100 % случаев удаление плодного яйца проводилось инструментальным методом (выскабливание). Кроме того, все пациентки отмечали, что удаление плодного яйца осложнялось остатками тканей хориона и/или послеабортными и послеродовыми эндометритами, что требовало проведения повторных инструментальных ревизий полости матки.

При анализе различий между пациентками, использующими комбинированный подход ведения беременности (подгруппа A1) и применяющими только микронизированный прогестерон (подгруппа B1), было установлено, что частота аномалии прикрепления плаценты в подгруппе B1 выявлена у 28,6 % (12/42) наблюдаемых, что в 1,3 раза выше, чем в подгруппе A1 – 21,7 % (5/23).

При расчете эффективности использования акушерского пессария получены следующие данные: отношение шансов (OR) ДИ 95%: 0,694 (0,21; 2,29), отношение риска F = 0,7687. Таким образом, шанс аномального прикрепления плаценты в подгруппе B1 выше, чем в A1, хотя полученный результат статистически не значим.

Все пациентки с аномальным расположением плаценты родоразрешались в сроках беременности 36 недель путем операции кесарево сечение. Разработанная методика родоразрешения при приращении подлежащей плаценты, направленная на минимизацию кровопотери и органосохранение, опубликована в 2017 году [9, 10].

У 30,4 % (7/23) рожениц группы A1 и у 85,7 % (36/42) в группе B1 родоразрешение осложнилось кровотечением ($\chi^2 = 3,805$; $p = 0,05$).

У женщин с приращением подлежащей плаценты в 23,5 % случаев произошло прорастание позадипузырной клетчатки (4/17), в том числе с прорастанием сосудистого пучка у одной, воронко-тазовых и крестцово-маточных связок у двоих. Оперативное родоразрешение данных пациенток осложнилось обильным кровотечением и кровопотерей от 2000 мл до 5000 мл. Кровопотеря в

родах составляла в среднем 1800 мл (1000; 2000) и статистически в подгруппах A1_{accreto} и B1_{accreto} не различалась ($p = 0,27$).

Третий этап исследования заключался в определении предикторов приращения подлежащей плаценты. Для определения возможных предикторов врастания плаценты проверены следующие независимые переменные: 1) бинарные (наличие рубца на матке, анемии, множественных родов и эндометрита в анамнезе); 2) непрерывные (значения IR в аркуатных артериях в сроках 18, 24, 28 и 33 недели беременности).

Врастание плаценты коррелировало с множественными родами в анамнезе, эндометритами, наличием рубцов на матке и анемиями, с показателем IR в сроках 24, 28 и 33 недель. Корреляция проводилась методами Спирмена и гамма-корреляций.

По методу Спирмена: множественные роды $r = 0,31$ ($p = 0,0105$), эндометрит в анамнезе $r = 0,57$ ($p = 0,0000$); рубец на матке $r = 0,52$ ($p = 0,0220$); анемия $r = 0,36$ ($p = 0,0000$); IR-28 недель $r = 0,24$ ($p = 0,0021$); IR-33 недели $r = 0,50$ ($p = 0,0000$). Гамма корреляция: множественные роды $\gamma = 0,73$ ($p = 0,0180$), эндометрит в анамнезе $\gamma = 0,89$ ($p = 0,0128$); рубец на матке $\gamma = 0,90$ ($p = 0,0146$); анемия $\gamma = 0,69$ ($p = 0,0491$); IR-28 недель $\gamma = 0,71$ ($p = 0,0023$); IR-33 недели $\gamma = 0,68$ ($p = 0,0046$). Последующая проверка предикторов, их сила и соотношение, проводилась с помощью ROC-анализа.

По данным ROC-анализа, вероятными предикторами приращения плаценты были: 1) все бинарные (наличие анемий, рубцов на матке, множественных родов и эндометриты в анамнезе), 2) непрерывная переменная (значение индекса резистентности в аркуатных артериях в сроках 24, 28 и 33 недели) (рис. 1). Результаты ROC-анализа показали, что IR в сроках 28 и 33 недели имели явно большие площади под ROC кривой. Сравнение ROC кривых бинарных переменных между собой не выявило статистически значимых различий их

прогностической силы (критерий Z, при парном сравнении все $p > 0,05$).

Высокие значения AUC для непрерывных переменных также свидетельствовали о статистически значимой прогностической силе этих переменных (рис. 2).

Бинарные переменные обладали значительным AUC (площадь под кривой), средними и высокими значениями чувствительности и специфичности (табл. 3).

Наибольшей прогностической силой обладали переменные IR-28 и IR-33 недели (критерий Z; $p = 0,02-0,04$).

Характер влияния предикторов на приращение плаценты определяли с помощью логистической регрессии, специально разработанной для смешанных моделей (бинарные и непрерывные) переменных.

С помощью логистической регрессии удалось построить несколько возможных моделей предска-

Рисунок 1
Сравнение ROC кривых непрерывной (IR) и бинарных переменных между собой. Ось ординат (y) – чувствительность, ось абсцисс (x) – специфичность

Figure 1
Comparison of ROC curves of continuous (IR) and binary variables with each other. The ordinate axis (y) – sensitivity, the abscissus axis (x) – specificity

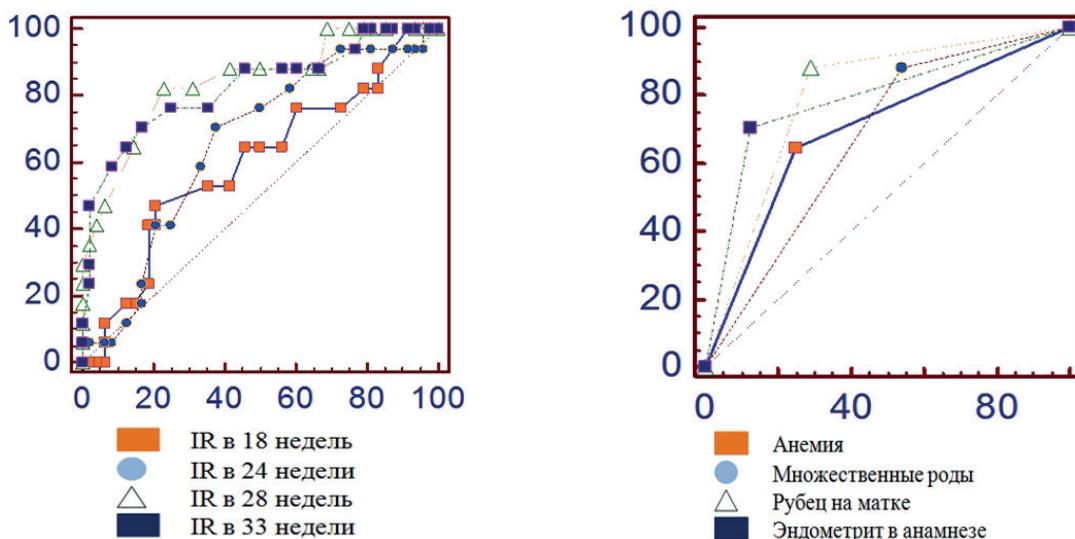


Рисунок 2
ROC кривые непрерывных переменных. Чувствительность (ось ординат (y)), специфичность (ось абсцисс (x)) и порог отсечения (criterion)

Figure 2
ROC curves of continuous variables. Sensitivity (ordinate (y) axis), specificity (abscissus (x) axis) and cutoff threshold (criterion)

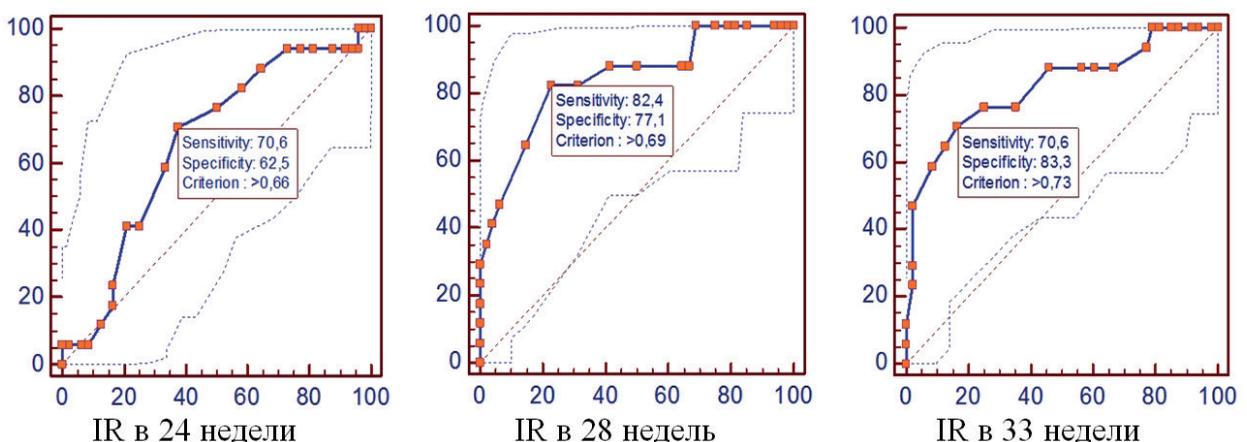


Таблица 3
 Результаты ROC анализа выбранных переменных
 Table 3
 Results of ROC analysis of selected variables

Переменные	Результаты ROC анализа			p
	AUC	Se	Sp	
Анемия	0,70 (0,57-0,81)	64,7 (38,3-85,8)	75,0 (60,4-86,4)	0,003
Множественные роды	0,67 (0,54-0,78)	88,2 (63,6-98,5)	45,8 (31,4-60,8)	0,002
Рубцы на матке	0,80 (0,68-0,89)	88,2 (63,6-98,5)	70,8 (55,9-83,0)	< 0,0001
Эндометриты	0,80 (0,67-0,88)	70,6 (44,0-89,7)	87,5 (74,8-95,3)	< 0,0001
IR-24: > 0,66	0,66 (0,53-0,77)	70,6 (44,0-89,7)	62,5 (47,4-76,0)	0,033
IR-28: > 0,69	0,84 (0,73-0,92)	82,4 (56,6-96,2)	77,1 (62,7-88,0)	< 0,0001
IR-33: > 0,73	0,83 (0,71-0,91)	70,6 (44,0-89,7)	83,3 (69,8-92,5)	< 0,0001

Примечание: AUC – площадь под кривой, Se – чувствительность, Sp – специфичность

Note: AUC – area under the curve, Se – sensitivity, Sp – specificity

зания вращения предлежащей плаценты. Каждая переменная в отдельности или в паре позволяла предсказать приращение в 86-88 % случаев в обучающей выборке.

Из простых моделей удалось также создать и более сложную прогностическую модель, объединяющую бинарные и непрерывные переменные с высоким прогностическим значением (табл. 4).

Таким образом, смешанная модель, предикторами в которой являлись бинарные и непрерывные переменные, корректно предсказывала до 90 % случаев приращения плаценты на обучающей выборке. То есть, при наличии анемии и эндометритов в анамнезе, IR на 28 неделе, превышающей 0,69, и IR на 33 неделе, превышающей 0,73, вероятность врастания предлежащей плаценты в стенку матки достигает 89,23 %.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Аномальное расположение плаценты – одна из основных патологий, которые способствуют повышению материнской заболеваемости и смертности. Основным предрасполагающим фактором предлежания плаценты является повреждение эндометрия предшествующими инструментальными манипуляциями в полости матки [7]. По данным проведенного нами исследования, все беременные с предлежанием плаценты имели осложненный акушерский анамнез. У 65 % обследованных ранее были неудачные попытки беременности, закончившиеся неразвивающейся беременностью, самопроизвольным выкидышем или инструментальным абортom, а у четверти пациенток с предлежанием плаценты анамнез был осложнен двумя и более неудачными беременностями. Кроме невынашивания беременности, среди гинекологической патологии встречались бесплодие, хронические воспалительные заболевания внутренних половых органов.

Таким образом, полученные нами данные подтверждают этиопатогенетические аспекты предлежания плаценты, связанные с патологией эндометрия ранее проведенными внутриматочными вмешательствами. Данные знания диктуют соответствующие

мероприятия, направленные на первичную профилактику аномального расположения плаценты. Но что делать, если возможности первичной профилактики упущены, или имеет место предлежание при отсутствии отягощенного анамнеза. Для данной категории беременных разработана и неоднократно описана методика ведения и наблюдения. Однако вопросы вторичной профилактики аномальной локализации плаценты остаются открытыми. Известным фактом является возможность миграции предлежащей плаценты во время беременности. При этом 26-60 % плацент подвергается спонтанной самостоятельной миграции к сроку 20 недель [11]. Многие исследователи отмечают, что плацента, локализованная по передней стенке, смещается чаще, чем по задней стенке [1-3]. В нашем исследовании анализировался феномен миграции плаценты не только в зависимости от изначальной ее локализации по передней или задней стенке, но и оценивалось влияние акушерского пессария Arabin на процесс перемещения плаценты.

Полученные данные совпали с данными литературы и подтвердили факт более частой миграции плаценты по передней стенке матки в отличие от задней. Кроме того, мы получили достоверные

Таблица 4
 Смешанная модель из бинарных и непрерывных переменных
 Table 4
 Mixed model of binary and continuous variables

Переменные	Коэффициент	Стандартная ошибка	p
Анемия	3,21	1,21	0,008
Эндометриты	2,78	1,14	0,015
IR-28: порог > 0,69	31,50	13,33	0,018
IR-33: порог > 0,73	14,10	9,79	0,15
Константа	-35,55	-	-

Классификационная таблица

Группы	Прогнозируемая группа		Проценты
	0	1	
Нет приращения	46	2	95,83
Есть приращение	5	12	70,59
Процент правильно классифицированных случаев			89,23

результаты ($\chi^2 = 2,369$; $p = 0,0070$), которые свидетельствовали, что у беременных, которые использовали комбинацию микронизированного прогестерона с наложенным на шейку матки пессарием Arabin, миграция плаценты отмечалась в два раза чаще, чем у женщин, которые использовали только прогестерон. Полученный результат можно объяснить тем, что акушерский пессарий позволяет воздействовать не только на шейку матки, отводя ее назад и меняя маточно-цервикальный угол в сторону более физиологического положения [12], но и на кровотоки нижнего сегмента матки. Анализ показателей индекса резистентности в аркуатных артериях нижнего сегмента матки области плацентации показал, что миграция плаценты отмечалась в группах с более низкорезистентным кровотоком. Вероятно пессарий, отклоняя шейку матки, снижает давление на нижний сегмент матки и способствует улучшению кровотока в этой части матки. Таким образом, дополнительное введение пессария Arabin на фоне используемого микронизированного прогестерона пациенткам с аномальным расположением плаценты позволило предотвратить возрастание IR в аркуатных артериях в зоне плацентации, а в некоторых случаях даже его снизить, тем самым создать благоприятные условия для миграции плаценты.

Но, тем не менее, не у всех наблюдаемых нами пациенток произошла миграция плаценты. В настоящее время не вызывает сомнения, что основным предрасполагающим фактором аномального прикрепления плаценты являются перенесенные операции на матке, в частности кесарева сечения, но вращение плаценты происходит не в 100 % случаях, риск вращения увеличивается при сочетании рубца на матке и предлежания плаценты [7]. Наличие в анамнезе глубокой травматизации эндометрия с нарушением реэпителизации, что встречается при проведении кесарева сечения, приводит к глубокому проникновению трофобласта в миометрий с возможностью его полного прорастания, вплоть до проникновения в соседние органы и ткани.

Изучению процесса аномального прикрепления плаценты посвящено множество исследований. Большая часть исследований направлены на диагностику глубины проникновения трофобласта с оценкой гемодинамики зоны плацентации [13]. Чаще всего предметом поиска является определение наличия плацентарных лакун, измерение кровотока в лакунах, изучение васкуляризации на границе между маткой и мочевым пузырем, измерение толщины миометрия и гипозоженной ретроплацентарной зоны [14]. На сегодня выявлено множество признаков, позволяющих диагностировать приращение плаценты. Но вопрос о наличии предикторов, позволяющих прогнозировать аномальное прикрепление плаценты, до конца не решен [14].

Проведенный нами анализ индекса Пурселло в аркуатных артериях области плацентации показал, что у пациенток с вращением плаценты резистентность кровотока в аркуатных артериях выше, чем при нормальном прикреплении плаценты. При этом

значимое возрастание резистентности кровотока происходит в сроке от 24 до 28 недель гестации. В 2015 году китайские исследователи получили аналогичные данные изменения кровотока только в маточных артериях [15]. Вероятно, в условиях измененной гемодинамики происходит «поиск» ворсинками более благоприятных мест для обеспечения необходимого им питания с проникновением якорных ворсин до миометрия.

Анализ результатов гемодинамики у пациенток, использующих акушерский пессарий Arabin, показал, что у них IR в аркуатных артериях был ниже, чем в группе сравнения. Кроме того при наличии пессария отмечалось уменьшение частоты аномальных прикреплений плаценты в 1,3 раза [OR 0,694 (ДИ 95%: 0,21; 2,29)]. Отсутствие статистической достоверности полученного результата связано с тем, что приращение плаценты чаще возникает у беременных с наличием дегенеративных изменений в эндо- и миометрии.

Проведенный ROC-анализ, направленный на поиск предикторов приращения плаценты, показал, что вероятность приращения плаценты достигает 89,23 % при сочетании следующих маркеров: наличие эндометрита в анамнезе, анемии во время данной беременности, IR в аркуатных артериях плацентарной площадки на 28 неделе выше значения 0,69, и в 33 недели выше 0,73.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование позволило установить, что аномальное расположение плаценты чаще формируется у женщин, анамнез которых осложнен неоднократными неудачными попытками беременности, закончившимися инструментальной ревизией полости матки. Однако у 46 % беременных отмечается миграция плаценты, при этом чаще миграция наблюдается по передней стенке (62 %).

Использование пессария Arabin снижает давление на нижний сегмент матки, способствует созданию низкорезистентного кровотока в аркуатных артериях и создает благоприятные условия для миграции плаценты. Так же низкорезистентный кровоток в области аномальной плацентации позволяет снизить риск аномального прикрепления плаценты в 1,3 раза [OR 0,694 (ДИ 95%: 0,21; 2,29)].

Предикторами приращения предлежащей плаценты являются сочетание осложненного эндометритом анамнеза, анемии во время беременности и значения индекса Пурселло в аркуатных артериях области плацентации на 28 неделе выше значения 0,69, и в 33 недели выше 0,73.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

- Jeong Yeon Cho, Young-Ho Lee, Min Hoan Moon, Jung Ha Lee. Difference in migration of placenta according to the location and type of placenta previa. *J Clin Ultrasound*. 2008; 36(2): 79-84. DOI: 10.1002/jcu.20427.
- Pradhan S, Tuladhar A, Shrestha A, Amatya NB, Pradhan P. Sonographic assessment of placental migration in second trimester low lying placenta. *Nepal Med Coll J*. 2012; 14(4): 331-333.
- Ghourab S, Al-Jabari A. Placental Migration and Mode of Delivery in Placenta Previa: Transvaginal Sonographic Assessment During the Third Trimester. *Ann Saudi Med*. 2000; 20(5-6): 382-385. DOI: 10.5144/0256-4947.2000.382.
- Gibbins KJ, Einerson BD, Varner MW, Silver RM. Placenta previa and maternal hemorrhagic morbidity. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018; 31(4): 494-499. DOI: 10.1080/14767058.2017.1289163.
- Lyu B, Chen M, Liu XX. Risk factors of peripartum hysterectomy in placenta previa: a retrospective study of 3 840 cases [article in chinese]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2016; 51(7): 498-502. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-567X.2016.07.004.
- Giambattista E, Ossola MW, Duiella SF, Croveto F, Acaia B, Somigliana E, et al. Predicting factors for emergency peripartum hysterectomy in women with placenta previa. *Arch Gynecol Obstet*. 2012; 285(4): 901-906. DOI: 10.1007/s00404-011-2074-8.
- Jauniaux E, Collins S, Burton GJ. Placenta accreta spectrum: pathophysiology and evidence-based anatomy for prenatal ultrasound imaging. *Am J Obstet Gynecol*. 2018; 218(1): 75-87. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.05.067.
- Mulla BM, Weatherford R, Redhunt AM, Modest AM, Hacker MR, Hecht JL, et al. Hemorrhagic morbidity in placenta accreta spectrum with and without placenta previa. *Arch Gynecol Obstet*. 2019; 300(6): 1601-1606. DOI: 10.1007/s00404-019-05338-y.
- Barinov SV, Zhukovsky YG, Dolgikh TI, Medyannikova IV. Novel combined strategy of obstetric haemorrhage management during caesarean section using intrauterine balloon tamponade. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017; 30(1): 29-33. DOI: 10.3109/14767058.2015.1126242.
- Barinov SV, Tirskaia Yul, Medjannikova IV, Shamina IV, Ralko VV, Razdobedina IN, et al. A new approach to cesarean section for placenta previa accrete. *Obstetrics and Gynecology*. 2017; 10: 47-54. DOI: 10.18565/aig.2017.10.
- Yamashita M, Kumasawa K, Nakamura H, Kimura T. Soluble FLT-1 Rules Placental Destiny. *Biochem Biophys Res Commun*. 2018; 496(4): 1243-1249. DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.01.180.
- Liem SMS, van Pampus MG, Willem MJB, Bekedam DJ. Cervical Pessaries for the Prevention of Preterm Birth: A Systematic Review. *Obstet Gynecol Int*. 2013; 2013: 576723. DOI: 10.1155/2013/576723.
- Pagani G, Cali G, Acharya G, Trisch IT, Palacios-Jaraquemada J, Familiari A, et al. Diagnostic accuracy of ultrasound in detecting the severity of abnormally invasive placentation: a systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2018; 97(1): 25-37. DOI: 10.1111/aogs.13238.
- De Vita D, Capobianco G, Gerosolima G, Sciorio C, Coppola E, Parazzini F, et al. Clinical and ultrasound predictors of placenta accreta in pregnant women with antepartum diagnosis of placenta previa: a multicenter study. *Gynecol Obstet Invest*. 2019; 84(3): 242-247. DOI: 10.1159/000494492.
- Cho HY, Hwang HS, Jung I, Park YW, Kwon JY, Kim YH. Diagnosis of placenta accreta by uterine artery doppler velocimetry in patients with placenta previa. *J Ultrasound Med*. 2015; 34(9): 1571-1575. DOI: 10.7863/ultra.15.14.08039.

КОРРЕСПОНДЕНЦИЮ АДРЕСОВАТЬ:

ТИРСКАЯ Юлия Игоревна, E-mail: yulia.tirskaia@yandex.ru

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

INFORMATION ABOUT AUTHORS

БАРИНОВ Сергей Владимирович, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии № 2, ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, г. Омск, Россия. E-mail: barinov_omsk@mail.ru	BARINOV Sergey Vladimirovich, doctor of medical sciences, professor, head of the department of obstetrics and gynecology N 2, Omsk State Medical University, Omsk, Russia. E-mail: barinov_omsk@mail.ru
ТИРСКАЯ Юлия Игоревна, доктор мед. наук, доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии № 2, ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, г. Омск, Россия. E-mail: yulia.tirskaia@yandex.ru	TIRSKAYA Yulia Igorevna, doctor of medical sciences, docent, professor of the department of obstetrics and gynecology N 2, Omsk State Medical University, Omsk, Russia. E-mail: yulia.tirskaia@yandex.ru
КАДЦЫНА Татьяна Владимировна, канд. мед. наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии № 2, ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, г. Омск, Россия. E-mail: tatianavlad@list.ru	KADTSYNA Tatyana Vladimirovna, candidate of medical sciences, docent of the department of obstetrics and gynecology N 2, Omsk State Medical University, Omsk, Russia. E-mail: tatianavlad@list.ru
ЛАЗАРЕВА Оксана Вячеславовна, канд. мед. наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии № 2, ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, г. Омск, Россия. E-mail: lazow@mail.ru	LAZAREVA Oksana Vyacheslavovna, candidate of medical sciences, docent of the department of obstetrics and gynecology N 2, Omsk State Medical University, Omsk, Russia. E-mail: lazow@mail.ru
МЕДЯННИКОВА Ирина Владимировна, доктор мед. наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии № 2, ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, г. Омск, Россия. E-mail: mediren@mail.ru	MEDYANNIKOVA Irina Vladimirovna, doctor of medical sciences, docent of the department of obstetrics and gynecology N 2, Omsk State Medical University, Omsk, Russia. E-mail: mediren@mail.ru
АТАМАНЕНКО Ольга Юрьевна, врач акушер-гинеколог, отделение репродуктивной и перинатальной медицины, БУЗОО ОКБ, г. Омск, Россия. E-mail: atamanenko.o@bk.ru	ATAMANENKO Olga Yurievna, obstetrician-gynecologist, department of reproductive and perinatal medicine, Regional Clinical Hospital, Omsk, Russia. E-mail: atamanenko.o@bk.ru

Статья поступила в редакцию 25.12.2020 г.

Скударнов Е.В., Лобанов Ю.Ф., Колесникова О.И., Григорьевская О.А., Строзенко Л.А., Скударнова А.П., Журавлева Н.А., Болденкова И.Ю.

Алтайский государственный медицинский университет,
Алтайский краевой клинический центр охраны материнства и детства,
г. Барнаул, Россия

КАРДИОМИОПАТИИ У ДЕТЕЙ АЛТАЙСКОГО КРАЯ

Статья посвящена актуальной проблеме кардиологии и педиатрии в целом, диагностике кардиомиопатий у детей. Проведено обследование 28 больных с кардиомиопатиями; в том числе у 14 больных дилатационная кардиомиопатия, у 9 гипертрофическая, у 5 детей недифференцированная кардиомиопатия. В статье описываются основные клинические симптомы и современные инструментальные методы диагностики заболеваний сердца, на основании которых врач-педиатр может заподозрить кардиомиопатию. У большинства больных с КМП отмечено наличие сердечной недостаточности, снижение ФВ, изменение размеров толщины миокарда и камер сердца. Установлено, что трудности диагностики кардиомиопатий у детей в дебюте заболевания были обусловлены неспецифичностью основной клинической картины. Диагностика кардиомиопатий должна основываться: на основании анамнеза, клинической картины, данных ЭХОКГ и МРТ миокарда.

Ключевые слова: дети; заболевания миокарда; кардиомиопатии

Skudarnov E.V., Lobanov Yu.F., Kolesnikova O.I., Grigorevskaya O.A., Strozenko L.A., Skudarnova A.P., Zhuravleva N.A., Boldenkova I.Yu.

Altai State Medical University,
Altai Regional Clinical Center for Maternity and Childhood Protection, Barnaul, Russia

CARDIOMYOPATHIES IN CHILDREN OF THE ALTAI TERRITORY

The article is devoted to the actual problem of cardiology and pediatrics in general, the diagnosis of cardiomyopathies in children. 28 patients with cardiomyopathies were examined, including 14 patients with dilated cardiomyopathy, 9 patients with hypertrophic cardiomyopathy, and 5 children with undifferentiated cardiomyopathy. The article describes the main clinical symptoms and modern instrumental methods for diagnosing heart diseases, on the basis of which a pediatrician may suspect cardiomyopathy. The majority of patients with CMP had heart failure, decreased EF, and changes in the size of the myocardial thickness and heart chambers. It was found that the difficulties in diagnosing cardiomyopathies in children at the onset of the disease were due to the non-specificity of the main clinical symptoms. Diagnosis of cardiomyopathy should be based on the basis of history, clinical presentation, echocardiographic data and MRI of the myocardium.

Key words: children; myocardial diseases; cardiomyopathies

Заболевания сердечно-сосудистой системы, в том числе и кардиомиопатии (КМП), — один из важных клинических разделов детской кардиологии и педиатрии в целом. Актуальность проблемы обусловлена тем, что заболевания сердца занимают одно из ведущих мест в патологии детского возраста в Российской Федерации и Сибирском Федеральном округе, а также высоким риском развития осложнений с наличием сердечной недостаточности и возможностью высокой инвалидизации детей и/или неблагоприятного исхода [1-4]. Недостаточность кровообращения (НК) у детей может возникнуть при различных заболеваниях, как врожденного, так и приобретенного характера [1, 4, 5]. При развитии НК у больных в дебюте заболевания необходимо исключить ряд заболеваний сердца, в том числе врожденные пороки сердца (ВПС), кардиты, миокардиодистрофии, нарушения ритма и проводимости сердца, а также кардиомиопатии или

инфаркт миокарда [4-7], которые могут выявляться у детей различных возрастных групп. Тяжесть состояния и прогноз заболеваний во многом зависят от степени поражения миокарда, сочетания кардитов и/или кардиомиопатий с различными ВПС и/или тромбоэмболическими осложнениями.

Литературные данные свидетельствуют, что у части больных с поражением миокарда нередко отягощен преморбидный фон, заболевание часто протекает на фоне ВПС и разнообразных аритмий сердца, что увеличивает риск фатального исхода или инвалидизации больного [4, 7-10].

Следует отметить, что в последние десятилетия изменилась и структура заболеваний сердца с уменьшением числа больных с поражением сердца бактериального характера (инфекционные кардиты, острая ревматическая лихорадка) и увеличением заболеваний миокарда неуточненной этиологии и/или наличием наследственной предрасположен-

Информация для цитирования:

10.24411/2686-7338-2021-10006

Скударнов Е.В., Лобанов Ю.Ф., Колесникова О.И., Григорьевская О.А., Строзенко Л.А., Скударнова А.П., Журавлева Н.А., Болденкова И.Ю. Кардиомиопатии у детей Алтайского края // Мать и Дитя в Кузбассе. 2021. №1(84). С. 55-60.

ности, к данным заболеваниям относят и различные формы кардиомиопатий [2, 3, 7, 9, 10, 14]. По мнению ряда авторов, изменение структуры заболеваний сердца связана не только с истинным ростом данной патологии, но и внедрением в практику современных, высокоинформативных методов исследования, таких как МРТ и ЭХОКГ [7, 9, 11-13, 15]. В литературе имеются сообщения о связи вирусных и бактериальных инфекций как с инфекционными кардитами, так и кардиомиопатиями [7, 10, 12, 14], что обуславливает топическую диагностику заболеваний миокарда. Одной из недостаточно изученных проблем кардиологии остаются заболевания сердца, которые характеризуются очаговым или диффузным поражением миокарда с наличием гипертрофии стенок желудочков и расширением камер сердца, а также с повышенной trabecularностью миокарда левого желудочка, что нарушает сократительную способность миокарда [7, 10, 13, 14]. Эти изменения характерны в первую очередь для некомпактного миокарда левого желудочка (НМЛЖ), что требует комплексного обследования больного для топической диагностики заболевания в условиях специализированного отделения. Сердечная недостаточность является ведущим клиническим синдромом как для других КМП, так и для НМЛЖ, зачастую определяющим течение и прогноз заболевания [4, 7, 9, 13]. Различного рода нарушения ритма и проводимости сердца являются хоть и неспецифическими, но патогномичными для всех вариантов кардиомиопатий [7, 9, 13, 15].

Цель и задачи исследования — выявить и уточнить структуру кардиомиопатий у детей Алтайского края, выявить и оценить основные патогномичные синдромы кардиомиопатий, а также частоту сочетания КМП с аритмиями и врожденными пороками сердца.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В соответствии с целью исследования нами обследованы 28 детей с кардиомиопатиями в возрасте от 8 до 16 лет, которые находились на лечении в отделении ревматологии «КГБУЗ Алтайского краевого центра охраны материнства и детства (АККЦОМД)». В общей группе обследованных преобладали мальчики — 15 из 28 детей (53,6 %), девочек было 13 (46,4 %). Средний возраст больных составил $11,6 \pm 3,62$ лет.

Критерии включения в обследование: 1. Наличие согласия родителей больных детей на обследование и обработку данных. 2. Наличие подтвержденного диагноза кардиомиопатия. 3) Исследование проводилось в проспективном режиме с наличием письменного согласия родителей на обследование детей с кардиомиопатиями. Критерии исключения из обследования: 1. Отказ родителей от обследования и обработки данных. 2. Наличие ВПС или аритмий сердца, не связанных с основным заболеванием.

Всем пациентам проведены: 1). Сбор жалоб, анамнеза жизни и заболевания; объективный осмотр; 2). ЭКГ, ЭХОКГ, МРТ, суточный мониторинг ЭКГ (ХМ ЭКГ) и клиническое обследование (общий и биохимический анализы крови, рентгенография сердца в 2-х проекциях, консультации аритмолога, кардиохирурга).

Статистическую обработку данных проводили при помощи пакета прикладных программ (ППП) StatSoft Statistica 5.0. Для оценки нормальности эмпирических распределений использовался критерий Колмогорова-Смирнова, критическая величина уровня значимости принята равной 0,05. Анализ полученных данных осуществляли методами вариационной статистики с вычислением средних величин (m), показателя достоверности различий при сравнении между группами (p).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведен сбор анамнеза заболевания с учетом возможной связи кардиальных симптомов с предшествующими эпизодами вирусных и бактериальных инфекций, прививками или другими ревматическими болезнями. Большинство обследованных (24 из 28 детей) поступили в отделение ревматологии с жалобами на боли в области сердца, наличие одышки при физической нагрузке, тахикардию. Из анамнеза установлено что 4 из 28 детей поступили в стационар для обследования, так как у них был выслушан систолический шум и выявлены изменения на ЭКГ при проведении профилактического осмотра. При сборе анамнеза установлено, что у 7 из 28 детей была отягощена наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям, в том числе: ИБС у 3 детей, кардиты у двух, по гипертонической болезни у двух детей.

При проведении рентгенографии и расчете кардиоторакального индекса (КТИ) у детей с КМП отмечено расширение границ сердца: размеры КТИ составили от 0,52 до 0,74. В общей группе больных с кардиомиопатиями КТИ составил 0,62. При проведении ЭКГ и ХМ-ЭКГ у всех больных выявлены различные нарушения: от жизнеугрожаемых аритмий с эпизодами наджелудочковой пароксизмальной тахикардии и наличия экстрасистолии, до блокад с метаболическими и/или дистрофическими изменениями в миокарде левого желудочка. У более половины обследованных отмечалось сочетание нарушений ритма и проводимости сердца. После проведенной ЭХОКГ и МРТ у большинства обследованных (24 детей) выявлены разнообразные ВПС и/или малые аномалии сердца (МАС). Всем больным с КМП проведено ЭХОКГ с оценкой фракции выброса, систолического давления в легочной артерии (СДЛА), оценивались размеры камер сердца, толщина миокарда желудочков, межжелудочковой перегородки и их соотношение, градиент давления между ЛЖ и аортой. В общей группе больных фракция выброса (ФВ) по Симпсону составила $62 \pm 4,5$ %, систолическое давление в легочной артерии

(СДЛА) — $35 \pm 4,4$ мм рт. ст., что свидетельствовало о наличии легочной гипертензии у части больных с КМП.

При обследовании установлено, что среди больных с КМП преобладали мальчики: 15 мальчиков из 28 больных, средний возраст детей составил $12,6 \pm 3,62$ года, у 25 % больных выявлен отягощенный анамнез по сердечно-сосудистым заболеваниям. Результаты проведенного обследования позволили распределить больных на 3 подгруппы: в первую подгруппу отнесли детей с дилатационной кардиомиопатией (ДКМП), которая диагностирована у 14 больных; во вторую подгруппу вошли дети с гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП), которая выявлена у 9 больных; в третью — 5 детей с недифференцированной кардиомиопатией (некомпактным миокардом левого желудочка).

При проведении ЭКГ и суточного мониторирования ЭКГ (ХМ-ЭКГ) у всех больных с различными формами КМП выявлены разнообразные нарушения ритма и проводимости сердца: эпизоды синусовой аритмии (тахи-брадикардии) у всех детей; эпизоды наджелудочковой пароксизмальной тахикардии у 4 больных; синдром WPW у 3 детей; суправентрикулярные экстрасистолы у 16 больных; желудочковые экстрасистолы у 9 больных (в том числе у 2-х полиморфные, у 7 мономорфные); атриовентрикулярная блокада выявлена у 4 детей (в том числе I степени у 3 детей, II степени у 1 ребенка); блокада ножек пучка Гисса у 18 (в том числе у 7 левой ножки, у 11 правой ножки Пучка Гисса); признаки гипертрофии миокарда левого желудочка выявлены у 23 больных, левого предсердия — у 14 детей; нарушения процессов реполяризации (метаболические и гипоксические нарушения) миокарда различной степени выраженности отмечены у всех больных с различными формами кардиомиопатии.

В диагностике типичных ЭКГ признаков МКД не было выявлено. Следует отметить, что изменения на ЭКГ встречались при различных формах МКД и регистрируются приблизительно с одинаковой частотой, и в большей мере отражали степень вовлечения миокарда и проводящей системы сердца в патологический процесс. Пороки сердца и жизнеугрожаемые аритмии (пароксизмальные тахикардии, атриовентрикулярные блокады) не только влияют на течение заболевания, но и являются прогностически неблагоприятными.

По мнению большинства исследователей отмечено, что наиболее информативными методами диагностики кардиомиопатий, как и других заболеваний сердца, являются ЭХОКГ и МРТ [7, 9, 11, 15]. Нами при проведении ЭХОКГ выявлено частое сочетание КМП с ВПС и/или малыми аномалиями сердца (МАС). Так, у 7 больных с КМП выявлены врожденные пороки сердца, в том числе у 4 детей — ДМЖП, у 3 больных ДМПП. Кроме того, у 17 из 28 больных с КМП выявлены разные МАС, в том числе аневризма межпредсердной перегородки у 2 больных, аномальные хорды левого желудочка

у 5 детей, ПМК у 10 пациентов. В общей группе больных с КМП фракция выброса составила $61 \pm 4,5$ %, но при оценке результатов сократимости миокарда нами отмечено значительное снижение фракции выброса по Симпсону ($54 \pm 2,8$ %) у детей с ДКМП и нормальные показатели ФВ ($72 \pm 2,2$ %) у больных ГКМП.

ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам обследования, 9 больным поставлен диагноз ГКМП. У этих больных выявлено повышение градиента давления между ЛЖ и аортой, градиент давления NYHA у этих больных составил $35 \pm 2,4$ мм рт. ст., что соответствует II стадии ГКМП. У 3 детей был симметрический, у 6 — асимметрический вариант ГКМП. Показатели ФВ по Симпсону у детей с ГКМП составили $72 \pm 2,2$ %. Обструктивная форма ГКМП с вовлечением в патологический процесс выходного тракта левого желудочка и эндокарда выявлена у 3 больных, необструктивная форма ГКМП — у 6 детей. Средняя толщина задней стенки ЛЖ (Тзслж) составила $17 \pm 2,2$ мм, толщина межжелудочковой перегородки (Тмжп) — $14 \pm 2,1$ мм. Данные показатели (Тзслж, Тмжп) превышали средние нормативные показатели для данных возрастных групп (с учетом возраста, веса и пола ребенка).

В дебюте заболевания у больных с ДКМП, наряду со снижением ФВ по Симпсону ($54 \pm 2,8$ %), также было достоверное увеличение КТИ (0,68), выявленное при проведении рентгенографии органов грудной клетки. Наиболее характерным для данной формы КМП было наличие гипокинезии левого желудочка и межжелудочковой перегородки, увеличение и дилатация левого желудочка (увеличение конечно-диастолического, конечно-систолического размера ЛЖ). Так, конечный диастолический размер левого желудочка (КДР ЛЖ) составил $55 \pm 3,2$ мм, конечный систолический размер левого желудочка (КСР ЛЖ) составил $36 \pm 2,8$ мм, что также превышало средние нормативные возрастные и гендерные показатели у детей. У больных с ДКМП нами отмечены признаки легочной гипертензии, о чем свидетельствовало повышение давления в легочной артерии (СДЛА = $37 \pm 3,3$ мм рт. ст.). Клинически это проявлялось расширением границ сердца, приглушением тонов сердца, наличием одышки и хрипами в легких.

В группе больных с недифференцированной кардиомиопатией (НМЛЖ) фракция выброса составила $59 \pm 2,4$ % (ФВ по Симпсону). У этих больных при обследовании (ЭХОКГ) выявлена повышенная трабекулярность миокарда левого желудочка и межжелудочковой перегородки с образованием широких межтрабекулярных пространств, наличие компактного и некомпактного слоя левого желудочка. Данные изменения подтверждены при проведении магнитнорезонансной томографии (МРТ), выявлены признаки компактного и некомпактного слоя в среднем и апикальных отделах (соотношение некомпактного и компактного слоев левого желудочка)

пактного слоя к компактному более 2). Средние данные ЭХОКГ у детей с НМЛЖ: ФВ по Симпсону $59 \pm 2,4$ %, КДР ЛЖ — $51 \pm 3,1$ мм, КСР ЛЖ — $36 \pm 2,8$ мм, Тмжп — $10,1 \pm 0,3$ мм, Тзслж — $17,2 \pm 1,8$ мм. Проведенное исследование позволило поставить диагноз «Некомпактный миокард левого желудочка» 5 больным. Средний уровень некомпактности составил 0,27 (Тзслж — $17,5$ мм (N = $12,5$ мм), C — $4,7$ мм, N/C = 2,7).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно полученным данным, в группе обследованных преобладали лица мужского пола (15 из 28 больных), наиболее распространенной формой кардиомиопатий была дилатационная (у 14 из 28 больных). Результаты проведенного обследования позволили установить, что у части детей кардиомиопатии могут протекать латентно, малосимптомно, о чем свидетельствует выявление заболеваний при проведении профосмотров или при диспансерном наблюдении за детьми, которые занимались в спортивных секциях. В клинике у них преобладала общая симптоматика с жалобами на слабость, утомляемость, одышку при физической нагрузке, что характерно и для других заболеваний сердца. Клиническая картина кардиомиопатий, как правило, была неспецифична и определялась наличием и тяжестью хронической сердечной недостаточности.

Нами при обследовании у части детей (у 7 из 28) с КМП выявлено сочетание основного заболевания с ДМПП и ДМЖП, а у более половины больных с малыми аномалиями сердца в литературе описаны случаи сочетания кардиомиопатии и с другими ВПС [7, 9]. При проведении суточного мониторинга ЭКГ нами у 100 % обследованных выявлены нарушения ритма и проводимости сердца, в том числе у части больных с КМП отмечалось сочетание ВПС и жизнеугрожаемых аритмий, данную закономерность ранее отмечали и другие авторы [7, 9, 13].

Большинство заболеваний миокарда врожденно-го и приобретенного характера диагностируются на основании осмотра больного и результатов клинического обследования, но, ввиду неспецифичности клинических симптомов, на первое место в диагно-

стике КМП выступают инструментальные методы [4, 7, 9, 11, 14, 15], такие как эхокардиография и МРТ сердца с учетом таких показателей, как ФВ по Симпсону, размеры камер сердца, толщина миокарда ЛЖ и МЖП, градиент давления между ЛЖ и аортой, систолического давления в легочной артерии, наличие компактного и некомпактного слоя и их соотношение, что позволяет проводить топическую диагностику КМП с другими заболеваниями миокарда и положительно сказывается на течении и прогнозе заболевания.

Практическим врачам (педиатрам) без наличия дополнительных результатов обследования проводить топическую диагностику кардиомиопатий сложно, так как заболевание у части больных может протекать мало- или бессимптомно и проявляться различными неспецифическими симптомами. Диагностика и лечение различных форм кардиомиопатии и/или кардита, согласно полученным нами результатам обследования и сопоставления их с литературными данными, должна основываться на результатах анамнеза, неспецифической клинической картины, данных ЭХОКГ и МРТ-миокарда, ЭКГ и ХМ-ЭКГ. Однако, прогноз при кардиомиопатиях остаётся достаточно серьезным ввиду наличия жизнеугрожаемых аритмий и нарушений функционального состояния миокарда. Эти нарушения требуют динамического наблюдения за больными и мониторинга за показателями сократительной способности миокарда и функциональным состоянием проводящей системы сердца.

Объем, характер и последовательность медикаментозного воздействия во многом зависят от формы и течения кардиомиопатии. Лечение кардиомиопатий, как и кардитов, должно быть направлено на борьбу с сердечной недостаточностью, низким сердечным выбросом и предотвращением возможных осложнений.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Shkolnikova MA. The current situation with cardiovascular diseases in Russia. *Doktor.Ru.* 2014; 7(95): 22-23. Russian (Школьникова М.А. Современная ситуация с сердечно-сосудистыми заболеваниями в России //Доктор Ру. 2014. № 7(95). С. 22-23.)
2. Shkolnikova MA, Osokina GG, Abdulotipova IV. Modern trends in cardiovascular morbidity and mortality in children of the Russian Federation; structure of cardiac pathology of childhood. *Cardiology.* 2003; 43(8): 4-8. Russian (Школьникова М.А., Осокина Г.Г., Абдулотинова И.В. Современные тенденции сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у детей Российской Федерации; структура сердечной патологии детского возраста //Кардиология. 2003. Т.43, № 8. С. 4-8.)
3. Rovda Yul, Shmulevich SA. Morbidity, mortality and structure of cardiovascular pathology (CVD) in children of the Kemerovo region and the Russian Federation. *Mother and Baby in Kuzbass.* 2007; 1(28): 3-6. Russian (Ровда Ю.И., Шмулевич С.А. Заболеваемость, смертность и структура сердечно-сосудистой патологии (ССП) у детей Кемеровской области и Российской Федерации //Мать и Дитя в Кузбассе. 2007. № 1(28). С. 3-6.)

4. Basargina EN, Arkhipova EN, Zharova OP. Diagnosis of heart failure in children. *Doktor.Ru*. 2014; 4(92): 25-27. Russian (Басаргина Е.Н., Архипова Е.Н., Жарова О.П. Диагностика сердечной недостаточности у детей //Доктор.Ру. 2014. № 4(92). С. 25-27.)
5. Igisheva LN, Tsoy EG, Kurenkova OV. Critical congenital heart disease incidence in newborns. *Mother and Baby in Kuzbass*. 2012; 2(49): 8-14. Russian (Игишева Л.Н., Цой Е.Г., Куренкова О.В. Критические врожденные пороки сердца периода новорожденности //Мать и Дитя в Кузбассе. 2012. № 2(49). С. 8-14.)
6. Skudarnov EV, Baranova NV, Antropov, Dorokhov NA. Structure and etiological factors of cardiac arrhythmias in newborns. *Russian Bulletin of perinatology and pediatrics*. 2016; 61(3): 183. Russian (Скударнов ЕВ, Баранова НВ, Антропов, Дорохов НА. Структура и этиологические факторы аритмий сердца у новорожденных детей //Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2016. Т. 61, № 3. С. 183.)
7. Basargina EN. Cardiomyopathy in children. *Medical Bulletin*. 2007; 4: 17. Russian (Басаргина Е.Н. Кардиомиопатии у детей //Медицинский вестник. 2007. № 4. С. 17.)
8. Nechaeva AA, Skudarnov EV. Inherent defects of heart at children with the limited opportunities in Altay territory: the characteristic, risk factors, tendency. *Mother and Baby in Kuzbass*. 2010; 3(42): 18-21. Russian (Нечаева А.А. Скударнов Е.В. Врожденные пороки сердца у детей с ограниченными возможностями в Алтайском крае: характеристика, факторы риска, тенденции //Мать и Дитя в Кузбассе. 2010. № 3(42). С. 18-21.)
9. Leontyeva IV. Problems of modern diagnostics and treatment of dilated cardiomyopathy in children. *Bulletin of perinatology and pediatrics*. 2018; 63(2): 7-15. Russian (Леонтьева И.В. Проблемы современной диагностики и лечения дилатационной кардиомиопатии у детей //Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2018. Т. 63, № 2. С. 7-15.)
10. Basargina EN. Myocarditis in children: problems of diagnosis and treatment. *J Pediatrics named after G.N. Speransky*. 2015; 94(2): 152-160. Russian (Басаргина Е.Н. Миокардит у детей: трудности диагностики и лечения //Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2015. Т. 94, № 2. С. 152-160.)
11. Igisheva LN, Gvozdeva AV, Sizova IV, Tsukanova AV. Intracardiac hemodynamics in follow-up in children with dilated cardiomyopathy. *Russian Bulletin of perinatology and pediatrics*. 2015; 60(4): 168-169. Russian (Игишева Л.Н., Гвоздева А.В., Сизова И.В., Цуканова А.В. Внутрисердечная гемодинамика в катамнезе у детей с дилатационной кардиомиопатией //Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2015. Т. 60, № 4. С. 168-169.)
12. Elamm C, Fairweather D, Cooper LT. Pathogenesis and diagnosis of myocarditis. *Heart*. 2012; 98: 835-840. DOI: 10.1136/heartjnl-2012-301686.
13. Skudarnov EV, Lobanov YuF, Grigorevskaya OA, Bayunova DM, Strozenko LA, Miller VE, Ponomarev VS. Clinical case: non-differentiated cardiomyopathy (non-compact left ventricular myocardium) in a child. *Siberian Medical Review*. 2020; 3(123): 101-105. Russian (Скударнов Е.В., Лобанов Ю.Ф., Григорьевская О.А., Баюнова Л.М., Строзенко Л.А., Миллер В.Э., Пономарев В.С. Клинический случай: недифференцированная кардиомиопатия (некомпактный миокард левого желудочка) у ребенка //Сибирское медицинское обозрение. 2020. № 3(123). С. 101-105.) DOI: 10.20333/2500136-2020-3-101-105.
14. Arbustini E, Narula N, Dec GW, Reddy KS, Greenberg B, Kushwaha S, et al. The MOGE(S) classification for a phenotype-genotype nomenclature of cardiomyopathy: endorsed by the World Heart Federation. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62(22): 2046-2072. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.08.1644.
15. Saleeb SF, Margossian R, Spencer CT, Alexander ME, Smoot LB, Dorfman AL, et al. Reproducibility of echocardiographic diagnosis of left ventricular noncompaction. *J Am Soc Echocardiogr*. 2012; 25(2): 194-202. DOI: 10.1016/j.echo.2011.10.002.

КОРРЕСПОНДЕНЦИЮ АДРЕСОВАТЬ:

ЛОБАНОВ Юрий Федорович,

656038, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40, ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России.

Тел: 8 (3852) 56-68-95. E-mail: ped2@agmu.ru

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

СКУДАРНОВ Евгений Васильевич, доктор мед. наук, профессор, зав. Межкафедральной лабораторией по изучению здоровья детей, ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, г. Барнаул, Россия.
E-mail: sev310@mail.ru ORCID: 0000-0003-3727-5481

ЛОБАНОВ Юрий Федорович, доктор мед. наук, профессор, зав. каф. пропедевтики детских болезней, ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, г. Барнаул, Россия.
E-mail: ped2@agmu.ru ORCID: 0000-0001-6284-1604

ГРИГОРЕВСКАЯ Ольга Александровна, зав. отделением, КГБУЗ «АКЦОМД», г. Барнаул, Россия.
E-mail: danbar@inbox.ru ORCID: 0000-0002-1362-546X

ЖУРАВЛЕВА Наталья Александровна, врач-ординатор, КГБУЗ «АКЦОМД», г. Барнаул, Россия.
E-mail: danbar@inbox.ru
ORCID: 0000-0001-8115-2986

INFORMATION ABOUT AUTHORS

SKUDARNOV Evgeny Vasilievich, doctor of medical sciences, professor, head of the Interdepartmental laboratory for the study of children's health, Altai State Medical University, Barnaul, Russia.
E-mail: sev310@mail.ru ORCID: 0000-0003-3727-5481

LOBANOV Yuri Fedorovich, doctor of medical sciences, professor, head of the department propedeutics of childhood diseases, Altai State Medical University, Barnaul, Russia.
E-mail: ped2@agmu.ru ORCID: 0000-0001-6284-1604

GRIGOREVSKAYA Olga Alexandrovna, head of department, Altai Regional Clinical Center for Maternity and Childhood Protection, Barnaul, Russia. E-mail: danbar@inbox.ru ORCID: 0000-0002-1362-546X

ZHURAVLEVA Natalia Aleksandrovna, resident physician, Altai Regional Clinical Center for Maternity and Childhood Protection, Barnaul, Russia.
E-mail: danbar@inbox.ru ORCID: 0000-0001-8115-2986

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

СТРОЗЕНКО Людмила Анатольевна, доктор мед. наук, профессор, директор Института педиатрии, ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, г. Барнаул, Россия.

E-mail: strozen@mail.ru ORCID: 0000-0002-8586-1330

КОЛЕСНИКОВА Ольга Ивановна, доктор мед. наук, профессор, кафедра педиатрии с курсом ДПО, ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, г. Барнаул, Россия.

E-mail: vasculit@mail.ru ORCID: 0000-0002-2403-899X

СКУДАРНОВА Анастасия Петровна, канд. мед. наук, директор Института ординатуры, ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, г. Барнаул, Россия.

E-mail: agmu_ordinatura@mail.ru ORCID: 0000-0003-2907-1470

БОЛДЕНКОВА Ирина Юрьевна, канд. фарм. наук, доцент, кафедра фармации, ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, г. Барнаул, Россия.

E-mail: rector@agmu.ru ORCID: 0000-0001-9775-2636

INFORMATION ABOUT AUTHORS

STROZENKO Lyudmila Anatolyevna, doctor of medical sciences, professor, director of the Institute of Pediatrics, Altai State Medical University, Barnaul, Russia.

E-mail: strozen@mail.ru ORCID: 0000-0002-8586-1330

KOLESNIKOVA Olga Ivanovna, doctor of medical sciences, professor, department of pediatrics with a course of DPO, Altai State Medical University, Barnaul, Russia.

E-mail: vasculit@mail.ru ORCID: 0000-0002-2403-899X

SKUDARNOVA Anastasia Petrovna, candidate of medical sciences, director of the Institute of Residency, Altai State Medical University, Barnaul, Russia.

E-mail: agmu_ordinatura@mail.ru ORCID: 0000-0003-2907-1470

BOLDENKOVA Irina Yurievna, candidate of pharmaceutical sciences, docent, department of pharmacy, Altai State Medical University, Barnaul, Russia.

E-mail: rector@agmu.ru ORCID: 0000-0001-9775-2636

Статья поступила в редакцию 13.09.2020 г.

Матвеев И.М., Троханова О.В., Щелькалина С.П., Романова В.С.
Ярославский государственный медицинский университет,
Областной перинатальный центр,
г. Ярославль, Россия,
Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова,
г. Москва, Россия

СОСТАВ ТЕЛА ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ ПРОТЕКАЮЩЕЙ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН БЕЗ ОЖИРЕНИЯ ЯРОСЛАВСКОЙ ОБЛАСТИ

Цель нашего исследования заключалась в получении диапазонов значений основных параметров состава тела при физиологически протекающей беременности у женщин без ожирения в различные сроки гестации. Для достижения указанной цели проведено проспективное когортное исследование 195 женщин с 7 по 40 недели гестации, проживающих в Ярославской области. Всем исследуемым проведено стандартное клиническое обследование согласно Приказу Минздрава РФ от 1 ноября 2012 г. № 572н и биоимпедансный анализ состава тела при помощи анализатора оценки баланса водных секторов организма с программным обеспечением ABC-01 «МЕДАСС». Получены нормативные данные сопротивления биологических тканей, а также вычислены основные параметры состава тела в различные сроки гестации. Проведено динамическое наблюдение в течение всей беременности и анализ историй родов. Полученные данные позволят проанализировать особенности адаптации организма женщины к беременности, а также выявить патологические изменения в составе тела на ранних сроках гестации, которые могут являться предикторами развития акушерской патологии в более поздние сроки беременности.

Ключевые слова: беременность; состав тела; биоимпедансный анализ; общая жидкость организма; жировая масса тела; электропроводность биологических тканей; внеклеточная жидкость

Matveev I.M., Trohanova O.V., Shchelykalina S.P., Romanova V. S.
Yaroslavl State Medical University,
Regional Perinatal Center, Yaroslavl, Russia,
Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

BODY COMPOSITION IN PHYSIOLOGICALLY PROCESSING PREGNANCY IN WOMEN WITHOUT OBESITY OF THE Yaroslavl REGION

The purpose of our study was to obtain ranges of basic parameters of body composition in physiologically occurring pregnancy in women without obesity at different gestation periods. To achieve this goal, a prospective cohort study of 195 women from 7 to 40 weeks of gestation living in the Yaroslavl region was conducted. All subjects underwent a standard clinical examination in accordance with the Order of the Ministry of health of the Russian Federation dated November 1, 2012. N 572N and bioimpedance analysis of body composition using the analyzer for evaluating the balance of water sectors of the body with the software ABC-01 «MEDAS». Normative data on the resistance of biological tissues were obtained, as well as the main parameters of body composition at different gestation periods were calculated. Dynamic observation during the entire pregnancy and analysis of the birth history were performed. The obtained data will allow us to analyze the peculiarities of adaptation of a woman's body to pregnancy, as well as to identify pathological changes in the body composition in the early stages of gestation, which can be predictors of the development of obstetric pathology in later pregnancy.

Key words: pregnancy; body composition; bioimpedance analysis; total body fluid; body fat mass; electrical conductivity of biological tissues; extracellular fluid

Во время беременности материнский организм претерпевает выраженные физиологические адаптационные изменения, необходимые для удовлетворения потребностей растущего плода. К третьему триместру нагрузка на все регуляторные системы организма усиливается, что приводит к сдвигам как компенсаторного, так и патологического характера [1].

Доказано, что гестационные и постгравидарные осложнения сопряжены для матери с чрезмерным

увеличением массы тела во время беременности [2]. В свою очередь, недостаточная прибавка массы тела во время беременности у женщин без ожирения также является предиктором развития осложнений [3, 4].

Большой интерес перинатальной медицины заключается в изучении влияния на исход беременности таких параметров, как объём жировой массы, количество общей, внеклеточной и внутриклеточной жидкости. Разработка стандартов оптимального на-

Информация для цитирования:

10.24411/2686-7338-2021-10007

Матвеев И.М., Троханова О.В., Щелькалина С.П., Романова В.С. Состав тела при физиологически протекающей беременности у женщин без ожирения Ярославской области //Мать и Дитя в Кузбассе. 2021. №1(84). С. 61-69.

бора веса матери ограничена признанием того, что изменения в относительном вкладе компонентов набора веса четко не определены. Эти компоненты включают продукты зачатия (плод, плацента, мембраны и околоплодные воды), ткани матки и молочной железы, общее количество внеклеточной и внутриклеточной жидкости. Каждый из этих компонентов может изменяться в индивидуальном порядке во время беременности, тем самым влияя в различной степени на увеличение веса матери.

Динамическое изучение состава тела у беременных женщин позволит выявить его изменения и особенности на разных сроках гестации. Выявление патологических адаптационных изменений состава тела на ранних сроках гестации может быть предиктором развития акушерской патологии на более поздних сроках.

Общее количество жидкости может быть определено при помощи методов разведения индикаторов или их разновидностей (в качестве эталона чаще используют методы разведения изотопов: дейтерия — для оценки объема общей жидкости, бромистого натрия — для оценки внеклеточной жидкости). Эти методы являются дорогостоящими, инвазивными, очень трудозатратными, не пригодными для частого исследования, и сложными, что делает их неприменимыми для обычного использования.

Исследование жировой массы при помощи калиперометрии и лучевых методов исследования требует привлечения дополнительных специалистов и оборудования. Плохая воспроизводимость методики, зависимость результатов от подготовки и практического навыка специалиста в совокупности с несовершенством используемых формул приводят к погрешностям измерений до 11 % при исследовании количества жировой массы [5]. Некоторые методики, такие как двойное рентген-адсорбциометрическое сканирование, вообще запрещены во время беременности.

На данный момент отсутствуют исследования с указанием нормативных параметров состава тела во время беременности для представительниц Российской Федерации. Ни одно исследование не оценивало динамических изменений, происходящих в составе тела матери во время беременности в такой большой популяции и с таким большим количеством оценок по каждому субъекту. Более того, на территории РФ нет ни одного исследования, в котором были бы представлены такие детальные диапазоны характеристик состава материнского тела, биоэлектрически определяемые на протяжении всей беременности.

Биоимпедансный анализ состава тела (БИА) позволяет проводить исследования состава тела у беременных в амбулаторных условиях с использованием простой и воспроизводимой методики для оценки компонентов тела. При помощи программного обеспечения анализатора необходимые для анализа данные доступны сразу же после измерения. При систематическом измерении существует возможность посмотреть в динамике на изменение количественных показателей состава тела для опре-

деления дальнейшей тактики ведения беременности. Различные методы измерения, такие как калиперометрия, антропометрия, МРТ и метод разведения индикаторов, имеют различную чувствительность и специфичность и, как правило, направлены на изучение какого-либо одного компонента состава тела, в отличие от БИА.

Преыдушие исследования продемонстрировали надежность и безопасность биоимпедансной оценки состава тела у взрослых, детей и во время беременности в отечественных и зарубежных исследованиях [6-9].

Цель исследования — определение диапазонов значений основных параметров состава тела на протяжении физиологически протекающей беременности у женщин без ожирения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В 2017-2019 гг. на базе ГБУЗ ЯО «Областной перинатальный центр» г. Ярославль проведено комплексное обследование 195 женщин в сроки гестации 7-40 недель включительно.

Гестационный срок был рассчитан по первому дню менструального цикла и подтверждался ультразвуковым исследованием в первом триместре. При отклонении срока гестации по первому дню менструального цикла от срока по ультразвуковому исследованию на пять дней и более, срок устанавливался на основании ультразвукового исследования первого триместра [1].

Оценка характеристик состава материнского организма проводилась в динамике с 7 по 40 недели включительно у женщин при отсутствии соматической патологии.

Для выявления особенностей состава тела на протяжении физиологически протекающей беременности данные, собранные в результате настоящего исследования, были разделены на следующие группы по периодам гестации:

- с 7 до 15 неделю гестации (1 период),
- с 16 по 21 неделю гестации (2 период),
- с 22 по 27 неделю гестации (3 период),
- с 28 по 34 неделю гестации (4 период),
- с 35 по 40 неделю гестации (5 период).

Методы обследования:

- стандартное обследование беременных женщин согласно Приказу Минздрава РФ от 1 ноября 2012 г. № 572н (запись имеющихся результатов в индивидуальную карту исследуемой);

- антропометрия (вес, рост, окружность талии и бедер);

- биоимпедансный анализ состава тела при помощи анализатора оценки баланса водных секторов организма с программным обеспечением АВС-01 «МЕДАСС» (ЗАО НТЦ «МЕДАСС», г. Москва) по стандартной методике установки биоадгезивных электродов на стопе и кисти [5].

Критерии исключения из исследования: наличие острой или хронической экстрагенитальной патологии, манифестный и гестационный сахарный диабет,

использование вспомогательных репродуктивных технологий, многоплодная беременность, признаки ожирения ($ИМТ \geq 30 \text{ кг/м}^2$) при постановке на учёт по беременности и на момент исследования, наличие перинатальных осложнений (многоводие, маловодие, СЗРП, макросомия плода), наличие встроеного кардиостимулятора.

Перед проведением исследования состава тела фиксировались возраст, рост, вес (при постановке на учёт по беременности и непосредственно перед исследованием), окружность живота и бёдер согласно методике проведения анализа состава тела [5]. Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали по формуле Кетле: масса тела (кг)/рост² (м²).

Окружность живота (тали) (см), измеренная лентой, определялась как горизонтальное расстояние вокруг живота посередине расстояния между 10 ребром и верхней границей подвздошной кости. Окружность бёдер измеряли на уровне самой широкой части ягодич (лента удерживалась параллельно полу).

Исследование состава тела проводилось на кушетке в положении лёжа на спине. Применялась тетраполярная (четырёхэлектродная) схема измерений: одна пара электродов устанавливалась на кисть испытуемого, вторая – на стопу. В каждой паре один из электродов являлся проводником зондирующего тока (токовый электрод), а другой служил для измерения разности потенциалов на исследуемом участке тела (потенциальный электрод). Потенциальные электроды располагались таким образом, чтобы линии разделения кисти и предплечья, стопы и голени пролегали под осью симметрии электродов. Токовые электроды устанавливались дистальнее измерительных на расстоянии 2-3 см [5]. Использовались одноразовые биоадгезивные электроды.

В рамках исследования формировался графический протокол, содержащий значения антропометрических индексов, оценок параметров состава тела и метаболических коррелятов.

Для статистической обработки полученных данных использовали статистическое программирование на языке R в среде RStudio. Для сравнения групп по количественным признакам в динамике применяли непараметрический тест Вилкоксона. Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05. Описательные статистики представлены в виде медианы, квартилей и максимальных и минимальных значений. Для построения центильной картины использовали LMS-метод [10], реализованный в пакете GAMLSS языка R.

Протокол заседания этического комитета ФГБОУ ВО ЯГМУ от 26.10.2017 г. № 19. Протокол заседания проблемной комиссии ФГБОУ ВО ЯГМУ от 15.11.2017 г. № 1/17-18.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для достижения вышеуказанной цели исследования нами проведено проспективное когортное исследование

пациентов с анализом индивидуальных обменных карт беременных и историй родов. Полученные результаты биоимпедансного исследования состава тела представлены в таблице 1.

Сравнительный анализ динамического изменения параметров пациенток в соседних периодах наблюдений показал статистически значимое снижение и отличие по всем периодам исследования активного и реактивного сопротивления с разной изменчивостью в зависимости от срока гестации и частоты измерения (табл. 2).

Снижение активного и реактивного сопротивления на протяжении всего периода беременности связано в основном с повышением гидратации тканей. По измеренным значениям активного и реактивного сопротивления организма анализатор оценки баланса водных секторов организма АВС-01 «МЕДАСС» рассчитывал значения параметров состава тела. Полученные данные представлены в таблице 3.

По мнению отечественных и зарубежных авторов [2, 4, 11], перинатальные исходы напрямую связаны с составом тела беременной женщины и исходными антропометрическими данными. Изменение массы тела, а также их пропорций и геометрических размеров, существенно влияет на адаптивные возможности организма и его функционирование во время беременности [12]. Важный фактор оценки физиологического течения беременности – нормативное увеличение массы тела. Общая прибавка массы тела в нашем исследовании составила 16,5 [11; 21,12] кг. Еженедельная средняя прибавка массы тела в неделю – 0,5 [0,33; 0,64] кг.

Адаптационные изменения в сердечно-сосудистой системе являются одними из самых важных механизмов приспособления к совместному существованию и развитию организмов матери и плода. Увеличивающийся на 30-40 % сердечный выброс, связанный с увеличением объёма циркулирующей крови уже с четвёртой недели гестации, достигает своего максимума к началу третьего триместра [13].

Увеличивающееся количество жидкости при физиологически протекающей беременности происходит в основном за счёт увеличения ёмкости сосудистого русла [14], что приводит к увеличению объёма крови и повышению сердечного выброса по мере прогрессирования беременности. Периферическая плацентарная вазодилатация приводит к системному снижению сопротивления, что в последующем снижает артериальное давление. В нашем исследовании мы наблюдаем увеличение количества общей, внеклеточной и внутриклеточной жидкости на протяжении всей беременности.

Занько С.Н. и др. в своей работе [15] указывают на физиологическую задержку жидкости от 8 до 10 кг и связывают её с задержкой натрия, перестройкой осморегуляции, снижением порога ощущения жажды и снижением онкотического давления в плазме крови. В исследовании автора не указывается способ исследования и метод подсчёта данных. В нашем исследовании прибавка общей жидкости за

период наблюдения составила 4.5 [1,6; 7,3] кг. Еженедельная прибавка общей жидкости составила 0.14 [0,05; 0,22] кг.

Чабанова Н.Б. и др. в своём исследовании [12], где основной акцент автор делает на динамику изменений жирового компонента состава тела у беремен-

ных в зависимости от исходных антропометрических данных, описывает увеличение жировой массы к концу третьего триместра беременности у женщин без избыточной массы тела на 4,8 [3,6; 4,9] кг. В нашем исследовании выявлено увеличение жировой массы тела у пациентов без ожирения на 10,7 [4,4;

Таблица 1
Результаты измерений биоимпеданса в различные периоды беременности у женщин без ожирения
Table 1
Results of measurements of bioimpedance at different periods of pregnancy in women without obesity

		R50 (Ом)	Xc50 (Ом)	R5 (Ом)	Xc5 (Ом)
I период	min	496.75	54.19	573.12	20.68
	1Q	571.13	62.46	642.67	27.9
	Me	601.76	68.31	687	31.75
	3Q	662.86	75.03	749.51	34.71
7-15 недель (n = 118)	max	782.78	93.32	871.71	88.76
	min	485.6	42.25	527.61	16.57
	1Q	552.3	59.92	623.48	27.11
	Me	598.46	63.25	677.02	28.17
16-21 недель (n = 46)	3Q	638.5	67.07	714.14	30.68
	max	741.05	84.1	825.35	42.19
	min	480.29	48.86	542.13	19.21
	1Q	518.24	55.14	580.69	24.12
22-27 недель (n = 40)	Me	576.23	61.15	646.98	26.56
	3Q	604.21	66.14	679.84	29.37
	max	648.57	83.41	742.92	42.65
	min	472.51	46.74	527.78	20.05
IV период	1Q	529.51	56.72	598.07	24.35
	Me	561.8	63.08	638.45	28.94
	3Q	597.99	68.57	679.92	31.57
	max	699.66	87.34	782.69	46.32
28-34 недель (n = 56)	min	445.52	44.27	502.41	16.98
	1Q	504.57	54.61	568.15	22.98
	Me	552.21	61.03	626.33	27.83
	3Q	595.1	69.76	684.4	31.69
35-40 недель (n = 51)	max	746.32	104.6	828.23	38.79

Примечание: min – минимальное значение; 1Q – нижний квартиль; Me – медиана; 3Q – верхний квартиль; max – максимальное значение; R50 – активное сопротивление на частоте 50 Гц; R5 – активное сопротивление на частоте 5 Гц; Xc5 – реактивное сопротивление на частоте 5 Гц; Xc50 – реактивное сопротивление на частоте 50 Гц.

Note: min – the minimum value; 1Q – lower quartile; Me – the median; 3Q – upper quartile; max – maximum value; R50 – active resistance at a frequency of 50 Hz; R5 – active resistance at a frequency of 5 Hz; Xc5 – reactance at 5 Hz; Xc50 – the reactance at 50 Hz.

Таблица 2
Сравнение повторных значений активного и реактивного сопротивления на частоте 50 и 5 Гц соседних периодов исследования (критерий Вилкоксона)
Table 2
Comparison of repeated values of active and reactance at a frequency of 50 and 5 Hz of adjacent study periods (Wilcoxon test)

Периоды сравнения, недели	n	R50	Xc50	R5	Xc5
7-15 и 16-21	38	0.0002	< 0,0001	< 0,0001	0.0076
16-21 и 22-27	32	0.00098	0.2462	0.0012	0.224
22-27 и 28-34	31	0.0260	0.3176	0.0527	0.5948
28-34 и 35-40	27	0.0112	0.0731	0.0174	0.1225

Примечание: R50 – активное сопротивление на частоте 50 Гц; R5 – активное сопротивление на частоте 5 Гц; Xc5 – реактивное сопротивление на частоте 5 Гц; Xc50 – реактивное сопротивление на частоте 50 Гц.

Note: R50 – active resistance at a frequency of 50 Hz; R5 – active resistance at a frequency of 5 Hz; Xc5 – reactance at 5 Hz; Xc50 – reactance at 50 Hz.

Таблица 3
Результаты обследования беременных женщин без ожирения в различные периоды гестации
Table 3
Results of examination of pregnant women without obesity at different periods of gestation

Срок гестации	Параметр	Рост, см	Масса тела, кг	ИМТ, кг/м ²	ОТ, см	ОЖ, л	ВКЖ, л	БЖМ, кг	ЖМТ, кг
I период 7-15 недель (n = 118)	min	150	44	16.9	62	24.8	10	33.9	6.8
	1Q	161	55	20.4	73	30.13	12.6	41.2	13.33
	Me	164	60	22.05	76.5	31.7	13.5	43.25	16.3
	3Q	167.7	67	24.28	83	33.38	14.3	45.58	21.68
II период 16-21 недель (n = 46)	max	180	86	29.8	99	41.4	18.4	56.6	34.6
	min	151	44	17.8	71	25.3	10.3	34.6	9.1
	1Q	160	58.5	21.92	79.2	30.85	13.1	42.1	15.3
	Me	164.5	62	22.9	84.5	32.25	13.65	44.05	17.9
III период 22-27 недели (n = 40)	3Q	167	66.7	24.2	88.7	33.45	14.38	45.72	20.88
	max	177	71	27.3	97	36.9	15.8	50.4	25.9
	min	149	52	20.1	81	28.4	12	38.8	10.8
	1Q	160	59.75	23.35	86	31.78	13.78	43.38	16.8
IV период 28-34 недель (n = 56)	Me	164	66.5	24.6	92	33.5	14.15	45.8	19.95
	3Q	166	70	25.77	94.2	34.75	15.1	47.47	23.52
	max	174	76	27.9	102	38.4	16.7	52.5	29.6
	min	154	48	20	79	27.9	11.5	38.1	9.9
V период 35-40 недель (n = 51)	1Q	160	62	23.65	92	32.3	13.8	44.08	18.45
	Me	164	68	26	96.5	33.9	14.65	46.3	21.8
	3Q	166.2	72	27.22	99.2	35.23	15.2	48.12	25.5
	max	173	94	32.5	113	38.2	17	52.2	41.8
	min	153	49	20.4	80	25.8	10.6	35.2	12
	1Q	159.5	64	24.1	94.5	32.25	13.8	44.05	19.3
	Me	164	71	26.4	99	34.5	15.1	47.2	22.9
	3Q	167.5	75	27.8	102	36.75	15.9	50.2	26.15
	max	177	89	29.7	110	39.4	17.1	53.8	38.5

Примечание (Note): min – минимальное значение (the minimum value); 1Q – нижний квартиль (lower quartile); Me – медиана (the median); 3Q – верхний квартиль (upper quartile); max – максимальное значение (maximum value); ИМТ – индекс массы тела (body mass index); ОТ – окружность талии (waist circumference); ОЖ – общая жидкость организма (total body fluid); ВКЖ – объем внеклеточной жидкости (the volume of extracellular fluid); БЖМ – безжировая (тощая) масса тела (lean body mass); ЖМТ – жировая масса тела (body fat mass).

14,8] кг за беременность со средней еженедельной прибавкой в 0,32 [0,13; 0,45] кг.

Мы принимаем во внимание факт влияния на полученные результаты содержимого брюшной полости (плод, продукты зачатия, содержимое ЖКТ), которое находится в зоне низкой чувствительности метода, тем самым всё увеличение его массы и окружающих тканей практически полностью будет отнесено прибором к прибавке жировой массы организма. На наш взгляд, для минимизации подобного влияния можно использовать полисегментный вариант БИА [5].

Увеличение активной клеточной массы тела за 33 неделе гестации составило 3,0 [0,8;4,95] кг, при среднем увеличении на 0,092 [0,025; 0,150] кг в неделю.

При сравнении повторных измерений в группе исследования выявлены достоверные отличия во всех соседних периодах по всем изучаемым параметрам. Данные представлены в таблице 4.

Статистически значимое изменение основных характеристик (табл. 4) по мере прогрессирования беременности говорит о направленных изменениях биоимпедансных оценок состава тела.

На рисунке 1 представлены значения общей жидкости организма в зависимости от срока гестации. Построенная центильная картина показывает нарастание общей и внеклеточной жидкости в соответствии с увеличением срока гестации.

На рисунке 2 показан еженедельный медианный прирост общей и внеклеточной жидкости на разных сроках гестации. Средняя скорость прибавки общей жидкости составила 115 ± 14 мл в неделю. Внеклеточная жидкость увеличивалась на 60 ± 7 мл в неделю.

На рисунке 2 можно выделить три пиковых прироста общей и внеклеточной жидкости. Первый пик, на наш взгляд, связан с формированием плаценты (низкое сосудистое сопротивление плаценты способствует созданию высокого кровотока в матке), увеличением ударного объема и объема левого желудочка, которые к 8-й неделе гестации увеличиваются более чем наполовину по сравнению с показателями до зачатия [14]. Также с восьмой недели гестации снижается общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС) до 70 % от исходного уровня, что связывают с активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и умеренным сни-

Таблица 4

Сравнение повторных измерений состава тела соседних периодов исследования (критерий Вилкоксона)

Table 4

Comparison of repeated measurements of body composition of adjacent study periods (Wilcoxon test)

Периоды сравнения, недели	n	Масса тела, кг	ИМТ, кг/м ²	ОТ, см	ОЖ, л	ВКЖ, л	БЖМ, кг	ЖМТ, кг
7-15 и 16-21	38	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	0,0001	0,0000	0,0001	0,0111
16-21 и 22-27	32	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	0,0005	0,0003	0,0006	< 0,0001
22-27 и 28-34	31	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	0,0010	0,0004	0,0008	< 0,0001
28-34 и 35-40	27	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	0,0004	0,0003	0,0004	0,0005

Примечание (Note): ИМТ – индекс массы тела (body mass index); ОТ – окружность талии (waist circumference); ОЖ – общая жидкость организма (total body fluid); ВКЖ – объем внеклеточной жидкости (the volume of extracellular fluid); БЖМ – безжировая (тощая) масса тела (lean body mass); ЖМТ – жировая масса тела (body fat mass).

Рисунок 1

Распределение значений общей (1) и внеклеточной (2) жидкости на разных сроках гестации

Figure 1

Distribution of values of total (1) and extracellular (2) fluids at different stages of gestation

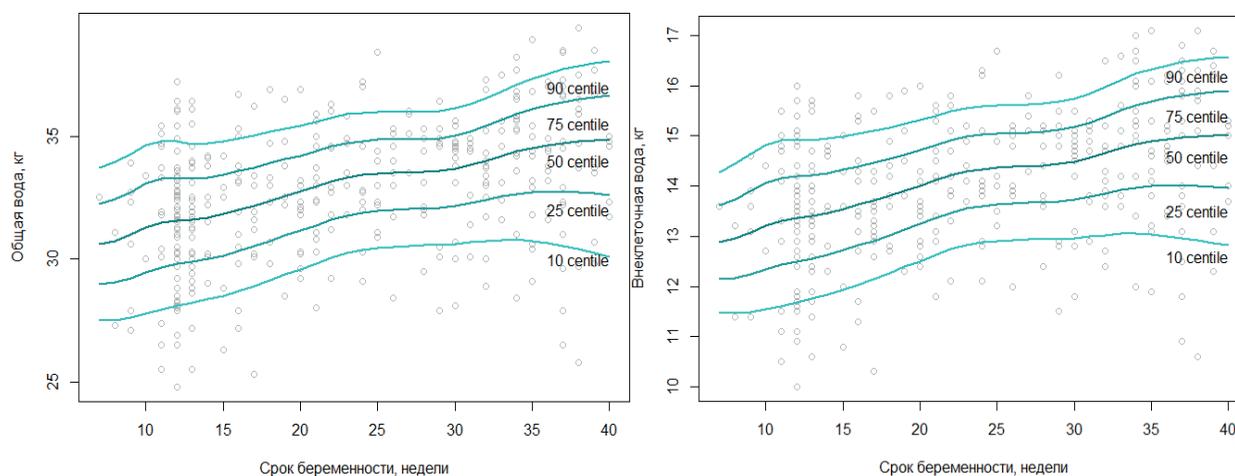
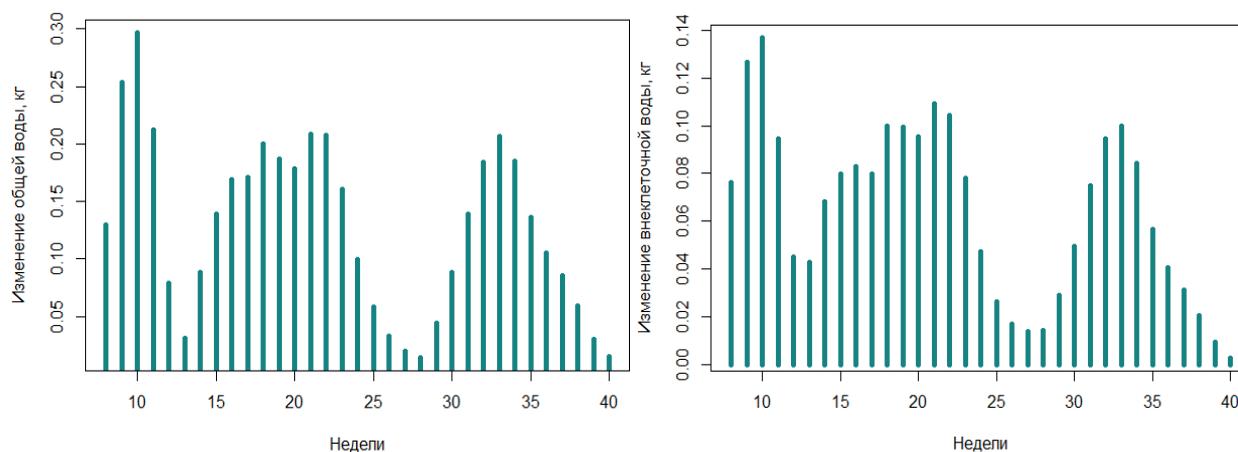


Рисунок 2

Прирост значений общей (1) и внеклеточной (2) жидкости на разных сроках гестации (рассчитано по сглаженной медианной кривой с рис. 1)

Figure 2

The increase in the values of total (1) and extracellular (2) fluid at different periods of gestation (calculated according to the smoothed median curve from figure 1)



жением концентрации предсердного натрийуретического пептида [14].

Второй пик прироста значений общей и внеклеточной жидкости приходится на 22-23 недели гестации и совпадает с увеличивающимся на 80 % (по сравнению с параметрами до беременности) минутным объемом сердца к этому моменту. Третий прирост общей и внеклеточной жидкости происходит на фоне возрастания объема циркулирующей крови на 30-50 % за счёт объема циркулирующей плазмы и увеличивающегося объема внеклеточной жидкости за счёт недостаточной канальцевой реабсорбции при увеличении фильтрационной нагрузки на почки (что может клинически проявляться пастозностью тканей) [13].

На рисунке 4 представлены изменения жировой массы и её процентного содержания в составе тела. Неравномерность прироста и даже отрицательные значения жировой массы на разных сроках гестации

не релевантны реальным показателям жировой массы состава тела в связи с особенностью измерений параметров состава тела биоимпедансным методом. На основании методики расчёта безжировой и жировой массы жировая масса является разностью общей массы тела и безжировой массы тела и включает в себя такие компоненты, как содержимое кишечника, мочевого пузыря, продуктов зачатия (плод, плацента, мембраны и околоплодные воды), увеличенной массы миометрия и молочных желез. При этом методология позволяет оценить нормативные значения на разных сроках гестации.

Отрицательные значения прироста жировой массы и её доли в общей массе тела в конце первого триместра объясняются постепенным восстановлением моторной функции кишечника, связанной с адаптацией образа жизни и пищевого поведения беременной женщины. Отрицательный прирост в конце третьего триместра, вероятно, обусловлен

Рисунок 3
Распределение значений жировой массы (1) и доли жировой массы (2) на разных сроках гестации
Figure 3
Distribution of values of fat mass (1) and the proportion of fat mass (2) at different periods of gestation

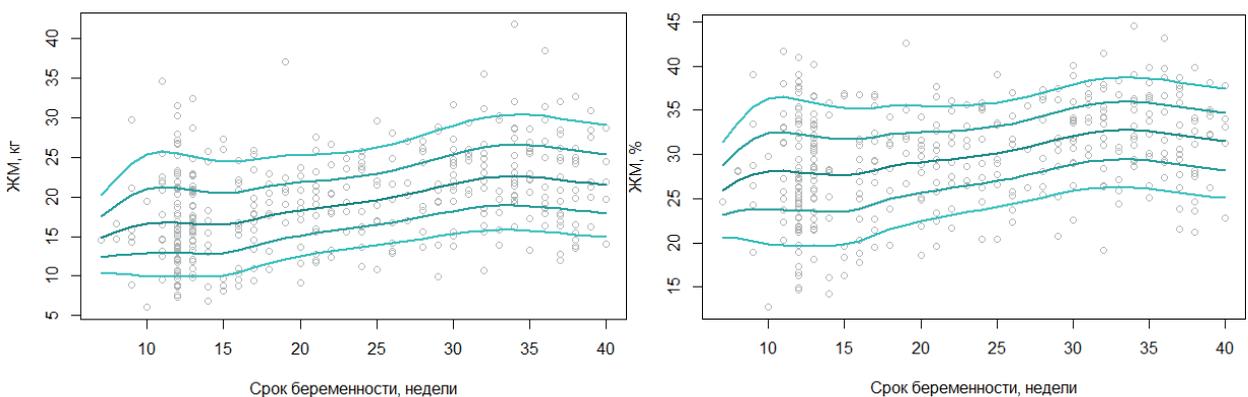
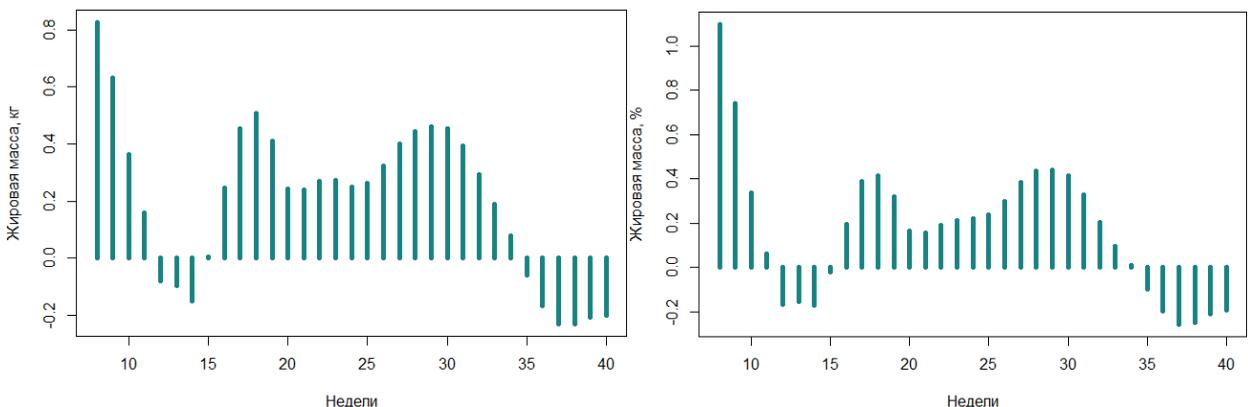


Рисунок 4
Прирост значений жировой массы (1) и доли жировой массы (2) на разных сроках гестации (рассчитано по сглаженной медианной кривой с рис. 3)

Figure 4
The increase in the values of fat mass (1) and the proportion of fat mass (2) at different periods of gestation (calculated according to the smoothed median curve from figure 3)



наиболее активным использованием ресурсов организма и подготовкой к процессу родов. По данному вопросу требуются дополнительные исследования с расширенным набором инструментальных и анамнестических методов.

Использование полисегментной схемы измерения сведёт к минимуму влияние плода и продуктов зачатия на полученные данные и в перспективе позволит получить более точные сведения по изменению состава тела во время беременности.

С учетом данных таблиц 3 и 4, а также дополнительных вычислений общей и средних еженедельных изменений в составе тела, следует обращать внимание на патологическую прибавку массы тела более 0,5 кг в неделю, жировой массы более чем на 0,32 кг, общей жидкости на 0,14 кг, внеклеточной жидкости на 0,07 кг. Снижение прибавки безжировой (тощей) массы тела менее 0,092 кг также требует внимания специалиста. При этом следует учитывать, что погрешность измерения массы тела в зависимости от наполнения желудочно-кишечного тракта и мочевого пузыря может достигать килограмма и более, поэтому оценивать прибавку веса как патологическую следует при измерениях с интервалом в несколько недель.

Например, прибавка массы тела более 0,5 кг за неделю является показанием к дополнительному анализу состава тела и требует повышенного внимания в интерпретации количественных изменений. Так, при повышении показателей жировой массы необходима коррекция питания беременной женщины. Избыточное повышение количества общей и внеклеточной жидкости в составе тела требует повышенного внимания к уровню артериального давления пациентки и исключению клинически значимой протеинурии. При снижении прибавки безжировой (тощей) массы тела следует исключить белковую недостаточность и резкую гиподинамию.

В нашем исследовании представлены значения динамических изменений, происходящих в составе тела матери при физиологически протекающей беременности на разных сроках гестации у женщин без ожирения. Полученные в результате исследования нормативные данные позволяют выявить нарушение адаптационных процессов во время беременности и провести последующий контроль за составом тела беременной в динамике. На основании рисунков 2 и 4, а также отсутствия прямолинейности изменений

показателей в зависимости от срока гестации, рекомендуем проводить измерения состава тела при прегравидарной подготовке и на ранних сроках гестации для уточнения исходных параметров.

В одном из наших исследований [6] мы также выявили снижение активного и реактивного сопротивления, а также достоверное увеличение количества общей и внеклеточной жидкости, при беременности, осложненной артериальной гипертензией в 28-34 недели гестации.

Приведенные нормативные данные могут помочь в выявлении патологических изменений состава тела на самых ранних сроках беременности и получить дополнительную информацию о динамике развития процесса.

ВЫВОДЫ

При физиологической беременности у женщин без ожирения изменения в составе тела происходят на протяжении всего периода гестации и приводят к снижению показателей активного и реактивного сопротивления.

Полученные данные по составу тела при физиологически протекающей беременности могут быть использованы в качестве нормативных данных.

Построенные центильные таблицы и графики расширяют понимание адаптационных возможностей организма беременной женщины. Изменение средней скорости прироста показателей состава тела потенциально позволит выявлять пациентов с патологической адаптацией организма к беременности уже на ранних сроках гестации.

Для повышения точности тетраполярной схемы измерения во время беременности в отношении жировой массы тела следует использовать полисегментную схему измерения биоимпеданса.

Метод биоимпедансного анализа состава тела может применяться для улучшения качества диагностики и ведения беременных женщин в совокупности с традиционными методами диагностики.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Savel'eva GM, Suhij GT, Serov VN. Obstetrics. National leadership. 2nd ed. GEOTAR-Media; 2019. 1088 p. Russian (Савельева Г.М., Сухих Г.Т., Серов В.Н. Акушерство. Нац. руков. 2-е изд. ГЭОТАР-Медиа, 2019. 1088 с.)
2. Tomaeva KG. The course of pregnancy and its outcome in women with different types of physique: abstract dis. ... cand. med. sciences. SPb., 2012. 20 p. Russian (Томаева К.Г. Течение беременности и её исход у женщин с различными типами телосложения: автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2012. 20 с.)
3. Pigatti SF, Souza RT, Cecatti JG, Passini R, Tedesco RP, Lajos GJ, et al. Role of Body Mass Index and gestational weight gain on preterm birth and adverse perinatal outcomes. *Sci Rep.* 2019; 9(1): 13093. DOI: 10.1038 / s41598-019-49704-x.
4. Viecceli C, Remonti LR, Hirakata VN, Mastella LS, Gnielka V, Oppermann MLR, et al. Weight gain adequacy and pregnancy outcomes in gestational diabetes: a meta-analysis. *Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes.* 2017; 18(5): 567-580. DOI: 10.1111/obr.12521.

5. Nikolaev DV, Shhelykalina SP. Lectures on bioimpedance analysis of the composition of the human body. RIO CNIIOIZ MZ RF. M., 2016. 152 p. Russian (Николаев Д.В., Щелькалина С.П. Лекции по биоимпедансному анализу состава тела человека. РИО ЦНИИОИЗ МЗ РФ. М., 2016. 152 с.)
6. Matveev IM, Trohanova OV, Grechkanov GO, Gur'ev DL, Shhelykalina SP. Changes in water sectors in women without impaired fat metabolism during pregnancy complicated by arterial hypertension. *Vyatka Medical Bulletin*. 2019; 1(61): 8-12. Russian (Матвеев И.М., Троханова О.В., Гречканов Г.О., Гурьев Д.Л., Щелькалина С.П. Изменения водных секторов у женщин без нарушения жирового обмена при беременности, осложненной артериальной гипертензией //Вятский Медицинский Вестник. 2019. № 1(61). С. 8-12.)
7. Rudnev SG, Soboleva NP, Sterlikov SA, Nikolaev DV, Starunova OA, Chernyh SP, et al. Bioimpedance study of the body composition of the Russian population. M., 2014. 493 p. Russian (Руднев С.Г., Соболева Н.П., Стерликов С.А., Николаев Д.В., Старунова О.А., Черных С.П., и др. Биоимпедансное исследование состава тела населения России. М., 2014. 493 с.)
8. EG da Silva EG, Carvalhaes MA de BL, Hirakawa HS, da Silva EG, Peraçoli JC. Bioimpedance in pregnant women with pre-eclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 2010; 29(4): 357-365. DOI: 10.1016 / j.ejogrb.2016.07.502.
9. Ellegård L, Bertz F, Winkvist A, Bosaeus I, Brekke HK. Body composition in overweight and obese women postpartum: bioimpedance methods validated by dual energy X-ray absorptiometry and doubly labeled water. *Eur J Clin Nutr*. 2016; 70(10): 1181-1188. DOI: 10.1038 / ejcn.2016.50.
10. Cole TJ, Green PJ. Smoothing reference centile curves: the LMS method and penalized likelihood. *Stat Med*. 1992; 11(10): 1305-1319. DOI: 10.1002/sim.4780111005.
11. Tomaeva KG, Gajdukov SN. Martinotti of the Constitution in obstetrics. *RUDN Journal of Medicine*. 2009; (4): 282-283. Russian (Томаева К.Г., Гайдуков С.Н. Морфофенотипы конституции в акушерстве //Вестник РУДН. Серия Медицина. 2009. № 4. С. 282-283.)
12. Chabanova NB, Vasil'kova TN, Poljakova VA, Mataev SI, Shevljukova TP. Dynamics of changes in the fat component of the body composition in pregnant women, depending on the initial anthropometric data. *Human. Sports. Medicine*. 2018; 18(2): 15-23. Russian (Чабанова Н.Б., Василькова Т.Н., Полякова В.А., Матаев С.И., Шевлюкова Т.П. Динамика изменений жирового компонента состава тела у беременных в зависимости от исходных антропометрических данных //Человек Спорт Медицина. 2018. Т. 18, № 2. С. 15-23.)
13. Bijl RC, Valensise H, Novelli GP, Vasapollo B, Wilkinson I, Thilaganathan B, et al. Methods and considerations concerning cardiac output measurement in pregnant women: recommendations of the International Working Group on Maternal Hemodynamics. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2019; 54(1): 35-50. DOI: 10.1002/uog.20231.
14. Mravjan SR, Petruhin VA, Fedorova SI, Pronina VP. Heart diseases in pregnant women. M.: GEOTAR-Media, 2014. 392 p. Russian (Мравян С.Р., Петрухин В.А., Федорова С.И., Пронина В.П. Заболевания сердца у беременных. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 392 с.)
15. Zan'ko SN, Radeckaja LE, Zhukova NP, Arestova IM, Kiseleva NI, Semenov DM, et al. Obstetrics: textbook. Vitebsk: VSMU, 2017. 383 p. Russian (Занько С.Н., Радецкая Л.Е., Жукова Н.П., Арестова И.М., Киселева Н.И., Семенов Д.М. и др. Акушерство: уч. пособие. Витебск: ВГМУ, 2017. 383 с.)

КОРРЕСПОНДЕНЦИЮ АДРЕСОВАТЬ:

МАТВЕЕВ Игорь Михайлович,

150000, г. Ярославль, ул. Революционная, д.5, ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России, E-mail: immatveev@mail.ru

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ**INFORMATION ABOUT AUTHORS**

МАТВЕЕВ Игорь Михайлович, аспирант, кафедра акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России, г. Ярославль, Россия. E-mail: immatveev@mail.ru	MATVEEV Igor Mikhailovich, graduate student, Department of Obstetrics and Gynecology, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia. E-mail: immatveev@mail.ru
ТРОХАНОВА Ольга Валентиновна, доктор мед. наук, профессор, кафедра акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России, г. Ярославль, Россия. E-mail: trokhanova@yandex.ru	TROHANOVA Olga Valentinovna, doctor of medical sciences, professor, department of obstetrics and gynecology, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia. E-mail: trokhanova@yandex.ru
ЩЕЛЫКАЛИНА Светлана Павловна, канд. мед. наук, доцент, кафедра медицинской кибернетики и информатики МБФ, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, г. Москва, Россия. E-mail: svetlanath@gmail.com	SHCHELYKALINA Svetlana Pavlovna, candidate of medical sciences, docent, department of medical cybernetics and computer science of MBF, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia. E-mail: svetlanath@gmail.com
РОМАНОВА Вера Сергеевна, студент, отделение медицинской кибернетики МБФ, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, г. Москва, Россия. E-mail: vera-romashka-11@mail.ru	ROMANOVA Vera Sergeevna, student, department of medical cybernetics of MBF, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia. E-mail: vera-romashka-11@mail.ru

Статья поступила в редакцию 9.01.2021 г.

Перевощикова Н.К., Дракин Р.Р., Дракина С.А.
Кемеровский государственный медицинский университет,
ГАУЗ КО «Областная клиническая стоматологическая поликлиника»,
г. Кемерово, Россия

ОЗДОРОВЛЕНИЕ ОРГАНИЗОВАННЫХ ДЕТЕЙ ЯСЛЬНОЙ ГРУППЫ ДОШКОЛЬНОГО ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ – ПРОБЛЕМА МЕЖДИСЦИПЛИНАРНАЯ

Инфекционная пораженность ротоносоглотки является основой реализации соматической патологии у детей. Большое внимание в педиатрической литературе уделяется носоглоточной инфекции, тогда как весомый вклад в снижение распространенности одонтогенной инфекции должны вносить педиатры.

Цель – снижение заболеваемости детей ясельной группы, посещающих дошкольное образовательное учреждение (ДОУ).

Материалы и методы. Обследование соматического статуса и состояния носоглотки сопровождалось у 50 детей детского сада № 239 г. Кемерово в возрасте от 2 до 3 лет с изучением одонтогенного статуса. Оценка коэффициента КПУ (кариес, пломба, удаленные), индекса гигиены и кариесогенности зубного налета сопровождалась бактериальным исследованием полости рта, определением антител к бактериям разного класса тяжести и ДНК микроорганизмов. Для снижения респираторной заболеваемости в предэпидемический период 25 детей основной группы получали интраназально препарат интерферона альфа-2b рекомбинантный человеческий.

Результаты. Индекс КПУ среди детей основной и группы сравнения показал отсутствие санации. Гигиенический индекс среди детей обеих групп характеризовался плохой гигиеной полости рта и кариесогенность зубного налета у этих детей соответствовала выраженной кислотопродукции. По завершении применения альфа-2 человеческого рекомбинантного среди детей основной группы статистически значимо сократилось количество микроорганизмов в бактериальном посеве верхних дыхательных путей и антител высокого класса к представителям УПМ. Уровень sIgA достоверно увеличился и стойко держался на высоких цифрах до 12 месяцев.

Заключение. Профилактическая работа педиатра должна проводиться совместно не только с врачом оториноларингологом, но и с врачом-стоматологом, и быть ориентирована на формирование и закрепление у родителей гигиенических знаний.

Ключевые слова: дети раннего возраста; одонтогенная инфекция; адаптация; респираторная заболеваемость; интерферон альфа-2b человеческий рекомбинантный

Perevoschikova N.K., Drakin R.R., Drakina S.A.
Kemerovo State Medical University,
Regional Clinical Dental Polyclinic, Kemerovo, Russia

IMPROVING THE HEALTH OF ORGANIZED CHILDREN OF THE NURSERY GROUP OF A PRESCHOOL EDUCATIONAL INSTITUTION IS AN INTERDISCIPLINARY PROBLEM

Infectious lesions of the oropharynx are the basis for the implementation of somatic pathology in children. Much attention in the pediatric literature is paid to nasopharyngeal infection, while pediatricians should make a significant contribution to reducing the prevalence of odontogenic infection.

Goal – to reduce the incidence of preschool children attending preschool.

Materials and methods. Examination of the somatic status and the condition of the nasopharynx was accompanied in 50 children of kindergarten N 239 in Kemerovo at the age of 2 to 3 years with the study of the odontogenic status. The assessment of the CPU coefficient (caries, filling, removed), the hygiene index and dental plaque cariesogenicity were accompanied by a bacterial examination of the oral cavity, the determination of antibodies to bacteria of different severity classes and the DNA of microorganisms. To reduce respiratory morbidity in the pre-epidemic period, 25 children of the main group received the human recombinant drug interferon alpha-2b intranasally.

Results. The CPI index among the children of the main and comparison groups showed the absence of rehabilitation. The hygiene index among the children of both groups was characterized by poor oral hygiene and dental plaque caries in these children corresponded to pronounced acid production. Upon completion of the use of human recombinant alpha-2 among children of the main group, the number of microorganisms in the bacterial culture of the upper respiratory tract and high-class antibodies to representatives of UPM significantly decreased. The level of sIgA significantly increased and remained firmly at high levels for up to 12 months.

Conclusion. Preventive work of a pediatrician should be carried out jointly not only with an otorhinolaryngologist, but also with a dentist and be focused on the formation and consolidation of hygienic knowledge in parents.

Информация для цитирования:

10.24411/2686-7338 -2021-10008

Перевощикова Н.К., Дракин Р.Р., Дракина С.А. Оздоровление организованных детей ясельной группы дошкольного образовательного учреждения – проблема междисциплинарная //Мать и Дитя в Кузбассе. 2021. №1(84). С. 70-76.

Key words: young children; odontogenic infection; adaptation; respiratory morbidity; human recombinant interferon alpha-2b

Инфекционные заболевания ротоносоглотки – одна из актуальных проблем педиатрии. Если инфекции носоглотки придается большое значение и публикуется много работ по ее профилактике [1], то одонтогенной инфекцией традиционно занимаются стоматологи, в то время как многолетний опыт показал её негативное влияние на реализацию у детей соматической патологии сердца, суставов, почек, желудочно-кишечного тракта и др. [2]. Плохая гигиена полости рта приводит к риску сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) посредством системного воспаления. Повышение воспалительного и гомеостатического ответов, а также нарушение липидного обмена, может быть инициировано периодонтальной инфекцией и лежать в основе наблюдаемой связи между заболеваниями пародонта и повышенным риском ССЗ. Зарубежные исследователи выявили корреляцию между пародонтозом и атеросклеротическим поражением коронарного русла [3].

Присоединение персистирующей вирусной инфекции усугубляет тяжесть течения соматической и стоматологической патологии у детей [4]. Весомый вклад в повышение уровня знаний родителей по профилактике стоматологических заболеваний, снижение распространенности одонтогенной инфекции должны вносить врачи-педиатры [5]. Одна из актуальных проблем детской стоматологии – кариес зубов. В связи с его ранним дебютом у детей и доказанной социальной значимостью предложен термин «Early Childhood Caries» (ЕСС) – ранний детский кариес (РДК), характеризующийся наличием одной или более кариозных полостей, удалением зуба по поводу осложненного кариеса или запломбированной поверхности в любом временном зубе у детей в возрасте 71 месяца и ранее.

Распространенность РДК в Англии, Швеции и Финляндии варьируется от 1 % до 32 %, в восточно-европейских странах показатель достигает 56 %, на Ближнем Востоке у детей 3 лет – от 22 % до 61 %, в Африке – от 38 % до 45 %. В Азии показатели среди 3-летних детей колеблются от 36 % до 85 %. В России, несмотря на раннюю профилактику и лечение РДК, распространенность составляет 80 % [6].

Кариес зубов – многофакторное полиэтиологическое заболевание, обусловленное взаимодействием кариесогенной микрофлоры между собой и макроорганизмом, достоверно зависимое от течения беременности, сроков прорезывания зубов, типа вскармливания. Негативное влияние на формирование зубочелюстной системы оказывает раннее введение в рацион ребенка простых углеводов, провоцирующее собой физиологической работы гормональной и пищеварительной систем [7].

По мнению многих авторов, пассивное курение – более опасный фактор риска развития раннего детского кариеса, чем низкий социально-экономический уровень семьи [8].

Формирование микрофлоры ротовой полости происходит поэтапно. После рождения контакт с окружающей средой запускает процесс заселения микробиоты. Процесс прорезывания зубов создает благоприятную почву для более интенсивной колонизации ротовой полости бактериями вследствие формирования бороздок и ниш. Слюна, омывающая все поверхности слизистой оболочки ротовой полости, является не только источником нутриентов для роста бактерий, но и фактором защиты. В силу функциональной незрелости иммунных механизмов секреторного иммунитета, низкого уровня в слюне антител и sIgA, который может разрушаться ферментами ряда патогенов, контаминирующих ротовую полость, увеличивая риск развития инфекционного процесса, формирование здоровой микрофлоры ротовой полости завершается к 4 годам [9].

Ряд бактерий, заселяющих ротовую полость, ответственны за развитие кариеса зубов. Инициирование запуска кариозного процесса связывают со стрептококками, продуцирующими из глюкозы клейкую массу на поверхности зуба, являющейся средой обитания для бактерий, способствующих развитию кариозного процесса. На сегодняшний день в этиологии развития кариеса доказана ведущая роль *Streptococcus mutans*, инициирующего формирование зубного налета как устойчивой биологической пленки на поверхности зуба, накопление в ней других микроорганизмов за счет коадгезии. Осуществляя метаболизм углеводов, *Streptococcus mutans* продуцирует молочную кислоту быстрее, чем другие микроорганизмы, и первыми заселяют биотопы полости рта [10].

Грудное молоко защищает незрелый организм ребенка и участвует в формировании врожденного и приобретенного иммунитета. Ряд работ демонстрируют уменьшение вероятности развития заболеваний органов пищеварительного тракта и респираторных инфекций у детей на естественном вскармливании. Однако длительное и бесконтрольное ночное кормление по требованию у детей старше 2-3 месяцев повышает риск развития РДК после 12- и 18-месячного возраста [11].

Профилактика кариеса зубов является важным мероприятием в предупреждении заболеваний органов и систем организма: желудочно-кишечного тракта, почек, суставов и др. [12]. Deng GL в 2013 г. установил, что дети с высоким уровнем интенсивности кариеса зубов имеют более низкие массо-ростовые показатели и недостаточную жизненную емкость легких, чем дети с низким уровнем интенсивности кариеса зубов. По данным автора, при интенсивности кариеса (кп – 3,24) рост, вес и жизненная емкость легких у детей в возрасте от 3 до 6 лет составляет 115,36 (см), 16,11 (кг) и 1022 (мл) соответственно. При более низком значении (кп – 1,98) эти показатели имеют тенденцию к увеличению соответственно до 137,22 (см), 30,14 (кг) и 1414 (мл) [13].

Цель — снижение заболеваемости детей ясельной группы, посещающих дошкольное образовательное учреждение (ДОУ).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Изучение состояния здоровья детей ясельной группы ДОУ № 239 г. Кемерово в возрасте 2-3 лет включало, помимо соматического статуса и исследования состояния носоглотки, оценку одонтогенного профиля. Исследование у детей проводилось осенью (октябрь) в период адаптации детей к ДОУ, что соответствовало высокому росту сезонных заболеваний. Для снижения респираторной заболеваемости в предэпидемический период часть детей получала интраназально препарат интерферона альфа-2b рекомбинантный человеческий.

Были сформированы две группы детей. Основная группа состояла из 25 детей (средний возраст составил $28,8 \pm 0,92$ мес.), у которых для профилактики ОРИ в предэпидемический период использовали интраназально препарат Интерферон альфа-2b рекомбинантный человеческий по 2500 МЕ 2 раза в день ежедневно в течение 14 дней, в последующие 4 недели — по 2500 МЕ 2 раза в день 3 раза в неделю. Группа сравнения была представлена 25 детьми, средний возраст $29,2 \pm 0,97$ мес. Критериями включения в исследование являлись: возраст ребенка от 24 до 36 мес., добровольное родительское согласие, отсутствие противопоказаний к применению интерферона альфа-2b рекомбинантного человеческого. Критериями исключения были: наличие вакцинации против гриппа и индивидуальная непереносимость препарата Интерферон альфа-2b рекомбинантный человеческий.

Оценка поражения зубов кариесом определялась количественными значениями КПУ, где К — количество кариозных (невывлеченных) зубов, П — количество пломбированных (леченных) зубов, У — количество удаленных зубов или подлежащих удалению корней зубов, индекс гигиены и кариесогенность зубного налета. Для расчета гигиенического состояния полости рта использовали индекс для детей раннего возраста по Э.М. Кузьминой. Кариесогенность зубного налета определяли по методике Hard-Wick JL, Manley EB в модификации Недосеко В.Б. с соавт. Результаты оценивали в баллах по интенсивности окрашивания мягкого зубного налета: желтый — 1 балл, оранжевый — 2 балла, красный — 3 балла.

Оценку активности содержания sIgA осуществляли методом простой радиальной иммунодиффузии в геле по Г. Манчини.

Материалом для бактериологического исследования являлся мазок из зева и носа, забранный стерильным одноразовым зондом-тампоном, смонтированным в стерильную сухую пробирку (тубсер). Забор материала из передних отделов носа осуществляли одним стерильным ватным тампоном из обеих половин носа. Сбор материала из зева проводили с поверхности миндалин стерильным ватным тампо-

ном. При этом обязательным условием являлось взятие материала натошак. Посев на плотные питательные среды: 5 % кровяной агар, желточно-солевой агар, агар с гретой кровью. Посев производился на среды, хранившиеся при комнатной температуре или согреты в термостате. При посеве тампоном материал втирали в среду со всей поверхности тампона на небольшом участке в 12 см^2 , а затем штрихами по всей поверхности питательной среды. Чашки Петри инкубировали в термостате при температуре 37°C в течение 48 часов. Агар с гретой кровью (шоколадный агар) термостатировали при 37°C в атмосфере с 510 % CO_2 .

Иммуноаллергологическое исследование назофарингеального смыва проводили с помощью иммуноферментного анализа (набор фирмы ООО «Иммунотекс», Россия, включающий 11 антигенов условно-патогенных микроорганизмов преимущественно глоточного биотопа). Инфекционная панель для определения класса сенсибилизации по IgG иммунному ответу включала антигены следующих представителей условно-патогенной микрофлоры: *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus mutans*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus vulgaris*, *Klebsiella pneumoniae*, *Branchamella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*. Уровень сенсибилизации учитывали классами: 0 класс — антитела класса G (ATG) ниже 1,0 нг/мл, I класс — в пределах 1,0-2,5 нг/мл, II класс — 2,6-5,0 нг/мл, III класс — 5,1-10,0 нг/мл, IV класс — ATG свыше 10,0 нг/мл.

Выделение суммарного ДНК с биотопа глоточной миндалины проводили методом ее сорбции на ионах кремния (гуанидин-силика). Для проведения полимеразно-цепной реакции (ПЦР), направленной на идентификацию таких микроорганизмов, как *Streptococcus pyogenes* (StrPyo), *Streptococcus pneumoniae* (StrPne), *Streptococcus agalactiae* (StrAgl), *Staphylococcus aureus* (Staph aur), семейства *Streptococcaceae* (Strep), семейства *Staphylococcaceae* (Staph), вирусов цитомегалии (CMV) и вируса Эпштейна-Барра (EBV), были разработаны тест-системы в лаборатории фармакогеномики ИХБФМ СО РАН. ПЦР проводилась на ДНК маркеры всех выше указанных микроорганизмов в режиме реального времени. Результаты ПЦР оценивались по количеству ампликонов идентифицированных микроорганизмов в пробе, отраженных условными единицами.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета статистических программ Statistica 8,0 (StatSoft). Математическая обработка результатов исследования осуществлялась с использованием описательных статистик: вычислялись средняя арифметическая вариационного ряда (M), ошибка средней арифметической ($\pm m$), среднеквадратичное отклонение. Для определения достоверности различий качественных признаков использовался анализ таблиц сопряженностей с вычислением точного значения критерия χ^2 Пирсона и точного критерия

Фишера. Выбор непараметрических методик обусловлен отсутствием нормального распределения в изучаемых выборках. Различия между средними величинами в сравниваемых группах считались достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При изучении социального статуса семей было выявлено, что подавляющее большинство детей проживали в полной семье (48 % семей имели законный брак, 36 % – гражданский) и 16 % детей – с одной матерью. Средний возраст матерей $31,25 \pm 0,75$ года, отцов $32,35 \pm 0,9$. Высшее образование имели 34 % матерей и 26 % отцов, среднее специальное – 11 % и 24 % соответственно. Все дети были рождены от неблагоприятно протекающей беременности. У 80 % женщин наблюдалась хроническая гипоксия плода, у 68 % – гестозы 1-2 половины беременности, у 47 % – угроза прерывания, у 32 % – анемия, у 16 % – маловодие и многоводие. Практически каждая третья женщина (36 %) являлась носителем хронических инфекций, таких как вирус простого герпеса, цитомегаловирус, хламидии, уреоплазма, микоплазма. Во время беременности ни одна женщина не курила, однако после родов каждая десятая мать вновь возвращалась к сигаретам.

Грудное вскармливание до 3-х месяцев регистрировалось у 88 % детей, до 6 мес. – у 70 %, до 9 мес. – у каждого второго ребенка, до года – у каждого третьего, и 2 ребенка получали грудное молоко до 2-х лет. Анализ инфекционной заболеваемости показал, что каждый второй ребенок основной группы и группы сравнения на первом году жизни перенес ОРВИ 1-2 раза, 3-4 раза – 16 % детей основной и 32 % группы сравнения; 5 раз и более – 16 % детей основной группы и 20 % группы сравнения. У каждого пятого ребенка основной группы и каждого четвертого группы сравнения течение ОРВИ осложнялось отитом. Каждый третий ребенок (32 %) основной и каждый второй (48 %) группы сравнения имели функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта в виде

запоров. Среди аллергических заболеваний на первом месте находился атопический дерматит (36 % детей основной группы и 28 % группы сравнения), у одного ребенка группы сравнения диагностирована бронхиальная астма, у одного ребенка основной группы – врожденный ихтиоз.

У каждого второго ребенка как основной, так и группы сравнения регистрировалась II группа здоровья. К III группе здоровья относились 16 % детей, наблюдавшихся с врожденным пороком сердца, кистой селезенки, капиллярной гемангиомой, фимозом, пупочной грыжей, перинатальной патологией центральной нервной системы с гидроцефальным синдромом, бронхиальной астмой, врожденным ихтиозом.

Анализ соматической заболеваемости показал, что физическое и нервно-психическое развитие детей обеих групп было одинаковым. Среднее гармоничное физическое развитие имел каждый второй (52 %) ребенок, дефицит массы тела – каждый третий (30 %), низкое физическое развитие отмечено у 18 % детей. У 84 % детей нервно-психическое развитие не соответствовало возрасту, из них у 72 % отмечалось нарушение речи в виде дислалии, синдромом дефицита внимания с гиперактивностью регистрировался у 8 % детей из основной группы и у 12 % детей группы сравнения. Практически каждый второй ребенок основной группы (48 %) и группы сравнения (60 %) имел диагноз «Атопический дерматит», который сопровождался покраснением, шелушением, зудом.

Распространенность кариеса среди детей основной группы регистрировалась у 72 % детей, контрольной – 76 %. Достоверных различий между группами нет. Индекс КПУ (кариес, пломба, удаленные) среди детей основной и контрольной групп соответствовал средним значениям и показал отсутствие санации (табл. 1).

При изучении структуры индекса КПУ отмечено превалирование компонента «К (кариес)» у детей обеих групп – $3,09 \pm 0,12$ и $3,89 \pm 0,14$ соответственно, компонента «П (пломба)» – $0,9 \pm 0,35$ и $0,42 \pm 0,05$. Компонент «У (удаленные)» отсутствовал среди детей обеих групп, что свиде-

Таблица 1
Индекс КПУ, гигиенический индекс и кариесогенность зубного налета среди детей раннего возраста, посещающих ДОУ

Table 1
The DMF index, health index and charges against plaque among young children attending PRESCHOOL

Показатели	Норма	Основная группа	Группа сравнения
КПУ	≤ 3 – низкий	$3,99 \pm 0,7$	$4,31 \pm 0,52$
	3-6 – средний		
	≥ 6 – высокий		
Индекс гигиены	0 – хороший	$0,66 \pm 0,04$	$0,55 \pm 0,03$
	0,1-0,4 – удовлетворительный 0,5-1,0 – плохой		
Кариесогенность зубного налета	16 – желтый	$2,31 \pm 0,03$	$2,38 \pm 0,04$
	26 – оранжевый		
	36 – красный		

тельствовало о сложностях при санации детей раннего возраста, агрессивном течении раннего детского кариеса и быстром переходе в осложнённые формы. Гигиенический индекс среди детей обеих групп соответствовал плохой гигиене полости рта и кариесогенность зубного налета у этих детей характеризовалась выраженной кислотопродукцией [1].

При бактериальном исследовании носоглотки выделены 14 видов бактерий, среди которых преобладали *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Candida albicans* (10^4 - 10^5). Наличие *Candida Albicans* у большого числа детей как основной, так и группы сравнения говорило о бесконтрольном использовании антибактериальной терапии.

Более значимы были результаты уровня антител к представителям условно-патогенной микрофлоры (табл. 2).

Наличие антител высокого класса к *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* свидетельствует о хронизации процесса.

Из 10 идентифицируемых ДНК микроорганизмов с биотопа глоточной миндалины на первое место вышли *Streptococcus pneumoniae* ($29,72 \pm 0,832$ УЕ), *Staphylococcus aureus* ($34,76 \pm 1,093$ УЕ), семейства

Streptococcaceae ($28,16 \pm 0,483$ УЕ), *Fungi* ($29,04 \pm 0,22$ УЕ). Из 50 детей обеих групп ДНК вируса Эпштейн-Барра был выделен у 12 детей, ДНК цитомегаловируса – у 3 детей.

Уровень секреторного IgA соответствовал нижней границе нормы – 0,0569, при норме 0,093-0,049 г/л.

Таким образом, по результатам трех лабораторных исследований на первое место по частоте встречаемости выходит семейство *Streptococcaceae*, на второе – *Staphylococcus aureus*, что подтверждает литературные данные о наличии в полости рта кариесогенной микрофлоры, представленной прежде всего группой *Streptococcaceae*, как основного этиологического фактора возникновения кариеса временных зубов у детей раннего возраста.

Повторное обследование проводилось по окончании приема детьми основной группы интерферона альфа-2 человеческого рекомбинантного. По завершении применения интерферона альфа-2 человеческого рекомбинантного среди детей основной группы в бактериальном посеве верхних дыхательных путей статистически значимо сократилось количество микроорганизмов *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Candida Albicans* (табл. 3).

Таблица 2
Уровень антител к представителям условно-патогенной микрофлоры, абс. (%)
Table 2
The level of antibodies to representatives of conditionally pathogenic microflora, abs. (%)

Возбудители	Основная (n = 25)		Группа сравнения (n = 25)
	I	II	III
<i>Streptococcus pyogenes</i>	I	20 (80 %)	22 (88 %)
	II	0	2 (8 %)
	III	5 (20 %)	1 (4 %)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	I	15 (60 %)	18 (72 %)
	II	4 (16 %)	4 (16 %)
	III	6 (24 %)	3 (12 %)
<i>Branchamella catarrhalis</i>	I	15 (60 %)	16 (64 %)
	II	8 (32 %)	4 (16 %)
	III	2 (8 %)	5 (20 %)
<i>Haemophilus influenzae</i>	I	25 (100 %)	21 (84 %)
	II	0	1 (4 %)
	III	0	3 (12 %)

Таблица 3
Бактериальное исследование верхних дыхательных путей, абс. (%)
Table 3
Bacterial examination of the upper respiratory tract, abs. (%)

До (1)		Основная (n = 25)		Группа сравнения (n = 25)		Р парные
		После (2)	До (3)	После (4)	До (5)	
<i>S. aureus</i>	Зев	14 (56)	7 (28)	10 (40)	11 (44)	P1-2 = 0,0449
	Нос	9 (36)	2 (8)	7 (28)	8 (32)	P1-2 = 0,0187
<i>S. epidermidis</i>	Зев	1 (4)	1 (4)	3 (12)	4 (16)	
	Нос	8 (32)	2 (8)	7 (28)	7 (28)	P1-2 = 0,0369
<i>Str. haemolyticus</i>	Зев	5 (20)	6 (24)	5 (20)	5 (20)	
	Нос	3 (12)	3 (12)	5 (20)	3 (12)	
<i>Candida Albicans</i>	Зев	15 (60)	7 (28)	11 (44)	11 (44)	P1-2 = 0,0227
	Нос	0	0	1 (4)	2 (8)	

Сокращение антител высокого класса к представителям УПМ наблюдалось через 2 месяца после использования интерферона альфа-2 человеческого рекомбинантного: *Streptococcus pyogenes* – с 20 % до 0 ($p = 0,0251$), *Streptococcus pneumoniae* – с 24 % до 4 % ($p = 0,0491$), *Branchamella catarrhalis* – с 32 % до 8 % ($p = 0,0369$).

Уменьшение инфицированности ротоносоглотки на фоне приема интерферона альфа-2 человеческого рекомбинантного, повышение уровня местного иммунитета обусловило снижение респираторной заболеваемости у детей ясельной группы: ОРВИ более чем в 2,5 раза ($p = 0,0244$), отитом в 6 раз ($p = 0,0244$), пневмония после профилактических мероприятий зафиксирована не была ($p = 0,0111$). У детей основной группы ОРВИ протекали на фоне отсутствия или незначительной интоксикации, кратковременного подъема температуры тела до субфебрильных цифр. Умеренное недомогание отмечалось в течение 2-4 дней, сон и аппетит не страдали. Со стороны верхних дыхательных путей регистрировались легкие катаральные явления, длительность заболевания была ниже.

Осмотр узкими специалистами детей ясельной группы ДОУ проводился в присутствии родителей. Одновременно с плановым наблюдением отоларингологом, с родителями детей ясельной группы проводились индивидуальные беседы врача-стоматолога, ориентированные родителей на профилактику раннего кариеса, осложняющегося в последующем одонтогенной инфекцией. К профилактическим мерам относятся, прежде всего, режим и характер питания: устранить сон с бутылочкой, наполненной молочными продуктами, соком, компотом; овладение детьми навыками есть к концу 1 года с помощью ложки и пить из чашки (индивидуальная посуда); ввод в рацион питания жесткой пищи (овощи и фрукты), способствующей самоочищению полости рта и обеспечивающей достаточное посту-

пление в организм основных минеральных веществ, витаминов; ограничение употребления простых углеводов и сладкого, особенно между приемами пищи. Регулярное посещение детского стоматолога рекомендуется не реже 1 раза в полгода, начиная с 9 месяцев; гигиенический уход за полостью рта ежедневно, два раза в день с использованием зубной пасты от 0 до 3 лет; герметизация фиссур временных моляров и общая эндогенная фторпрофилактика (проводится при проживании в местности с пониженным содержанием фтора в питьевой воде).

ВЫВОДЫ

1. Использование у детей ясельного возраста интерферона альфа-2 человеческого рекомбинантного способствует снижению инфицированности ротоносоглотки, повышению местного иммунитета слизистой полости рта, следствием чего является уменьшение осложнений и кратности острой респираторной заболеваемости и кариесогенности зубного налета.

2. Профилактическая работа педиатра совместно с врачом-стоматологом с момента появления у ребенка первого молочного зуба должна быть ориентирована на формирование и закрепление у родителей гигиенических знаний, направленных на предупреждение раннего детского кариеса.

3. Решающую роль в снижении заболеваемости детей раннего возраста играет повышение медицинской грамотности родителей.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Garashchenko TI, Tarasova GD. Possibilities of using synbiotic in ENT-diseases. *Medical advice*. 2020; 4: 85-92. Russian (Гаращенко Т.И., Тарасова Г.Д. Возможности использования синбиотика при ЛОР-заболеваниях // Медицинский совет. 2020. № 4. С. 85-92.)
2. Dubovets AV, Kabanova AA. Scheme of prevention of dental diseases in children with pathology of the gastrointestinal tract. In the collection: Achievements of fundamental, clinical medicine and pharmacy. Materials of the 74th scientific session of the University staff. Edited by A. T. Shchastny. 2019; 108-110. Russian (Дубовец А.В., Кабанова А.А. Схема профилактики стоматологических заболеваний у детей с патологией желудочно-кишечного тракта. В сб.: Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации. Матер. 74-й науч. сессии сотрудников университета. Под ред. А.Т. Щастного. 2019. С. 108-110.)
3. Romashova KM, Maslova ES. Study of heart rate variability in children with caries. In the book: Medical studies. Collection of Abstracts of the Scientific Session of Young Scientists and Students. 2018. P. 232-233. Russian (Ромашова К.М., Маслова Е.С. Изучение вариабельности сердечного ритма у детей при кариесе. В кн.: Медицинские этюды. Сб. тез. науч. сессии молодых учёных и студентов. 2018. С. 232-233.)
4. Atezhyanov DO, Supiev TK, Bakiev BA. Interrelation of somatic pathology and dental diseases in children, prevention and treatment measures. *Bulletin of Science and Practice*. 2019; 5(8): 56-65. Russian (Атежанов Д.О., Супиев Т.К., Бакиев Б.А. Взаимосвязь соматической патологии и стоматологических заболеваний у детей, меры профилактики и лечения // Бюллетень науки и практики. 2019. Т. 5, № 8. С. 56-65.)
5. Herndon JB, Tomar SL, Catalanotto FA. Effect of training pediatricians and family physicians in early childhood caries prevention. *J Pediatr*. 2015; 166(4): 61-105 e1.

6. Starovoitova EL, Antonova AA, Strelnikova NV. Literature review: dental caries in young children as a socially significant health problem. *Far Eastern Medical Journal*. 2018; 3: 106-111. Russian (Старовойтова Е.Л., Антонова А.А., Стрельникова Н.В. Обзор литературы: кариес зубов детей раннего возраста как социально значимая проблема здравоохранения //Дальневосточный медицинский журнал. 2018. № 3. С. 106-111.)
7. Starovoitova EL, Antonova AA, Strelnikova NV, Lemeshchenko OV. Monological culture of parents as the basis of children's dental health. *Health and education in the XXI century*. 2017; 19(10): 157-162. Russian (Старовойтова Е.Л., Антонова А.А., Стрельникова Н.В., Лемещенко О.В. Санологическая культура родителей как основа стоматологического здоровья детей //Здоровье и образование в XXI веке. 2017. Т. 19, № 10. С. 157-162.)
8. Semenkova OV, Pylkov AI. Evaluation of the effectiveness of the caries prevention program in children of early childhood. *Medicine and education in Siberia*. 2014; 6: 27. Russian (Семенькова О.В., Пылков А.И. Оценка эффективности применения программы профилактики кариеса у детей раннего детского возраста //Медицина и образование в Сибири. 2014. № 6. С. 27.)
9. Sobhi MA. Investigation of internal and external risk factors for dental caries in children: literature review. *Bulletin of modern research*. 2018; 8.1(23): 73-81. Russian (Собхи М.А. Исследование внутренних и внешних факторов риска возникновения кариеса зубов у детей: обзор литературы //Вестник современных исследований. 2018. № 8.1(23). С. 73-81.)
10. Satygo EA, Reutskaya KV. Influence of simultaneous oral cavity sanitation on the risk of developing caries of temporary teeth in children 3-5 years old. *Pediatric dentistry and prevention*. 2017; 16(4(63)): 28-31. Russian (Сатыго Е.А., Реутская К.В. Влияние одномоментной санации полости рта на риск развития кариеса временных зубов у детей 3-5 лет //Стоматология детского возраста и профилактика. 2017. Т. 16, № 4(63). С. 28-31.)
11. Shakovets NV. Recommendations of WHO experts in 2017 on the prevention of dental caries in young children. *International reviews: clinical practice and health*. 2019; 1(33): 31-43. Russian (Шаковец Н.В. Рекомендации экспертов ВОЗ 2017 года по профилактике кариеса зубов у детей раннего возраста //Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. 2019. № 1(33). С. 31-43.)
12. Kulikova SA, Moiseeva MV, Goncharova OV, Prokhorenkov RP, Zagrtidinova RM, Vorobyev MV. The role of prevention of oral diseases. *Bulletin of Postgraduate Medical Education*. 2012; 1: 16-18. Russian (Куликова С.А., Моисеева М.В., Гончарова О.В., Прохоренков Р.П., Загртидинова Р.М., Воробьев М.В. Роль профилактики заболеваний полости рта // Вестник последипломного медицинского образования. 2012. № 1. С. 16-18.)
13. Deng GL. Effect of Dental Caries on Children Growth. *Contemporary Medicine*. 2013; 19(16): 379-394. DOI: 10.3969/j.issn.1009-4393.2013.16.041.

КОРРЕСПОНДЕНЦИЮ АДРЕСОВАТЬ:

ДРАКИНА Светлана Альбертовна,

650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, E-mail: sdrakina@yandex.ru

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

ПЕРЕВОЩИКОВА Нина Константиновна, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой поликлинической педиатрии, пропедевтики детских болезней и последипломной подготовки, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия.
E-mail: nkp42@mail.ru

ДРАКИН Рустам Рэстэмович, врач-стоматолог-ортопед, зав. отделением, ГАУЗ КО ОКСП, г. Кемерово, Россия.
E-mail: rdrakin@yandex.ru

ДРАКИНА Светлана Альбертовна, канд. мед. наук, доцент кафедры поликлинической педиатрии, пропедевтики детских болезней и последипломной подготовки, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия.
E-mail: sdrakina@yandex.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS

PEREVOSCIKOVA Nina Konstantinovna, doctor of medical sciences, professor, head of department of polyclinic pediatrics and propaedeutics of children's diseases and of postgraduate training, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia.
E-mail: nkp42@mail.ru

DRAKIN Rustam Restemovich, dentist-orthopedist, head of the department, Regional Clinical Dental Polyclinic, Kemerovo, Russia.
E-mail: rdrakin@yandex.ru

DRAKINA Svetlana Albertovna, candidate of medical sciences, docent of the department of polyclinic pediatrics and propaedeutics of children's diseases and of postgraduate training, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia.
E-mail: sdrakina@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 15.12.2020 г.

Артмук Н.В., Марочко Т.Ю., Артмук Д.А.
Кемеровский государственный медицинский университет,
г. Кемерово, Россия

ЭФФЕКТИВНОСТЬ УПРАВЛЯЕМОЙ БАЛЛОННОЙ ТАМПОНАДЫ В ЛЕЧЕНИИ ПОСЛЕРОДОВЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ

Цель исследования – оценить эффективность управляемой баллонной тампонады (УБТ) с применением двухбаллонного внутриматочного модуля Жуковского в управлении послеродовыми кровотечениями.

Материалы и методы. Дизайн исследования: ретроспективное случай-контроль. В I группу вошли 40 пациенток, у которых при лечении послеродовых гипотонических кровотечений была использована управляемая баллонная тампонада. II группу (контрольную) составили 40 женщин, помощь которым не включала использование баллона. Объем кровопотери оценивался гравиметрическим методом. Статистическая обработка полученных результатов проводилась с применением пакета прикладных программ StatSoft Statistica 6.1.

Результаты. Результаты проведенного исследования показали, что у пациенток, которым остановка послеродового гипотонического кровотечения проводилась с применением УБТ, статистически значимо чаще использовались другие органосберегающие методики: перевязка восходящей ветви маточной артерии – у 42,5 % и 15,0 % ($p = 0,008$) и компрессионные швы – у 32,4 % и 7,5 % ($p = 0,009$). Объем кровопотери ($990,62 \pm 95,34$ мл и $1766,66 \pm 628,61$ мл; $p = 0,225$), объем инфузионно-трансфузионной терапии ($1863,37 \pm 727,53$ мл и $2278,5 \pm 1059,72$ мл; $p = 0,747$), частота гемотрансфузий (40 % и 57,5 %; $p = 0,119$) статистически значимо между группами не различались. Частота гистерэктомий в группе женщин, которым применялась УБТ, зарегистрирована в 6 раз меньше, чем в контрольной группе, соответственно, у 5,0 % и 32,5 % ($p = 0,005$).

Заключение. Введение двухбаллонного внутриматочного модуля является эффективной интервенцией для управления послеродовыми кровотечениями и снижения частоты послеродовых гистерэктомий.

Ключевые слова: послеродовые кровотечения; управляемая баллонная тампонада; гистерэктомия

Artymuk N.V., Marochko T.Yu., Artymuk D.A.
Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

EFFECTIVENESS OF THE CONTROLLED BALLOON TAMPONADE IN THE MANAGEMENT OF THE POSTPARTUM HEMORRHAGE

The aim of the study was to evaluate the effectiveness of a controlled balloon tamponade using a Zhukovsky dual-balloon intrauterine module in the management of postpartum hemorrhage.

Materials and methods. Study design: retrospective case-control. Group I included 40 patients in whom a controlled balloon tamponade was used in the treatment of postpartum hypotonic bleeding. Group II (control) consisted of 40 women, whose help did not include the use of a balloon. The volume of blood loss was estimated by the gravimetric method. Statistical processing of the results was carried out using the StatSoft Statistica 6.1 software package.

Results. The results of the study showed that in patients for whom postpartum hypotonic bleeding was stopped using IBT, other organ-saving techniques were used statistically significantly more often: ligation of the ascending branch of the uterine artery - in 42.5 % and 15.0 % ($p = 0.008$) and compression sutures - in 32.4 % and 7.5 % ($p = 0.009$). The volume of blood loss was 990.62 ± 95.34 ml and 1766.66 ± 628.61 ml ($p = 0.225$), the volume of infusion-transfusion therapy was 1863.37 ± 727.53 ml and 2278.5 ± 1059.72 ml ($p = 0.747$), the frequency of blood transfusions - 40 % and 57.5 % ($p = 0.119$) did not differ statistically significantly between the groups. The frequency of hysterectomy in the group of women who received IBT was 6 times less than in the control group, respectively, in 5.0 % and 32.5 % ($p = 0.005$). The duration of hospitalization was not statistically significant between the groups: 5.8 ± 2.29 % and 6.8 ± 2.0 % ($p = 0.748$).

Conclusion. The dual-balloon intrauterine module (IUD) is an effective intervention for managing postpartum haemorrhage and reducing the incidence of postpartum hysterectomy.

Key words: postpartum hemorrhage; balloon tamponade; hysterectomy

Послеродовое кровотечение (ПРК) – основная причина материнской заболеваемости и смертности во всем мире. Большинство случаев материнской смертности, связанной с кровотечением, можно предотвратить. Точная оценка кровопотери, выявление факторов риска и своевременное распознавание послеродового кровотечения остаются основ-

ными проблемами в акушерстве [1]. ПРК занимают существенное место в структуре критических состояний и материнской смертности как в РФ, так и в Сибири [2-4]. По мнению многих авторов, мнемоническое правило четырех «Т» может использоваться для выявления и устранения четырех наиболее распространенных причин послеродового

Информация для цитирования:

10.24411/2686-7338 -2021-10009

Артмук Н.В., Марочко Т.Ю., Артмук Д.А. Эффективность управляемой баллонной тампонады в лечении послеродовых кровотечений // Мать и Дитя в Кузбассе. 2021. №1(84). С. 77-81.

кровотечения (атония матки [тонус] – 70 %; разрыв, гематома, инверсия, разрыв [травма] – 20 %; задержка плацентарной ткани или вращение плаценты [ткань] – 10 %; коагулопатия [тромбин] – 1 %) [5, 6].

Известно, что факторами риска послеродовых кровотечений являются антенатальное кровотечение, длительные роды, хориоамнионит, макросомия плода, анемия у матери, ожирение у матери, многоплодная беременность, преэклампсия [5, 7].

Осложнениями массивной кровопотери в родах являются ишемия передней доли гипофиза с задержкой или недостаточностью лактации (например, синдром Шихана или послеродовой некроз гипофиза), переливание крови, смерть, дилуционная коагулопатия, усталость, ишемия миокарда, ортостатическая гипотензия, послеродовая депрессия [5].

В лечении послеродового кровотечения были достигнуты определенные достижения, многие из которых могут быть реализованы на уровне родильного отделения [8, 9]. Управляемая баллонная тампонада (УБТ) является одной из современных технологий, позволяющих контролировать послеродовые кровотечения и избежать гистерэктомии [9-20].

Анализ 4-х национальных клинических рекомендаций (Бюллетень практики Американского колледжа акушеров и гинекологов, Королевского колледжа акушеров и гинекологов Австралии и Новой Зеландии, Королевского колледжа акушеров и гинекологов (RCOG) и Общества акушеров и гинекологов Канады) показал, что баллонная тампонада включена в настоящее время во все рекомендации [9]. Более того, применение управляемой баллонной тампонады регламентировано в настоящее время и российскими клиническими рекомендациями [12].

В настоящее время наиболее изученным является баллон Бакри [18-20]. Баллон Бакри рекомендован Американским колледжем акушеров и гинекологов (ACOG) и Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в качестве средства лечения послеродовых кровотечений, резистентных к утеротоникам [18]. В развивающихся странах традиционно широко применяют адаптированную из кондома внутриматочную баллонную систему [15, 16].

Двухбаллонным системам до настоящего времени было посвящено незначительное количество публикаций [21-24].

Цель исследования – оценить эффективность управляемой баллонной тампонады с применением двухбаллонного внутриматочного модуля Жуковского в управлении послеродовыми кровотечениями.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено ретроспективное исследование случай-контроль. В I группу вошли 40 пациенток, у которых при лечении послеродовых гипотонических кровотечений была использована управляемая баллонная тампонада. II группу (контрольную) соста-

вили 40 женщин, помощь которым не включала использование баллона. Критерии включения в I группу: раннее (первичное) послеродовое гипотоническое кровотечение, применение УБТ для его остановки. Критерии исключения из I группы: травма мягких тканей родовых путей, вращение плаценты, врожденные дефекты гемостаза. Критерии включения во II группу: раннее (первичное) послеродовое гипотоническое кровотечение. Критерии исключения из II группы: применение УБТ для остановки кровотечения, травма мягких тканей родовых путей, вращение плаценты, врожденные дефекты гемостаза.

Средний возраст женщин, принявших участие в исследовании, составил $30,65 \pm 6,44$ лет и $32,5 \pm 6,05$ лет, соответственно в I и II группах ($p = 0,834$). Социальный «портрет» пациенток не имел достоверных отличий. Большинство женщин исследуемых групп проживали в городе – 36 (90,0 %) и 31 (77,5 %), имели высшее образование 20 (50,0 %) и 17 (42,5 %), постоянную работу 26 (65,0 %) и 29 (72,5 %) соответственно в I и II группах ($p = 0,138$; $p = 0,501$; $p = 0,470$). Отсутствие вредных привычек отмечено у 34 (85,0 %) женщин I группы и у 33 (82,5 %) женщин группы контроля ($p = 0,762$).

Большинство женщин были повторнородящие – в I группе 32 (80,0 %), во II группе – 29 (72,5 %) ($p = 0,432$). В анамнезе у 23 (57,5 %) пациенток I группы и у 22 (55,0 %) женщин II группы были медицинские аборт ($p = 0,821$), причем среднее число прерываний было сопоставимым – $0,92 \pm 1,03$ и $1,17 \pm 1,37$ ($p = 0,884$). Рубец на матке после кесарева сечения имели 17 (42,5 %) и 11 (27,5 %) женщин в I и II группах соответственно ($p = 0,162$). Следует отметить, что количество женщин, планировавших настоящую беременность и получивших прегравидарную подготовку, в основной группе было статистически значимо больше – 28 (70 %) и 12 (30 %) ($p = 0,0005$).

Течение беременности у пациенток исследованных групп не имело значимых различий: анемия регистрировалась у 25 (62,5 %) и 27 (67,5 %), преэклампсия – у 4 (10 %) и 8 (20 %), предлежание плаценты – у 16 (40 %) и 10 (25 %), многоводие – у 7 (17,5 %) и 5 (12,5 %) в I и II группах соответственно ($p = 0,639$; $p = 0,218$; $p = 0,154$; $p = 0,532$). У пациенток основной группы частота оперативных родов была достоверно ниже – 28 (70 %) и 38 (95 %) ($p = 0,009$). Показаниями к проведению кесарева сечения явились подозрение на несостоятельность рубца на матке у 10 (25 %) в обеих группах, предлежание плаценты – у 13 (32,5 %) и 7 (17,5 %) ($p = 0,126$) и преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты – у 2 (5,0 %) и 6 (15 %) ($p = 0,404$). С целью профилактики кровотечения проводилось введение окситоцина – у 15 (37,5 %) и 18 (45,0 %) пациенток ($p = 0,382$) и карбетоцина – у 13 (32,5 %) и 17 (42,5 %) пациенток ($p = 0,356$).

У пациенток обеих групп оценивались первичные и вторичные исходы. Первичные исходы: объем

кровопотери, объем проведенной инфузионно-трансфузионной терапии, частота гемотрансфузий, частота применения дополнительных хирургических методов (компрессионные швы, перевязка маточных сосудов). Вторичные исходы: частота гистерэктомии и продолжительность госпитализации. Объем кровопотери оценивался гравиметрическим методом (при помощи мерной колбы).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с применением пакета прикладных программ StatSoft Statistica 6.1, лицензионное соглашение BXXR006D092218FAN11 с определением средней арифметической величин (M), ошибки средней величины (m) и относительных (%) величин, t-критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Первичные и вторичные исходы управления гипотоническим кровотечением в I и II группах представлены в таблице.

Результаты проведенного исследования показали, что у пациенток, которым остановка послеродового гипотонического кровотечения проводилась с применением УБТ, статистически значимо чаще использовались другие органосберегающие методики: перевязка восходящей ветви маточной артерии ($p = 0,008$) и компрессионные швы ($p = 0,009$). Другие первичные исходы (средний объем кровопотери, объем инфузионно-трансфузионной терапии, частота гемотрансфузий), а также вторичный исход (продолжительность госпитализации), статистически значимо между группами не различались. Однако частота гистерэктомии в группе женщин, которым применялась УБТ, зарегистрирована в 6 раз реже, чем в контрольной группе, в 5 % vs 32,5 % ($p = 0,008$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенного исследования на 80 пациентках с послеродовым кровотечением показали, что применение двухбаллонного внутриматочного модуля в комбинации с другими органосберегающими подходами (компрессионный шов и деваскуляри-

зация матки) является достаточно эффективным и позволяет в большинстве случаев предупредить гистерэктомию и сохранить репродуктивную функцию у женщины. Систематический обзор, проведенный Suarez S (2020), включал 91 исследование с участием 4729 женщин. Общий уровень успешной тампонады с применением маточного баллона составил 85,9 % (95% доверительный интервал, 83,9-87,9 %). Самые высокие показатели эффективности были при атонии матки (87,1 %) и предлежании плаценты (86,8 %), а самые низкие – при вращении плаценты (66,7 %) и задержке продуктов зачатия (76,8 %). Показатель эффективности тампонады при кесаревом сечении был несколько ниже (81,7 %), чем при вагинальных родах (87,0 %) [10, 11].

Результаты проведенного нами исследования показали, что женщинам, которым после родов применяли УБТ, также чаще проводились другие консервативные методы гемостаза (компрессионный шов и деваскуляризация матки), однако реже проводилась гистерэктомия. В исследовании, проведенном Dahlke JD (2015), частота инвазивных процедур, связанных с послеродовым кровотечением, и/или материнской смертностью после введения баллонной тампонады матки была значительно выше, чем до проведения баллонной тампонады матки (11,6/10000 против 6,7/10000; $P = 0,04$). В целом частота осложнений, связанных с использованием тампонады маточного баллона, была низкой ($\leq 6,5$ %). Авторы заключают, что баллонная тампонада матки имеет высокий уровень успеха при лечении тяжелых послеродовых кровотечений и, по-видимому, является безопасной. Результаты этого обзора показали, что необходимы дальнейшие исследования для определения наиболее эффективных программных стратегий и стратегий оказания медицинской помощи при введении и использовании тампонады маточного баллона [11]. В нашем же исследовании ни в одном случае не установлено неблагоприятных исходов или серьезных нежелательных событий.

В популяционном ретроспективном когортном исследовании, проведенном Revert M (2018), включавшем 72529 женщин, родивших в период с 2011 по 2012 годы в 19 родильных отделениях Франции, также показано, что использование внутриматочной

Таблица
Первичные и вторичные исходы управления гипотоническим кровотечением в I и II группах
Table
Primary and secondary outcomes of hypotonic hemorrhage management in groups I and II

Исход	I группа (n = 40)	II группа (n = 40)	p
Первичные исходы			
Средний объем кровопотери, мл (M ± σ)	990,62 ± 95,34	1766,66 ± 628,61	0,225
Средний объем инфузионно-трансфузионной терапии, мл (M ± σ)	1863,37 ± 727,53	2278,5 ± 1059,72	0,747
Частота гемотрансфузий, абс. (%)	16 (40)	23 (57,5)	0,119
Частота применения компрессионных швов, абс. (%)	13 (32,4)	3 (7,5)	0,009
Частота применения перевязки маточных сосудов, абс. (%)	17 (42,5)	6 (15,0)	0,008
Вторичные исходы			
Частота гистерэктомии, абс. (%)	2 (5,0)	13 (32,5)	0,005
Продолжительность госпитализации, дни (M ± σ)	5,77 ± 2,29	6,75 ± 2,0	0,748

баллонной тампонады в рутинной клинической практике было связано со значительно меньшим использованием инвазивных процедур для контроля кровотечения среди женщин, рожающих через естественные родовые пути, таких, как перевязка маточных и подвздошных сосудов, эмболизация маточных артерий и т.д. [13].

В исследовании Ramler PI (2019) показано отсутствие различий в риске послеродовой гистерэктомии и/или материнской смерти между женщинами, перенесшими внутриматочную баллонную тампонаду, и женщинами, перенесшими эмболизацию маточной артерии в качестве начального лечения массивного послеродового кровотечения [14].

В систематическом обзоре Kellie FJ (2020) показано, что обнаружение того, что внутриматочная тампонада может увеличить общую кровопотерю более 1000 мл, предполагает, что введение тампонады нерегламентированными методами, например, презервативом, в условиях ограниченных ресурсов само по себе без повышения качества системы не снижает смертность или заболеваемость ПРК [17].

Так, в исследование Ortega-Castillo VM (2013) были включены 35 человек: 20 послеродовых пациенток (57,1 %), 10 пациенток (28,5 %) после кесарева сечения и 5 после выкидыша (14,2%). Баллон оказался эффективным в 33 случаях (94,2 %) [19].

В систематическом обзоре Said и соавт. (2021) делают вывод, что первичным показанием к применению баллонной тампонады было ПРК. Только 67,9 % (19/28) определили количественную оценку кровопотери, необходимую для использования баллона. Атония матки была основной причиной ПРК в 75 % (21/28) исследований. Большинство исследований баллона Баكري сопровождается вагиналь-

ными родами (3/4). О смещении баллона из полости матки сообщалось в пяти публикациях, при этом общая частота составила 9 % (95% ДИ: 5-15 %). Гистерэктомия была необходима 1 % (95% ДИ: 0-8 %) женщин, которым вводился баллон [18].

Исследование Breen M. (2017) показало эффективность двухбаллонной системы, при которой один баллон вводится в матку, другой — во влагалище [21]. В ретроспективном когортном исследовании, проведенном Park JE (2020), в котором пациентки с ПРК перенесли баллонную тампонаду с объемом баллона более 350 мл (n = 76) сравнивали с пациентками с объемом баллона менее 350 мл (n = 213). Результаты проведенного исследования показали отсутствие преимуществ при больших размерах баллона и позволили рекомендовать избегать его чрезмерного наполнения при уменьшении объема кровотечения [21].

ВЫВОДЫ

Таким образом, применение двухбаллонного внутриматочного модуля, как самостоятельно, так и в комбинации с другими хирургическими методами (перевязкой маточных артерий, компрессионными швами), является эффективной интервенцией для снижения частоты послеродовой гистерэктомии у родильниц с гипотоническими кровотечениями.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Andrikopoulou M, D'Alton ME. Postpartum hemorrhage: early identification challenges. *Semin Perinatol.* 2019; 43(1): 11-17. DOI: 10.1053/j.semperi.2018.11.003.
2. Artyumuk N.V., Belokrinitskaya T.E., Filippov O.S., Surina M.N., Frolova N.I. Maternal mortality in the Siberian and far Eastern federal districts: problems and prospects. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist.* 2020; 20(2): 7-14. Russian (Артымук Н.В., Белокриницкая Т.Е., Филиппов О.С., Сурина М.Н., Фролова Н.И. Материнская смертность в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах: проблемы и перспективы //Российский вестник акушера-гинеколога. 2020. Т. 20, № 2. С. 7-14.) DOI: 10.17116/rosakush2020200217
3. Artyumuk NV, Belokrinitskaya TE, Filippov OS, Surina MN, Frolova NI, Palichev VN. Maternal mortality in Siberia and far East of Russia. *Journal of Obstetric Anaesthesia and Critical Care.* 2020; 10(2): 91-97.
4. Kolesnikova NB, Marochko TYu, Chuikova AS, Artyumuk NV. Pregnancy in the rudimentary uterine horn. *Fundamental and Clinical Medicine.* 2020; 5(1): 94-98. Russian (Колесникова Н.Б., Марочко Т.Ю., Чуйкова А.С., Артымук Н.В. Врождение плаценты в рудиментарный рог матки //Фундаментальная и клиническая медицина. 2020. Т. 5, № 1. С. 94-98.) <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-1-94-98>
5. Evensen A, Anderson JM, Fontaine P. Postpartum Hemorrhage: Prevention and Treatment. *Am Fam Physician.* 2017; 95(7): 442-449. PMID: 28409600.
6. Evensen A, Anderson J, Chapter J. Postpartum hemorrhage: third stage pregnancy. In: Leeman L, Quinlan J, Dresang LT, eds. *Advanced Life Support in Obstetrics: Provider Syllabus.* 5th ed. Leawood, Kan.: American Academy of Family Physicians; 2014: 4.
7. Oyelese Y, Ananth CV. Postpartum hemorrhage: epidemiology, risk factors, and causes. *Clin Obstet Gynecol.* 2010; 53(1): 147-156. DOI: 10.1097/GRF.0b013e3181cc406d.
8. Higgins N, Patel SK, Toledo P. Postpartum hemorrhage revisited: new challenges and solutions. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2019; 32(3): 278-284. DOI: 10.1097/ACO.0000000000000717.
9. Goffman D, Nathan L, Chazotte C. Obstetric hemorrhage: A global review. *Semin Perinatol.* 2016; 40(2): 96-98. DOI: 10.1053/j.semperi.2015.11.014.

10. Suarez S, Conde-Agudelo A, Borovac-Pinheiro A, Suarez-Rebling D, Eckardt M, Theron G, Burke TF. Uterine balloon tamponade for the treatment of postpartum hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2020; 222(4): 293.e1-293.e52. DOI: 10.1016/j.ajog.2019.11.1287.
11. Dahlke JD, Mendez-Figueroa H, Maggio L, Hauspurg AK, Sperling JD, Chauhan SP, Rouse DJ. Prevention and management of postpartum hemorrhage: a comparison of 4 national guidelines. *Am J Obstet Gynecol.* 2015; 213(1): 76.e1-76.e10. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.02.023.
12. Shifman EM, Kulikov AV, Ronenson AM, Abazova IS, Adamyan LV, Andreeva MD, et al. Prevention, the algorithm of reference, anesthesia and intensive care for postpartum hemorrhage. Guidelines. *Ann Crit Care.* 2019; 3: 9-33. Russian (Шифман Е.М., Куликов А.В., Роненсон А.М., Абазова И.С., Адамян Л.В., Андреева М.Д. и др. Профилактика, алгоритм ведения, анестезия и интенсивная терапия при послеродовых кровотечениях. Клинические рекомендации // Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. 2019. № 3. С. 9-33.) DOI: 10.21320/1818-474X-2019-3-9-33.
13. Revert M, Rozenberg P, Cottenet J, Quantin C. Intrauterine Balloon Tamponade for Severe Postpartum Hemorrhage. *Obstet Gynecol.* 2018; 131(1): 143-149. DOI: 10.1097/AOG.0000000000002405.
14. Ramler PI, Henriquez DDCA, van den Akker T, Caram-Deelder C, Groenwold RHH, Bloemenkamp KWM, et al. Comparison of outcome between intrauterine balloon tamponade and uterine artery embolization in the management of persistent postpartum hemorrhage: A propensity score-matched cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2019; 98(11): 1473-1482. DOI: 10.1111/aogs.13679.
15. Ramanathan A, Eckardt MJ, Nelson BD, Guha M, Oguttu M, Altawil Z, Burke T. Safety of a condom uterine balloon tamponade (ESM-UBT) device for uncontrolled primary postpartum hemorrhage among facilities in Kenya and Sierra Leone. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2018; 18(1): 168. DOI: 10.1186/s12884-018-1808-z.
16. Makin J, Suarez-Rebling DI, Varma Shivkumar P, Tarimo V, Burke TF. Innovative Uses of Condom Uterine Balloon Tamponade for Postpartum Hemorrhage in India and Tanzania. *Case Rep Obstet Gynecol.* 2018; 2018: 4952048. DOI: 10.1155/2018/4952048.
17. Kellie FJ, Wandabwa JN, Mousa HA, Weeks AD. Mechanical and surgical interventions for treating primary postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020; 7: CD013663. DOI: 10.1002/14651858.CD013663.
18. Said Ali A, Faraag E, Mohammed M, Elmarghany Z, Helaly M, Gadallah A, et al. The safety and effectiveness of Bakri balloon in the management of postpartum hemorrhage: a systematic review. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2021; 34(2): 300-307. DOI: 10.1080/14767058.2019.1605349.
19. Ortega-Castillo VM, Espino y Sosa S, Herrerías-Canedo T. Control de la hemorragia obstétrica con balón de Bakri [Obstetric hemorrhage control Bakri balloon]. *Ginecol Obstet Mex.* 2013; 81(8): 435-439. Spanish. PMID: 24049972.
20. Guo Y, Hua R, Bian S, Xie X, Ma J, Cai Y, et al. Intrauterine Bakri Balloon and Vaginal Tamponade Combined with Abdominal Compression for the Management of Postpartum Hemorrhage. *J Obstet Gynaecol Can.* 2018; 40(5): 561-565. DOI: 10.1016/j.jogc.2017.08.035.
21. Breen M. Double balloon tamponade for postpartum hemorrhage. *Int J Gynaecol Obstet.* 2017; 138(1): 129. DOI: 10.1002/ijgo.12163.
22. Artymuk N, Marochko T, Artymuk D. Controlled balloon tamponade for the management of massive postpartum haemorrhage. Abstracts. 28 th World Congress on contraversies in obstetrics, gynecology and infertility. Nov 19-21, 2020.
23. Barinov S, Tirskaia Y, Medyannikova I, Shamina I, Shavkun I. A new approach to fertility-preserving surgery in patients with placenta accreta. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019; 32(9): 1449-1453. DOI: 10.1080/14767058.2017.1408066.
24. Barinov SV, Zhukovsky YG, Dolgikh VT, Medyannikova IV. Novel combined strategy of obstetric haemorrhage management during caesarean section using intrauterine balloon tamponade. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017; 30(1): 29-33. DOI: 10.3109/14767058.2015.1126242.
25. Park JE, Park JK, Jo HC, Cho IA, Baek JC. The association between intrauterine balloon tamponade volume and postpartum hemorrhage outcomes. *Int J Gynaecol Obstet.* 2020; 148(3): 325-330. DOI: 10.1002/ijgo.13069

КОРРЕСПОНДЕНЦИЮ АДРЕСОВАТЬ:

АРТЫМУК Дмитрий Анатольевич, 650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России.

E-mail: martynych98@mail.ru

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

АРТЫМУК Наталья Владимировна, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии им. проф. Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. ORCID 0000-0001-7014-6492 E-mail: artymuk@gmail.com

МАРОЧКО Татьяна Юрьевна, канд. мед. наук, доцент, кафедра акушерства и гинекологии им. проф. Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. ORCID: 0000-0001-5641-5246

АРТЫМУК Дмитрий Анатольевич, студент, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. ORCID 0000-0002-7099-4405 E-mail: martynych98@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS

ARTYMUК Natalya Vladimirovna, doctor of medical sciences, professor, head of the department of obstetrics and gynecology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. ORCID 0000-0001-7014-6492 E-mail: artymuk@gmail.com

MAROCHKO Tatiana Yurievna, candidate of medical sciences, docent, department of obstetrics and gynecology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. ORCID: 0000-0001-5641-5246

ARTYMUК Dmitry Anatolyevich, student, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. ORCID 0000-0002-7099-4405 E-mail: martynych98@mail.ru

Статья поступила в редакцию 18.12.2020 г.

Задворнов А.А., Черных А.А., Григорьев Е.В., Семенова М.Ф.

Кузбасская областная детская клиническая больница,
Кемеровский государственный медицинский университет,
г. Кемерово, Россия

ПРОТОЧНЫЙ ПЕРИТОНЕАЛЬНЫЙ ДИАЛИЗ У НЕДОНОШЕННОГО РЕБЕНКА (СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ)

В статье описывается случай проведения перитонеального диализа проточной методикой у недоношенного ребенка с очень низкой массой тела. Описывается течение заболевания у ребенка до развития острого почечного повреждения, используемое техническое оснащение и расходные материалы. Также представлено документальное оформление при проведении перитонеального диализа. Несмотря на неблагоприятный исход заболевания, обусловленный тяжелым внутрижелудочковым кровоизлиянием, перитонеальный диализ признан успешным. У ребенка купирована гиперкалемия и достигнут отрицательный жидкостный баланс. Требуется проведение широкого ряда исследований для изучения различных аспектов применения перитонеального диализа у недоношенных детей.

Ключевые слова: острое почечное повреждение; проточный перитонеальный диализ; недоношенный ребенок

Zadvornov A.A., Chernyh A.A., Grigoriev E.V., Semenova M.F.

Kuzbass Regional Children's Clinical Hospital,
Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

CONTINUOUS FLOW PERITONEAL DIALYSIS IN A PREMATURE INFANT (A CASE REPORT).

The article describes a case of continuous flow peritoneal dialysis in a premature baby with a very low body weight. It describes the course of the disease in a newborn before the acute renal damage onset, the technical equipment and consumables. Documentation of peritoneal dialysis is also presented. Despite the unfavorable outcome of the disease due to severe intraventricular hemorrhage, peritoneal dialysis was evaluated as successful. The child has stopped hyperkalemia and achieved a negative fluid balance. A wide range of studies are required to investigate various aspects of the use of peritoneal dialysis in premature infants.

Key words: acute renal injury; continuous flow peritoneal dialysis; premature infant

Острое почечное повреждение (ОПП) у недоношенных новорожденных, требующих интенсивную терапию, встречается в 12-56 % случаев и ассоциировано с высокой летальностью [1]. Применение перитонеального диализа (ПД) может позволить снизить летальность у данной группы пациентов, однако, ввиду технической сложности и необходимости привлечения специалистов различного профиля, данная процедура остается малораспространенной в неонатальных клиниках.

Имеется две методики проведения ПД: интермиттирующая, проводимая путем периодического заполнения брюшной полости диализатом, и проточная, проводимая «промыванием» брюшной полости [2]. Проточная методика ПД была впервые описана в 1965 году, однако в дальнейшем, до начала XXI века, не получила широкого распространения ввиду технических ограничений.

В настоящее время имеется небольшой мировой опыт успешного применения данной методики у детей и новорожденных, в том числе недоношенных [2-4]. Имеющиеся экспериментальные данные говорят о большей эффективности данной методики по сравнению с интермиттирующей, в частности, в

элиминации жидкости и ионов калия. Также, преимуществом данной методики является возможность частично автоматизировать введение раствора, что снижает нагрузку на медицинский персонал. Несмотря на это, авторы протокола Международного сообщества перитонеального диализа (International Society for Peritoneal Dialysis, ISPD) позиционируют данную методику как резервную, применение которой имеет смысл лишь при неэффективности интермиттирующей методики ПД, ссылаясь на отсутствие данных клинических исследований, оценивающих эффективность проточной методики [5].

Несмотря на применение различных методик ПД у недоношенных детей, среди них сохраняется высокая летальность, обусловленная сочетанными и фоновыми причинами, такими как полиорганная недостаточность, тяжелое внутрижелудочковое кровоизлияние, сепсис, задержка внутриутробного развития и незрелость. Так, по данным разных авторов [4, 6, 7], летальность среди недоношенных, имеющих ОПП и требующих заместительной почечной терапии (ЗПТ), составляет 69-88 %. В связи с этим, проведение ЗПТ у данной когорты детей остается серьезным вызовом, требующим значительных уси-

Информация для цитирования:

 10.24411/2686-7338 -2021-10010

Задворнов А.А., Черных А.А., Григорьев Е.В., Семенова М.Ф. Проточный перитонеальный диализ у недоношенного ребенка (случай из практики) //Мать и Дитя в Кузбассе. 2021. №1(84). С. 82-86.

лий, направленных на стабилизацию почечной и внепочечных функций.

В связи с этим, мы решили представить **случай из практики**.

Ребенок от 1 беременности, протекавшей на фоне токсикоза 1 половины беременности, угрозы прерывания беременности, фетоплацентарной недостаточности, двойни, истмико-цервикальной недостаточности, резус-сенсбилизации, тромбинемии. Роды путем экстренного кесарева сечения при сроке 28 недель. Оценка по шкале Апгар 6/7 баллов. Масса тела 1070 грамм, рост 34 см. В родильном зале проведена первичная стабилизация до интубации трахеи, перевод на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ), введен курсурф. В первые сутки развилась картина шока, назначен дофамин. В параклинике тенденция к лейкопении ($6,2 \times 10^9/\text{л}$), повышение уровня С-реактивного белка (6,2 мг/л), регургитация 2 степени на митральном клапане по эхокардиографии. В возрасте 2-х суток жизни переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных Кузбасской областной детской клинической больницы.

Ребенок продолжал находиться на ИВЛ, инотропной терапии дофамином 5 мкг/кг/мин. При первичном обследовании выявлено внутрижелудочковое кровоизлияние (ВЖК) 3 степени с тампонирующим просветом желудочков, относительный нейтрофилез с резким сдвигом влево (лейкоциты — $11,3 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофильный индекс — 0,5), рентгенологически картина двухсторонней пневмонии. В первые часы после поступления эпизод легочного кровотечения, купирован повышением положительного давления в конце выдоха до 7 мбар. Также присоединились гипергликемия критического состояния и метаболический ацидоз. В динамике прогрессирова-

ние гемодинамических нарушений, проведена смена инотропной терапии на адреналин с дозой до 1,0 мкг/кг/мин.

К имеющимся компонентам полиорганной недостаточности (дыхательная, сердечно-сосудистая, церебральная, метаболическая) в возрасте 6 суток жизни присоединилось острое почечное повреждение (ОПП) в виде увеличения уровня креатинина до 244 мкмоль/л (скорость клубочковой фильтрации по формуле Шварца — 4 мл/мин/1,73 м²) и гиперкалиемии до 6,37 ммоль/л, без олигурии (неолигурическая форма ОПП).

Учитывая течение острого почечного повреждения с критической гиперкалиемией, на 8-е сутки жизни начата заместительная почечная терапия методом проточного перитонеального диализа. Хирургами были установлены 2 дренажа: впускной слева от пупка по флангу с положением конца дренажа в подпеченочном пространстве, и выпускной справа типа Тенкхофф с положением конца дренажа в полости малого таза. После установки дренажей проведена трансфузия свежезамороженной плазмы для профилактики раневого кровотечения.

К впускному дренажу была подключена впускная система, позволяющая корректировать состав диализата (рис. 1). Она имеет в своем составе шприц, заполняемый из мешка с диализатом. Данным шприцем осуществлялось введение диализата в брюшную полость, используя шприцевой инфузионный насос. К выпускному дренажу была подключена система для сбора отработанного диализата (эффлюента) с мерной колбой, позволяющая с высокой точностью оценить объем эффлюента (рис. 2).

В качестве диализата использовался Дианеал 1,36 % с 1,36 % раствором глюкозы. Приготовление

Рисунок 1
Впускная система для проведения проточного перитонеального диализа
Figure 1
Intake system for flow peritoneal dialysis

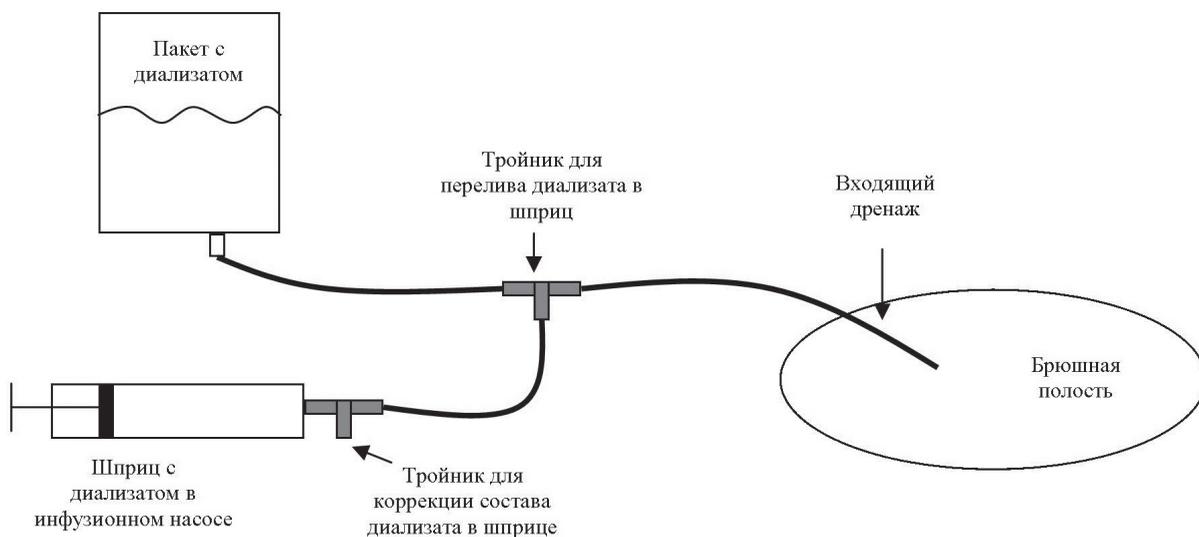
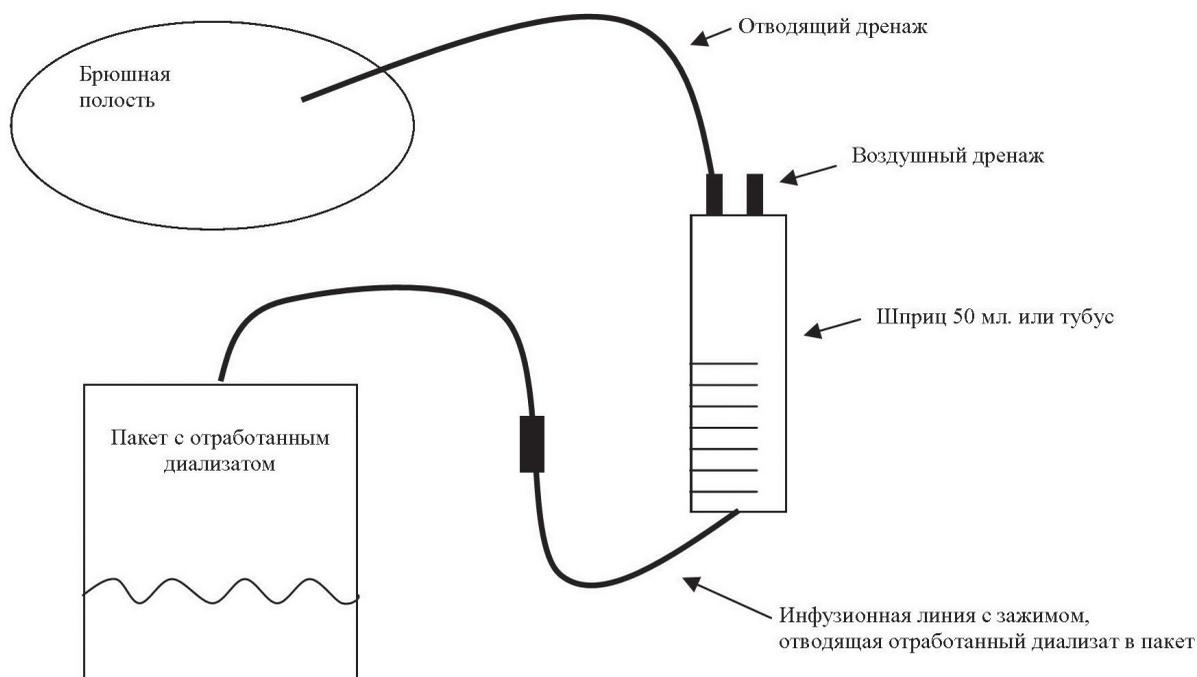


Рисунок 2
Выпускная система для проведения проточного перитонеального диализа
Figure 2
Discharge system for flow peritoneal dialysis



раствора включало в себя добавление в диализат цефазолина и цефтазидима для профилактики перитонита (по 1000 мг на 2 литра диализата) и гепарина для профилактики обструкции дренажа сгустками фибрина (2000 ед. на 2 л диализата).

Проведение проточного ПД

Перед началом проведения ПД проведено пробное медленное введение диализата в объеме 5 мл/кг для оценки утечки и функциональности дренажей. Затем начато непрерывное введение диализата со скоростью 15 мл/кг/час. Проводился ежечасный учет объема вводимого диализата, утечки

и выведенного объема с регистрацией в форме протокола ПД (рис. 3).

Объем ежечасной ультрафильтрации оценивался оценкой разницы объема вводимого диализата и суммы объемов эффлюента и утечки. За время наблюдения утечка у ребенка не регистрировалась. Темп ультрафильтрации на протяжении всей методики оставался нулевым.

С момента начала ПД у ребенка не был достигнут положительный объем ультрафильтрации, в связи с чем была проведена коррекция осмолярности диализата путем увеличения концентрации глюкозы до 2,5 %. Для получения 50 мл диализата с новой

Рисунок 3
Форма протокола проточного ПД (пример)
Figure 3
Flow PD protocol form (example)

Протокол перитонеального диализа						
ФИО: _____						
Дата, время	Скорость выведения	Объем введенного раствора	Объем выведенного раствора	Объем утечки	Общий объем выведенного раствора	Баланс жидкости
12/08/2020 15:00	15 мл/час	15 мл	20 мл	0 мл	20 мл	+5 мл

концентрацией в исходный диализат был добавлена 40 % глюкоза, с применением формулы:

$$Vd = \left(\frac{20 - Mgl}{40 - \% d} \right) \times 100$$

где Vd – требуемый объем исходного (1,36 %) диализата (в нашем случае, 48,4 мл), Mgl – сухая масса глюкозы в желаемом диализате (в нашем случае, 1,25 г сухой глюкозы в 50 мл 2,5 % раствора), %d – концентрация исходного диализата в % (в нашем случае, 1,36). Таким образом, в нашем случае, потребовалось добавить 1,2 мл 40 % раствора глюкозы в 48,8 мл исходного диализата для получения 50 мл диализата с концентрацией глюкозы 2,5 %.

На данном фоне объем ультрафильтрации сохранялся нулевым, однако была купирована гиперкалиемия, уровень калия снизился ниже 5 ммоль/л. Также у ребенка сохранялся метаболический ацидоз, требующий двукратного введения бикарбоната натрия. На протяжении всего курса ПД у ребенка сохранялся нормальный темп диуреза (выше 1,0 мл/кг/час).

В динамике у ребенка, на фоне прогрессирования ПОН, тяжелого ВЖК с очагами в боковых желудочках и створочных структурах, на 10-е сутки жизни произошла острая остановка кровообращения, без ответа на полный комплекс реанимационных мероприятий.

Секционно было выявлено отсутствие отечного синдрома, в том числе и выпота в полостях тела. Также было выявлено массивное внутрижелудочковое кровоизлияние (ВЖК), которое и послужило причиной летального исхода.

Несмотря на неблагоприятный исход заболевания, применение ПД в нашем случае имело эффект, так как удалось купировать гиперкалиемию и предотвратить перегрузку жидкостью. Сохраняющийся

метаболический ацидоз был обусловлен течением шокового состояния, а также, возможно, применением лактат-содержащего диализата, применение которого в условиях тканевой гипоксии может привести к гиперлактатемии. В данной ситуации предпочтительней применение бикарбонат-содержащих диализатов, однако в нашем случае это было невозможно ввиду его недоступности.

Несмотря на отсутствие ультрафильтрации, у ребенка регрессировал отечный синдром, что мы объясняем сохраняющимся диурезом. Отсутствие ультрафильтрации при проведении ПД может быть обусловлено выраженной гипергликемией, рефрактерной к терапии инсулином, что резко снижает осмотический градиент между кровью и диализатом. При этом маловероятно, что гипергликемия была обусловлена проводимым ПД, так как дебютировала раньше начала проведения ПД.

Таким образом, использование ПД в комплексе терапии полиорганной недостаточности позволило добиться нормализации уровня калиемии и профилактировать прогрессирование отечного синдрома, однако не позволило предотвратить летальный исход ввиду наличия тяжелого ВЖК.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Выражаем благодарность

за оказанную консультативную помощь при проведении перитонеального диализа Макуловой Анастасии Ивановне, кандидату медицинских наук, доценту кафедры педиатрии им. акад. М.Я. Студеникина, ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва, Россия.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Kaya H, Gokce İK, Turgut H, Özdemir R, Tabel Y. Acute kidney injury and peritoneal dialysis in extremely low birth weight newborns. *Minerva Pediatr.* 2020 Jun 2. DOI: 10.23736/S0026-4946.20.05617-0.
2. Raaijmakers R, Schröder CH, Gajjar P, Argent A, Nourse P. Continuous flow peritoneal dialysis: first experience in children with acute renal failure. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011; 6(2): 311-318. DOI: 10.2215/CJN.00330110.
3. Makulova AI, Rekhviashvili MG, Spiridonova NV, Titov VA, Marenkov VV. Experience in continuous peritoneal lavage in the extremely low body weight infant. *Neonatology: News, Opinions, Training.* 2019; 7(3): 40-45. Russian. (Макулова А.И., Рехвиашвили М.Г., Спиридонова Н.В., Титов В.А., Маренков В.В. Опыт проведения проточного перитонеального диализа у новорожденного с экстремально низкой массой тела // Неонатология: новости, мнения, обучение. 2019. Т. 7, № 3. С. 40-45.) DOI: 10.24411/2308-2402-2019-13005.
4. Okan MA, Topcuoglu S, Karadag NN, Ozalkaya E, Karatepe HO, Vardar G, et al. Acute Peritoneal Dialysis in Premature Infants. *Indian Pediatr.* 2020; 57(5): 690-691. DOI: 10.1007/s13312-020-1906-7
5. Cullis B, Abdelraheem M, Abrahams G, Balbi A, Cruz DN, Frishberg Y, et al. Peritoneal dialysis for acute kidney injury. *Perit Dial Int.* 2014; 34(5): 494-517. DOI: 10.3747/pdi.2013.00222.
6. Mishra OP, Prasad R. Acute Peritoneal Dialysis in Neonates with Acute Kidney Injury. *Indian Pediatr.* 2020; 57(5): 399-400. PMID: 32444511.
7. Kara A, Gurgoze MK, Aydin M, Taskin E, Bakal U, Orman A. Acute peritoneal dialysis in neonatal intensive care unit: An 8-year experience of a referral hospital. *Pediatr Neonatol.* 2018; 59(4): 375-379. DOI: 10.1016/j.pedneo.2017.11.008.

КОРРЕСПОНДЕНЦИЮ АДРЕСОВАТЬ:

ЗАДВОРНОВ Алексей Анатольевич, 650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 21, ГАУЗ КОДКБ

E-mail: air.42@ya.ru

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

INFORMATION ABOUT AUTHORS

ЗАДВОРНОВ Алексей Анатольевич, канд. мед. наук, врач анестезиолог-реаниматолог, отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных, ГАУЗ КОДКБ, г. Кемерово, Россия. E-mail: air.42@ya.ru

ZADVORNOV Alexey Anatolyevich, candidate of medical sciences, anesthesiologist-resuscitator, the department of reanimation and intensive care of newborns, Kuzbass Regional Children's Clinical Hospital, Kemerovo, Russia. E-mail: air.42@ya.ru

ЧЕРНЫХ Артем Александрович, канд. мед. наук, доцент, зав. отделением реанимации и интенсивной терапии новорожденных, ГАУЗ КОДКБ, г. Кемерово, Россия. E-mail: artcher@inbox.ru

CHERNYKH Artem Aleksandrovich, candidate of medical sciences, docent, head of the department of reanimation and intensive care of newborns, Kuzbass Regional Children's Clinical Hospital, Kemerovo, Russia. E-mail: artcher@inbox.ru

ГРИГОРЬЕВ Евгений Валерьевич, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой анестезиологии, реаниматологии, травматологии и ортопедии, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: grigoriev@hotmail.com

GRIGORIEV Evgeny Valerievich, doctor of medical sciences, professor, head of the department of anesthesiology, reanimatology, traumatology and orthopedics, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: grigoriev@hotmail.com

СЕМЕНОВА Мария Федоровна, врач анестезиолог-реаниматолог, отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных, ГАУЗ КОДКБ, г. Кемерово, Россия. E-mail: mariya.semenova.95@bk.ru

SEMENOVA Maria Fedorovna, anesthesiologist-resuscitator, the department of reanimation and intensive care of newborns, Kuzbass Regional Children's Clinical Hospital, Kemerovo, Russia. E-mail: mariya.semenova.95@bk.ru

Статья поступила в редакцию 2.10.2020 г.

Ромасюк К.В., Ромасюк А.В., Мищенко О.И., Мозес В.Г., Мозес К.Б., Елгина С.И., Рудаева Е.В.

Кузбасская клиническая больница им. С.В. Беляева,
Кемеровский государственный медицинский университет,
г. Кемерово, Россия

ОСЛОЖНЕННОЕ ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ У ПАЦИЕНТКИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА – КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

В статье представлен клинический случай осложненного течения беременности у пациентки с сахарным диабетом 1 типа. Продемонстрирована важность своевременного родоразрешения для профилактики развития тяжелых осложнений беременности при данной патологии.

Ключевые слова: сахарный диабет; преэклампсия

Romasjuk K.V., Romasyuk A.V., Mishchenko O.I., Mozes V.G., Mozes K.B., Elgina S.I., Rudaeva E.V.

Kuzbass Regional Clinical Hospital named after S.V. Belyaev,
Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

COMPLICATED PREGNANCY IN A PATIENT WITH TYPE 1 DIABETES – A CLINICAL CASE

A clinical case of a complicated pregnancy in a patient with type 1 diabetes mellitus is presented. The importance of timely delivery for the prevention of the development of severe complications of pregnancy in this pathology has been demonstrated.

Key words: diabetes mellitus; preeclampsia

Сахарный диабет 1 типа (СД1) по праву считается актуальнейшей проблемой современной медицины. Во всем мире наблюдается неуклонный рост заболеваемости сахарным диабетом, причем среди всех случаев на СД1 приходится 5-10 %. В США ежегодно регистрируются 1,24 случая СД1, причем ожидается, что это число вырастет до 5 миллионов случаев к 2050 году [1]. Согласно данным Государственного регистра больных сахарным диабетом, общая численность пациентов с СД в России на 01.01.2019 г. составила 4584575 (3,12 % населения РФ), в том числе: СД1 – 5,6 % (256,2 тыс.), СД2 – 92,4 % (4,24 млн), другие типы СД – 2 % (89,9 тыс) [2]. Для СД характерен значительный географический разброс заболеваемости – наибольшее число зарегистрированных случаев СД выявлено в Финляндии и других странах Северной Европы, причем показатели примерно в 400 раз выше, чем в Китае и Венесуэле, где зарегистрирован самый низкий уровень заболеваемости [3].

СД1 является мультидисциплинарной проблемой, и в акушерстве ассоциирован с повышенным риском пороков развития плода, осложненным течением беременности (преэклампсия, многоводие, гнойно-септические осложнения, диабетическая фетопатия, дистония плечевого пояса, травматизм матери и плода и т.п.), осложненным течением диабета [4]. Поэтому пациент с СД1 является одним из сложных в акушерской практике и требует от врача принятия оперативных и ответственных реше-

ний на любом этапе беременности и родов. В связи с высокой актуальностью данной проблемы, ниже представлен клинический случай осложненного течения беременности у пациентки с СД1.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка Ф., 18 лет, срок беременности 30 недель, поступила в отделение патологии беременности Кемеровского областного перинатального центра 01.04.2019 г. по направлению женской консультации в связи с сахарным диабетом 1 типа, прогрессированием диабетической нефропатии, диабетической ретинопатии.

При поступлении предъявляет жалобы на периодическое ухудшение зрения, головную боль.

Из анамнеза: Настоящая беременность вторая, желанная. В 2018 году перенесла непрогрессирующую беременность, которая была прервана в 6 недель медикаментозно.

На сроках 8, 16, 25 недель настоящей беременности пациентка госпитализировалась в отделение эндокринологии в связи с прогрессированием осложнений СД1 – нефропатии с протеинурией, пролиферативной ретинопатии. Учитывая осложненное течение СД1, проведен консилиум, рекомендовано прерывание беременности, от которого пациентка отказалась.

Лабораторные данные за время предыдущих госпитализаций: гемоглобин 112-124 г/л, креатинин

Информация для цитирования:

10.24411/2686-7338 -2021-10011

Ромасюк К.В., Ромасюк А.В., Мищенко О.И., Мозес В.Г., Мозес К.Б., Елгина С.И., Рудаева Е.В. Осложненное течение беременности у пациентки с сахарным диабетом 1 типа – клинический случай //Мать и Дитя в Кузбассе. 2021. №1(84). С. 87-90.

48-50 мкмоль/л, клубочковая фильтрация 82,8-154 мл/мин, белок суточной мочи до 1,15 г/сутки, целевой гликированный гемоглобин 6,5 %.

Максимальные цифры артериального давления во время беременности до 135/90 мм рт. ст., адаптирована к АД 120/80 мм рт. ст. Вне беременности АД не контролировала.

В настоящее время не работает, инвалид 3-й группы.

В возрасте 1 года диагностирован детский церебральный паралич, резидуальная стадия, спастический гемипарез слева, контрактура левого локтевого сустава, гипотрофия и укорочение левой нижней конечности.

Наследственность по сахарному диабету отягощена по обеим линиям родства: у двоюродной бабушки по линии мамы СД 1 типа, у дедушки по линии отца СД 2 типа. СД1 больна с 7 лет, дебют заболевания классический: жажда, полиурия, потеря массы тела, гликемия до 28 ммоль/л, глюкозурия. С 2009 по 2015 гг. ежегодно проводились госпитализации в отделение эндокринологии для коррекции лечения и в связи с периодическими декомпенсациями СД, кетоацидозом, лабильностью гликемии. В настоящее время диагностированы осложнения сахарного диабета – диабетическая сенсорно-моторная демиелинизирующая нейропатия нижних конечностей, диабетическая нефропатия в стадии микроальбуминурии, липодистрофии мест инъекций, начальная диабетическая катаракта, диабетическая ретинопатия непролиферативная. В 2017 году больной была установлена инсулиновая помпа. Целевая гликемия в настоящий момент 5,6-6,0 ммоль/л.

Объективные данные: Общее состояние удовлетворительное. Телосложение правильное. Кожные покровы телесного цвета, чистые. Видимые слизистые обычного цвета и влажности. Подкожно-жировой слой развит умеренно. ИМТ 25,4 кг/м². Отеки нижних конечностей. Температура 36,3°C. ЧСС 80 уд./мин. АД D 120/70 мм рт. ст. АД S 120/70 мм рт. ст. Язык влажный, чистый. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Симптом поколачивания отрицательный, с обеих сторон. Мочеиспускание не нарушено, диурез адекватный. Стул не нарушен.

Наружное акушерское исследование: Матка овоидной формы, с четкими ровными контурами, безболезненная, в нормотонусе. Родовая деятельность отсутствует. Положение плода продольное. Предлежит головка. Сердцебиение плода ритмичное, приглушенное, ЧСС 140 уд./мин.

При лабораторном и инструментальном обследовании в общем анализе мочи выявлены признаки нефропатии: Эритроциты RBC = 7.3 в мкл; Эритроциты RBCед в п/зр = 1,31 в п/зр; Лейкоциты WBC = 36.6 в мкл; Лейкоциты WBC ед = 6,59 в п/зр; Эпителиальные клетки ЕС = 27.4 в мкл; Эпителиальные клетки ЕС ед = 4,93 в п/зр; Цилиндры CAST гиалиновые = 4.09 в мкл; Цилиндры CAST гиалиновые ед = 1,68 в п/зр; Бактерии BACT = 8.7; Кристаллы X TAL = 0.1 в

мкл; Зернистые = 1,11/мкл; Слизь Mucus = 1.61 в мкл, прозрачная; Белок (метод ПГК) = 5.65 г/л; Глюкоза = отрицательная ммоль/л; Скрытая кровь = отрицательная; Билирубин = отрицательный; Уробилин = 16 мкмоль/л; Кетоновые тела = отрицательные ммоль/л; Реакция (рН) = 6.5; Удельный вес = 1025; Остаточный азот = отрицательный; Цвет = Желтый;

УЗИ органов малого таза: Размеры плода соответствуют 30 неделе. Эхопризнаки ФПН: изменения плаценты диффузного характера, преждевременного созревания плаценты, увеличения толщины плаценты, многоводия. Группа риска по ВУИ.

Осмотр офтальмолога: Диабетическая пролиферативная ретинопатия обоих глаз 3 степени. Диабетический макулярный отек обоих глаз. Миопия слабой степени обоих глаз.

Выставлен диагноз: Беременность 30 недель. Преэклампсия. Хроническая фетоплацентарная недостаточность. Хроническая гипоксия плода. Диабетическая плаценто- и фетопатия. Многоводие. Сахарный диабет 1 типа, диабетическая пролиферативная ретинопатия обоих глаз, состояние после лазерной коагуляции сетчатки 4 этапа (2018-2019). Диабетическая нефропатия. ХБП С1. Диабетическая полинейропатия. Резидуальная энцефалопатия. ДЦП. Левосторонняя пирамидная недостаточность. Хронический пиелонефрит.

Начата коррекция СД1 согласно клиническому протоколу. Учитывая высокий риск досрочного родоразрешения, пациентке начата профилактика СДР плода по схеме.

На фоне лечебных мероприятий в последующие сутки пациентка отмечает ухудшение самочувствия: нечеткость зрения, появление пелены перед глазами, появилось головокружение, ноющие боли в эпигастральной области, тошнота, озноб. При объективном исследовании АД 130/90 мм рт. ст., пульс 92 уд./мин. Температура 36,5°C. Кожные покровы бледные, отеки нижних конечностей, кистей, лица. Результат СМАД – среднее дневное АД 131/79 мм рт. ст., max АД 151/94 мм рт. ст.; среднее ночное АД 124/70 мм рт. ст., max АД 141/84 мм рт. ст., ЧСС среднее – 100 уд./мин. Проведена повторная консультация офтальмолога, который выявил нарастающий макулярный отек обоих глаз.

Проведен экстренный консилиум, который констатировал, что динамика наблюдения за пациенткой, лабораторные данные и показатели СМАД свидетельствуют в пользу течения тяжелой преэклампсии. Имеет место осложненное течение сахарного диабета – прогрессирование нефротического синдрома, ухудшение зрения. Высокий риск ампутации, кровотечения, полиорганной недостаточности, антенатальной гибели плода. В интересах жизни матери решено проводить экстренное родоразрешение путем операции кесарева сечения, несмотря на незавершенный курс профилактики СДР новорожденного.

В экстренном порядке проведено родоразрешение путем кесарева сечения. Извлечен живой, недо-

ношенный, гипотрофичный плод женского пола массой 1700 г, длиной 38 см с оценкой по шкале Апгар 7/7 баллов. Объем кровопотери 500 мл.

После родоразрешения отмечается резкая положительная динамика – прошла пелена перед глазами, уменьшились отеки нижних конечностей, АД в пределах нормальных показателей. Проводится инсулинотерапия через помпу, пациентка самостоятельно ее программирует, базальная скорость снижена до 50 %. Уровень гликемии в течении суток составил 5,3-11 ммоль/л, инсулинотерапию при необходимости пациентка самостоятельно корректирует.

Течение послеоперационного периода без осложнений. Пациентка и ребенок выписаны на 9-е сутки на амбулаторное наблюдение в удовлетворительном состоянии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный клинический случай демонстрирует негативное влияние сахарного диабета на развитие тяжелых осложнений периода гестации, угрожающих жизни женщины и плода. Согласно отечественным клиническим рекомендациям «Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия», сахарный диабет 1 и 2 типа является фактором риска развития и утяжеления тяжелых гипертензивных расстройств во время беременности [5]. Поэтому такие пациентки должны быть информированы о таком риске, нуждаются в тщательном консультировании по вопросам контроля артериаль-

ного давления и уровня гликемии во время беременности. Большинство авторов подчеркивают, что в таких случаях важным является комплаентность таких больных, так как от тщательности выполнения прегравидарной подготовки, соблюдения диеты, контроля гликемии и выполнения рекомендаций врача зависит риск развития осложнений, включая преэклампсию [6, 7]. Еще одной важной стратегией ведения таких больных является мультидисциплинарный подход с наблюдением профильных и смежных специалистов (офтальмолога, нефролога и др.) [8]. Это позволяет обеспечить комплексную оценку состояния пациентки и снизить риск неблагоприятного исхода беременности.

В то же время, представленный клинический случай демонстрирует, что осложнения, сопровождающие гипертензивные расстройства у пациентов с СД1, развиваются на более ранних сроках беременности, характеризуются быстрым течением, протекают более тяжело и нередко связаны с риском преждевременного родоразрешения и рождением маловесных детей [9]. К сожалению, при развитии осложнений, иных путей лечения для спасения не только здоровья, но и жизни таких пациентов, современная медицина пока не имеет.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА/ REFERENCES:

- Lucier J, Weinstock RS. Diabetes Mellitus Type 1. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2020.
- Shestakova MV, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, et al. Epidemiology of diabetes mellitus in the Russian Federation: what has changed over the past decade? *Therapeutic archive*. 2019; 91(10): 4-13. Russian (Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В. и др. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: что изменилось за последнее десятилетие? //Терапевтический архив. 2019. Т. 91, № 10. С. 4-13.) DOI: 10.26442/00403660.2019.10.000364.
- Lee JJ, Thompson MJ, Usher-Smith JA, Koshiaris C, Van den Bruel A. Opportunities for earlier diagnosis of type 1 diabetes in children: A case-control study using routinely collected primary care records. *Prim Care Diabetes*. 2018; 12(3): 254-264.
- Mishchenko OI, Moses VG, Kosinova MV, et al. Gestational diabetes mellitus – modern concepts of epidemiology, pathogenesis, diagnosis and prevention of complications. *Transbaikal Medical Bulletin*. 2020; 1: 111-120. Russian (Мищенко О.И., Мозес В.Г., Косинова М.В. и др. Гестационный сахарный диабет – современные представления об эпидемиологии, патогенезе, диагностике и профилактике осложнений //Забайкальский медицинский вестник. 2020. № 1. С. 111-120.)
- Hypertensive disorders during pregnancy, childbirth and the postpartum period. Preeclampsia. Eclampsia: Clinical guidelines (Treatment protocol). М., 2016. Russian (Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия: Клинические рекомендации (Протокол лечения) М., 2016.)
- Mishchenko OI, Kryukov PM, Moses KB, et al. Diabetic fetopathy – pathogenesis, prognosis, perinatal and neonatal outcomes. *Mother and Baby in Kuzbass*. 2020; 1(80): 4-9. Russian (Мищенко О.И., Крюков П.М., Мозес К.Б. и др. Диабетическая фетопатия – патогенез, прогнозирование, перинатальные и неонатальные исходы //Мать и Дитя в Кузбассе. 2020. № 1(80). С. 4-9.)
- Silver B, Ramaiya K, Andrew SB, Fredrick O, Bajaj S, Kalra S, et al. EADSG Guidelines: Insulin Therapy in Diabetes. *Diabetes Ther*. 2018; 9(2): 449-492.
- Sakhautdinova IV, Tayupova IM, Khaibullina AR et al. Diabetes mellitus and pregnancy: Study guide. Ufa, 2016. 48 p. Russian (Сахаутдинова И.В., Таяупова И.М., Хайбуллина А.Р. и др. Сахарный диабет и беременность: Уч.-метод. пособие. Уфа, 2016. 48 с.)

9. Mishchenko OI, Martsiyash AA, Moses KB, et al. Strategies for the treatment of gestational diabetes mellitus. *Mother and Baby in Kuzbass*. 2020; 2(81): 61-67. Russian (Мищенко О.И., Марцияш А.А., Мозес К.Б. и др. Стратегии лечения гестационного сахарного диабета //Мать и Дитя в Кузбассе. 2020. № 2(81). С. 61-67.)

КОРРЕСПОНДЕНЦИЮ АДРЕСОВАТЬ:

МОЗЕС Вадим Гельевич, 650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России
Тел: 8 (3842) 73-46-00. E-mail: vadimmoses@mail.ru

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

INFORMATION ABOUT AUTHORS

РОМАСЮК Ксения Владимировна, студентка 6 курса лечебного факультета, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия	ROMASYUK Ksenia Vladimirovna, 6th year student of the faculty of medicine, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia
РОМАСЮК Анна Владимировна, зам. главного врача по экспертизе, ГАУЗ ККБ им. С.В. Беляева, г. Кемерово, Россия	ROMASYUK Anna Vladimirovna, chief physician for expertise, Kuzbass Regional Clinical Hospital named after S.V. Belyaev, Kemerovo, Russia
МИЩЕНКО Ольга Ивановна, зав. отделением эндокринологии, ГАУЗ ККБ им. С.В. Беляева, г. Кемерово, Россия E-mail: golins123@mail.ru	MISHCHENKO Olga Ivanovna, head of the department of endocrinology, Kuzbass Regional Clinical Hospital named after S.V. Belyaev, Kemerovo, Russia
МОЗЕС Вадим Гельевич, доктор мед. наук, доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии им. Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия E-mail: vadimmoses@mail.ru	MOZES Vadim Gelievich, doctor of medical sciences, docent, professor of the department of obstetrics and gynecology named after G.A. Ushakova, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: vadimmoses@mail.ru
МОЗЕС Кира Борисовна, ассистент, кафедра поликлинической терапии и сестринского дела, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: kbsolo@mail.ru	MOZES Kira Borisovna, assistant, department of polyclinic therapy and nursing, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia E-mail: kbsolo@mail.ru
РУДАЕВА Елена Владимировна, канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры акушерства и гинекологии им. Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия E-mail: rudaevae@mail.ru	RUDAEVA Elena Vladimirovna, candidate of medical sciences, docent, docent of the department of obstetrics and gynecology named after G.A. Ushakova, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: rudaevae@mail.ru
ЕЛГИНА Светлана Ивановна, доктор мед. наук, доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии им. Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия E-mail: elginas.i@mail.ru	ELGINA Svetlana Ivanovna, doctor of medical sciences, docent, professor of the department of obstetrics and gynecology named after G.A. Ushakova, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: elginas.i@mail.ru

Статья поступила в редакцию 24.12.2020 г.

Васютинская Ю.В., Рудаева Е.В., Павленко В.В., Зарубина О.Б., Подушко А.А., Вебер Д.В., Мозес В.Г., Елгина С.И., Рыбников С.В., Каткова М.А., Зимин И.А., Келлер А.В.

*Кемеровский государственный медицинский университет,
Кузбасская клиническая больница скорой медицинской помощи им. М.А. Подгорбунского,
г. Кемерово, Россия*

ПОСТТРОМБОФЛЕБИТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ В ПРАКТИКЕ АКУШЕРА (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

Частота венозных тромбоемболических осложнений во время беременности и послеродовом периоде составляет до 5 случаев на 1000 женщин. Тромбоз глубоких вен нижних конечностей и связанная с ним тромбоемболия легочной артерии представляют серьезную проблему современной медицины, осложняют течение гестационного процесса, создавая угрозу для здоровья женщины и плода, нередко вызывает необходимость оперативных вмешательств, ведет к росту материнской и перинатальной смертности. Большинство случаев тромбоза глубоких вен нижних конечностей диагностируется во второй половине беременности и в первые две недели послеродового периода.

Ключевые слова: посттромбофлебитический синдром; флотирующий тромб; беременность

Vasyutinskaya Yu.V., Rudaeva E.V., Pavlenko V.V., Zarubina O.B., Podushko A.A., Weber D.V., Moses V.G., Elgina S.I., Rybnikov S.V., Katkova M.A., Zimin I.A., Keller A.V.

Kemerovo State Medical University,
Kuzbass Clinical Emergency Hospital named after M.A. Podgorbunsky, Kemerovo, Russia

POSTTHROMBOPHLEBITIC SYNDROME IN THE PRACTICE OF AN OBSTETRIC (CLINICAL CASE)

The incidence of venous thromboembolic complications during pregnancy and the postpartum period is up to 5 cases per 1000 women. Deep vein thrombosis of the lower extremities and associated thromboembolism of the pulmonary artery are a serious problem in modern medicine, complicates the course of the gestational process, posing a threat to the health of women and the fetus, often necessitates surgical interventions, and leads to an increase in maternal and perinatal mortality. Most cases of deep vein thrombosis of the lower extremities are diagnosed in the second half of pregnancy and in the first two weeks of the postpartum period.

Key words: post-thrombophlebitic syndrome; floating thrombus; pregnancy

Тромбоз глубоких вен нижних конечностей и связанная с ним тромбоемболия легочной артерии представляют серьезную проблему современной медицины, осложняют течение гестационного процесса, создавая угрозу для здоровья женщины и плода, нередко вызывают необходимость оперативных вмешательств, ведут к росту материнской и перинатальной смертности [1, 2].

Большинство случаев тромбоза глубоких вен нижних конечностей диагностируются во второй половине беременности и в первые две недели послеродового периода. Во время беременности данные осложнения развиваются вследствие снижения скорости кровотока за счет компрессии подвздошной вены увеличенной маткой, гормонально обусловленной дилатации вен, ограничения подвижности, повреждения эндотелия сосудов за счет васкулярной компрессии в родах, сосудистых заболеваний, преэклампсии, болезней мочевыделительной системы, повреждений при оказании акушерских пособий и операций, гиперкоагуляции, обусловленной ростом уровня прокоагулянтных факторов (фибриногена, факторов V, IX, X, VIII), снижения антикоагулянтной активности (дефицит протеина S), повышения устойчивости к активиро-

ванному протеину С, снижения фибринолитической активности [1-3].

Частота венозных тромбоемболических осложнений во время беременности и послеродовом периоде составляет до 5 случаев на 1000 женщин, что в десятки раз выше, чем у небеременных [1, 4].

Тромбоз глубоких вен нижних конечностей способствует развитию посттромботической болезни. Несвоевременная диагностика и неадекватное лечение беременных с венозными тромбоемболическими осложнениями приводят к прерыванию беременности, перинатальным потерям и материнской смертности [2, 5-7]. Кроме того, угроза рецидива тромбоза глубоких вен и тромбоемболических осложнений сохраняется в посттромботическом периоде [8].

На этапе диагностики тромбоза глубоких вен специалисты сталкиваются с проблемами интерпретации результатов инструментальных методов исследования, особенно в случае выявления тромбоза дистальной локализации и тромбозов в системе внутренней подвздошной вены. Трудности диагностики приводят к поздней госпитализации и развитию осложнений [5].

Оказывая помощи беременным с тромбозом глубоких вен, специалисты остерегаются использовать

Информация для цитирования:

10.24411/2686-7338-2021-10012

Васютинская Ю.В., Рудаева Е.В., Павленко В.В., Зарубина О.Б., Подушко А.А., Вебер Д.В., Мозес В.Г., Елгина С.И., Рыбников С.В., Каткова М.А., Зимин И.А., Келлер А.В. Посттромбофлебитический синдром в практике акушера (клинический случай) //Мать и Дитя в Кузбассе. 2021. №1(84). С. 91-96.

активную хирургическую тактику, перевязку и пликацию магистральных вен, открытую тромбэктомию и имплантацию кава фильтров. Антикоагулянты не всегда назначаются в необходимой дозе с соблюдением необходимой длительности их применения. Эластическая компрессия, как правило, проводится только во время пребывания в стационаре, и не всегда соответствует рекомендуемому классу компрессии [9-14].

В феврале 2019 года пациентка Н. 36 лет, машинной скорой медицинской помощи, была доставлена в приемное отделение ГАУЗ КО «Областная клиническая больница скорой медицинской помощи им. М.А. Подгорбунского» с жалобами на першение и боли в горле, кашель с небольшим количеством мокроты, одышку при физической нагрузке, слабость, недомогание, повышение температуры тела.

Из анамнеза: беременность шестая, роды четвертые. Двое родов закончились путем операции кесарево сечение.

В женской консультации пациентка наблюдалась нерегулярно. Однократно в сроке 35 недель беременности было проведено ультразвуковое исследование, диагностировано предлежание плаценты, поперечное положение плода, выявлены признаки плацентарной недостаточности, гипоксии плода. Прибавка в весе за беременность составила 10 кг.

Героиновая наркомания в течение восьми лет. С 2016 года состояла на учете в Областном центре по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями. В 2018 году закрытая травма живота, травма правой почки IV степени по AAST, ушиб мягких тканей поясничного отдела позвоночника справа, ушиб, ссадины мягких тканей головы. Гемотрансфузионный, аллергологический анамнез не отягощен.

При поступлении в стационар общее состояние средней степени тяжести за счет интоксикационного синдрома и дыхательной недостаточности. В сознании, активна. Кожные покровы чистые, обычной окраски и влажности. Отеков нет. Дыхание через нос затруднено. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритмичные, пульс 92 удара в минуту. Язык чистый, влажный. Живот увеличен за счет беременной матки, при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Стул в норме.

При исследовании акушерского статуса: матка увеличена соответственно сроку гестации, правильной овоидной формы, с четкими ровными контурами, в повышенном тоне, болезненная при пальпации. Положение плода продольное, головка прижата ко входу в малый таз. Сердцебиение плода приглушенное, ритмичное, с частотой до 140 ударов в минуту.

Во время осмотра у пациентки появились кровянистые выделения из половых путей. Осмотрена совместно с акушером-гинекологом.

Выставлен диагноз:

Основной: Беременность 38 недель.

Осложнение основного: Прогрессирующая отслойка предлежащей плаценты. 2 рубца на матке. Анемия беременной. Хроническая плацентарная недостаточность. Хроническая гипоксия плода.

Сопутствующий диагноз: Внебольничная нижнедолевая пневмония слева. Хронический гнойный обструктивный бронхит в стадии обострения. ДН I. Героиновая наркомания. Z-21. Вирусный гепатит «С». Нефроэктомия справа в анамнезе в 2018 г.

Пациентка на каталке подана в операционную. За ножку извлечен живой, доношенный плод мужского пола массой 2620 г, длиной 49 см с однократным тугим обвитием шеи плода пуповиной, оценкой по шкале Апгар 7/8 баллов. Общая кровопотеря составила 1000 мл.

Послеоперационный диагноз:

Основной: Срочные оперативные роды в 37-38 недель гестации гипотрофичным плодом.

Осложнение основного: Прогрессирующая отслойка предлежащей плаценты. 2 рубца на матке. Несостоятельность рубца на матке. Анемия беременной средней степени тяжести. Хроническая плацентарная недостаточность. Хроническая гипоксия плода.

Сопутствующий диагноз: Внебольничная нижнедолевая пневмония слева. Хронический гнойный обструктивный бронхит в стадии обострения. ДН I. Героиновая наркомания. Z-21. Вирусный гепатит «С». Нефроэктомия справа в анамнезе в 2018 г.

Операции: Экстренная лапаротомия по Пфанненштилю с иссечением старого кожного рубца. Кесарево сечение по Гусакову. Двусторонняя хирургическая стерилизация с иссечением участков маточных труб. ЭТН.

В первые сутки послеоперационного послеродового периода по данным ультразвукового исследования в просвете нижней полой вены, в проекции впадения в нее печеночных вен обнаружено флотирующее гиперэхогенное образование размерами 80 × 4 мм (флотирующий тромб, рисунок 1).

Проведена консультация ангиохирурга, диагностирован посттромбофлебитический синдром нижней полой вены. Рекомендовано проведение цветного дуплексного сканирования вен нижних конечностей, МСКТ органов грудной полости, нижней полой вены с болюсным контрастированием, применение низкомолекулярных гепаринов, компрессионное бандажирование нижних конечностей, соблюдение постельного режима.

По данным МСКТ органов грудной клетки и органов брюшной полости с болюсным контрастированием был диагностирован малый гидроторакс слева, левосторонняя полисегментарная нижнедолевая пневмония, гипостатические изменения по задней поверхности в нижней доле правого легкого. Признаков ТЭЛА не обнаружено. Очаговое образование печени — гемангиома. Единственная левая почка, функция сохранена. КТ признаки тромбоза просвета нижней полой вены. Небольшой полосо-

Рисунок 1

На эхограмме продольный скан ретрогепатической части НПВ с флотирующим тромбом в просвете (показано стрелкой). Эхограмма выполнена на аппарате УЗИ Aloka SSD 3500 с использованием конвексного датчика UST-9123, частота 2–6 МГц

Picture 1

On the echogram, a longitudinal scan of the retrohepatic part of the IVC with a floating thrombus in the lumen (shown by an arrow). The echogram was performed on an Aloka SSD 3500 ultrasound machine using a UST-9123 convex probe, frequency 2–6 MHz



видный дефект контрастирования в просвете селезеночной вены (3 мм) — тромбоз. Расширение просвета селезеночной вены (рис. 2).

Лабораторно в послеродовом послеродовом периоде диагностирована анемия средней степени тяжести, гиперкоагуляция.

По цветному дуплексному сканированию в полой вене, от почечной вены слева до правых отделов сердца определяется подвижное гиперэхогенное образование толщиной до 4 мм, с одинаковым диаметром на всем протяжении. Точек фиксации тромба достоверно не видно. По ЭХО-КГ тромб в правом желудочке.

Повторно проведена консультация ангиохирурга. **Диагноз:** Флотирующий тромб в нижней полой вене. Фиксированный тромб правого желудочка. **Заключение:** вероятнее всего, имеет место старый тромб, исходящий из культи правой почки, флотирующий в токе крови. Учитывая давность образования тромба, его локализацию, сопутствующую патологию, на данный момент оперативное лечение не показано. Рекомендовано соблюдение постельного режима, проведение антикоагулянтной терапии в прежнем объеме, МСКТ, ЭХО-КГ, УЗИ в динамике. Через 7 дней попытка активизации пациентки.

На четвертые сутки послеродового послеродового периода проведен консилиум.

Диагноз:

Основной: Четвёртые сутки послеродового послеродового периода. Посттромбофлебитический синдром нижней полой вены. Флотирующий тромб нижней полой вены.

Сопутствующий: Внебольничная нижнедолевая пневмония слева. Анемия тяжелой степени тяжести. Героиновая наркомания. Z-21. Вирусный гепатит «С». Хроническая спаечная болезнь. Нефрэктомия справа в анамнезе в 2018 г.

Операции: Экстренная надлобковая лапаротомия с иссечением старого кожного рубца. Кесарево сечение по Гусакову. Двусторонняя хирургическая стерилизация с иссечением участков маточных труб. ЭТН.

Заключение: Учитывая данные ЭХО-КГ, не исключается вероятность наличия флотирующего тромба в нижней полой вене, пациентке показано проведение оперативного вмешательства — лапаротомии, удаление тромба из нижней полой вены, однако имеется высокий риск развития септического процесса и летального исхода при проведении оперативного вмешательства на фоне имеющейся у пациентки на данный момент тяжелой анемии и сопутствующей патологии (пневмонии, Z-21, вирусного гепатита «С»). От предложенного оперативного вмешательства пациентка отказывается. Рекомендована коррекция анемического синдрома, соблюдение постельного режима.

Проведено ЭХО-КГ в динамике. **Заключение:** сократительная способность левого желудочка удовлетворительная, не исключается флотирующий тромб нижней полой вены. В динамике уменьши-

лись размеры правого предсердия и правого желудочка, степень регургитации на трикуспидальный клапан, появилось коллабирование нижней полой вены.

На шестые сутки послеродового послеродового периода повторно проведен консилиум.

Диагноз:

Основной: Шестые сутки послеродового послеродового периода. Посттромбофлебитический синдром нижней полой вены. Флотирующий тромб нижней полой вены.

Сопутствующий: Внебольничная нижнедолевая пневмония слева. Анемия тяжелой степени тяжести. Героиновая наркомания в анамнезе. Z-21. Вирусный

Рисунок 2

МСКТ органов брюшной полости больной (стандартная программа аксиального сканирования, с внутривенным болюсным введением р-контрастного препарата Оптирей 350 посредством автоматического шприца-инъектора)

Picture 2

MSCT of the patient's abdominal cavity (standard program of axial scanning, with intravenous bolus administration of p-contrast preparation Optiray 350 by means of an automatic syringe-injector)



Примечание: А – тромб в НПВ, аксиальный срез, венозная фаза сканирования (показано стрелкой); В – тромб в НПВ, сагиттальная реконструкция, венозная фаза сканирования (показано стрелкой); С – нитевидный тромб в селезеночной вене, аксиальный срез, венозная фаза сканирования (показано стрелкой).

Note: А – thrombus in the IVC, axial section, venous scan phase (arrow); В – thrombus in the IVC, sagittal reconstruction, venous scanning phase (arrow); С – filamentous thrombus in the splenic vein, axial section, venous scan phase (arrow).

гепатит «С». Нефрэктомия справа в анамнезе в 2018 г.

Операции: Экстренная надлобковая лапаротомия с иссечением старого кожного рубца. Кесарево сечение по Гусакову. Хирургическая двусторонняя стерилизация с иссечением участков маточных труб. ЭТН.

Заключение: У пациентки имеет место клиническая картина флотирующего тромба нижней полой вены. Учитывая ультразвуковую картину, давность тромбоза (не менее 3-6 месяцев), в настоящий момент показано оперативное лечение – лапаротомия, ревизия нижней полой вены, почечных вен, тромбэктомия из нижней полой вены. Учитывая анамнез, тяжелый преморбидный фон, выраженный спаечный процесс в брюшной полости, спаечно-рубцовый процесс забрюшинного пространства справа, риск интраоперационных и послеоперационных осложнений, таких как острая массивная кровопотеря, ТЭЛА, летальный исход крайне высок. Технической возможности для выполнения менее инвазивного эндоваскулярного вмешательства в настоящее время нет. Транспортировка пациентки связана с высоким риском ТЭЛА.

Рекомендовано проведение эндоваскулярного лечения на базе КО ККД, ОКБ № 1, ННИИПК им. Е.Н. Мешалкина или ФГБУ НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева Минздрава России, поскольку от-

крытое эндоваскулярное оперативное лечение на базе ОКБСМП им. М.А. Подгорбунского технически невозможно. Данные истории болезни пациентки опрavlены в ННИИПК им. Е.Н. Мешалкина.

На девятые сутки послеродового послеоперационного периода пациентка переведена в послеродовое отделение. На десятые сутки выписана без ребёнка с последующей госпитализацией с хирургическое отделение № 1 ГАУЗ КО ОКБСМП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Посттромбофлебитический синдром в акушерской практике ассоциирован с ближайшими и отдаленными фатальными рисками, что делает ее актуальной проблемой в практике не только ангиохирургов, но и акушеров-гинекологов. Представленный клинический случай свидетельствует, что данная патология требует дальнейшего детального изучения.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Lebedev AK, Kuznetsova OYu. Deep venous thrombosis of lower extremities. *Russian Family Doctor*. 2015; 19(3): 4-16. Russian (Лебедев А.К., Кузнецова О.Ю. Тромбоз глубоких вен нижних конечностей //Российский семейный врач. 2015. Т. 19, № 3. С. 4-16.) DOI: 10.17816/RFD201534-16.

2. Rudaeva EV, Mozes VG, Kashtalap VV, Zakharov IS, Yelgina SI, Rudaeva EG. Congenital heart disease and pregnancy. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2019; 4(3): 102-112. Russian (Рудаева Е.В., Мозес В.Г., Кашталап В.В., Захаров И.С., Елгина С.И., Рудаева Е.Г. Врожденные пороки сердца и беременность //Фундаментальная и клиническая медицина. 2019. Т. 4, № 3. С. 102-112.)
3. Elgina SI, Zakharov IS, Rudaeva EV. Reproductive health of women and features of eating behavior. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2019; 4(3): 48-53. Russian (Елгина С.И., Захаров И.С., Рудаева Е.В. Репродуктивное здоровье женщин и особенности пищевого поведения //Фундаментальная и клиническая медицина. 2019. Т. 4, № 3. С. 48-53.)
4. Gilyarov MYu, Konstantinova YuV. How do new approaches to the treatment of pulmonary embolism affect the out-come of the disease? *Meditsinskiy sovet*. 2017; 7: 48-55. Russian (Гиляров М.Ю., Константинова Е.В. Каким образом новые подходы к терапии тромбоза легочной артерии влияют на исходы заболевания? //Медицинский совет. 2017. № 7. С. 48-55.)
5. Kalinin RE, Suchkov IA, Pshennikov AS, Agapov AB. Ultrasonic dynamics of thrombus head lysis as an objective criterion for the effectiveness of anticoagulant therapy in venous thrombosis. *Surgery*. 2016; 2: 61-65. Russian (Калинин Р.Е., Сучков И.А., Пшенников А.С., Агапов А.Б. Ультразвуковая динамика лизиса головки тромба как объективный критерий эффективности антикоагулянтной терапии при венозных тромбозах //Хирургия. 2016. № 2. С. 61-65.)
6. Zakharov IS, Mozes VG, Fetishcheva LE, Rudaeva EV, Dodonov MV. Orphan forms of ectopic pregnancy. *Siberian Medical Review*. 2018; 3(111): 105-108. Russian (Захаров И.С., Мозес В.Г., Фетищева Л.Е., Рудаева Е.В., Додонов М.В. Орфанные формы внематочной беременности //Сибирское медицинское обозрение. 2018. № 3(111). С. 105-108.)
7. Elgina SI, Zolotarevskaya OS, Zakharov IS, Mozes VG, Rudaeva EV, Razumova VA, Kratovsky AYu. Cytological screening in the diagnosis of cervical cancer. *Mother and Baby in Kuzbass*. 2019; 3(78): 37-40. Russian (Елгина С.И., Золоторевская О.С., Захаров И.С., Мозес В.Г., Рудаева Е.В., Разумова В.А., Кратовский А.Ю. Цитологический скрининг в диагностике рака шейки матки //Мать и Дитя в Кузбассе. 2019. № 3(78). С. 37-40.)
8. Kuznetsov MR, Sapelkin SV. Recanalization of deep veins of the lower extremities as an indicator of the effectiveness of treatment of acute venous thrombosis. *Phlebology*. 2016; 3: 82-87. Russian (Кузнецов М.Р., Сапелкин С.В. Реканализация глубоких вен нижних конечностей как показатель эффективности лечения острого венозного тромбоза //Флебология. 2016. № 3. С. 82-87.)
9. Matyushkin AV, Lobachev AA, Tishchenko IS, Mamaeva DA. Modern possibilities of hybrid surgery for revascularization of the arteries of the leg (clinical observation). *Bulletin of Russian State Medical University*. 2015; 3: 5-9. Russian (Матюшкин А.В., Лобачев А.А., Тищенко И.С., Мамаева Д.А. Современные возможности гибридной хирургии при реваскуляризации артерий голени (клиническое наблюдение) //Вестник РГМУ. 2015. № 3. С. 5-9.)
10. Sadaghianloo N, Dardik A. The efficacy of intermittent pneumatic compression in the prevention of lower extremity deep venous thrombosis. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2016; 4(2): 248-256. DOI: 10.1016/j.jvsv.2015.07.006.
11. Hull RD, Gersh MH. The current landscape of treatment options for venous thromboembolism: a focus on novel oral anticoagulants. *Curr Med Res Opin*. 2015; 31(2): 197-210.
12. Arcelus JJ, Domenech P, Fernández-Capitan MDC, Guijarro R, Jiménez D, Jiménez S, et al. Rivaroxaban in the treatment of venous thromboembolism and the prevention of recurrences: a practical approach. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2015; 21(4): 297-308.
13. Rich K. Iliofemoral deep vein thrombosis: Percutaneous endovascular treatment options. *J Vasc Nurs Jun*. 2015; 33(2): 47-53.
14. Sobieraj DM, Coleman CI, Pasupuleti V, Deshpande A, Kaw R, Hernandez AV. Comparative efficacy and safety of anticoagulants and aspirin for extended treatment of venous thromboembolism: A network meta-analysis. *Thromb Res*. 2015; 135(5): 888-896.

КОРРЕСПОНДЕНЦИЮ АДРЕСОВАТЬ:

ЕЛГИНА Светлана Ивановна, 650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России

Тел: 8 (3842)73-48-56. E-mail: elginas.i@mail.ru

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

INFORMATION ABOUT AUTHORS

ВАСЮТИНСКАЯ Юлия Валерьевна, зам. главного врача по акушерской службе, ГАУЗ ККБСМП им. М.А. Подгорбунского, г. Кемерово, Россия. E-mail: zavrod@mail.ru

VASYUTINSKAYA Yulia Valerievna, deputy chief physician for obstetric service, Kuzbass Clinical Emergency Hospital named after M.A. Podgorbunsky, Kemerovo, Russia. E-mail: zavrod@mail.ru

РУДАЕВА Елена Владимировна, канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры акушерства и гинекологии им. Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: rudaevae@mail.ru

RUDAeva Elena Vladimirovna, candidate of medical sciences, docent, docent of the department of obstetrics and gynecology named after G.A. Ushakova, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: rudaevae@mail.ru

ПАВЛЕНКО Владимир Вячеславович, доктор мед. наук, доцент, профессор кафедры госпитальной хирургии, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: pavlenkov@mail.ru

PAVLENKO Vladimir Vyacheslavovich, doctor of medical sciences, docent, professor of the department of hospital surgery, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: pavlenkov@mail.ru

ЗАРУБИНА Ольга Борисовна, зав. родовым отделением, ГАУЗ ККБСМП им. М.А. Подгорбунского, г. Кемерово, Россия. E-mail: zarubinakem@mail.ru

ZARUBINA Olga Borisovna, head of the maternity ward, Kuzbass Clinical Emergency Hospital named after M.A. Podgorbunsky, Kemerovo, Russia. E-mail: zarubinakem@mail.ru

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

ПОДУШКО Анастасия Александровна, зав. родовым отделением, ГАУЗ ККБСМП им. М.А. Подгорбунского, г. Кемерово, Россия. E-mail: a.poduschko@yandex.ru

ВЕБЕР Данил Викторович, зав. реанимационно-анестезиологическим отделением № 3, ГАУЗ ККБСМП им. М.А. Подгорбунского, г. Кемерово, Россия. E-mail: weberdan@rambler.ru

МОЗЕС Вадим Гельевич, доктор мед. наук, доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии им. Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: vadimmoses@mail.ru

ЕЛГИНА Светлана Ивановна, доктор мед. наук, доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии им. Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: elginas.i@mail.ru

РЫБНИКОВ Сергей Валерьевич, доктор мед. наук, зам. главного врача по гинекологии, ГАУЗ ККБСМП им. М.А. Подгорбунского, г. Кемерово, Россия. E-mail: rsvdok@mail.ru

КАТКОВА Марина Александровна, зав. рентгенологическим отделением, ГАУЗ ККБСМП им. М.А. Подгорбунского, г. Кемерово, Россия. E-mail: katkovama@yandex.ru

ЗИМИН Игорь Анатольевич, врач рентгенологического отделения, ГАУЗ ККБСМП им. М.А. Подгорбунского, г. Кемерово, Россия. E-mail: igorzim@yandex.ru

КЕЛЛЕР Андрей Владимирович, зав. отделением УЗ диагностики, ГАУЗ ККБСМП им. М.А. Подгорбунского, г. Кемерово, Россия. E-mail: andrej.keller.1990@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS

PODUSHKO Anastasia Aleksandrovna, head of the maternity ward, Kuzbass Clinical Emergency Hospital named after M.A. Podgorbunsky, Kemerovo, Russia. E-mail: a.poduschko@yandex.ru

WEBER Danil Viktorovich, head of the resuscitation and anesthesiology department N 3, Kuzbass Clinical Emergency Hospital named after M.A. Podgorbunsky, Kemerovo, Russia. E-mail: weberdan@rambler.ru

MOZES Vadim Gelievich, doctor of medical sciences, docent, professor of the department of obstetrics and gynecology named after G.A. Ushakova, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: vadimmoses@mail.ru

ELGINA Svetlana Ivanovna, doctor of medical sciences, docent, professor of the department of obstetrics and gynecology named after G.A. Ushakova, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: elginas.i@mail.ru

RYBNIKOV Sergey Valerievich, doctor of medical sciences, deputy chief physician for gynecology, Kuzbass Clinical Emergency Hospital named after M.A. Podgorbunsky, Kemerovo, Russia. E-mail: rsvdok@mail.ru

KATKOVA Marina Aleksandrovna, head of the X-ray department, Kuzbass Clinical Emergency Hospital named after M.A. Podgorbunsky, Kemerovo, Russia. E-mail: katkovama@yandex.ru

ZIMIN Igor Anatolyevich, doctor of the X-ray department, Kuzbass Clinical Emergency Hospital named after M.A. Podgorbunsky, Kemerovo, Russia. E-mail: igorzim@yandex.ru

KELLER Andrey Vladimirovich, head of the department of ultrasound diagnostics, Kuzbass Clinical Emergency Hospital named after M.A. Podgorbunsky, Kemerovo, Russia. E-mail: andrej.keller.1990@mail.ru

Статья поступила в редакцию 16.11.2020 г.

Ликстанов М.И., Голомидов А.В., Кузьменко С.А., Мозес В.Г., Мозес К.Б.
ГАУЗ «Кузбасская областная клиническая больница» им. С.В. Беляева,
Кемеровский государственный медицинский университет,
г. Кемерово, Россия

ОПЫТ ОРГАНИЗАЦИИ РАБОТЫ ПЕДИАТРИЧЕСКОГО СТАЦИОНАРА В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

В статье представлены основные принципы организации стационарной педиатрической помощи в условиях пандемии коронавирусной инфекции.

Ключевые слова: SARS-CoV-2; COVID-19; коронавирус; педиатрия; дети; плановая и экстренная госпитализация

Likstanov M.I., Golomidov A.V., Kuzmenko S.A., Moses V.G., Moses K.B.

Kuzbass Clinical Hospital named after S.V. Belyaev,
Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

WORK ORGANIZATION PEDIATRIC HOSPITAL IN CONDITIONS PANDEMICS OF NEW CORONAVIRUS INFECTION

The article presents the basic principles of organizing inpatient pediatric care in the context of a coronavirus pandemic.

Key words: SARS-CoV-2; COVID-19; coronavirus; pediatrics; children; planned and emergency hospitalization

Новый вирус SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2) вызывает острую респираторную инфекцию, известную как COVID-19. SARS-CoV-2, как и SARS-CoV, относится к семейству Betacoronavirus и ассоциирован с высоким риском тяжелого течения инфекции, сопровождающимся поражением нижних отделов дыхательных путей и системной воспалительной реакцией [1, 2]. Патогенез новой коронавирусной инфекции (НКИ) все еще находится в стадии изучения, однако известно, что общепопуляционная частота острого респираторного дистресс-синдрома, полиорганной недостаточности и синдрома высвобождения цитокинов (цитокиновый шторм) достигает 15 %, а смертность среди пациентов высокого риска достигает 70 % [3].

Все без исключения страны мира, имеющие разные модели здравоохранения и уровни его финансирования, столкнулись с типичными проблемами оказания помощи при НКИ. Это отсутствие специфического лечения заболевания и действующих вакцин, быстрое истощение ресурсов (финансовых, кадровых, материальных) на пике заболеваемости, сложность внедрения сдерживающих мер по распространению инфекции и т.п. [4]. Не менее важной и актуальной проблемой является снижение доступности плановой амбулаторной и стационарной помощи населению в период пандемии, так как все имеющиеся ресурсы направляются на борьбу с НКИ. Тем не менее, экстренная и плановая помощь детям не должна останавливаться ни

при каких обстоятельствах, поэтому педиатрическая служба в условиях НКИ требует полной реорганизации инфраструктуры и менеджмента, которые должны постоянно адаптироваться под новые нужды [5].

В ГАУЗ КОКБ им. С.В. Беляева имеется педиатрический стационар и поликлиника, в которых оказывается специализированная медицинская помощь детям с бронхиальной астмой, пневмонией, муковисцидозом, высококвалифицированная медицинская помощь нефрологического, ревматологического, гематологического, эндокринологического и гастроэнтерологического профилей, лечебная и диагностическая стационарная помощь при различных заболеваниях нервной системы.

В стационаре оказывается интенсивная терапия пациентам в возрасте от 1 месяца до 18 лет с разнообразной соматической патологией: сепсис, врожденные пороки развития, в том числе сердца, легких, болезни центральной нервной системы (энцефалиты, менингиты, острые нарушения мозгового кровообращения, эпилепсии, энцефалопатии и т.д.), с гематологическими и системными заболеваниями, аллергиями, эндокринопатиями, сахарным диабетом, заболеваниями почек. Временной лаг развития пандемии дал нашему региону возможность подготовить систему здравоохранения к оказанию помощи больным в условиях НКИ [6]. С марта 2020 года в ГАУЗ КОКБ им. С.В. Беляева реорганизована система оказания педиатрической помощи, опытом которой мы хотим поделиться.

Информация для цитирования:

10.24411/2686-7338-2021-10013

Ликстанов М.И., Голомидов А.В., Кузьменко С.А., Мозес В.Г., Мозес К.Б. Опыт организации работы педиатрического стационара в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции // Мать и Дитя в Кузбассе. 2021. №1(84). С. 97-101.

Первый опыт оказания плановой и экстренной помощи детям в условиях НКИ сразу же выявил несколько ключевых стратегий, достижение которых позволяет сохранить качество оказания медицинской помощи в условиях финансового, кадрового и материального дефицита, обусловленного пандемией. К ним относятся: обеспечение мер инфекционной безопасности, постоянный мониторинг эпидемиологической ситуации в стационаре и оперативное принятие организационных решений, мобилизация всех имеющихся материальных, финансовых и кадровых ресурсов [7].

Первым организационным шагом было создание в ГАУЗ КОКБ им. С.В. Беляева нескольких структурных подразделений.

1. Оперативный штаб, включающий рабочую группу для быстрого принятия решений и оценки используемых ресурсов. В состав рабочей группы были включены заместитель главного врача по педиатрической помощи, эпидемиолог, главная медицинская сестра, руководители отделений стационара.

2. Колл-центр для родителей детей, госпитализация которых предполагалась в ближайшее время. Информация, полученная колл-центром, позволяла заранее оценивать эпидемиологический анамнез пациентов и выстраивать маршрутизацию по профилю заболевания. Еще одной задачей колл-центра была психологическая и информационная поддержка родителей больных детей.

3. Мобильная группа (медсестра и врач) для всех детей с подозрением на НКИ, которая мобилизовывалась для проведения скрининга и консультирования пациента перед входом в стационар (санпропускник).

Считается, что наиболее эффективным методом борьбы с пандемией является изоляция зараженных людей, которая позволяет сдерживать распространение инфекции [8]. В то же время, внутрибольничная (госпитальная) передача, обусловленная неадекватным санитарно-эпидемиологическим контролем, является ведущим путем распространения инфекции и роста заболеваемости не только среди пациентов, но и медицинских работников. Данные литературы свидетельствуют, что пренебрежение мерами инфекционной безопасности немедленно ухудшает исходы лечения пациентов за счет двух факторов: непосредственного инфицирования больных и дефицита кадров, обусловленного заболеваемостью медицинских работников [9]. Все это делает необходимым создание системы предупреждающих мер на всех уровнях оказания медицинской помощи в стационаре. В процессе создания системы санитарно-эпидемиологического контроля перед нами встали следующие вопросы, которые приходилось оперативно решать:

- Какие мероприятия нужно провести по предупреждению распространения COVID-19 в стационаре?

- Как организовать маршрутизацию пациентов и разделение потоков?

- Как доработать вопросы санэпидрежима?

- Как ввести режим посещения и госпитализации?

- Как снизить количество рабочих контактов?

- Как защитить персонал?

Система санитарно-эпидемиологического контроля в педиатрическом стационаре включала в себя мероприятия по разделению потоков пациентов, которые начинались с приемного отделения (рис. 1). Все помещения приемного отделения были обозначены как «красная» зона и изолировались от стационара.

Следует отметить, что в условиях пандемии невозможно провести четкое разграничение между пациентом с бессимптомным заболеванием, пациентом с вирусной инфекцией в инкубационном периоде и неинфицированным пациентом, поэтому все больные рассматривались как потенциально инфицированные (рис. 2). Важно, чтобы весь персонал, контактирующий с пациентами, в обязательном порядке оснащался маской для лица (тип FFP2 или FFP3) и средствами индивидуальной защиты (СИЗ – одноразовые халаты, перчатки, очки или щиток для лица) [10]. Сотрудниками приемного отделения на входе постоянно контролировалось наличие на лице у пациентов и сопровождающих хирургических масок, при их отсутствии маски выдавались за счет больницы. В приемном отделении заранее размещались визуальные информационные плакаты с алгоритмом поэтапного использования и утилизации СИЗ, что снижало частоту ошибок при их использовании. Все это позволило сохранить важнейший ресурс для оказания помощи больным детям – медицинский персонал.

Для снижения инфекционного риска, в начале каждой смены, приемное отделение в полной мере обеспечивалось материалами и запасами, чтобы исключить перемещение медицинского персонала между «чистой» и «грязной» зонами (рис. 3). Старшими сестрами и эпидемиологами больницы проводился постоянный контроль этапности снятия СИЗ персоналом, по тем или иным причинам покидающим приемное отделение.

Все дети, нуждающиеся в госпитализации и прибывающие из мест, где зарегистрированы вспышки инфекции, имеющие контакт с инфицированным человеком, либо имеющие клинические проявления ОРВИ, считались потенциально инфицированными и изолировались в санпропускнике либо в профильном отделении в боксированной палате. Всем таким пациентам при госпитализации производился забор мазка из носоглотки для ПЦР исследования на SARS-CoV-2. Пациенты с дыхательной недостаточностью II степени и более, тяжелым течением пневмонии, в критическом состоянии немедленно изолировались в боксированные палаты, развернутые в отделении реанимации и интенсивной терапии. В случае подтверждения у госпитализированного ребенка или его мамы инфекции COVID-19 осуществлялся их перевод в специализированное инфекционное отделение, организованное в инфекционной больнице.

Рисунок 1
 Алгоритм госпитализации в педиатрический стационар
 Figure 1
 Algorithm of hospitalization in a pediatric hospital

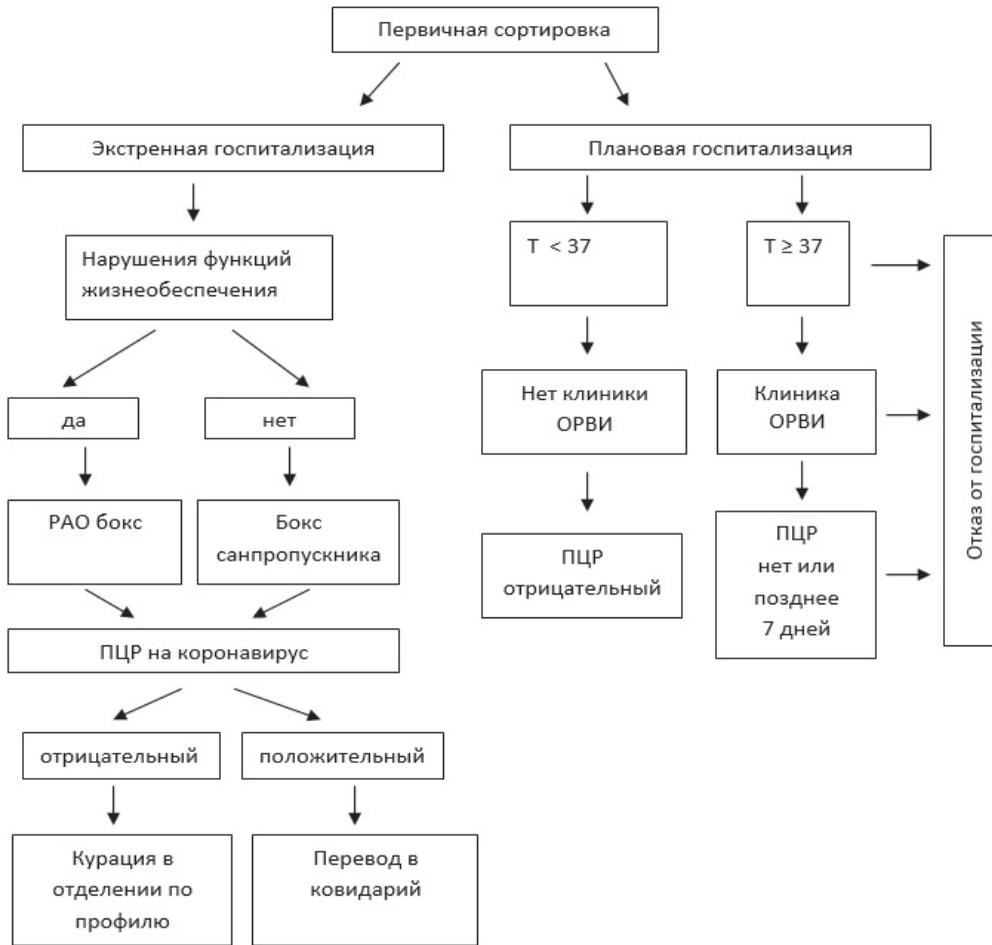


Рисунок 2
 Работа медицинского персонала в СИЗ
 Figure 2
 Work of medical personnel in PPE



Рисунок 3
 Зона переодевания персонала
 Figure 3
 Staff changing area



Рисунок 4
Зонирование помещений педиатрических отделений стационара
Figure 4
Zoning of the rooms of pediatric departments of the hospital



Инфекционная безопасность в педиатрическом стационаре обеспечивалась созданием изолированного пространства по возможности для каждого пациента. Лифт, коридор, профильные отделения, ультразвуковое и рентгенологическое отделения зонировались с обозначением «красной» зоны (рис. 4). Педиатрические отделения обеспечивались зонами сортировки детей, в которых гарантировалась их полная изоляция – для этого использовались палаты с ванной комнатой и туалетом. Кормление и все основные процедуры проводились только в палате (рис. 5).

Обеспечение инфекционной безопасности работы отделений педиатрического стационара включало в себя:

- запрет на посещения пациентов родственниками и другими лицами;
- запрет посещения стационара лицами, не являющимися сотрудниками организации;
- обеспечение телемедицинского консультирования и дистанционного мониторинга состояния детей групп риска до получения ПЦР исследования на COVID-19;
- обязательное использование СИЗ педиатрами при контакте с пациентами;
- проведение всех обследований только после определения COVID статуса или в «красной» зоне;
- сокращение сроков пребывания детей в условиях стационара, минимизация перемещений по подразделениям больницы.

В результате проведенных мероприятий помощь детям в педиатрическом стационаре ГАУЗ КОКБ им. С.В. Беляева в условиях пандемии НКИ не останавливалась и оказывалась в полном объеме.

В заключение отметим, что ситуация с пандемией НКИ развивается стремительно, поэтому указан-

ные мероприятия не являются догмой. Приведенные алгоритмы и разработанные правила оказания помощи могут и должны меняться, быстро и гибко подстраиваясь под вновь возникающие задачи.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Рисунок 5
Красная зона отделения
Figure 5
Red separation zone



ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Khan S, Siddique R, Shereen MA, Ali A. The emergence of a novel coronavirus (SARS-CoV-2), their biology and therapeutic options. *J Clin Microbiol.* 2020; 58(5). DOI: 10.1128/JCM.00187-20.
2. Ahn DG, Shin HJ, Kim MH, et al. Current Status of Epidemiology, Diagnosis, Therapeutics, and Vaccines for Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *J Microbiol Biotechnol.* 2020; 30(3): 313-324. DOI: 10.4014/jmb.2003.03011.
3. Pascarella G, Strumia A, Pilliego C, et al. COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review. *J Intern Med.* 2020; 288(2): 192-206. DOI: 10.1111/joim.13091.
4. Li H, Liu SM, Yu XH, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): current status and future perspectives. *Int J Antimicrob Agents.* 2020; 55(5): 105951. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105951.
5. Zhou MY, Xie XL, Peng YG, et al. From SARS to COVID-19: What we have learned about children infected with COVID-19. *Int J Infect Dis.* 2020; 96: 710-714. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.04.090.
6. Likstanov MI, Bogdanov AN, Gatin VR, Moses VG. Features of preparation and functioning of engineering systems in the conditions of a re-profiled covid hospital. *Medicine in Kuzbass.* 2020; 3: 55-57. Russian (Ликстанов М.И., Богданов А.Н., Гатин В.Р., Мозес В.Г. Особенности подготовки и функционирования инженерных систем в условиях перепрофилированного ковидного госпиталя // Медицина в Кузбассе. 2020. № 3. С. 55-57.) DOI: 10.24411/2687-0053-2020-10029.
7. De Simone B, Chouillard E, Di Saverio S, et al. Emergency surgery during the COVID-19 pandemic: what you need to know for practice. *Ann R Coll Surg Engl.* 2020; 102(5): 323-332. DOI: 10.1308/rcsann.2020.0097.
8. Yousefi B, Valizadeh S, Ghaffari H, et al. A global treatments for coronaviruses including COVID-19. *J Cell Physiol.* 2020; 235(12): 9133-9142. DOI: 10.1002/jcp.29785.
9. Tung Ho CL, Oligbu P, Ojubolamo O, Pervaiz M, Oligbu G. Clinical Characteristics of Children with COVID-19. *AIMS Public Health.* 2020 May 6;7(2):258-273. DOI: 10.3934/publichealth.2020022.
10. Interim Guidelines for the Prevention, Diagnosis and Treatment of Novel Coronavirus Infection (COVID-19), Version 9 (10/26/2020). Ministry of Health of Russia, 2020. Russian (Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19), версия 9 (26.10.2020)». Минздрав России, 2020.)

КОРРЕСПОНДЕНЦИЮ АДРЕСОВАТЬ:

МОЗЭС Вадим Гельевич, 650000, г. Кемерово, пр. Октябрьский, д. 22, ГАУЗ КОКБ им. С.В. Беляева.

E-mail: vadimmoses@mail.ru

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

INFORMATION ABOUT AUTHORS

ЛИКСТАНОВ Михаил Исаакович, доктор мед. наук, главный врач, ГАУЗ КОКБ им. С.В. Беляева, г. Кемерово, Россия	LIKSTANOV Mikhail Isaakovich, doctor of medical sciences, chief physician, Kuzbass Clinical Hospital named after S.V. Belyaev, Kemerovo, Russia
ГОЛОМИДОВ Александр Владимирович, канд. мед. наук, зам. главного врача по педиатрии, ГАУЗ КОКБ им. С.В. Беляева, г. Кемерово, Россия	GOLOMIDOV Alexander Vladimirovich, candidate of medical sciences, deputy chief physician for pediatrics, Kuzbass Clinical Hospital named after S.V. Belyaev, Kemerovo, Russia
КУЗЬМЕНКО Светлана Анатольевна, зав. эпидемиологическим отделением, ГАУЗ КОКБ им. С.В. Беляева, г. Кемерово, Россия	KUZMENKO Svetlana Anatolyevna, head of the epidemiological department, Kuzbass Clinical Hospital named after S.V. Belyaev, Kemerovo, Russia
МОЗЭС Вадим Гельевич, доктор мед. наук, зам. главного врача по науке, ГАУЗ КОКБ им. С.В. Беляева, г. Кемерово, Россия	MOZES Vadim Gelievich, doctor of medical sciences, deputy chief physician for science, Kuzbass Clinical Hospital named after S.V. Belyaev, Kemerovo, Russia
МОЗЭС Кира Борисовна, ассистент, кафедра поликлинической терапии и сестринского дела, ФГБОУ ВО КеМГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия	MOZES Kira Borisovna, assistant, department of polyclinic therapy and nursing, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

Статья поступила в редакцию 24.01.2021 г.

Викжанович С.Н., Синеви́ч О.Ю., Четверикова Т.Ю.
Омский государственный педагогический университет,
г. Омск, Россия

МЕДИКО-ПЕДАГОГИЧЕСКОЕ СОПРОВОЖДЕНИЕ ДИСТАНЦИОННЫХ УРОКОВ С ОБУЧАЮЩИМИСЯ, ИМЕЮЩИМИ ОГРАНИЧЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЗДОРОВЬЯ

Авторы обращаются к вопросам медико-педагогической навигации образовательно-реабилитационного online-процесса с участием школьников, имеющих ограниченные возможности здоровья. В статье рассматриваются способы поддержки дистанционных практик обучения в период введения ограничительных мероприятий в связи с пандемией. Даются рекомендации по поводу организации виртуальной архитектуры школы, отвечающей требованиям гигиенической безопасности жизнедеятельности детей. Сообщается о содержании контента, которым могут наполняться виртуальные классы и кабинеты для проведения коррекционных занятий, реабилитационных мероприятий, поддержки досуговой деятельности и обучения школьников с нарушениями развития, а также для психолого-педагогического сопровождения родителей и оказания методической помощи специалистам.

Ключевые слова: медико-педагогическое сопровождение; дистанционные уроки; обучающиеся с ограниченными возможностями здоровья; коронавирусная инфекция; дистанционные образовательные технологии; образовательно-реабилитационный процесс; виртуальный класс; цифровая образовательная среда; пандемия

Vikzhanovich S.N., Sinevich O.Yu., Chetverikova T.Yu.
Omsk State Pedagogical University, Omsk

MEDICAL AND PEDAGOGICAL SUPPORT OF REMOTE LESSONS FOR STUDENTS WITH DISABILITIES

The authors address the issues of medico-pedagogical navigation of education and rehabilitation online process involving school students with disabilities. The article examines how distance learning practices can be supported during the pandemic's restrictive measures. Recommendations are made on how to organize a virtual school architecture that meets children's health and safety requirements. The content that can be used in virtual classrooms and rooms to provide remedial classes, rehabilitation activities, support leisure activities and education for school students with developmental disabilities, as well as psychological and pedagogical support for parents and methodological assistance for specialists is described.

Key words: medical and pedagogical support; remote lessons; students with disabilities; coronavirus infection; remote educational technologies; educational and rehabilitation process; virtual classroom; digital educational environment; pandemic

В сложных социально-экономических ситуациях, связанных с угрозами жизни и здоровью человека, возникает объективная необходимость введения ограничительных мероприятий, вплоть до lockdown. Это является одним из условий противодействия заносу и распространению конвенционных болезней, что в полной мере относится к новой коронавирусной инфекции, ключевые эпидемиологические параметры которой, её вирусологические характеристики, интенсивность распространения среди детского и взрослого населения и вирулентность в настоящий период времени подлежат активному изучению, в том числе в связи с появлением новых штаммов COVID-19.

Для минимизации рисков заражения COVID-19 образовательные организации встали перед необходимостью перейти на удалённый режим работы, что в полной мере коснулось учреждений

для детей с ограниченными возможностями здоровья (ОВЗ) разных нозологических групп: с патологией речи, зрения, слуха, разной степенью умственной отсталости и др.

Наиболее оптимальной моделью обучения школьника с ОВЗ является очная (в формате offline), предусматривающая его непосредственный контакт со взрослыми и сверстниками. Именно в таком режиме специалист имеет возможность использовать широкий спектр ресурсов для формирования у ребёнка с проблемами в здоровье учебных умений, коммуникативных способностей, позитивных личностных качеств, социальных компетенций — с учётом структуры нарушения, степени его тяжести, а также в соответствии со специальными потребностями ученика.

Реализация образовательно-коррекционного процесса в offline-режиме позволяет организовать дея-

Информация для цитирования:

10.24411/2686-7338-2021-10014

Викжанович С.Н., Синеви́ч О.Ю., Четверикова Т.Ю. Медико-педагогическое сопровождение дистанционных уроков с обучающимися, имеющими ограниченные возможности здоровья //Мать и Дитя в Кузбассе. 2021. №1(84). С. 102-107.

тельность учеников в разных формах: не только индивидуально, но и парами, подгруппами, по цепочке, фронтально. Многообразие форм работы является эффективным средством развития у ребёнка с ОВЗ опыта конструктивного межличностного взаимодействия, способности сотрудничать, самостоятельно ориентироваться в бытовых ситуациях и др.

Несомненно, формат offline придаёт образовательно-реабилитационному процессу социализирующий характер, позволяет за счёт персонального нетворкинга содействовать формированию в детском коллективе дружеских отношений, наделять повседневные интеракции учеников интересным содержанием и новым смыслом, что, помимо прочего, принципиально значимо для создания в учреждении полноценной коррекционно-развивающей среды. При этом, по справедливому замечанию Л.А. Тишиной, А.М. Даниловой, М.И. Шишковой, Е.Э. Артёмовой, именно такая среда во многом обуславливает эффективность процесса обучения детей с ОВЗ [1].

Между тем, пандемия явилась катализатором стремительных изменений в сфере образования как нормотипичных обучающихся, так и школьников с ОВЗ разных нозологических групп, включая детей со сложной структурой нарушения. Возникла объективная необходимость перевода очных практик обучения в online-среду, использования дистанционных образовательных технологий (ДОТ). Это обусловило неизбежность решения нетипичных профессиональных задач, комплекса проблемных вопросов усилиями междисциплинарной команды специалистов, прежде всего, медицинских и педагогических работников. Наряду с созданием (обновлением, модернизацией) IT-инфраструктуры учреждения, потребовалось определить ресурсы и средства дистанционного обучения детей с ОВЗ как в системе специального образования, так и в условиях инклюзивной практики – т.е., совместно со сверстниками возрастной нормы [2].

Особенно остро обозначились вопросы, касающиеся обеспечения возможности получения детьми качественного и доступного образования при его переводе online-формат, а также сохранения здоровья школьников в условиях удалённой коррекционно-педагогической и реабилитационной работы.

Нельзя не признать, что неадекватная организация цифровой образовательной среды (ЦОС) обуславливает возникновение комплекса негативных факторов, не отвечает требованиям гигиенической безопасности жизнедеятельности детей [3]. В условиях ЦОС неизбежно возникают риски ухудшения здоровья ребёнка, особенно в ситуации отсутствия у него и его близких взрослых достаточного опыта учебной деятельности с использованием ДОТ.

Отметим, что успешность дистанционного обучения, отвечающего требованиям здоровьесбережения, во многом зависит от организации рабочих мест специалистов и школьников, взаимодействующих при помощи телекоммуникационной технологии видеоконференцсвязи (ВКС).

Рабочее место специалиста может быть организовано как в учреждении, так и (в период lockdown) по месту его непосредственного проживания. На протяжении всего периода образовательно-реабилитационной online-работы школьники с ОВЗ должны иметь возможность хорошо видеть лицо взрослого: его артикуляцию, мимические проявления. В частности, это принципиально значимо для удовлетворения специальных потребностей обучающихся с тяжёлыми нарушениями речи, кохлеарными имплантами, а также с патологией слухового анализатора – тяжёлой тугоухостью и глухотой. Так, школьники указанных нозологических групп, обладая, как правило, неполноценным произношением и испытывая трудности в понимании семантики не только отдельных лексических единиц, но и целых высказываний, нуждаются в ориентации на артикуляцию педагога, на его мимические паттерны (которые им уже хорошо знакомы в результате практики обучения, реализовывавшейся в offline-формате). Это позволяет ученику, следуя образцу взрослого, верно воспроизводить речевой материал, использовать при возникновении необходимости разные способы контроля за собственным произношением, а также наиболее точно осознавать информацию, передаваемую педагогом.

В образовательно-реабилитационной работе с детьми, имеющими нарушения слуха (тугоухость и глухоту), возникает объективная необходимость применять дактильную форму словесной речи, а также периодически использовать жестовую речь, что детерминировано специальными потребностями этих обучающихся. Соответственно, школьникам с патологией слухового анализатора должна быть предоставлена возможность полноценного визуального восприятия движений рук специалиста в ходе всего урока или коррекционного занятия, которые проводятся в виртуальном классе. В этой связи при реализации обучающего online-процесса естественное освещение целесообразно дополнить искусственным.

Рабочее место ученика, коррекционно-педагогическая и реабилитационная работа с которым осуществляется с использованием ДОТ, следует организовать на основе рекомендаций, сформулированных Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (Роспотребнадзор). В частности, принципиально важно принять во внимание, что продолжительное малоподвижное положение ученика за рабочим столом провоцирует возникновение нарушений функционирования разных систем организма, в т.ч. дыхательной и сердечно-сосудистой. Так, длительное сидение приводит к утрате достаточной глубины дыхания. В нижних конечностях отмечается застой крови. Происходит снижение метаболизма. Всё это детерминирует ухудшение работоспособности учащегося, выражаясь, помимо прочего, в ослаблении памяти, снижении внимания, в нарушениях координации движений. В отличие от учебного процесса, реализуемого offline, при использовании ДОТ

ребёнку требуется значительно больше времени на то, чтобы осуществить выполнение мыслительных операций. В соответствии с этим, коррекционно-педагогический и реабилитационный online-процесс должен осуществляться с использованием здоровьесберегающих технологий.

На основе рекомендаций, сформулированных Роспотребнадзором, рабочее место ученика, включая школьника с ОВЗ, должно отвечать следующим требованиям:

- выбор мебели определяется ростом ребёнка (особые требования предъявляются к мебели детей с нарушениями опорно-двигательного аппарата, прежде всего, обучающихся с ДЦП. Она должна быть специальной);

- стол следует расположить у окна (с левой стороны для ребёнка-правши, справа – при ведущей левой руке), что позволит обеспечить достаточное освещение рабочей поверхности;

- стул размещается у рабочего стола так, чтобы при его использовании ребёнок мог опираться на спинку, а между столом и грудью имелось расстояние, составляющее ширину ладони обучающегося;

- на рабочем столе необходим источник дополнительного освещения в виде настольной лампы, размещаемой слева, если ребёнок правша, справа – при ведущей левой руке;

- монитор персонального компьютера (ПК) устанавливается так, чтобы исключить необходимость поворачиваться к нему, т.е. он должен находиться перед глазами ребёнка. При этом требуемое расстояние от размещаемого на рабочем столе экрана видеомонитора ПК до глаз школьника составляет 600-700 мм;

- наличие на столе подставки для книг должно позволить ребёнку разместить то или иное печатное издание, используемое в образовательно-коррекционной работе с применением ДОТ. Её удалённость соответствует расстоянию вытянутой руки от глаз, что позволит держать голову прямо и, соответственно, снять нагрузку на шейный отдел, а также обеспечивать профилактику развития близорукости.

Совместно с родителями (законными представителями) обучающегося специалисты должны контролировать соответствие реализуемого в online-формате образовательно-реабилитационного процесса требованиям гигиенической безопасности жизнедеятельности детей. Следует исключить такую рабочую позу ребёнка, которая является утомительной. В частности, требуется глубокая посадка на стуле. Голову и корпус следует держать ровно. Предплечья при этом лежат на столе свободно. Требуется опора на пол ступнями обеих ног. В тех случаях, когда организуется выполнение письменных работ, предусматривается опора на спинку стула поясницей, тогда как во время чтения допускается более свободная посадка: опираться на спинку стула можно не только подлопаточной частью спины, но и крестцово-поясничной.

Как сообщалось выше, реализация работы в online-режиме требует создания либо обновления

IT-инфраструктуры учреждения, отвечающей специальным потребностям обучающихся с ОВЗ и запросам других участников образовательных отношений. В частности, необходимо наполнить школьный сайт новыми ресурсами и необходимым содержанием для возможности использования интернет-портала с целью полноценной реализации коррекционной, психолого-педагогической, реабилитационной, методической работы с использованием ДОТ. Одновременно с этим, не следует перегружать образовательный портал избыточной информацией, включая ту, которая может свободно извлекаться специалистами и родителями (законными представителями) обучающихся из интернет-ресурсов. Целесообразно отказаться от механического переноса тех или иных данных с сайтов, а предоставить пользователям ссылки на них.

Несомненно, осуществляемая учреждением виртуализация ресурсов требует обоснованного подхода, учёта потребностей участников образовательно-реабилитационного процесса.

Проектируя удобную для специалистов и обучающихся с ОВЗ виртуальную архитектуру школы, нужно учесть, что online-среда учреждения должна включать, прежде всего, виртуальные классы, а также библиотеки и комнаты для осуществления внеурочной деятельности, в т.ч. для организации факультативных и кружковых занятий. Кроме того, имеется необходимость в виртуальных кабинетах узких специалистов (например, учителя-логопеда, педагога-психолога, специалиста по адаптивной физической культуре и др.) для проведения занятий по программе коррекционной работы и методических мероприятий, для осуществления консультирования ребёнка и его семьи. Целесообразно также обеспечить функционирование web-чатов в целях поддержки мобильной профессиональной коммуникации сотрудников учреждения, а также для организации общения родителей, школьников и др.

Охарактеризуем ряд ресурсов, в т.ч. из числа перечисленных выше, и специфику их использования в период дистанционного обучения детей с ОВЗ.

Благодаря виртуальной комнате для родителей могут проводиться (с использованием ВКС) не только общешкольные и классные собрания, но и практические мероприятия в виде семинаров, мастер-классов, круглых столов, направленные на формирование реабилитационной культуры семьи, включая обсуждение вопросов дистанционного обучения ребёнка с ОВЗ и организации его досуга в здоровьесберегающем режиме в период lockdown или при введении менее жёстких ограничительных мероприятий. В этой же комнате, в соответствии с установленным графиком, могут быть проведены групповые и индивидуальные online-консультации для родителей по частным вопросам обучения ребёнка с ОВЗ, оказания ему коррекционной помощи в условиях семьи. Помимо прочего, данный ресурс даёт возможность специалистам медицинского и педагогического профиля разместить полезную информацию по широ-

кому спектру вопросов, например, по поводу организации досуга ребёнка, режима его дня и рациона сбалансированного питания, профилактики авитаминозов, воспитания самостоятельности и т.д.

Виртуальный кабинет педагога-психолога предназначается для проведения индивидуальных и групповых психокоррекционных online-занятий, а также для организации дистанционных консультативных приёмов учащихся с ОВЗ и их родителей (законных представителей), педагогических работников.

Специальному психологу важно принять во внимание, что потребность в его помощи в период пандемии может возрасти, особенно со стороны подростков и лиц, представляющих их интересы. В данной связи этот специалист, используя ДОТ, должен создать нечто вроде «горячей линии», позволяющей без промедления обратиться к нему за консультацией и мобильно получить обратную связь, например, для согласования времени проведения приватной беседы.

Кроме того, специальному психологу важно позаботиться о наполнении его виртуального кабинета разнообразным информативным контентом:

- текстовым: методическими рекомендациями для участников образовательно-реабилитационного процесса: обучающихся, родителей, специалистов. Особое внимание надо уделить созданию и размещению материалов, адресованных подросткам с повышенным уровнем реактивной и личностной тревожности, испытывающим беспокойство по поводу заражения COVID-19. С этой целью специальными психологами могут быть использованы рекомендации Ю.В. Зарецкого (доцента кафедры клинической психологии и психотерапии факультета консультативной и клинической психологии Московского государственного психолого-педагогического университета), подготовленные по материалам профессора Йельского университета Р. Лихи, специализирующегося на изучении тревожных состояний;
- медиаконтентом: аудио- и видеоресурсами, иллюстративным материалом. Здесь же целесообразно разместить ссылки на мультипликационные фильмы, кинофильмы, музыкальные произведения, познавательные передачи, рекомендуемые обучающимся для просмотра (прослушивания), в т.ч. для адекватной организации досуговой деятельности детей;

- игровым: коррекционно-развивающими online-играми, ориентированными, в частности, на развитие у обучающихся с ОВЗ неречевых психических процессов: внимания, памяти, мыслительных операций, воображения, восприятия и др.

В целом, основное назначение виртуального кабинета специального психолога заключается в обеспечении непрерывного сопровождения образовательно-реабилитационного online-процесса, включая персонализированную навигацию его участников.

В период осуществления обучения в дистанционном формате важным представляется обеспечение

регулярного функционирования виртуальной комнаты для организации занятий в рамках внеурочной деятельности. Это ресурс позволит восполнить недостаток социально-коммуникативных контактов, в которых особенно нуждаются обучающиеся с ОВЗ, но могут испытывать трудности как при определении содержания своего досуга, так и при общении со взрослыми и сверстниками. Данный ресурс принципиально значим и в системе специального, и в системе инклюзивного образования. Очень важно, чтобы ребёнок с ОВЗ, интегрированный в среду здоровых сверстников, имел возможность взаимодействовать с ними за рамками учебного времени, осознавать свою причастность к детскому коллективу и равное с остальными учениками положение в нём.

Отметим, что использование ДОТ для поддержки внеурочной деятельности позволяет проводить предметные декады, праздники общешкольного масштаба, кружковые и факультативные занятия, что будет содействовать удовлетворению таких специальных потребностей обучающихся с ОВЗ, как развитие социально-бытовых умений, коммуникативных навыков и др.

В виртуальной комнате, предназначенной для реализации внеурочной деятельности, целесообразно периодически проводить выставки и конкурсы работ обучающихся. Свои работы, в т.ч. с комментариями к ним, школьники могут размещать самостоятельно или при помощи близких взрослых. Организация посещения учениками таких виртуальных школьных выставок сможет послужить поводом для осуществления взаимодействия, коммуникации, позволит стимулировать познавательную активность детей, осуществлять профилактику тревожности, поскольку удалённый режим работы не приводит к утрате контактов ребёнка со сверстниками за рамками учебного времени, физическая изоляция не становится изоляцией социального плана.

Особое внимание в период дистанционного обучения необходимо уделить функционированию виртуальных классов, вопросам организации и проведения online-уроков, а также занятий по программе коррекционной работы.

Виртуальный класс организуется на образовательном портале учреждения. Его ресурсы должны быть ориентированы на удовлетворение информационных запросов и специальных потребностей учеников с ОВЗ. В соответствии с этим, данные ресурсы могут включать:

- расписание online-уроков (для каждого класса отдельно);
- перечень коррекционных курсов учебных дисциплин, осваиваемых обучающимися с ОВЗ (в соответствии с учебным планом) с наличием кликабельных ссылок для подключения к ВКС (для каждого коррекционного курса и учебного предмета);
- перечень полезных ссылок (для каждого класса). Например, это могут быть ссылки на размещённые в интернете учебники и учебные пособия, виде-

описания лабораторных и практических работ (по биологии, физике, химии), электронные справочники и словари, online-библиотеки для детей и т.д.;

– ресурс «Индивидуальные работы» (для каждой учебной дисциплины). В нём школьники с ОВЗ могут размещать выполненные ими в ходе урока контрольные работы, а также подготовленные домашние задания и др.

Кроме того, в виртуальном классе (по усмотрению педагога) может быть размещена рабочая тетрадь учебной дисциплины или технологическая карта урока (коррекционного занятия).

Наиболее оптимальным ресурсом, позволяющим эффективно организовать образовательно-реабилитационный процесс в режиме online, является рабочая тетрадь учебной дисциплины, подготавливаемая педагогом в соответствии с содержанием адаптированной основной образовательной программы (АООП), а также с учётом особых образовательных потребностей обучающихся конкретной нозологической группы. Для школьников с нарушениями зрения такую тетрадь необходимо представить в аудио-формате.

Структурными компонентами рабочей тетради могут быть следующие:

– название учебной дисциплины и указание на класс, в котором осуществляется её освоение;

– сведения об организационно-образовательно-реабилитационном online-процессе: ссылка для подключения к ВКС, информация о способе быстрого установления связи с учителем, например, с помощью таких популярных мессенджеров, предназначенных для смартфонов, как Telegram, WhatsApp или др.;

– комплексы динамических и релаксационных пауз, включая дыхательную гимнастику и зарядку для глаз, в т.ч. в виде интерактивных ссылок на интернет-ресурсы, на которых размещается данный контент, имеющий здоровьесберегающую направленность. В числе релаксационных пауз могут использоваться фрагменты классических музыкальных произведений в связи с высоким реабилитационным потенциалом музыки, возможностью её позитивного влияния на психоэмоциональное состояние субъекта, в т.ч. подрастающей личности [4];

– содержание материала по разделам и темам, включая комплексы обучающих и коррекционно-развивающих заданий, терминологический словарь, иллюстрации и т.д. Данный компонент

рабочей тетради является основным и самым обширным.

Использование на online-уроке рабочей тетради представляется удобным для организации деятельности детей на каждом его этапе, позволяет рационально использовать время, избегая излишних пауз, связанных с поиском информации, дополнительным разъяснением инструкций к заданиям и упражнениям.

Большинство детей с ОВЗ нуждаются в опоре на средства наглядности. В определённой мере в период дистанционного обучения данную проблему позволяет решить использование рабочей тетради. Однако это лишь одно из многочисленных средств визуализации материала, наряду с которым важно применять и иные, в т.ч. мультимедийные презентации. С их помощью могут быть продемонстрированы объекты не только в статике, но и в динамике, со звуковым сопровождением; разъяснены сложные для освоения учениками с ОВЗ понятия, явления, факты [5].

Следует предлагать обучающимся самостоятельно подготавливать презентации (например, при выполнении домашних заданий) с последующей их демонстрацией в процессе online-урока. Это позволит создавать у школьников с ОВЗ мотивацию к деятельности, поддерживать стойкий интерес к учебному процессу, стимулировать познавательную активность.

Таким образом, организация дистанционных уроков с участием обучающихся с ОВЗ требует медико-педагогического сопровождения. С одной стороны, реализация образовательно-реабилитационного online-процесса должна быть ориентирована на получение учениками качественного образования, успешного освоения материала по АООП. С другой стороны, обучение с использованием ДОТ должно исключать негативное влияние на состояние здоровья ученика, отвечать требованиям гигиенической безопасности жизнедеятельности детей, выстраиваться с учётом их специальных потребностей и структуры нарушения.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Tishina LA, Danilova AM, Shishkova MI, Artemova EE. Application of distance technologies in special education: problems and risks. *Modern high-tech technologies*. 2020; 11-1: 112-118. Russian (Тишина Л.А., Данилова А.М., Шишкова М.И., Артёмова Е.Э. Применение дистанционных технологий в специальном образовании: проблемы и риски // Современные наукоемкие технологии. 2020. № 11-1. С. 112-118.)
2. Kuzmina OS. Preparing teachers for work in the conditions of inclusive education: Author's abstract dis. ... cand. ped. sciences. Omsk, 2015. 23 p. Russian (Кузьмина О.С. Подготовка педагогов к работе в условиях инклюзивного образования: Автореф. дис. ... канд. пед. наук: 13.00.08. Омск, 2015. 23 с.)
3. Yakubenko OV. Overcoming the negative factors of digital education as a management quality and prospects for its development. *Scientific notes of IME RAE*. 2018; 3(67): 184-186. Russian (Якубенко О.В. Преодоление негативных факторов

- цифрового образования как направление управления качеством и перспективами его развития //Учёные записки ИУО РАО. 2018. № 3(67). С. 184-186.)
4. Lev YaB. Listening to music as a means of aesthetic development of preschool children. *Detstvo, otkrytoe miru: Collection of materials of the all-Russian scientific and practical conference.* Omsk, 2016. P. 20-23. Russian (Лев Я.Б. Слушание музыки как средство эстетического развития дошкольников //Детство, открытое миру: сб. матер. Всерос. науч.-практ. конф. Омск, 2016. С. 20-23.)
 5. Likhanov YuYu. Applying information technologies in the process of general time representation system formation of students with mental deficiency. *Bulletin of BELIED.* 2020; 7(4): 46-52. Russian (Лиханов Ю.Ю. Применение информационных технологий в процессе формирования временных представлений у учащихся с умственной отсталостью //Вестник БелиРО. 2020. Т. 7, № 4(18). С. 46-52.)

КОРРЕСПОНДЕНЦИЮ АДРЕСОВАТЬ:

СИНЕВИЧ Ольга Юрьевна, 644099, г. Омск, набережная Тухачевского, д.14, ФГБОУ ВО ОмГПУ.

E-mail: sinevich.olga@mail.ru

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ**INFORMATION ABOUT AUTHORS**

ВИКЖАНОВИЧ Светлана Николаевна, канд. пед. наук, доцент, кафедра дефектологического образования, ФГБОУ ВО ОмГПУ, г. Омск, Россия. E-mail: vikzhanovich@omgpu.ru

VIKZHANOVICH Svetlana Nikolaevna, candidate of pedagogical sciences, docent, department of defectological education, Omsk State Pedagogical University, Omsk, Russia. E-mail: vikzhanovich@omgpu.ru

СИНЕВИЧ Ольга Юрьевна, канд. мед. наук, доцент, кафедра дефектологического образования, ФГБОУ ВО ОмГПУ, г. Омск, Россия. E-mail: sinevich.olga@mail.ru

SINEVICH Olga Yurievna, candidate of medical sciences, docent, department of defectological education, Omsk State Pedagogical University, Omsk, Russia. E-mail: sinevich.olga@mail.ru

ЧЕТВЕРИКОВА Татьяна Юрьевна, канд. пед. наук, доцент, зав. кафедрой дефектологического образования, ФГБОУ ВО ОмГПУ, г. Омск, Россия. E-mail: t_chet@omgpu.ru

CHETVERIKOVA Tatyana Yurievna, candidate of pedagogical sciences, docent, head of the department of defectological education, Omsk State Pedagogical University, Omsk, Russia. E-mail: t_chet@omgpu.ru

Статья поступила в редакцию 15.02.2021 г.

Первощикова Н.К., Гладков С.Ф., Пичугина Ю.С., Суркова М.А., Черных Н.С.
Кемеровский государственный медицинский университет, г. Кемерово, Россия,
ГБУЗ КО Юргинская городская больница, г. Юрга, Россия

РАННЯЯ ПОСТНАТАЛЬНАЯ КОРРЕКЦИЯ МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА, КАК ГЛАВНЫЙ ФАКТОР ПЕРВИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ АТОПИИ (МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ВРАЧЕЙ)

Пособие отражает современный подход к лечению и первичной профилактике atopических заболеваний у детей и содержит объективную информацию, накопленную в течение длительного времени. Представлен концептуально новый подход к моделированию микросимбиоза у детей с наследственной предрасположенностью к atopии, основанный на применении бактериофагов.

Представлена оригинальная методика, позволяющая в первые недели жизни ребенка, на основании клинических биомаркеров, проводить превентивное лечение, основой которого является селективная деконтаминация представителей условно-патогенной микрофлоры кишечника, как основного фактора реализации atopического фенотипа.

Ключевые слова: дети; atopические заболевания; бактериофаги; лечение atopии; профилактика atopии

Gladkov S.F., Perevoshchikova N.K., Chernykh N.S., Pichugina Yu.S., Surkova M.A.

Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia,
Yurga City Hospital Kemerovo region, Yurga, Russia

EARLY POSTNATAL CORRECTION OF THE INTESTINAL MICROBIOTA AS A MAIN FACTOR OF PRIMARY PREVENTION OF ATOPY (METHODOLOGICAL RECOMMENDATIONS FOR DOCTORS)

The manual reflects a modern approach to the treatment and primary prevention of atopical diseases in children and contains objective information accumulated over a long time. A conceptually new approach to modeling microsymbiosis in children with a hereditary predisposition to atopy, based on the use of bacteriophages, is presented.

An original technique is presented that allows, in the first weeks of a child's life, on the basis of clinical biomarkers, to carry out preventive treatment, the basis of which is the selective decontamination of representatives of opportunistic intestinal microflora, as the main factor in the realization of the atopical phenotype.

Key words: children; atopical diseases; bacteriophages; treatment of atopy; prevention of atopy

На сегодняшний день аллергия, занимая ведущее место в структуре заболеваемости всех возрастных категорий, является серьезной проблемой и представляет собой трудную задачу, решением которой озабочены системы здравоохранения многих стран. По неутешительным прогнозам Всемирной организации здравоохранения (World Health Organization – WHO), XXI век станет веком аллергии. За последние 20 лет эпидемиологические показатели удвоились и это далеко не объективные данные. Стремительный рост аллергических заболеваний (АЗ) у детей в начале XXI века имеет устойчивую тенденцию и остается серьезной проблемой современной педиатрии. В настоящее время практически у каждого человека в мире в анамнезе есть эпизод острой аллергической реакции.

Проявления аллергии разнообразны и многогранны, они могут носить как эпизодический, так и хронический характер. По данным Всемирной организации по аллергии (World Allergy Organization – WAO), каждый второй пациент страдает различными проявлениями аллергии [1, 2]. Расширение

спектра потенциально опасных аллергенов, ухудшение экологической обстановки, качества продуктов питания приводят к раннему дебюту и более тяжелому течению заболеваний. В июле 2017 г. на заседании Европейской Академии Аллергологии и Клинической Иммунологии (European Academy of Allergy and Clinical Immunology – EAACI) зачитан манифест о необходимости принятия мер в отношении «аллергического кризиса в Европе». По данным Российской Ассоциации Аллергологов и Клинических Иммунологов (РААКИ), в России от 17,5 % до 35 % населения страдает тем или иным АЗ, большую долю среди них занимает бронхиальная астма (БА), объективно же показатель заболеваемости на порядок выше. В России БА страдает от 2 % до 18 % детей, atopическим дерматитом (АтД) – до 7,5 %, аллергическим ринитом (АР) – от 10 % до 25 %, чаще всего ими страдают люди в возрасте 10-40 лет, у 25 % из них регистрируется коморбидное течение, среди заболевших ежегодно увеличивается число детей раннего возраста [3-5]. Частота IgE-опосредованных заболеваний – АтД,

Информация для цитирования:

10.24411/2686-7338-2021-10015

Первощикова Н.К., Гладков С.Ф., Пичугина Ю.С., Суркова М.А., Черных Н.С. Ранняя постнатальная коррекция микробиоты кишечника, как главный фактор первичной профилактики atopии //Мать и Дитя в Кузбассе. 2021. №1(84). С. 108-127.

АР и БА — стремительно увеличивается. В настоящее время данная патология занимает первое место среди самых распространенных хронических заболеваний в детском возрасте, в связи с чем значимость разработки новых подходов в лечении и профилактике имеет весьма важное значение [6].

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

В связи с существенным прогрессом понимания механизмов этиологии и патогенеза, за последние годы в научных кругах ведется активная дискуссия по вопросу объективного определения АтД с учетом многообразия клинических проявлений и обилия факторов, влияющих на инициацию и прогрессирование заболевания. Долгое время врачи различных специальностей, в чью сферу профессиональной деятельности попадали пациенты с дерматозами, по разному трактовали его определение, в связи с чем были разные подходы к диагностике, лечению и профилактике заболевания. Долгое время в формате работы научных форумов, на страницах научных журналов проходили дискуссии специалистов смежных областей — педиатров, аллергологов-иммунологов, дерматологов. В результате была сформирована общая концепция, позволяющая сформулировать четкое определение [7].

На основании всех современных существующих теорий и взглядов, мнений экспертов атопический дерматит можно рассматривать как **хроническое рецидивирующее воспаление кожи, возникающее как следствие нарушения эпидермального барьера, влекущее дальнейшую его дисфункцию, достигающую максимального развития на фоне предрасположенности к IgE-опосредованной гиперчувствительности, реализуемой в сенсibilизацию к окружающим аллергенам** [8].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Одним из самых первых и распространенных проявлений аллергии у детей первых месяцев жизни является АтД, основная причина развития которого — сбой процесса формирования иммунологической толерантности. Дебютировав в первые месяцы жизни и будучи медико-социальной проблемой, АтД становится испытанием, как для пациента, так и для членов его семьи в течение многих лет [9].

Эпидемиологические показатели АтД, как в России, так и в других странах мира, являются весьма переменными в силу гетерогенности клинических проявлений. В настоящее время распространенность АтД в детской популяции разных стран мира составляет в пределах от 10 % до 20 %: в США 17,2 %, в Европе 15,6 %, в Японии 24 %, причем ежегодные эпидемиологические показатели свидетельствуют о неуклонном росте частоты встречаемости, особенно в экономически развитых странах. По результатам стандартизированного эпидемиологического исследования в рамках программы ISSAC (International Study of Asthma and Allergy in

Childhood, Международное исследование астмы и аллергии у детей) распространенность симптомов АтД составила от 6,2 % до 15,5 % в разных регионах России. Возрастное ранжирование АтД имеет свои особенности: от 2 до 6 месяцев жизни регистрируется у 45 %, на первом году жизни 60 %. К 7 годам у 65 %, к 16 годам у 74 % пациентов отмечается спонтанная ремиссия. Однако в последующем у 20-43 % из них дебютирует БА и вдвое чаще регистрируется аллергический ринит. Повторные исследования, проведенные через 5 лет в рамках этой программы, продемонстрировали увеличение показателя заболеваемости в 1,9 раза [10-12].

ПАТОГЕНЕЗ

В большинстве случаев АтД развивается у лиц с наследственной предрасположенностью и часто является коморбидной патологией, представленной рецидивирующими кожными инфекциями, характеризующимися экссудативными и/или лихеноидными высыпаниями, повышенным уровнем IgE и гиперчувствительностью к специфическим аллергенам и неспецифическим раздражителям [13, 14].

Являясь полифакториальным, развитие АтД определяется воздействием генетических и средовых факторов, способствующих формированию атопического фенотипа и последовательной сенсibilизации организма, воспаления и гиперреактивности кожи. По механизму развития выделяют IgE-опосредуемый и не IgE-опосредуемый АтД. Факторы, способствующие развитию, можно разделить на внутренние и внешние. Внутренние факторы включают в себя как неиммунные, так и иммунные. К неиммунным относятся: отягощенная наследственность, факторы, вызывающие сухость кожных покровов (нарушение потоотделения, недостаток тканевой жидкости), изменение кожных липидов, снижение порога зуда [15, 16]. Исследования зарубежных и отечественных авторов сходятся во мнении, что в настоящее время известно более 20 генов, ассоциированных с атопией, локализованных на 1, 3, 4, 5, 6, 11, 12, 13, 14, 16, 17, 19, 21 хромосомах. Доказано, что в 4-й, 5-й, 6-й, 7-й, 11-й и 14-й хромосомах расположены гены, связанные с тем или иным признаком атопии, на 5q31-33 хромосоме локализованы гены, кодирующие продукцию ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-9, ИЛ-13, КСФ-ГМ, чем подтверждено ее преобладающее положение в связи с атопией. К сожалению, основной ген, ответственный за развитие атопического фенотипа, в настоящее время не идентифицирован.

Установлена положительная ассоциация АтД с лейкоцитарными антигенами (human leucocyte antigens, HLA): HLA-A24, HLA-B5, HLA-B9, HLA-B12 и HLA-B27. В хромосомах 11 (11q13) и 5 (5q31.1) выявлены гены, отвечающие за аномальную гиперпродукцию иммуноглобулинов класса E (IgE) и образование высокочувствительных рецепторов к этим антигенам. К числу наиболее значимых иммунных нарушений при АтД относятся дисбаланс

Th1/Th2-клеток, повышенная дегрануляция тучных клеток и повышенная антигенпрезентирующая активность клеток Лангерганса. Эти иммунные нарушения лежат в основе гиперпродукции IgE и изменений иммунной реактивности кожи. Больные подвергаются постоянному воздействию пищевых, ингаляционных и микробных аллергенов, которые инициируют аллергический ответ по Th2-типу [17-19].

Нарушение барьерной функции кожи не может предотвратить проникновение антигенных субстанций внешней среды в поврежденную кожу. Одной из причин, способствующих рецидивирующему течению АтД, является локализация на поверхности кожи *Staphylococcus aureus*, способного поддерживать воспаление и приводить к сенсibilизации организма, его присутствие выявляется у 80-95 % больных АтД [20-22]. Золотистый стафилококк является доминирующим микроорганизмом, который способен усиливать или поддерживать воспалительный процесс на коже больных, являясь продуцентом энтеротоксинов, обладающих свойствами суперантигенов, стимулирующих активацию Т-клеток и макрофагов. В 2006 г. I. McLean открыл две нулевые мутации *p.R501X* и *c.2282del4*, гена филлагрина (filaggrin – filament-aggregating protein, FLG) – белка, вырабатываемого кератиноцитами для организации нитей кератина, и сделал вывод, что дефицит FLG приводит к нарушению синтеза ламеллярных телец и архитектоники пластинчатого бислоя, терминальной дифференцировки эпидермиса и образованию защитного барьера кожи.

В результате расчесов происходит многократное инфицирование кожи, ингибирование апоптоза, усиление пролиферации Т-лимфоцитов, что обуславливает хронизацию воспаления в коже. Нарушение кожного барьера определяет темпы поступления аллергенов в организм, что способствует активации Th17, продуцирующих ИЛ-17, который ответствен за хронизацию аллергического воспаления в коже. У 57 % больных АтД выявляются специфические IgE-антитела к этим энтеротоксинам [23-26].

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ

Многочисленными исследованиями доказано, что АтД развивается у 81 % детей, если оба родителя имеют это заболевание, когда болен только один из родителей – 56 %, заболевание матери увеличивает риск в 4 раза. Частота развития АтД у гомозиготных близнецов составляет 80 %, а у гетерозиготных – 20 %. Наследственная отягощенность – главный фактор риска развития АтД – является результатом совместного воздействия генетической и внешней среды составляющей [27, 28].

Внешние факторы – это воздействие реактивных химических соединений, аллергенов, пищевых антигенов, микроорганизмов, стресса, климатических условий. Основные факторы, способствующие развитию АтД – наследственная предрасположенность к атопии, иммунные механизмы формирования АтД,

бактериальная флора, поверхностные грибковые инфекции, паразитарные инвазии (лямблиоз, аскаридоз, описторхоз, токсакароз), геликобактерная инфекция и др. Как при всех аллергических реакциях гиперчувствительности немедленного типа, так и при паразитарных инвазиях, дифференцировка иммунного ответа стремится к Th2-типу. Образующие Th2-лимфоцитами интерлейкины (ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5) вызывают активацию и увеличение количества эозинофилов, тучных клеток и образование реактивных антител – IgE и IgG4 [29, 30].

Экзогенные факторы включают в себя причинные (триггеры) и факторы, усугубляющие действие триггеров. Весомая роль принадлежит пищевому фактору. Это связано с врожденными и приобретенными нарушениями функций пищеварительного тракта у детей с наследственной предрасположенностью, нерациональным вскармливанием, ранним введением в рацион питания высокоаллергенных продуктов, кишечным дисбиозом, наличием высокого титра УПМ, нарушением цитопротективного барьера. Все это способствует проникновению антигенов из пищевой кашицы через слизистую оболочку во внутреннюю среду организма и появлению сенсibilизации к пищевым продуктам.

На сегодня неоспоримым фактом остается главенствующее значение колонизационного дисбаланса микробиоты кишечника, вызванного чрезмерным ростом УПМ (внутрибольничный эковар), как пускового механизма развития атопического фенотипа у детей группы риска. Клиника гастроинтестинальных нарушений у ребенка первых недель жизни должна рассматриваться в соответствии с Римскими критериями IV пересмотра как нарушения церебро-интестинального взаимодействия, и определение ребенка в группы риска по развитию атопии должно основываться на клинических биомаркерах атопии, одним из которых и являются церебро-интестинальные нарушения. Многочисленные исследования, как отечественные, так и зарубежные, демонстрируют на протяжении многих лет общее направление терапии АтД, основанное на коррекции нарушений микробиоценоза кишечника пробиотическими препаратами, но, к сожалению, эпидемические показатели заболеваемости за последние десятилетия достигли уровня пандемии [31].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клинические проявления АтД разнообразны и зависят от возраста и периода заболевания. Общепринятыми являются диагностические критерии, предложенные S.M. Hanifin и G. Raka в 1980 г. Общепринятой классификации АтД в настоящее время нет. Рабочая классификация АтД предложена РААКИ в 2002 г. Она удобна для практических врачей, отражает возрастную динамику, клинико-морфологические формы, тяжесть и стадии течения болезни. В ней выделены стадии развития, фазы и периоды болезни, клинические формы в зависимости от возраста, распространенности кож-

ного процесса, тяжести течения, клинико-этиологических вариантов. Манифестация заболевания происходит на первом году жизни и проходит в своем развитии три стадии, которые могут быть разделены периодами ремиссии или переходить одна в другую.

Рабочая классификация атопического дерматита
(Федеральные клинические рекомендации
Атопический дерматит: 2016)

Возрастные периоды: младенческий (с 1 мес до 1 г. 11 мес.), детский (с 2 до 11 лет), подростковый (старше 12 лет).

Младенческий период АтД. Первые характерные для АтД элементы возникают у малышей преимущественно на 2-3 месяце жизни и имеют характерную локализацию. Дебютирует кожный процесс остро с появлением единичных папул и микровезикул с выраженной экссудацией и мокнутием, сосредоточенных на лице, реже на конечностях, что характеризует локальную экссудативную форму АтД. Диссеминация процесса характеризуется появлением экзематозных элементов на передней поверхности грудной клетки, латеральных поверхностях голеней и бедер, сгибательных поверхностях локтевых и коленных суставов, волосистой части головы. Дерматоз имеет характерную динамику, вначале появляется эритематозный участок, затем на его поверхности локализуются папулы и микровезикулы. Выраженный зуд, сопровождающийся расчесами, приводит к появлению воспалительного экссудата на пораженной поверхности с последующей трансформацией микроэрозий в мокнутие. На фоне течения острого процесса появляются корочки, чешуйки, эксфолиации, пустулы. Расположение очагов поражения кожи преимущественно симметричное. Эритема и кожный зуд имеют особенность — более интенсивно выражены вечером и почти не беспокоят в утренние часы.

Детский период АтД. Младенческий период, завершающийся в 1 г. 11 мес., в случае отсутствия стойкой ремиссии продолжается детской фазой до подросткового возраста. Прогрессирование кожного процесса характеризуется уменьшением площади экссудативных компонентов и появлением участков более выраженной гиперемии с утолщением складок и гиперкератозом с локализацией в типичных местах. Появление подобных элементов характеризует эритематосквамозную форму АтД. Увеличение лихеноидных элементов, обильного шелушения, множественных расчесов, трещин, участков вторичного инфицирования, увеличение регионарных лимфатических узлов определяют как лихеноидную форму. В этой фазе происходит характерное поражение кожи лица, проявляющееся гиперпигментацией век с подчеркнутыми складками, шелушением кожи век и вычесыванием бровей — «атопическое лицо». Зуд в детской фазе приобретает упорный, мучительный характер, особенно выражен в вечернее и ночное время.

Подростковый период АтД. Подростковый период заболевания начинается у детей старше 12-летнего возраста и часто сопровождает пациентов на протяжении всей жизни, сочетаясь с коморбидной патологией. Проявления дерматоза характеризуются выраженной лихенизацией, сухостью, шелушением с преимущественным поражением сгибательных поверхностей в области естественных складок, лица и шеи, верхних конечностей и спины, тыльной поверхности кистей рук, ступней, пальцев рук и ног и непрерывно рецидивирующим течением. Высыпания представлены эритематозно-сquamозными бляшками различных размеров на хронических очагах поражения кожи. В подростковом периоде имеет место пруригинозная форма заболевания, характеризующаяся сильнейшим зудом, появлением множественных фолликулярных папул плотной консистенции, шаровидной формы с многочисленными рассеянными эксфолиациями на поверхности.

Стадии

Хроническое рецидивирующее течение АтД определяет его стадийность.

Начальная стадия обострения развивается в младенческом возрасте и представлена присутствием на коже характерных элементов: эритемы, папул, микровезикул, мокнутия, множественных эксфолиаций, корок, шелушения, гнейсом. Зуд выражен интенсивно, преимущественно в ночные часы. Особенностью начальной фазы обострения является ее обратимость при подборе адекватного персонализированного лечения.

Стадия неполной ремиссии характеризуется стиханием симптомов и сохранением очагов поражения с инфильтрацией, лихенификацией, сухостью и шелушением кожи, гиперпигментацией.

В стадии полной ремиссии происходит уменьшение или исчезновение симптомов. Длительность периода ремиссии может быть от нескольких недель до нескольких лет. Полная ремиссия характеризуется исчезновением всех клинических симптомов заболевания в течение 3-7 лет.

В случаях тяжелого, неконтролируемого течения заболевание протекает без периодов ремиссии и рецидивирует на всем протяжении жизни.

Клинические формы

Экссудативная форма проявляется у детей грудного возраста характерными симметричными эритематозными, папуловезикулезными элементами на коже лица и волосистой части головы с образованием на эритематозных участках кожи чешуек и корочек. Диссеминирование элементов происходит на кожу наружной поверхности голеней, предплечий, места естественных складок, на туловище и ягодицах. Для экссудативной формы характерен красный или смешанный дермографизм.

Эритематозно-сquamозная форма характеризуется гиперемией, неярко выраженной отечностью, появлением зудящих узелков, эрозий, шелушением и эксфолиациями, экссудация отсутствует, дермо-

графизм розовый или смешанный, ярко выражен зуд кожи.

Эритематозно-сквамозная форма с лихенификацией характеризуется появлением на коже эритематозно-сквамозных, папулезных участков. Сухая, лихенифицированная кожа представлена большим количеством эскориаций и мелкопластинчатых чешуек. Высыпания локализованы преимущественно на сгибательной поверхности локтевых и коленных суставов, тыльной поверхности кистей. Динамика течения кожного синдрома определяет характерные для этого возраста изменения складок под нижним веком (линии Дени-Моргана). Зуд выраженный, в вечернее и ночное время, дермографизм белый стойкий или смешанный. Диагностируется у детей в возрасте 2-12 лет.

Пруригинозная форма диагностируется редко, и присуща подросткам и взрослым лицам. Представлена множественными изолированными плотными отечными папулами, на вершине которых часто выявляются мелкие пузырьки с уплотненным эпителием, на фоне лихенифицированной кожи. Очаги поражения: веки, периоральная область, шея, верхняя часть грудной клетки, локтевые сгибы, запястья, тыльная часть кистей. Дермографизм выраженный белый стойкий, стойкий зуд. Длительность течения заболевания определяет реализацию атопического марша (АМ) и наличие респираторных форм атопии (АР, БА).

Тяжесть течения

Легкое течение – ограниченно-локализованные проявления кожного процесса, незначительный кожный зуд, частота обострений 1-2 раза в год, продолжительность рецидивов до 1 месяца, длительность ремиссии 8-10 месяцев и более, хороший эффект от проводимой терапии.

Среднетяжелое течение – распространённый характер поражения кожи. Частота обострений 3-4 раза в год, длительность ремиссий 2-3 месяца. Процесс принимает упорное, торпидное течение с незначительным эффектом от проводимой терапии.

Тяжелое течение – процесс имеет распространённый, диффузный характер, частота обострений 5 раз более в год, длительность ремиссии 1-1,5 месяца. Несмотря на проводимую терапию, улучшения кратковременные.

Распространенность процесса

Ограниченно-локализованный: площадь поражения не превышает 10 % кожного покрова.

Распространённый: площадь поражения составляет более 10-50 % кожного покрова.

Диффузный: наиболее тяжелая форма заболевания, поражена вся поверхность кожи, за исключением носогубного треугольника и ладоней. Площадь поражения более 50 % кожи.

Клинико-этиологические варианты АтД

Обусловленный пищевой аллергией вследствие употребления причинно-значимых аллергенов, про-

дуктов с высокой чувствительностью организма (молочные продукты, орехи, морепродукты, яйцо, фрукты и овощи, содержащие яркие биологические пигменты – каротиноиды), с возникновением гастроинтестинальных проявлений. Хороший эффект терапии пищевого клинико-этиологического варианта АтД наблюдается в случае назначения врачом-педиатром элиминационной диеты.

Связанная с клещевой, грибковой, пыльцевой сенсibilизацией реакция гиперчувствительности развивается при попадании в дыхательные пути или на кожные покровы чужеродных белковых компонентов, содержащихся в пыли. Пыль является сложным «коктейлем», состоящим из колоссального количества минеральных и органических компонентов (человеческий эпидермис, продукты жизнедеятельности и частички тел насекомых, шерсть, слюна, эпидермис домашних животных, споры плесени, пыльца и др.), в связи с чем АтД имеет непрерывное круглогодичное тяжелое, рецидивирующее течение. Улучшение наступает при смене места проживания или госпитализации в лечебное учреждение.

Важно учитывать, что «чистые» варианты грибковой, клещевой и пыльцевой сенсibilизации встречаются редко. Обычно речь идет о преобладающей роли того или иного вида аллергена [32].

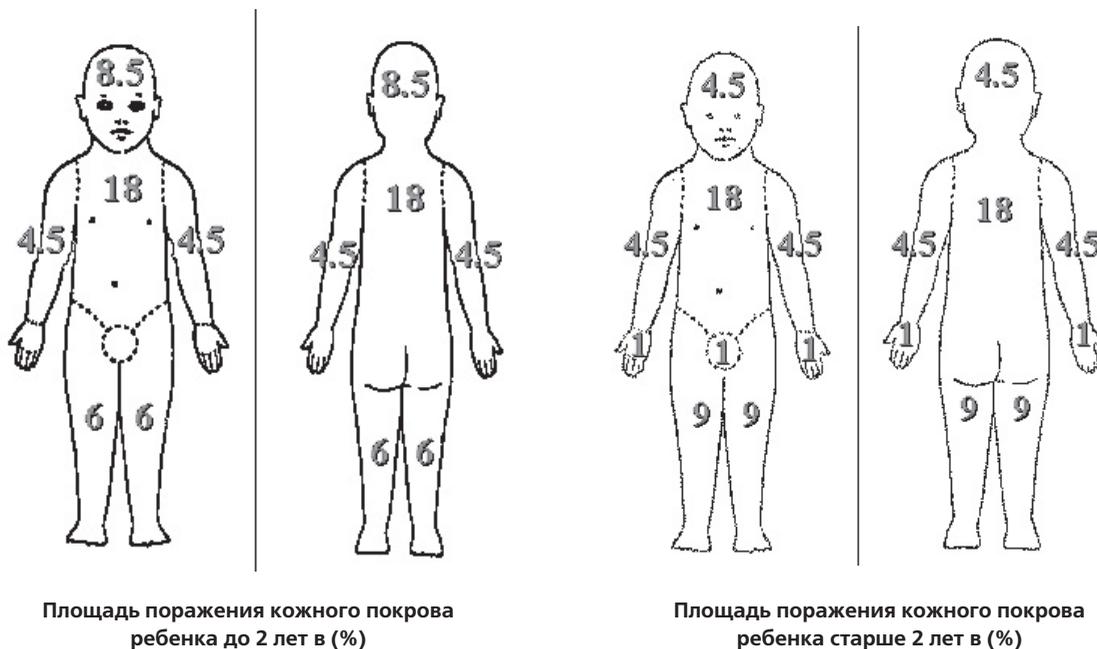
ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ

Диагностика АтД основана в значительной степени на клинических проявлениях. Для постановки диагноза достаточно наличия 3-х главных критериев, 3-х и более дополнительных критериев при минимальном сроке сохранения симптомов не менее 6 недель. В 1993 г. Европейской международной группой экспертов из 9 стран разрабатывалась система оценки проявлений и тяжести АтД. Результатом этой работы явилась публикация обобщающего согласительного документа Severity Scoring of Atopic Dermatitis (дословный перевод с английского – «шкалирование тяжести атопического дерматита»), с разработкой и обоснованием внедрения в клиническую практику «The SCORAD Index».

Методика оценки проявлений и степени тяжести АД по индексу SCORAD включает комплексную оценку трех информационных блоков: распространенность кожных поражений (А), их выраженность или интенсивность (В) и субъективные симптомы (С). Для оценки распространенности поражения на основе переднезаднего рисунка по шкале 0-100 используют правило «девятки», где за единицу принята площадь ладонной поверхности кисти. Оценка степени тяжести АтД осуществляется с помощью шкалы SCORAD, которая включает в себя IV этапа (рис.).

На первом этапе проводится определение и оценка признаков интенсивности (объективные симптомы). Выделяются 6 признаков: 1) эритема (гиперемия), 2) отек/папулообразование, 3) мокнутие/корки, 4) эскориация, 5) лихенификация,

Расчет площади поражения кожных покровов. Атопический дерматит у детей: обновление 2016 (на правах руководства). Согласительный документ Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России.



6) сухость. Каждый признак оценивается от 0 до 3 баллов (0 – отсутствие, 1 – легкий, 2 – средний, 3 – тяжелый). На втором этапе производится расчет площади поражения кожных покровов по правилу «девятки». На третьем этапе оценка субъективных признаков (интенсивность зуда и степень нарушения сна) оценивается именно по 10-балльной шкале (от 0 до 10) за последние три дня/ночи. Четвертый этап – расчет величины индекса SCORAD по формуле:

$$\text{SCORAD} = A/5 + 7 \times B/2 + C,$$

где А – площадь пораженной кожи, в %; В – сумма баллов объективных признаков (эритема, отек, мокнутие, эксфолиация, лихенификация, сухость); С – сумма баллов субъективных признаков (зуд, потеря сна).

Существуют обязательные и дополнительные диагностические критерии. К обязательным критериям относятся: зуд кожных покровов, типичная морфология и локализация кожных высыпаний, хроническое рецидивирующее течение, начало заболевания в раннем детском возрасте, атопия в анамнезе или наследственная предрасположенность. Дополнительные критерии: ксероз, ладонный ихтиоз, реакция немедленного типа при кожном тестировании с аллергенами, повышенный уровень сывороточного IgE, эозинофилия в крови, частые инфекционные поражения кожи, в основном стафилококковой и герпетической этиологии, связанные с ослаблением клеточного иммунитета, локализация кожного процесса на кистях и стопах, экзема сосков, рецидивирующий конъюнктивит, дополнительные суборбитальные складки Денни-Моргана,

периорбитальная гиперпигментация, катаракта, кератоконус, эритродермия, белый дермографизм [32].

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Дифференциальная диагностика, основанная на возрастной специфике локализаций морфологических элементов АтД, отличает его от других экзematозных и лихеноидных заболеваний кожи. Даже опытный специалист испытывает определенные трудности, связанные с полиморфизмом кожного синдрома. Для постановки правильного диагноза непременным условием является тщательный сбор и анализ собранного анамнеза, клинических проявлений с учетом возрастных периодов заболевания. Основными критериями АтД являются зуд, характерная картина и локализация морфологических элементов, дебютирование в раннем возрасте, наличие наследственной предрасположенности, коморбидной патологии. Трансформация заболевания посредством атопического марша в респираторные проявления атопии требует участия не только педиатра и аллерголога-иммунолога, но и дерматолога, пульмонолога, гастроэнтеролога и отоларинголога. Даже скорпунезно и детально разработанные обязательные и дополнительные критерии АтД Hanifin и Rajka (1980) не позволяют точно диагностировать заболевание. Правильно выбранная тактика лечения и в дальнейшем диспансерного наблюдения требует от врача колоссальных знаний о заболевании для проведения дифференциальной диагностики [33].

Себорейный дерматит (*Pityrosporum ovale*)

Существенное отличие — отсутствие генетической предрасположенности. Элементы сыпи представлены папулами с четкими границами, эритематозные участки с фестончатыми краями, наличие скоплений желтых жирных чешуек, расположены на коже в местах скопления сальных желез. Зуд отсутствует или выражен слабо. Дебютирует в первые недели жизни и сохраняется до подросткового возраста.

Эритродермия Лейнера-Муссу (*Erythrodermia descquamativa*)

Этиология и патогенез заболевания в настоящее время выяснены не достаточно. Предположительно в основе патологического состояния лежит неспецифический иммунодефицит с нарушением активности нейтрофилов, гипериммуноглобулинемией E, персистирующей гипогаммаглобулинемией, снижением фагоцитарной активности в связи с дефицитом фракции C5 комплемента сыворотки крови. Отличительной чертой является дебютирование исключительно в период новорожденности, характеризуется тяжелым течением, обусловленным быстрым прогрессированием диспептического и кожного синдромов. Эритема в первые дни жизни представлена преимущественно на коже ягодиц и в паховых складках, в течение нескольких суток происходит генерализация поражения. В других возрастных группах не встречается.

Пеленочный дерматит (*Diaper dermatitis*)

Причина развития связана, как правило, с недостаточным уходом за ребенком. Кожный синдром характеризуется везикулярной, эритематозной, папулезной сыпью, расположенной в местах естественных складок кожи. Диагностируется у детей раннего возраста, зуд отсутствует.

Чесотка (*Sarcoptes scabi*)

Элементы сыпи представлены зудящими папулами и везикулами, располагающимися линейно, парно, имеют место характерные чесоточные ходы, расчесы. Диагностируется во всех возрастных группах.

Розовый лишай Жибера (*Pityriasis rosea*)

Острое воспалительное заболевание кожи, предположительно инфекционно-аллергической и вирусной природы, характеризующееся появлением распространенной эритематозно-сквамозной сыпи, сезонностью (преимущественно в осеннее и весеннее время) и склонностью к самопроизвольному разрешению. Локализация сыпи — преимущественно боковая поверхность туловища, спина, плечи, бедра. Зуд выражен слабо. Диагностируется преимущественно в подростковом периоде.

Наследственные нарушения обмена триптофана

Заболевание имеет наследственную природу. Дебютирует в раннем детском возрасте, характерна неврологическая симптоматика — мозжечковая атаксия, панкреатит. Поражаются лицо, разгибательные поверхности конечностей; туловище, ягодицы, в старшем возрасте — область шеи, сгибательные

поверхности суставов конечностей, периорбитальная и перианальная области. Зуд различной степени интенсивности.

Синдром Вискотта-Олдрича (*Wiskott-Aldrich syndrome – WAS*)

Иммунодефицитное наследственное заболевание, характеризующееся развитием экземы, геморрагического синдрома, высокой вероятностью развития опухолей, инфекционных и аутоиммунных патологий. Ключевыми симптомами являются длительные кровотечения при травмах, частые носовые кровотечения и гематомы, рецидивирующие бактериальные, грибковые и вирусные инфекции, кожная сыпь, провоцирующая зуд. Дерматит, напоминающий АД — упорные эритематозно-сквамозные высыпания, эксфолиация, экссуляция.

Ихтиоз (*Ichthyosis*)

Гетерогенное наследственное заболевание, для которого характерна мутация генов, отвечающих за правильное развитие кожи, следствием чего являются специфические поражения дермы и другие системные патологии. Кожный синдром представлен очагами усиленного шелушения кожи, образованием плотных чешуек с болезненными бороздками между ними, склонностью к гиперпирексии, системным поражением внутренних органов, дефектами лица.

Микробная экзема (*Microbial eczema*)

Клиническая разновидность экземы, которая имеет вторичный характер и развивается на участках микробного или грибкового поражения кожи. Сыпь представлена эритематозными очагами с четкими границами (1-3 см) насыщенного красного цвета. Локализованы чаще асимметрично на голени или имеют распространенный характер.

Псориаз (*Psoriasis*)

Мультифакторный дерматоз с наследственной предрасположенностью, характеризующийся гиперпролиферацией эпидермальных клеток, нарушением кератинизации и воспалительной реакцией в дерме. Кожный синдром представлен папулами с быстрым образованием бляшек, покрытых серебристыми чешуйками. Преимущественная локализация — волосистая часть головы, разгибательная поверхность локтевых и коленных суставов, а также на любых других участках кожного покрова. Зуд слабый. Дебютирование в любом возрасте.

Герпетический дерматит Дюринга (*During's herpeticform dermatitis*)

Хроническое рецидивирующее воспалительное заболевание кожи, ассоциированное с глютеновой энтеропатией и характеризующееся полиморфными зудящими высыпаниями, хроническим рецидивирующим течением, гранулярным отложением IgA в сосочках дермы. Сыпь локализована на коже туловища, разгибательных поверхностях конечностей, ягодицах. Зуд сильный, жжение кожи. Заболевание характерно для пациентов старшего возраста.

T-клеточная лимфома кожи на ранних стадиях (*T-cell lymphoma of the skin*)

Злокачественная опухоль лимфоидной ткани. На ранних стадиях представлена отечными пятнами

ярко-розовой окраски с шелушением; затем формируются бляшки и узлы. Локализация — туловище и конечности. Зуд сильный, мучительный. Заболевание характерно для пациентов любого возраста [34-43].

ОСЛОЖНЕНИЯ

Бактериальные осложнения АтД являются самыми распространенными. Особенностью кожи детей с дерматозами является выраженная локальная иммуносупрессия. Снижение антимикробной резистентности вызывает наличие ограниченных участков чрезмерной колонизации грамположительных бактерий (стафилококки, микрококки, стрептококки, дрожжеподобные грибы). Вторичные инфекции, вызванные дрожжами, дерматофитами или стрептококками, становятся триггерными факторами при АтД.

Помимо бактериальных осложнений, часто имеют место вторичные вирусные поражения. Нередким осложнением АтД является присоединение вируса herpes simplex (eczema herpeticum) с появлением характерных для него везикул с прозрачным содержимым внутри, с типичной локализацией на лице и слизистых оболочках.

В настоящее время описаны случаи поражения вирусом кошачьей оспы. Заболевание дебютирует с высокой лихорадкой с последующим появлением идентичных элементов с аналогичной локализацией и стадийностью. При отсутствии персонализированного подхода в подборе системных и топических антибактериальных препаратов, в связи с дефектом функции кожного барьера, пациенты становятся более подвержены риску рецидивирования бактериальной инфекции кожи.

Типичными осложнениями, связанными с присутствием на коже *Staphylococcus aureus*, являются увеличение регионарных лимфатических узлов, фурункулез, редко наружный отит [44-48].

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

В настоящий момент для пациентов с АтД не существует специфических форм лабораторных исследований. Наличие значительного спектра сопутствующей патологии в развитии atopического процесса оправдывает привлечение специалистов смежных специальностей (педиатр, аллерголог-иммунолог, оториноларинголог, дерматолог, невролог, детский психолог, гастроэнтеролог и эндокринолог).

Клинический анализ крови. Учитывая аллергическую природу заболевания, неспецифическим признаком и маркером atopического процесса могут быть эозинофилия, базофилия, лимфопения как проявление иммунодефицита Т-клеточного направления (Cell-mediated immunity). При осложненном течении АтД, обусловленном вторичным инфицированием, возможен нейтрофильный лейкоцитоз. При длительном течении, распространенной форме, наличии фоновых заболеваний, отсутствии возмож-

ности вхождения в ремиссию возможны проявления макроцитарной анемии.

Биохимические анализы крови. Сопутствующая патология ЖКТ приводит к нарушениям белкового, углеводного, жирового обмена, что отражают указанные показатели.

Исследование мочи. Показанием для исследования мочевыделительной системы является исключение очагов хронической инфекции и определение функциональной полноценности почек. Исключение патологии необходимо для понимания полноценного функционирования, связанного с длительной элиминацией продуктов обмена, характерных для аллергических дерматозов.

Кожное тестирование. Тесты с аллергенами (аллергопробы) являются наиболее распространенными и точными методами определения чувствительности (сенсibilизации) организма к различным аллергенам. С целью диагностики гиперчувствительности немедленного типа в педиатрии в основном применяют скарификационные и прик-методы кожного тестирования. Показанием для проведения кожных тестов являются данные анамнеза, указывающие на причинно-значимую связь аллергена с развитием заболевания. Прик-тесты являются наиболее предпочтительными за счет меньшей травматизации кожных покровов, реже дают ложноположительные реакции, чем скарификационные пробы. Проведение осуществляется при отсутствии острых проявлений АтД и отмене антигистаминных препаратов за 3-7 дней до предполагаемого срока исследования.

Определение концентрации общего сывороточного IgE. В настоящее время основным лабораторным методом, применяемым для подтверждения atopического процесса, является анализ на выявление специфических IgE к определенному или ряду аллергенов. Определение концентрации общего IgE в сыворотке крови имеет низкую диагностическую ценность, но не является критерием для исключения диагноза. Показатель уровня общего IgE используется больше как вспомогательный метод для проведения дифференциальной диагностики. Заболевание, при которых выявляется повышение уровня IgE в сыворотке крови: atopические заболевания, гельминтозы, алкогольный цирроз печени, инфекционный мононуклеоз, изолированный дефицит IgA, целиакия, идиопатический гемосидероз легких, лекарственный интерстициальный нефрит, буллезный пемфигоид, болезнь Кавасаки, гранулематоз Вегенера, узелковый периартериит, IgE-плазмоцитомы, недостаточность клеточного иммунитета (синдром Ди Джорджи, синдром Вискотта-Олдрича, лимфоцитоз), синдром гиперпродукции IgE.

Проведение провокационных тестов. В настоящее время для проведения открытой пищевой провокации в соответствии с клиническими рекомендациями используются три основных оральных пищевых провокационных теста: открытый (Open Food Challenge — OFC), одиночный слепой (Single

Blind Food Challenge — SBFC), двойной слепой плацебо-контролируемый (Double-blind, placebo-controlled food challenge — DBPCFC). В процессе проведения тестирования пациенту дают некоторое количество предполагаемого аллергена и, под строгим наблюдением врача аллерголога-иммунолога, во избежание развития острой анафилаксии, определяют интенсивность реакции. Проведение провокационных тестов необходимо для подтверждения диагноза, оценки формирования толерантности и проведения десенсибилизирующей терапии.

Анализ фекалий на дисбактериоз. Особенностью детей группы риска по развитию атопии является медленное становление бифидофлоры кишечника. В связи с этим, быстрое заселение полирезистентных штаммов условно патогенной микрофлоры (УПМ) приводит к развитию дисбиотических процессов в кишечнике детей первых недель жизни. Дисбиоз достаточно часто обнаруживается у детей раннего возраста и может рассматриваться как фактор риска развития дермато-респираторных поражений, заболеваний органов дыхания, пищеварения и центральной нервной системы. Диагностика содержания кишечника ребенка, определение культурального состава кишечного содержимого осуществляется в строгом соответствии с ОСТ 91500.11.0004-2003 «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника».

Копрологическое исследование. Копрограмма позволяет обнаружить признаки броидильной или гнилостной диспепсии, сопровождающей дисбактериоз. Характер стула, как правило, обильный, кашицеобразный, пенистый, реакция кислая, присутствуют мышечные волокна, жирные кислоты, увеличено количество выделяемых органических кислот. Выявляется значительное содержание крахмала, перевариваемой и неперевариваемой клетчатки, йодофильной флоры.

Анализ кала на гельминты. Паразитарная инвазия является одной из причин развития хронической сенсibilизации организма. Характер иммунного ответа зависит от структурно-функциональных особенностей паразита и его жизненного цикла. В ответ на проникновение гельминтов происходит активация гуморального и клеточного иммунитета — появление антител классов М и G, которые активируют антителозависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность с участием макрофагов, а в случае внутриклеточного паразитирования — естественных киллеров и $\gamma\delta$ T-лимфоцитов. Паразитарные инвазии — это гиперчувствительность замедленного типа на протозойные антигены.

Ведущим маркером гельминтозов являются эозинофилы, которые с помощью специфических IgE или IgA распознают его и, вследствие последующей дегрануляции, которая происходит с выделением токсических субстанций (ферменты, белковые токсины), приводят к его гибели. Помимо эозинофилов, антигены гельминтов вызывают дегрануляцию тучных клеток с последующим выделением биологически активных соединений, которые вызывают

интенсивную перистальтику, удаляющую паразита или его останки из просвета кишки. Синтезированные эозинофилами и тучными клетками цитокины, липидные медиаторы потенцируют воспалительную реакцию в месте внедрения гельминта [49-52].

ФОРМУЛИРОВКА ДИАГНОЗА

Кодирование по МКБ-10:

L20 — Атопический дерматит;

L20.8 — Другие атопические дерматиты;

L20.9 — Атопический дерматит неуточненный.

На протяжении последних двух десятилетий, на основании результатов проведенных исследований во многих странах мира в области изучения этиопатогенеза АтД, способов современных методов лечения и профилактики, активно ведется работа по созданию согласительных документов, руководств, основанных на мнении различных специалистов, связанных с изучением АтД. Первой попыткой достичь консенсуса в этом вопросе Союзом педиатров России в 2000 г. создана научно-практическая программа «Атопический дерматит у детей: диагностика, лечение, профилактика». В 2002 году, объединив в единый документ позиции терапевтов, педиатров, дерматологов и аллергологов-иммунологов, вышел в свет согласительный документ «Атопический дерматит: рекомендации для практических врачей». В 2019 году, объединив передовую научную информацию, результаты мировых и отечественных исследований, был создан «Согласительный документ ассоциации детских аллергологов и иммунологов России: Атопический дерматит у детей».

Учитывая современное определение, что АтД — это хроническое рецидивирующее воспаление кожи, нельзя исключать полиорганный характер поражений. Особого внимания заслуживают коморбидные заболевания, явившиеся результатом реализации атопического марша. В таких случаях целесообразно объединить комплекс нозологий в единый диагноз, привлекая к этому специалистов смежных специальностей. К примеру, диагноз: АтД, степень тяжести течения (легкое, средней тяжести, тяжелое), фаза (обострение, ремиссия). Если есть другие проявления атопии, то перед диагнозом АтД пишут: «Атопический синдром», затем ставят двоеточие и далее — АтД, другие атопические заболевания.

Примеры формулировки диагноза:

- Атопический дерматит, младенческий период, острая стадия, экссудативная форма, среднетяжелое течение, распространенный, с пищевой сенсibilизацией.
- Атопический дерматит, детский период, подострая стадия, эритематозно-сквамозная форма, среднетяжелое течение, распространенный, с пищевой/бытовой сенсibilизацией.
- Атопический дерматит, подростковый период, хроническая стадия, лихеноидная форма, тяжелое течение, диффузный, с бытовой/пыльцевой сенсibilизацией [53].

ЛЕЧЕНИЕ

Учитывая полифакториальный характер заболевания, терапия АТД должна иметь комплексный характер и направлена на подавление аллергического воспаления в коже, ослабление влияния триггерных факторов, устранение симптомов коморбидных заболеваний.

Сформировавшийся на протяжении длительного периода времени стереотип подхода к лечению атопии был основан на устранении действия провоцирующих факторов и коррекции развития патофизиологических механизмов. В большей степени группы препаратов и схемы лечения, предлагаемые согласительными документами по лечению АТД, позволяли лишь купировать симптомы и контролировать состояние пациентов, а не устранять патогенетические механизмы атопии. Отсутствие на сегодняшний день эффективных и безопасных методов лечения АТД, позволяющих добиваться контроля над течением заболевания, обостряет непростую эпидемиологическую ситуацию. В настоящее время существуют основные направления терапии заболевания, которые рассчитаны на неопределенный и достаточно длительный промежуток времени. Врач-педиатр не может четко прогнозировать длительность курсового лечения, время и количество рецидивов, контролировать фазы атопического марша.

Общепринятые направления в терапии АТД: лечебное питание, элиминационные режимы, контроль окружающей среды, системная (общая) фармакотерапия, наружная терапия, уход за кожей, реабилитационное лечение, образовательные программы для членов семьи и самих пациентов.

Лечебное питание считается важным фактором комплексного лечения пациентов с АТД. В случае, если ребенок находится на исключительно грудном вскармливании, необходимо скорректировать рацион кормящей матери, исключая продукты с высокой сенсибилизирующей активностью на весь период кормления грудью.

Одной из самых частых причин развития АТД у малышей первого года жизни является реакция на белки коровьего молока. В этом случае в качестве заменителей коровьего молока предлагается использование соевых смесей (Алсой, Бона-соя, Нутрилак-соя, Симилак-изомил, Тутелли-соя, Фрисолай, Хумана СЛ, Энфамил-соя). При наличии реакции на белки сои следует рекомендовать смеси на основе продуктов высокого гидролизата молочного белка — Альфаре, Алиментум, Пепти-Юниор, Прегестимил, Нутрагиген. Смеси с частичным гидролизом молочного белка (Хумана ГА1, Хумана ГА2, Фрисопеп), рекомендованные для детей со слабой или умеренной чувствительностью к белкам коровьего молока, возможно использовать для профилактики аллергии к белкам молока у детей из группы риска по развитию атопии.

Если обращение пациента к врачу-педиатру по поводу дебютных проявлений АТД произошло в

первые два месяца жизни и терапия заболевания успешна (полное отсутствие признаков заболевания), прикорм вводится в те же сроки, что и здоровым детям. Родители малыша должны быть информированы о правилах введения прикорма и возможных реакциях на его введение. У малышей более поздних сроков обращения лечебное питание рекомендуется с учетом индивидуальной переносимости.

Синдром патологической активности иммунной системы (дизергия). Учитывая природу заболевания, применение H_{1,2,3} блокаторов гистаминовых рецепторов является весьма обоснованным, так как за счет ингибирования рецепторов устраняются эффекты гистамина. Общая продолжительность курсового лечения зависит от периода, продолжительности заболевания и индивидуальной переносимости препарата (иногда отмечаются парадоксальные реакции).

Кожный синдром. Благодаря выраженному местному противовоспалительному эффекту в отношении кожного процесса, топические глюкокортикостероидные средства (тГКС) являются препаратами первого выбора для местной противовоспалительной терапии и могут использоваться в различных лекарственных формах: водные растворы, эмульсии, лосьоны, аэрозоли, пасты, кремы, мази. Количество тГКС препарата измеряется, исходя из правила «длины кончика пальца» (FTU, Finger Tip Unit — единица, равная концевой фаланге указательного пальца). При этом 1 FTU соответствует столбику мази диаметром 5 мм и длиной, равной дистальной фаланге указательного пальца, что соответствует массе около 0,5 г, наносить только на пораженные участки, не затрагивая здоровую кожу.

Показанием для применения тГКС являются как локальные, так и генерализованные формы, различные проявления зуда и отсутствие эффекта от применения других препаратов наружной терапии дерматоза. Применение экстенпоральных мазей является так же обоснованным действием за счет их комплексного противовоспалительного, кератолитического, кератопластического действия. Несмотря на многообразие положительных характеристик, тГКС имеют ряд противопоказаний/ограничений: бактериальные, грибковые, вирусные инфекции кожи, розацеа, периоральный дерматит, акне, местные реакции на вакцинацию, гиперчувствительность, значительные трофические изменения кожи.

Учитывая, что применение тГКС является одним из пунктов терапии АТД, но не является ведущим, курсовое применение должно быть потенциально рассчитано не более чем на 4 недели применения. Длительная трансдермальная абсорбция тГКС способна вызывать побочные эффекты, проявляющиеся локальными изменениями (атрофия кожи, стрии, стероидные акне, гирсутизм, инфекционные осложнения, периоральный дерматит, розацеа, телеангиэктазии, нарушения пигментации), системными в

Таблица 1

Возможности применения H1 блокаторов гистаминовых рецепторов I поколения в зависимости от возрастных периодов

	0 мес.	1 мес.	3 мес.	4 мес.	6 мес.	12 мес.	3-6 лет	Более 6 лет
H1 блокаторы гистаминовых рецепторов I поколения								
Диметинден (Фенистил) капли 20 мл (1 мл = 20 капель = 1 мг) таблетки 0,0025 капсулы 0,004			5-10 капель	2-3 раза в сутки		10-15 капель в сутки		15-20 кап. 2-3 раза в сутки
Хифенадина гидрохлорид (Фенкорол)						5 мг 2 раза в сутки	10 мг 2 раза в сутки	10-15 мг 2-3 раза в сутки
Хлоропирамин (Супрастин) р-р 2% 1 мл		0,25 мл в/м 1 раз в сутки на ночь				0,5 мл в/м 1 раз в сутки на ночь		0,5-1,0 мл в/м 1 раз в сутки на ночь
Клемастин (Тавегил) сироп 500 мкг/5 мл флак. табл. 0,001						2-2,5 мл 2 раза в сутки	5 мл 2 раза в сутки	5-10 мл 2 раза в сутки. Возможны таблетки
Мекбидролин (Диазолин) драже 0,1 табл. 0,05						С 2 лет 50-150 мг в сутки в 1-3 приема		5-10 лет 100-200 мг в сутки в 3 приема
Кетотифен таблетки 0,001 г сироп (1 мл = 0,2 мг)						0,0005 г 2 раза в сутки		0,001 г 2 раза в сутки
H1 блокаторы гистаминовых рецепторов II поколения								
Лоратадин (Кларитин) сироп 0,1% 5 мг/5 мл по 60 и 120 мл. табл. 0,01 (кларидол, лорагексал, ломилам)								С 2 лет при массе до 30 кг – 5 мг в сутки, более 30 кг – 10 мг в сутки
Цетиризин (Зиртек) капли 10 мг/мл, флаконы 10 и 20 мл таблетки 0,01 (цетрин, зодак и др.)					1,5 мг (3 капли) 1 раз в сутки. Только Зиртек!	2,5 мг (5 кап.) 1 раз в сутки. Возможны дженерики	С 2-х лет 5 мг (15 капель) 2 раза в сутки	10 мг в 1-2 приема
Эбастин (Кестин)								С 12 лет 5 мг в сутки
H1 блокаторы гистаминовых рецепторов III поколения								
Дезлоратадин (Эриус) сироп 2,5 мг, 5 мл, флаконы 10 и 20 мл табл. 0,005						1,25 мг = 2,5 мл в день (сироп)		2,5 мг = 5 мл в день
Фексофенадин (Телфаст) табл. 0,03; 0,12; 0,18								30 мг 1 раз в сутки

виде угнетения функции оси «гипоталамус-гипофиз-надпочечники» [54, 57].

Колитический синдром. Важная роль в лечении АгД отводится коррекции нарушений со стороны ЖКТ. Известно, что у 90 % больных АгД ассоциирован с гастроинтестинальными нарушениями. Исследования последних лет показали закономерность изменения видового разнообразия микробиоты у детей раннего возраста с наследственной предрасположенностью к атопии. Основной причиной, способной инициировать аутоиммунизацию с развитием аллергических реакций, является нарушение процесса конкурентного взаимодействия лакто- и бифидофлоры младенца с агрессивными штаммами госпитального происхождения представителей семейств *Micrococcaceae* (*Staphylococcus aureus*) и *Enterobacteriaceae* (*Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*). Проведенная оценка антибио-

тикочувствительности культур подтвердила их госпитальное происхождение [58, 59]. Микробный дисбаланс кишечника, вызванный чрезмерным ростом УПМ, на фоне медленного роста бифидофлоры у детей с наследственной предрасположенностью к аллергии позволяет сделать вывод о корреляции риска развития заболеваний органов пищеварения, дермато-респираторных, и поражений других органов [60, 61].

До настоящего времени главным направлением коррекции дисбиотических нарушений для формирования колонизационной резистентности микробиоты кишечника является применение пробиотических препаратов [62, 63]. Однако в последние годы накапливается информация об отсутствии доказательной базы применения пробиотиков как для лечения, так и для профилактики атопии [64]. К сожалению, применение согласительных докумен-

Таблица 2

Рекомендуемый перечень наиболее часто используемых топических глюкокортикостероидов

	0 мес.	1 мес.	3 мес.	4 мес.	6 мес.	12 мес.	3-6 лет	Более 6 лет
IV класс активности				1 раз в сутки на ночь			1 раз в сутки на ночь	
Метилпреднизолона ацепонат (Адвантан)				только эмульсия			крем и мазь	
II класс активности							1 раз в сутки на ночь	
Мометазона фураат (Элоком), крем и мазь на ночь							крем и мазь	
I класс активности							1 раз в сутки	
Бетаметазона дипропионат (Тридерм), крем и мазь на ночь							на ночь	
Дерматопротекторное средство							1 раз в сутки	
Цинк пиритион активированный (Скин-кап)							на ночь	

тов, клинических рекомендаций не привело к снижению заболеваемости АтД.

В данных рекомендациях мы делимся своим многолетним опытом лечения и профилактики atopических заболеваний, основанном на разработанных нами методиках [65].

На кафедре поликлинической педиатрии, пропедевтики детских болезней и последипломной подготовки ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России в 2006 году была разработана программа «Первичная профилактика атопии» в рамках областной программы «Развитие здравоохранения Кузбасса до 2020 года». На территории Юргинского муниципального округа была развернута «Экспериментальная научно-клиническая площадка», в структуру которой вошли амбулаторно-поликлинический и диагностический кластеры (Приказ Управления здравоохранения администрации г. Юрга № 96 от 04.05.2006 г. «О создании экспериментальной научно-клинической площадки»). Государственная программа развития здравоохранения Кемеровской области подтверждена Постановлением Коллегии Администрации Кемеровской области от 15 октября 2013 г. № 443 Об утверждении государственной программы Кемеровской области «Развитие здравоохранения Кузбасса на 2014-2020 годы».

Проведенный нами анализ atopического марша у детей, больных бронхиальной астмой и atopическим дерматитом, показал, что первым обращением родителей малыша к врачу-педиатру или аллергологу-иммунологу являлось наличие кишечного синдрома, дебютировавшего на первом месяце жизни в виде кишечных колик, наличия патологических примесей в кале, нарушения моторной функции, чаще задержки стула до нескольких дней. Бактериологическое исследование показало идентичность выделяемой у детей условно-патогенной микрофлоры – *Staphylococcus aureus* и *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca* практически в 100 % случаев. Имея в настоящее время большой клинический опыт по лечению и профилактике atopических заболеваний, мы выявили дополнительные, достаточно весомые клинические проявления кожного синдрома в зависимости от наличия представителей УПМ, доминирующей в определенный момент в микробиоценозе, и определили их как клинические маркеры. Клиника дебюта и мор-

фология кожных проявлений существенно отличались в зависимости от вида доминирующей УПМ. Так, к примеру, наличие *Staphylococcus aureus* на первом месяце жизни проявлялось дисфункцией кишечника, которая сопровождалась кишечными коликами, выделением с каловыми массами слизи и зелени. На втором месяце жизни появлялась сыпь в типичных местах (щеках, шее, ягодицах, местах естественных складок), с последующим распространением по всему телу. Сыпь имела эритематозный и эритематозно-сквамозный характер. Наличие в кишечнике *Klebsiella pneumoniae* и/или *Klebsiella oxytoca* обуславливала проявления гемоколита разной степени интенсивности (от единичных прожилков крови до обильного выделения). Кожные проявления характеризовались участками уплотнения и десквамации дермы на латеральной поверхности голени и бедер. У детей, имеющих в кишечнике *Staph. aureus* и *Kl. pneumoniae*, *Kl. oxytoca* клинические проявления суммировались (табл. 3).

Представителей УПМ находили и у детей с гастроинтестинальными проявлениями без наследственной отягощенности по атопии, однако формирование atopического фенотипа у них не происходило, ограничиваясь непродолжительными кишечными коликами.

Первоначально коррекцию дисбиоза мы начинали с помощью пробиотиков. Однако эффекта не было, а у 17 % детей отмечалось обострение кожного синдрома и усиление кишечных колик. Решение мы нашли в самом документе «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника (ОСТ 91500.11.0004-2003), где в пункте 7.3.8. «Факторы алгоритмов и особенности применения медикаментов» отмечено, что при чрезмерном росте УПМ возможно применение бактериофагов.

С большой осторожностью, в дозировках в 3-4 раза меньше рекомендуемых, начали применение бактериофагов. Эффект даже в низких дозах был весьма существенным. В настоящее время, имея 15-летний опыт применения бактериофагов, применив их у детей с АтД и у детей с наследственной предрасположенностью к атопии для лечения и профилактики более чем у 16 тысяч пациентов, можем с большой уверенностью говорить, что фаговая коррекция нарушений микробиоценоза кишечника у детей первых недель жизни является на

Кишечный и кожный синдром у детей в зависимости от представительства УПМ

Признак	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Klebsiella oxytoca</i>	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Klebsiella oxytoca</i>
Кишечные колики	+	+	+
Слизь, зелень в стуле	+	-	+
Гемоколит	-	+	+
Сыпь на коже	+*	+**	+
Сухая кожа	+	+	+

Примечание: * – эритематозная, эритематозно-сквамозная сыпь; **р – участки уплотнения и десквамации дермы на латеральной поверхности голени и бедер.

данный момент действенной альтернативой пробиотической коррекции [66, 67].

Применение бактериофагов должно осуществляться в строгом соответствии с рекомендуемыми возрастными дозировками: орально до 6 месяцев – 5 мл; 6-12 месяцев – 10 мл; 1-3 года – 15 мл; 3-8 лет – 15-20 мл; старше 8 лет – 20-30 мл; при ректальном применении оральная доза препарата увеличивается вдвое. Многолетняя практика применения бактериофагов показала, что детям с АтД в возрасте 2-3 месяцев объем препарата орально и ректально следует назначать в дозе не более 3 мл. Курсовая длительность фаготерапии зависит от клинических проявлений и степени деконтаминации УПМ, и составляет 10 дней с кратностью от 1 до 3 курсов с десятидневными перерывами. Критерием эффективности проводимого лечения является полная деконтаминация *Staph. aureus*, *Kl. pneumoniae* и *Kl. oxytoca*.

Селективная деконтаминация представителей условно-патогенной микрофлоры, как основного фактора реализации атопического фенотипа, дает возможность сохранить и ускорить становление уникального и индивидуального состава микробиоты кишечника ребенка, способного сформировать иммунорегуляторный баланс. За столь длительный срок применения бактериофагов в терапии АтД мы не наблюдали ни одного отрицательного результата или развития случая индивидуальной непереносимости.

ТЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ПРОГНОЗ

Исход и прогноз для жизни пациентов с АтД является благоприятным и зависит от времени дебюта, степени тяжести заболевания и, прежде всего, от момента обращения к врачу-педиатру или аллергологу-иммунологу. Если первое обращение совпадает с первыми клиническими проявлениями и адекватно подобран комплекс персонализированного лечения, учитывающий мультифакториальность заболевания, возможно добиться не только стойкой ремиссии, но и полного выздоровления.

В случае позднего дебютирования и наличия коморбидной патологии вследствие реализации атопического марша прогноз менее благоприятен, но медикаментозная коррекция обострений, основан-

ная на тщательном параклиническом обследовании пациента, мультидисциплинарном подходе и высоком уровне комплаентности, позволяет добиться хороших результатов.

ПРОФИЛАКТИКА

Наследственная предрасположенность к атопии – это совокупность относительно устойчивых морфологических и функциональных свойств организма человека, обусловленных, прежде всего, наследственным фактором, возрастом и уровнем воздействия агрессивных факторов окружающей среды, определяющих функциональные возможности и реактивность организма. Атопия – генетически детерминированная особенность организма, определяющая своеобразие его адаптивных реакций и предрасполагающая к определенной группе заболеваний только при наличии взаимодействия с условиями среды обитания. На сегодняшний день отсутствие общей доктрины, концептуальных схем лечения и профилактики атопических заболеваний способствует тенденции неконтролируемого их роста. Еще каких-то десять лет назад мы говорили об эпидемии атопических заболеваний, сегодня мы констатируем все признаки пандемии и, к сожалению, причины этого явления остаются до конца невыясненными. Анализ результатов крупномасштабных когортных исследований, проведенных в Европе за последние пятнадцать лет (GINI, LISA, COALA), подтвердил отсутствие убедительных доказательств профилактического действия рационального диетического режима беременной и кормящей матери, грудного вскармливания, сроков введения прикорма и других факторов окружающей среды [68].

В настоящее время достаточно подробно изучен вопрос влияния кишечной микробиоты на формирование атопического фенотипа. Особенностью детей из группы риска по развитию атопии является медленное становление бифидофлоры в ответ на бурный рост представителей условно патогенной микрофлоры, что приводит к нарушению процесса формирования иммунологической толерантности, вызывая аутосенсбилизацию с развитием аллергических реакций по IgE-зависимому типу [69].

Главным направлением коррекции дисбиотических нарушений для формирования колонизацион-

ной резистентности микрофлоры кишечника до недавнего времени являлось применение пробиотических препаратов. Однако накапливаются сведения о низкой эффективности (уровень доказательности D) и даже небезопасности применения пробиотических препаратов у детей первых недель жизни. Более перспективным способом коррекции микрофлоры кишечника является фаготерапия. Бактериофаги селективно действуют только на УПМ, что позволяет гарантировать сохранность и ускорять формирование генетически детерминированного микросимбиоза. Это, в свою очередь, дает возможность формировать у ребенка способность к Th1 направленности иммунного ответа [70].

Многими отечественными и зарубежными авторами установлено, что временной промежуток формирования atopического фенотипа составляет не более 4-6 недель с момента рождения. Обращение на прием к аллергологу-иммунологу с первыми морфологическими элементами atopического дерматита на 2-3 месяце жизни – свидетельство уже сформированной формы иммунного ответа и время, отведенное для профилактических мер, к большому сожалению, упущено. Таким образом, главной задачей профилактики дебютирования atopии является превентивное лечение, направленное на формирование нормофлоры микрофлоры кишечника ребенка первых недель жизни с наследственной предрасположенностью на основании клинических биомаркеров [71].

Клиническими биомаркерами atopии, позволяющими инициировать превентивные меры, мы определили следующие:

1. Наследственная предрасположенность с учетом даже незначительных проявлений у родственников до 3 поколения степени родства.

2. Уровень эозинофилов периферической крови в первые сутки жизни, равный и выше 2 %, отражающий внутриутробную сенсибилизацию плода и возможность формирования atopического фенотипа в дальнейшем. Уровень эозинофилов, равный 2 %, обозначен как региональный показатель (средний уровень эозинофилов в 1-й день жизни у курируемых нами детей без atopической наследственности составил 1,7 %, к 3 мес. – 1,16 %, к 6 мес. – 1,23 %).

3. Функциональные гастроинтестинальные расстройства, проявляющиеся выраженными кишечными коликами, появлением патологических примесей в виде слизи, зелени, крови, нарушением моторных функций у детей с наследственной предрасположенностью к atopии необходимо расценивать как проявление аллергической энтеропатии. Учитывая, что гастроинтестинальные расстройства свидетельствуют уже о реализации atopии, в практической работе мы ограничиваемся наличием первых двух биомаркеров. Уровень эозинофилов периферической крови в 1-е сутки жизни, равный и выше 2 %, является показанием для проведения бактериологического исследования кала на УПМ и последующего прове-

дения коррекции нарушений микросимбиоза кишечника.

Фаговая превенция у детей с наследственной предрасположенностью по atopии должна составлять не более 3 мл при оральном и ректальном применении. Длительность фаготерапии зависит от клинических проявлений и степени деконтаминации УПМ и составляет 10 дней, кратность курсов не более 1-2 с десятидневным перерывом. В случае отсутствия или низкой фаговой чувствительности количество курсов увеличивается на 1 или 2 с обязательным контролем титра представителей УПМ.

Результатом реализации программы лечения и профилактики АтД в г. Юрга явилось снижение числа детей, больных бронхиальной астмой, в 8 раз. Распространенность АтД в г. Юрга в настоящее время составляет 1,1 % и представлена детьми, матери которых не пожелали получать лечение по предложенной методике, и вновь прибывшими на проживание.

ДИСПАНСЕРИЗАЦИЯ

Диспансеризация детей и взрослого населения в Российской Федерации осуществляется в соответствии с приказом № 514н от 10 августа 2017 г. «О Порядке проведения профилактических медицинских осмотров несовершеннолетних» [72]. Пациенты с АтД относятся к третьей диспансерной группе (Д-III). Диспансеризация является самым оптимальным методом дифференцированного подхода к оздоровлению контингента детей с atopией.

Группы диспансерного наблюдения:

I группа – внимания, включает в себя детей с повышенным риском развития АтД, когда оба родителя или мать болеют АтД, БА, АР (группа здоровья ПА);

II группа – дети с лёгким течением АтД (группа здоровья П);

III группа – дети, имеющие среднюю степень тяжести АтД (группа здоровья III);

IV группа – дети с тяжелой, торпидно протекающей формой АтД, имеющие сопутствующую висцеральную патологию, очаги хронической инфекции или врожденные нарушения обмена веществ (группа здоровья III-IV);

V группа – дети с дермато-респираторным синдромом (группа здоровья III-IV). Диспансеризация категории детей с atopией имеет междисциплинарный подход и определяет участие следующих специалистов: педиатр, дерматолог, иммунолог, аллерголог-иммунолог, стоматолог, гастроэнтеролог, оториноларинголог, невролог, психоневролог, вертебролог, пульмонолог.

Кратность профилактических осмотров:

I группа: врач-педиатр 1 раз в месяц, аллерголог-иммунолог 1 раз в 6 месяцев, другие специалисты по показаниям.

II группа: врач-педиатр в стадии обострения 2 раза в месяц, в ремиссии 1 раз в месяц в течение первого года наблюдения, в последующем 1 раз в

квартал. Дерматолог осматривает при взятии на диспансерный учет, в последующем по показаниям, аллерголог-иммунолог 1 раз в 6 месяцев. Осмотр специалистов смежных специальностей осуществляется по показаниям. Минимальный срок наблюдения – 2 года от начала ремиссии.

III группа: кратность осмотров врачом-педиатром и дерматологом, как и во II группе, оториноларинголог, стоматолог 1-2 раза в год, аллерголог-иммунолог 1 раз в 6 месяцев, гастроэнтеролог, невролог или психоневролог по показаниям. Срок наблюдения – 3 года от начала ремиссии.

IV группа: частота осмотров педиатром и дерматологом аналогична III группе, оториноларинголог, стоматолог 2 раза в год, гастроэнтеролог, аллерголог-иммунолог, невролог или психоневролог по показаниям, но не реже 2 раз в год. Срок наблюдения до подросткового возраста.

V группа: врач-педиатр и дерматолог аналогичны III группе, пульмонолог 1 раз в квартал, стоматолога, оториноларинголог 2 раза в год, аллерголог-иммунолог 2 раза в год, по показаниям. По показаниям невролог или психоневролог.

Методы обследования диспансерных групп больных с АтД:

I группа: общий анализ крови и мочи (на первом году жизни в 3 и 10 месяцев); развернутая копрограмма по показаниям.

II группа: общий анализ крови и мочи, развернутая копрограмма 2 раза в год, по показаниям анализ кала на УПМ и дисбактериоз кишечника, яйца глистов. Иммунограмма 2 раза в год.

III группа: общий анализ крови и мочи, развернутая копрограмма, анализ кала на яйца глистов 1 раз в квартал, иммунограмма 2 раза в год. По показаниям: анализ кала на УПМ и дисбактериоз кишечника, дуоденальное зондирование, холеграфия, гепатограмма, фиброгастроуденоскопия, фракционное исследование желудочного сока, рентгенографическое исследование придаточных пазух носа.

IV группа: общий анализ крови и мочи, развернутая копрограмма, анализ кала на УПМ и дисбактериоз кишечника, на яйца глистов 1 раз в квартал, иммунограмма 2 раза в год. В случае торпидного течения заболевания комплексное лабораторно-инструментальное обследование в условиях специализированного стационара.

V группа: до 2 лет частота и методы обследования аналогичны III группе, после 2 лет регулярное лабораторно-инструментальное обследование в условиях специализированного стационара.

Показания для снятия с диспансерного учета:

I группа: при отсутствии дебютирования в течение первого года жизни;

II группа: в возрасте 3 лет при отсутствии проявлений АтД в течение года;

III группа: по истечении 2 лет после полного исчезновения проявлений АтД;

IV и V группы: не снимаются и подлежат передаче под наблюдение в подростковый кабинет.

ВАКЦИНАЦИЯ

В настоящее время вакцинация является гарантом безопасности и эпидемического благополучия. Вакцинированию подлежат как контингент здоровых детей, так и дети с различными хроническими заболеваниями. Вакцинацию детей с аллергическими заболеваниями, включая АтД, проводят только в лицензированных кабинетах иммунопрофилактики детских поликлиник, в прививочных кабинетах, фельдшерско-акушерских пунктах или в стационарах при наличии набора средств противошоковой терапии, с последующим наблюдением врача аллерголога-иммунолога в течение 40 минут. При соблюдении основных принципов, АтД не является противопоказанием для вакцинации. Опасение развития молниеносной реакции анафилаксии у ребенка с атопией весьма преувеличено, живые и инактивированные вакцины практически не стимулируют стойкого повышения уровня IgE и гиперпродукцию специфических IgE-антител. Решение о вакцинации должно иметь персонализированный характер, учитывать нозологическую форму и стадию заболевания и следовать ряду общих принципов.

Основные принципы вакцинации детей с АтД:

Дети с АтД подлежат вакцинации от всех инфекций, включенных в календарь профилактических прививок.

Вакцинация осуществляется только при достижении стойкой клинической ремиссии (не ранее чем через 1 месяц после обострения). По эпидемическим показаниям возможна и в период обострения заболевания при обязательном контроле врача аллерголога-иммунолога.

В случае наличия в анамнезе частых респираторных поражений целесообразно дополнить календарь за счет ежегодной вакцинации против гриппа, пневмококковой и гемофильной инфекций. Предшествовать вакцинации должен анамнез всех документированных системных аллергических реакций.

Коррекция диеты, максимальное исключение облигатных аллергенов и гистаминолибераторов.

Санация очагов хронической инфекции, дегельминтизация.

Отсутствие в период, предшествующий вакцинации, острых инфекционно-воспалительных заболеваний не менее 2-х месяцев.

Использование гипосенсибилизирующих препаратов второго поколения за 2-3 дня до и 10-14 дней после.

Дети, у которых на введение вакцины в поствакцинальном периоде произошла системная аллергическая реакция (генерализованная крапивница, отек Квинке, анафилактический шок), не подлежат последующей иммунизации данным препаратом. Продление иммунизации решается индивидуально в каждом конкретном случае.

Кожные аллергопробы с аллергенами могут быть выполнены за 1,5 недели до введения вакцинных препаратов или спустя 1-1,5 месяца после него.

При проведении ребенку аллергенспецифической иммуномодулирующей терапии (АСИТ), терапии Гистаглобулином, Аллергоглобулином или Противоаллергическим иммуноглобулином, вакцинацию начинают через 1-1,5 месяца после завершения курса лечения, за исключением ситуации, обусловленной эпидпоказаниями.

После проведения пробы Манту введение вакцинных препаратов (за исключением БЦЖ и БЦЖ-М) рекомендуется проводить не ранее чем через 10-12 дней.

Детям с нарушенным графиком вакцинации, имеющим в анамнезе одну прививку АКДС-вакцины, независимо от времени, прошедшего после нее, достаточно ввести еще одну дозу АДС или АДС-М

анатоксина с последующей ревакцинацией через 6 месяцев.

Следует отметить, что развитие поствакцинальных реакций или обострения АД после введения вакцинных препаратов не являются абсолютным противопоказанием к проведению профилактических прививок в дальнейшем [73-78].

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Global strategy for the treatment and prevention of bronchial asthma (revision 2014) / ed. A.S. Belevsky. M., 2015. 150 s. Russian (Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (пересмотр 2014 г.) /под ред. А.С. Белевского. М., 2015. 150 с.)
2. Kozulina IE, Kurbacheva OM, Ilina NI. Allergy today. Analysis of new epidemiological data. *Russian Journal of Allergy*. 2014; 3: 3-10. Russian (Козулина И.Е., Курбачева О.М., Ильина Н.И. Аллергия сегодня. Анализ новых эпидемиологических данных //Российский аллергологический журнал. 2014. № 3. С. 3-10.)
3. Namazova-Baranova LS, Vishnava EA, Dobrynina EA, Vinyarskaya IV, Alekseeva AA, Chernikov VV, Selimsianova LR. Assessing the quality of life using the Health Utilities Index questionnaire in children with severe persistent asthma during the treatment with omalizumab. *Pediatric Pharmacology*. 2017; 14(5): 356-365. Russian (Намазова-Баранова Л.С., Вишнёва Е.А., Добрынина Е.А., Винярская И.В., Алексеева А.А., Черников В.В., Селимзянова Л.Р. Оценка качества жизни с помощью вопросника Health Utilities Index у детей с бронхиальной астмой тяжелого персистирующего течения на фоне лечения омализумабом //Педиатрическая фармакология. 2017. Т. 14, № 5. С. 356-365.)
4. Preventive Pediatrics: A Guide for Physicians /ed. A.A. Baranova, L.S. Namazova-Baranova. M.: Pediatr, 2015. 744 p. Russian (Профилактическая педиатрия: Руководство для врачей /под ред. А.А. Баранова, Л.С. Намазовой-Барановой. М.: Педиатр, 2015. 744 с.)
5. Gurina OP, Blinov AE, Varlamova ON, Dementeva EA, Stepanova AA, Blinov GA. Immunity and atopy. Especially in children. *Medicine: theory and practice*. 2019; 4(1): 233-240. Russian (Гурина О.П., Блинов А.Е., Варламова О.Н., Деметьева Е.А., Степанова А.А., Блинов Г.А. Иммулитет и атопия. Особенности у детей //Медицина: теория и практика. 2019. Т. 4, № 1. С. 233-240.)
6. Chuchalin AG, Belyavsky AA, Ogorodova LM. Efficiency of the strategy for achieving and maintaining control over bronchial asthma in real clinical practice: data from the STRELA-AST multicenter study. *Pulmonology*. 2010; 1: 80-86. Russian (Чучалин А.Г., Белявский А.А., Огородова Л.М. и др. Эффективность стратегии достижения и поддержания контроля над бронхиальной астмой в условиях реальной клинической практики: данные многоцентрового исследования СТРЕЛА-АСТ //Ппульмонология. 2010. № 1. С. 80-86.)
7. Balabolkin II, Bulgakova VA, Eliseeva TI. Atopic dermatitis in children: immunological aspects of pathogenesis. *Journal of Pediatrics named after G.N. Speransky*. 2017; 2: 128-135. Russian (Балаболкин И.И., Булгакова В.А., Елисеева Т.И. Атопический дерматит у детей: иммунологические аспекты патогенеза //Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2017. № 2. С. 128-135.)
8. Atopic Dermatitis in Children: 2019 Update (Guidebook). Consensus document of the Association of Pediatric Allergists and Immunologists of Russia. M.: ADAIR; LLC «Polygraphic Association» Standard «, 2019.- 222 p. Russian (Атопический дерматит у детей: обновление 2019 (на правах руководства). Согласительный документ Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России. М.: АДАИР; ООО «Полиграфическое объединение «Стандарт», 2019. – 222 с.)
9. Allergy and immunology /ed. Baranova AA, Namazova-Baranova LS, Khaitova RM. M.: Pediatr, 2018. 492 p. Russian (Аллергия и иммунология /под ред. А.А. Баранова, Л.С. Намазовой-Барановой, Р.М. Хаитова. М.: Педиатр, 2018. 492 с.)
10. Namazova-Baranova LS, Baranov AA, Kubanova AA, Ilina NI, Kurbacheva OM, Vishneva EA, et al. Atopic Dermatitis in Children: Current Clinical Guidelines for Diagnosis and Therapy. *Current Pediatrics*. 2016; 15(3): 279-294. Russian (Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А., Кубанова А.А., Ильина Н.И., Курбачева О.М., Вишнёва Е.А. и др. Атопический дерматит у детей: современные клинические рекомендации по диагностике и терапии //Вопросы современной педиатрии. 2016. Т. 15, № 3. С. 279-294.) DOI: 10.15690/vsp.v15i3.1566
11. Ksenzova LD. Atopic march. Risk of developing of allergic rhinitis and bronchial asthma in children with atopic dermatitis. *Allergy and Immunology in Pediatrics*. 2018; 4(55): 25-30. Russian (Ксензова Л.Д. Атопический марш. Риск развития

- аллергического ринита и бронхиальной астмы у детей с atopическим дерматитом //Аллергология и иммунология в педиатрии. 2018. № 4(55). С. 25-30.)
12. Dharmage SC, Lowe AJ, Matheson MC et al. Atopic dermatitis and the atopic march revisited. *Allergy*. 2014; 69: 17-27.
 13. Kasokhov TB, Tsoraeva ZA, Kasokhova VV, Mazur AI. Atopic dermatitis of children. *Scientific Review. Medical sciences*. 2016; 1: 8-26. Russian (Касохов Т.Б., Цораева З.А., Касохова В.В., Мазур А.И. Атопический дерматит у детей //Научное обозрение. Медицинские науки. 2016. № 1. С. 8-26.)
 14. Yanchevskaya EYu, Bashkina OA, Ben Mbarek Makrem. Severity assessment of atopic dermatitis in children. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2016; 6: 334-339. Russian (Янчевская Е.Ю., Башкина О.А., Мбарек Макрем Бен. Анализ оценок степени тяжести atopического дерматита у детей //Российский журнал кожных и венерических болезней. 2016. № 6. С. 334-339.)
 15. Revyakina VA, Taganov AV, Kuvshinova ED, Larkova IA, Mukhortykh VA. Atopic dermatitis, modern strategy in therapy. *Lechashchi vrach*. 2019; 5: 32-37. Russian (Ревякина В.А., Таганов А.В., Кувшинова Е.Д., Ларькова И.А., Мухортых В.А. Атопический дерматит, современная стратегия в терапии //Лечащий врач. 2019. № 5. С. 32-37.)
 16. Balabolkin II, Bulgakova VA, Eliseeva T. Atopic dermatitis in children: immunologic aspects of pathogenesis and therapy. *Journal Pediatriya named after G.N. Speransky*. 2017; 2: 128-135. Russian (Балаболкин И.И., Булгакова В.А., Елисеева Т.И. Атопический дерматит у детей: иммунологические аспекты патогенеза //Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2017. № 2. С. 128-135.)
 17. Varlamov EE, Pampura AN, Sukhorukov VS. The importance of cytokines for the atopic dermatitis pathogenesis. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2018; 63(1): 28-33. Russian (Варламов Е.Е., Пампура А.Н., Сухоруков В.С. Значение цитокинов в патогенезе atopического дерматита //Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2018. Т. 63, № 1. С. 28-33.)
 18. Kubanova AA, Kubanov AA, Karamova AE, Proshutinskaya DV. Biological therapeutic treatment of atopic dermatitis. *Dermatology and Venereology Bulletin*. 2017; 5: 34-46. Russian (Кубанова А.А., Кубанов А.А., Карамова А.Э., Прошутинская Д.В. Перспективные направления в терапии atopического дерматита //Вестник дерматологии и венерологии. 2017. № 5. С. 34-46.)
 19. Macharadze DS. On pathogenesis of food allergy. *Journal Pediatriya named after G.N. Speransky*. 2016; 6: 151-157. Russian (Мачарадзе Д.Ш. О патогенезе пищевой аллергии //Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2016. № 6. С. 151-157.)
 20. Levasheva SV, Etkina EI, Gurieva LL, Babenkova LI, Biktasheva AR, Orlova NA, et al. Filaggrin gene mutations as a factor in dysregulation of the epidermal barrier in children *Lechashchi vrach*. 2016; 1: 24-26. Russian (Левашева С.В., Эткина Э.И., Гурьева Л.Л., Бабенкова Л.И., Бикташева А.Р., Орлова Н.А. и др. Мутации гена филаггрина как фактор нарушения регуляции эпидермального барьера у детей //Лечащий Врач. 2016. № 1. С. 24-26.)
 21. Kaburagi Y, Shimada Y, Nagaoka T, Hasegawa M, Takehara K, Sato S. Enhanced production of CC-chemokines (RANTES, MCP-1, MIP-1alpha, MIP-1beta, and eotaxin) in patients with atopic dermatitis. *Arch Dermatol Res*. 2001; 293: 350-355.
 22. D'Auria E, Banderali G, Barberi S, Gualandri L, Pietra B, Riva E, Cerri A. Atopic dermatitis: recent insight on pathogenesis and novel therapeutic target. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2016; 34(2): 98-108.
 23. Petry V, Bessa GR, Poziomczyk CS et al. Bacterial skin colonization and infections in patients with atopic dermatitis. *An Bras Dermatol*. 2012; 87: 729-734.
 24. Lee JB, Chen CY, Liu B, et al. IL-25 and CD4(+) TH2 cells enhance type 2 innate lymphoid cell-derived IL-13 production, which promotes IgE-mediated experimental food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2016; 137(4): 1216-1225. e5. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.09.019.
 25. Di ZH, Ma L, Qi RQ, Sun XD, Huo W, Zhang L et al. T Helper 1 and T Helper 2 Cytokines Differentially Modulate Expression of Filaggrin and its Processing Proteases in Human Keratinocytes. *Chin Med J (Engl)*. 2016; 129(3): 295-303.
 26. Liang Y, Chang C, Lu Q. The Genetics and Epigenetics of Atopic Dermatitis-Filaggrin and Other Polymorphisms. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2016; 51(3): 315-328.
 27. Akhmina NI. Antenatal formation of children's health. М.: MEDpress-inform, 2005. 208 p. Russian (Ахмина Н.И. Антенатальное формирование здоровья детей. М.: МЕДпресс-информ, 2005. 208 с.)
 28. Allergology and Clinical Immunology /ed. RM Khaitova, NI Ilyina. М.: GEOTAR-Media, 2019. 336 p. Russian (Аллергология и клиническая иммунология /под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 336 с.)
 29. Lityaeva LA, Nosyreva SY. Epigenetic risk factors of fetal sensitization to allergens in the system «mother-fetus-newborn». *Children infections*. 2017; 16(4): 25-29. Russian (Литяева Л.А., Носырева С.Ю. Эпигенетические факторы риска внутриутробной сенсибилизации к аллергенам в системе «мать-плод-новорожденный» //Детские инфекции. 2017. Т. 16, № 4. С. 25-29.)
 30. Treneva MS, Ivannikov NYu, Pampura AN. Family history of allergy in moscow newborns. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2013; 2: 61-65. Russian (Тренева М.С., Иванников Н.Ю., Пампура А.Н. Отягощенность по аллергии родословных у новорожденных детей Москвы //Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2013. № 2. С. 61-65.)
 31. Turti TV, Bokuchava EG, Illarionov AS, Selivanova AG. A case of the early development of atopic dermatitis in a nursing infant. *Current Pediatrics*. 2018; 17(3): 236-241. Russian (Турти Т.В., Богучаева Е.Г., Илларионов А.С., Селиванова А.Г. Случай раннего развития atopического дерматита у ребенка на грудном вскармливании //Вопросы современной педиатрии. 2018. Т. 17, № 3. С. 236-241.)

32. Federal clinical guidelines Atopic dermatitis in children. M.: Ministry of Health of Russia, 2016. Russian (Федеральные клинические рекомендации Атопический дерматит у детей. М.: МЗ РФ, 2016.)
33. Preventive pediatrics: a guide for doctors /ed. AA Baranova, LS Namazova-Baranova. M.: Pediatr, 2015. 743 p. Russian (Профилактическая педиатрия: руководство для врачей /под ред. А.А. Баранова, Л.С. Намазовой-Барановой. М.: Педиатр, 2015. 743 с.)
34. Potekaev NN, Akimov VG. Differential diagnosis and treatment of skin diseases: Atlas-reference book. M.: GEOTAR-Media, 2016. 456 p. Russian (Потекаев Н.Н., Акимов В.Г. Дифференциальная диагностика и лечение кожных болезней: Атлас-справочник. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 456 с.)
35. Differential diagnosis of skin diseases /ed. BA Berenbein, AA Studnitsina. M.: Medicine, 1989. 672 p. Russian (Дифференциальная диагностика кожных болезней /под ред. Б.А. Беренбейна, А.А. Студницина. М.: Медицина, 1989. 672 с.)
36. Kubanova AA, Volnukhin VA, Vavilov AM. Rational pharmacotherapy of skin diseases and sexually transmitted infections. M.: LitTerra Publishing House, 2007. 512 p. Russian (Кубанова А.А., Волнухин В.А., Вавилов А.М. Рациональная фармакотерапия заболеваний кожи и инфекций, передаваемых половым путем. М.: Изд-во ЛитТерра, 2007. 512 с.)
37. Dermatovenereology: National Guide /ed. YuK Skripnik, YuS Butova, OL Ivanova. M.: GEOTAR-Media, 2011. 1024 p. Russian (Дерматовенерология: Национальное руководство /под ред. Ю.К. Скрипника, Ю.С. Бутова, О.Л. Иванова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 1024 с.)
38. Rodionov AN. Dermatovenereology: A Complete Guide for Physicians. M.: Nauka i tekhnika, 2012. 1200 p. Russian (Родионов А.Н. Дерматовенерология: Полное руководство для врачей. М.: Наука и техника, 2012. 1200 с.)
39. Federal clinical guidelines. Dermatovenereology 2015: Skin diseases. Sexually transmitted infections. M.: Business Express, 2016. 768 p. Russian (Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. М.: Деловой экспресс, 2016. 768 с.)
40. Dermatology, 3rd ed. Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV. ed. 2012. Editorial Saunders, Reino Unido. 2494 p. DOI: 10.1016/j.adengl.2012.07.022
41. Odom RB, James WD, Berger TG. Andrews' Diseases of the Skin: Clinical Dermatology. 12th ed. Saunders, 2015. 968 p.
42. Katsambas AD, Lotti TM, Dessinioti C, D'Erme AM. European Handbook of Dermatological Treatments. 3rd ed. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2015. 1579 p.
43. Rook's Textbook of Dermatology /Eds.: T. Burns, S. Breathnach, N. Cox, C. Griffiths. 9th ed. 4 Volume Set – Wiley-Blackwell, 2016. 4339 p.
44. Baranov AA et al. Atopic dermatitis and skin infections in children: diagnosis, treatment and prevention: a guide for doctors. M., 2004. 104 p. Russian (Баранов А.А. и соавт. Атопический дерматит и инфекции кожи у детей: диагностика, лечение и профилактика: пособие для врачей. М., 2004. 104 с.)
45. Petry V, Bessa GR, Poziomczyk CS et al. Bacterial skin colonization and infections in patients with atopic dermatitis. *An Bras. Dermatol.* 2012; 87: 729-734.
46. Murashkin NN, Materikin AI, Ambarchyan ET, Epishev RV, Fedorov DV. Innovations in the treatment of atopic dermatitis complicated by secondary infection. *Pediatric Pharmacology.* 2018; 15(4): 318-323. Russian (Мурашкин Н.Н., Материкин А.И., Амбарчян Э.Т., Епишев Р.В., Фёдоров Д.В. Инновации в терапии атопического дерматита, осложненного вторичной инфекцией //Педиатрическая фармакология. 2018. Т. 15, № 4. С. 318-323.) DOI: 10.15690/pf.v15i4.1946.
47. Eichenfield LF, Tom WL, Berger TG, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol.* 2014; 71(1): 116-132. doi: 10.1016/j.jaad. 2014.03.023.
48. Leung DY, Guttman-Yassky E. Deciphering the complexities of atopic dermatitis: shifting paradigms in treatment approaches. *J Allergy Clin Immunol.* 2014; 134(4): 769-779. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.08.008.
49. Kudryavtseva AV, Mingaliev RA, Boguslavskaya YuA. Provocative tests for food allergies. *Pediatrics. Consilium Medicum.* 2017; 1: 82-85. Russian (Кудрявцева А.В., Мингалиев Р.А., Богуславская Ю.А. Провокационные тесты при пищевой аллергии //Педиатрия. Consilium Medicum. 2017. № 1. С. 82-85.)
50. Adaskevich VP. Dermatovenereology. M., 2019. 408 p. Russian (Адаскевич В.П. Дерматовенерология. М., 2019. 408 с.)
51. Sun M, He C, Cong Y, Liu Z. Regulatory immune cells in regulation of intestinal inflammatory response to microbiota. *Mucosal Immunol.* 2015; 8(5): 969-978.
52. Allergy and Immunology /ed. AA Baranova, RM Khaitova. M.: Pediatr, 2018. 492 p. Russian (Аллергия и иммунология / под ред. А.А. Баранова, Р.М. Хаитова. М.: Педиатр, 2018. 492 с.)
53. Federal clinical guidelines for the management of patients with atopic dermatitis. M., 2015. Russian (Федеральные клинические рекомендации по ведению больных атопическим дерматитом. М., 2015.)
54. Atopic dermatitis. Series: Diseases of childhood from A to Z /ed. LS Namazova-Baranova. M.: Pediatr, 2014. 72 p. Russian (Атопический дерматит. Серия: Болезни детского возраста от А до Я. /под ред. Л.С. Намазовой-Барановой. М.: Педиатр, 2014. 72 с.)
55. Levina YuG, Alekseeva AA, Vishneva EA, Efendieva KE, Tomilova AYU. Features of external therapy of atopic dermatitis in children: the role of methylprednisolone aceponate. *Pediatric Pharmacology.* 2014; 11(5): 52-58. Russian (Левина Ю.Г., Алексеева А.А., Вишнева Е.А., Эфендиева К.Е., Томилова А.Ю. Особенности наружной терапии атопического

- дерматита у детей: роль метилпреднизолона ацепоната //Педиатрическая фармакология. 2014. Т. 11, № 5. С. 52-58.) DOI: 10.15690/pf.v11i5.1165.
56. Ruzicka T. Methylprednisolone aceponate in eczema and other inflammatory skin disorders- a clinical update. *Int J Clin Pract.* 2006; 60(1): 85-92. DOI: 10.1111/j.1368-5031.2005.00754.x.
 57. Levina YuG, Alekseeva AA, Vishneva EA, Efendieva KE, Dobrynina EA. The place of the topical glucocorticosteroid methylprednisolone aceponate in the external therapy of atopic dermatitis in children. *Pediatric Pharmacology.* 2017; 14(6): 520-526. Russian (Левина Ю.Г., Алексеева А.А., Вишнева Е.А., Эфендиева К.Е., Добрынина Е.А. Место топического глюкокортикостероида метилпреднизолона ацепоната в наружной терапии atopического дерматита у детей // Педиатрическая фармакология. 2017. Т. 14, № 6. С. 520-526.) DOI: 10.15690/pf.v14i6.1836.)
 58. Brusina EB, Zuyeva LP, Kovalishena OV, Stasenko VL, Feldblium IV, Briko NI, Akimkin VG. Healthcare-associated infections: modern doctrine of prophylaxis. Part II. Basic concept. *Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2018; 17(6): 4-10. Russian (Брусина Е.Б., Зуева Л.П., Ковалишена О.В., Стасенко В.Л., Фельдблюм И.В., Брико Н.И., Акимкин В.Г. Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи: современная доктрина профилактики. Часть 2. Основные положения //Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2018. Т. 17, № 6. С. 4-10.)
 59. Briko NI, Brusina EB, Zueva LP, Kovalishena OV, Ryapis LA, Stasenko VL, et al. Hospital strain – mysterious reality. *Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2013; 12(1): 30-35. Russian (Брико Н.И., Брусина Е.Б., Зуева Л.П., Ковалишена О.В., Ряпис Л.А., Стасенко В.Л. и др. Госпитальный штамм – непознанная реальность //Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2013. Т. 12, № 1. С. 30-35.)
 60. Ntrebenko OK. Gut microbiota and brain: mutual influence and interaction. *Journal Pediatriya named after G.N. Speransky.* 2015; 6: 134-140. Russian (Нетребенко О.К. Кишечная микробиота и мозг: обоюдное влияние и взаимодействие // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2015. № 6. С. 134-140.)
 61. Belyaeva IA, Bombardirova EP, Mitish MD, Potekhina TV, Kharitonova NA. Ontogenesis and dysontogenesis of the gut microbiota in young children: a trigger mechanism of child health disorders. *Current Pediatrics.* 2017; 16(1): 29-38. Russian (Беляева И.И., Бомбардирова Е.П., Турти Т.В., Митиш М.Д., Потехина Т.В., Харитоновна Н.А. Онтогенез и дизонтогенез микробиоты кишечника у детей раннего возраста: триггерный механизм нарушений детского здоровья //Вопросы современной педиатрии. 2017. Т. 16, № 1. С. 29-38.)
 62. Zakharova IN, Dmitrieva YuA. Intestinal microbiota and the use of probiotics from the standpoint of evidence-based medicine. *Pediatrics. Consilium Medicum.* 2016; 4: 24-28. Russian (Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А. Кишечная микробиота и применение пробиотиков с позиции доказательной медицины //Педиатрия. Consilium Medicum. 2016. № 4. С. 24-28.)
 63. Smirnova GI. Gut microbiota and the use of probiotics in the prevention and treatment of atopic dermatitis in children. *Lechashchi vrach.* 2016; 1: 6-10. Russian (Смирнова Г.И. Микробиота кишечника и использование пробиотиков в профилактике и лечении atopического дерматита у детей //Лечащий врач. 2016. № 1. С. 6-10.)
 64. Makarova SG, Namazova-Baranova LS, Ereshko OA, Yasakov DS, Sadchikov PE. Gut microbiota and allergies. Pro- and prebiotics in the prevention and treatment of allergic diseases *Pediatric Pharmacology.* 2019; 16(1): 7-18. Russian (Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С., Ерешко О.А., Ясаков Д.С., Садчиков П.Е. Кишечная микробиота и аллергия. Про- и пребиотики в профилактике и лечении аллергических заболеваний //Педиатрическая фармакология. 2019. Т. 16, № 1. С. 7-18.) DOI: 10.15690/pf.v16i1.1999.)
 65. Gladkov SF, Perevoshchikova NK, Pichugina YuS, Surkova MA. A new approach to the treatment and prevention of atopic dermatitis. Possible way of crisis resolution. *Eur J MolClin Med.* 2020; 7(2): 2689-2698.
 66. Kostyukevich OI. The use of bacteriophages in clinical practice: the Renaissance. *Russian Medical Journal.* 2015; 21: 1258-1262. Russian (Костюкевич О.И. Применение бактериофагов в клинической практике: эпоха Возрождения // Русский медицинский журнал. 2015. № 21. С. 1258-1262.)
 67. Gladkov SF, Perevoshchikova NK, Chernykh NS, Pichugina YuS, Surkova MA. The role of phage therapy in the formation of the intestinal microecosystem. *Pulse.* 2020; 22(12): 183-191. Russian (Гладков С.Ф., Перевощикова Н.К., Черных Н.С., Пичугина Ю.С., Суркова М.А. Роль фаготерапии в моделировании микроэко системы кишечника //Пульс. 2020. Т. 22, № 12. С. 183-191.)
 68. Chen CM, Sausenthaler S, Bischof W, et al. Perinatal exposure to endotoxin and the development of eczema during the first 6 years of life. *Clin Exp Dermatol.* 2010; 35(3): 238-244.
 69. Gladkov SF, Perevoshchikova NK. The role of intestinal microflora in the implementation of atopic disease in children. *Mother and Baby in Kuzbass.* 2014; 4(59): 29-33. Russian (Гладков С.Ф., Перевощикова Н.К. Роль кишечной микрофлоры в реализации atopической болезни у детей //Мать и Дитя в Кузбассе. 2014. № 4(59). С. 29-33.)
 70. Zutavern A, Brockow I, Schaaf B, et al. Timing of solid food introduction in relation to eczema, asthma, allergic rhinitis, and food and inhalant sensitization at the age of 6 years: results from the prospective birth cohort study LISA. *Pediatrics.* 2008; 121(1): 44-52.
 71. Bekhtereva MK. The place of bacteriophages in the diagnosis, therapy and prevention of infectious diseases of the gastrointestinal tract. *Sovremennaya meditsina.* 2019; 3(15): 69-74. Russian (Бехтерева М.К. Место бактериофагов в диагностике, терапии и профилактике инфекционных заболеваний ЖКТ //Современная медицина. 2019. № 3(15). С. 69-74.)
 72. Perevoshchikova NK, Gladkov SF, Chernykh NS. Possibilities for the prevention of allergic diseases, taking into account regional characteristics. *Mother and Baby in Kuzbass.* 2017; 2: 38-46. Russian (Перевощикова Н.К., Гладков С.Ф.,

- Черных Н.С. Возможности профилактики аллергических заболеваний с учетом региональных особенностей //Мать и Дитя в Кузбассе. 2017. № 2. С. 38-46.)
73. Order N 514n M3 of the Russian Federation of 08/10/2017 «On the Procedure for conducting preventive medical examinations of minors». Russian (Приказ № 514н МЗ РФ от 10.08.2017 г. «О Порядке проведения профилактических медицинских осмотров несовершеннолетних».)
74. Methodical instructions N 3.3.1.1095-02. Medical contraindications for prophylactic vaccinations with drugs from the national vaccination calendar. Russian (Методические указания № 3.3.1.1095-02. Медицинские противопоказания к проведению профилактических прививок препаратами национального календаря прививок.)
75. Medunitsin NV. Vaccinology. M.: Triada-X, 1999. 272 p. Russian (Медуницын Н.В. Вакцинология. М.: Триада-Х, 1999. 272 с.)
76. Fundamentals of Vaccine Prophylaxis in Children with Chronic Pathology /ed. MP Kostinova. M., 2002. 320 p. Russian (Основы вакцинопрофилактики у детей с хронической патологией /под ред. М.П. Костинова. М., 2002. 320 с.)
77. Markova TP, Chuvirov DG. Application of the Influvac vaccine for the prevention of influenza in children with allergic diseases. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2000; 6: 53. Russian (Маркова Т.П., Чувиров Д.Г. Применение вакцины «Инфлювак» для профилактики гриппа у детей с аллергическими заболеваниями //Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2001. № 6. С. 53.)
78. Tatochenko VK, Ozeretskovsky NA, Fedorov AM. Immunoprophylaxis. M., 2011. 198 p. Russian (Таточенко В.К., Озерецковский Н.А., Федоров А.М. Иммунопрофилактика. М., 2011. 198 с.)

КОРРЕСПОНДЕНЦИЮ АДРЕСОВАТЬ:

ПЕРЕВОЩИКОВА Нина Константиновна, 650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России
Тел: 8 (3842) 73-48-56. E-mail: nkp42@mail.ru

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ**INFORMATION ABOUT AUTHORS**

ПЕРЕВОЩИКОВА Нина Константиновна, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой поликлинической педиатрии, пропедевтики детских болезней и последиplomной подготовки, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: nkp42@mail.ru ORCID: 0000-0002-4571-7932	PEREVOSCIKOVA Nina Konstantinovna, doctor of medical sciences, professor, head of department of polyclinic pediatrics, propedeutics of childhood diseases and postgraduate training, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: nkp42@mail.ru ORCID: 0000-0002-4571-7932
ГЛАДКОВ Сергей Федорович, врач аллерголог-иммунолог, ГБУЗ КО Юргинская городская больница, г. Юрга, Россия. E-mail: doctor.gladkov@gmail.com ORCID: 0000-0002-9088-7914	GLADKOV Sergey Fedorovich, allergist-immunologist, Yurga City Hospital, Yurga, Russia. E-mail: doctor.gladkov@gmail.com ORCID: 0000-0002-9088-7914
ПИЧУГИНА Юлия Сергеевна, врач-невролог, ГБУЗ КО Юргинская городская больница, г. Юрга, Россия. ORCID: 0000-0002-2628-6081	PICHUGINA Julia Sergeevna, neurologist, Yurga City Hospital, Yurga, Russia. ORCID: 0000-0002-2628-6081
СУРКОВА Марина Александровна, врач-акушер-гинеколог, ГБУЗ КО Юргинская городская больница, г. Юрга, Россия. ORCID: 0000-0001-9514-2244	SURKOVA Marina Aleksandrovna, obstetrician-gynecologist, Yurga City Hospital, Yurga, Russia. ORCID: 0000-0001-9514-2244
ЧЕРНЫХ Наталья Степановна, канд. мед. наук, доцент, кафедра поликлинической педиатрии, пропедевтики детских болезней и последиplomной подготовки, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: nastep@mail.ru ORCID: 0000-0001-5164-7494	CHERNICH Natalia Stepanovna, candidate of medical sciences, docent, department of polyclinic pediatrics, propedeutics of childhood diseases and postgraduate training, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: nastep@mail.ru ORCID: 0000-0001-5164-7494

Поздравляем юбиляра!

**Черняевой
Валентине Ивановне - 80 лет**



Валентина Ивановна родилась 24 августа 1940 года в г. Чита. После окончания лечебно-профилактического факультета Иркутского государственного медицинского института в 1963 году 3 года работала участковым терапевтом на севере Приморского края в районной больнице поселка Кавалерово, а по совместительству – врачом акушером-гинекологом. В течение 2-х лет руководила двухгодичными курсами по подготовке медицинских сестер. В 1967 году переехала в г. Кемерово, где в течение 3-х лет работала цеховым акушером-гинекологом в МСЧ № 17. В 1968 году прошла первичную специализацию по акушерству и гинекологии на базе ЦГКБ. В 1969 году закончила годичные курсы по акушерству и гинекологии на кафедре акушерства и гинекологии КГМИ. В 1972 году окончила клиническую ординатуру при кафедре акушерства и гинекологии КГМИ, затем работала акушером-гинекологом ЦГКБ в должности ординатора отделения патологии беременности, а с 1973 года была назначена заведующей женской консультацией № 1 Центрального района г. Кемерово.

С 1978 года была назначена заместителем главного врача по родовспоможению ЦГКБ. В 1979 году была избрана на должность ассистента, а с 2014 года – доцента кафедры акушерства и гинекологии. В 2018 году Валентине Ивановне присвоено ученое звание доцент. В 1989 году Валентина Ивановна защитила кандидатскую диссертацию «Плоский плодный пузырь, профилактика акушерских осложнений». С 1995 года имеет высшую квалификационную категорию.

Валентина Ивановна была организатором и на протяжении 15 лет возглавляла Кемеровскую региональную общественную организацию «Ассоциация акушеров-гинекологов». В настоящее время продолжает защищать права врачей и пациентов.

Валентина Ивановна награждена: медалью «За служение Кузбассу», дипломом и медалью Российского общества акушеров-гинекологов за большой личный вклад в развитие акушерства и гинекологии, медалью «За веру и добро» (2010), медалью «За особый вклад в развитие Кузбасса» 3 степени (2012), Почетная грамота МЗ РФ (2013).

**Искренние пожелания здоровья,
благополучия и процветания!**

Совет КРОО