

ISSN 2079-701X (Print)
ISSN 2658-5790 (Online)



МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

2021 | № 11

MEDICAL COUNCIL | MEDITSINSKIY SOVET



П Е Д И А Т Р И Я
для непрерывного медицинского образования педиатров
PEDIATRICS НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ • SCIENTIFIC AND PRACTICAL PEER-REVIEWED JOURNAL



Учредитель и издатель:
ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»

Главный редактор:

Айдар Ишмухаметов, чл.-корр. РАН,
д.м.н., профессор

Редакция:

Шеф-редактор: Александр Хитров
khitrov@remedium.ru

Ответственный за выпуск: Юлия Чередниченко

Ведущие редакторы: Людмила Головина,
Ксения Кириллова, Ирина Филиппова,
Наталья Шпынова

Ответственный секретарь: Мария Панарина

Корректоры: Мария Манзюк, Сергей Палилов,
Янина Шаповалова, Светлана Шведова

Отдел продвижения и распространения: Марина
Ткачева, Андрей Качалин,
podpiska@remedium.ru

Адрес учредителя и редакции:

105005, Россия, г. Москва,
набережная Академика Туполева, дом 15, корп. 2
remedium@remedium.ru

Тел./факс: +7 (495) 780-34-25
(многоканальный).

Для корреспонденции:

Россия, 105082, Москва, а/я 8.

Сайт ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»:

<https://remedium.ru>

Сайт журнала:

<https://www.med-sovet.pro>
Издание зарегистрировано в Федеральной
службе по надзору в сфере массовых
коммуникаций, связи и охраны культурного
наследия.

Свидетельство о регистрации
ПИ №ФС77-30814 от 26.12.2007.

Каталог Пресса России –
подписной индекс 88144.

Каталог Почты России –
подписной индекс П5802.

Входит в Перечень ведущих рецензируемых на-
учных журналов ВАК РФ. Авторские материалы не
обязательно отражают точку зрения редакции.
Воспроизведение материалов допускается в соот-
ветствии с лицензией Creative Commons BY-NC-
ND.

Редакция не несет ответственности за содержа-
ние рекламных материалов.

Печать: ООО «Графика»

Адрес: Москва, ул. Новолесная, 5.
Дата выхода в свет 30 июня 2021 г.

Тираж 40 000 экз.

Цена свободная.

Тираж сертифицирован Бюро тиражного аудита
ABC

Год основания журнала: 2007

Периодичность: 21 выпуск в год

Цель журнала «Медицинский совет» – участие в последипломном образовании врачей пу-
тем предоставления научно-практической информации и ознакомление широкой врачебной
аудитории с практической и образовательной деятельностью в медицине. Каждый номер по-
священ одному или нескольким разделам медицины и приурочен к крупному всероссийско-
му конгрессу или научно-практической конференции. Тематика номеров журнала: Акушер-
ство и гинекология, Гастроэнтерология, Дерматология, Кардиология, Неврология, Педиатрия,
Онкология, Оториноларингология, Пульмонология, Ревматология, Эндокринология. Журнал
публикует оригинальные статьи, посвященные практическим и теоретическим вопросам раз-
личных разделов медицины, проведенным клиническим, клинико-экспериментальным ис-
следованиям и фундаментальным научным работам, обзоры, лекции, описания клинических
случаев, а также вспомогательные материалы по всем актуальным проблемам медицины.
Журнал ориентирован на практикующих врачей как общего профиля, так и узких специалистов.
В журнал поступают статьи из всех профильных медицинских учреждений Российской Фе-
дерации и ближнего зарубежья, а также материалы, подготовленные западными партне-
рами. Журнал открыт для сотрудничества как с российскими специалистами, так и со спе-
циалистами ближнего (СНГ) и дальнего зарубежья, включая страны Европы, Азии, Африки,
Америки и Австралии.

Редакция принимает статьи на английском и русском языках. Статьи, пришедшие в редак-
цию на английском языке, переводятся на русский язык. Принятые в печать статьи публи-
куются в журнале на русском языке, а оригинальная (англоязычная) версия статьи размещается на сайте журнала. Лучшие по мнению редакционного совета русскоязычные статьи переводятся на английский язык и публикуются на сайте журнала.

Журнал индексируется в системах:



Перечень тематических выпусков журнала

№1	Педиатрия	28.02.2021
	Гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна	
№2	Неврология/ревматология	28.02.2021
	Гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	
№3	Акушерство и гинекология	31.03.2021
	Гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович	
№4	Терапия	31.03.2021
	Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	
№5	Гастроэнтерология	30.04.2021
	Гл. ред. вып. Маев Игорь Вениаминович	
№6	Оториноларингология	30.04.2021
	Гл. ред. вып. Свистушкин Валерий Михайлович	
№7	Эндокринология	30.04.2021
	Гл. ред. вып. Демидова Татьяна Юльевна	
№8	Дерматология/косметология	31.05.2021
	Гл. ред. вып. Жукова Ольга Валентиновна	
№9	Онкология	30.06.2021
	Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина	
№10	Неврология/ревматология	30.06.2021
	Гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	
№11	Педиатрия	30.06.2021
	Гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна	
№12	Поликлиника	31.07.2021
	Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	
№13	Акушерство и гинекология	30.09.2021
	Гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович	
№14	Кардиология	30.09.2021
	Гл. ред. вып. Напалков Дмитрий Александрович	
№15	Гастроэнтерология	30.09.2021
	Гл. ред. вып. Минушкин Олег Николаевич	
№16	Пульмонология	31.10.2021
	Гл. ред. вып. Авдеев Сергей Николаевич	
№17	Педиатрия	31.10.2021
	Гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна	
№18	Оториноларингология	30.11.2021
	Гл. ред. вып. Рязанцев Сергей Валентинович	
№19	Неврология/ревматология	30.11.2021
	Гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	
№20	Онкология	30.11.2021
	Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина	
№21	Поликлиника	30.12.2021
	Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	



Founder and publisher:
REMEDIIUM GROUP LLC

Editor in Chief:

Aydar Ishmukhametov, Corr. Member RAS,
Dr. Sci. (Med.), Prof.

Editorial office:

Editor in Chief: Aleksander Khitrov
khitrov@remedium.ru

Responsible to sign-off: Yulia Cherednichenko

Editorial team: Lyudmila Golovina,
Ksenia Kirillova, Irina Filippova,
Natalya Shpynova

Executive Secretary: Mariya Panarina

Correctors: Mariya Manzyuk, Sergey Palilov,
Yanina Shapovalova, Svetlana Shvedova

Promotion and Distribution Department:

Marina Tkacheva, Andrey Kachalin,
podpiska@remedium.ru

Address of the founder and editorial office:

15, Bldg. 2, Akademik Tupolev Nab.,
Moscow, 105005, Russia
e-mail: remedium@remedium.ru

TeL/fax: +7 (495) 780-34-25 (multi-line).

Correspondence address:

Russia, 105082, Moscow, PO Box 8.

Website of REMEDIIUM GROUP LLC:

<https://remedium.ru>

Website of the journal:

<https://www.med-sovet.pro>

The journal is registered with the Federal
Service for Supervision of Mass Media,
Telecommunications, and Protection of Cultural
Heritage.

Certificate of Registration of Print Media

No.ФЦ77-30814 of December 26, 2007

Catalogue Press of Russia – subscription
index 88144.

Russian Post Catalog – subscription
index П5802

Included in the List of the Leading Peer-
Reviewed Journals of the Higher Attestation
Commission of the Russian Federation. Author's
materials are those of the author(s) and do not
necessarily reflect the opinion of the editorial
office. Reproduction of materials is allowed
under Creative Commons license (BY-NC-ND).
The editorial board is not responsible for the
content of advertisements.

Printing house "Graphica" Ltd.: 5, Novolesnaya St.,
Moscow.

The Issue was sent to the printer on June 30, 2021.

The circulation is 40,000 copies. Free market price.

The circulation is certified by the Bureau of
Circulation Audit ABC

Year of journal foundation: 2007

Publication frequency: 21 issues per year

The goal of the journal *Medical Council (Meditsinskiy sovet)* is to participate in postgraduate education of physicians by providing scientific and practical information and familiarizing a wide medical audience with practical and educational activities in medicine. Each issue is dedicated to one or more sections of medicine and is devoted to a major All-Russian congress or scientific and practical conference. Thematic issues of the journal: Obstetrics and Gynecology, Gastroenterology, Dermatology, Cardiology, Neurology, Pediatrics, Oncology, Otorhinolaryngology, Pulmonology, Rheumatology, Endocrinology. The journal publishes original articles devoted to practical and theoretical questions of various sections of medicine, clinical, clinical and experimental research and fundamental scientific works, reviews, lectures, descriptions of clinical cases, as well as supporting materials on all topical problems of medicine.

The journal is aimed at practitioners, both general practitioners and narrow specialists. The journal receives articles from all the specialized medical institutions of the Russian Federation and neighboring countries, as well as materials prepared by Western partners. The journal is open for cooperation both with Russian specialists and specialists from near (CIS) and far abroad, including Europe, Asia, Africa, America and Australia.

The editorial board accepts articles in English and Russian. Articles that come to the editorial office in English are translated into Russian. Articles accepted for printing are published in the journal in the Russian language, and the original (English) version of the article is posted on the journal's website. The best Russian-language articles according to the Editorial Board are translated into English and published on the journal's website.

The journal is indexed in the following systems:



List of thematic issues of the journal

№1	Pediatrics	28.02.2021
	<i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	
№2	Neurology/Rheumatology	28.02.2021
	<i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	
№3	Obstetrics and Gynecology	31.03.2021
	<i>Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh</i>	
№4	Therapy	31.03.2021
	<i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	
№5	Gastroenterology	30.04.2021
	<i>Issue chief editor Igor V. Mayev</i>	
№6	Otorhinolaryngology	30.04.2021
	<i>Issue chief editor Valeriy M. Svistushkin</i>	
№7	Endocrinology	30.04.2021
	<i>Issue chief editor Tatiana Yu. Demidova</i>	
№8	Dermatology/Cosmetology	31.05.2021
	<i>Issue chief editor Ol'ga V. Zhukova</i>	
№9	Oncology	30.06.2021
	<i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	
	<i>with the support of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology</i>	
№10	Neurology/Rheumatology	30.06.2021
	<i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	
№11	Pediatrics	30.06.2021
	<i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	
№12	Polyclinic	31.07.2021
	<i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	
№13	Obstetrics and Gynecology	30.09.2021
	<i>Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh</i>	
№14	Cardiology	30.09.2021
	<i>Issue chief editor Dmitriy A. Napalkov</i>	
№15	Gastroenterology	30.09.2021
	<i>Issue chief editor Oleg N. Minushkin</i>	
№16	Pulmonology	31.10.2021
	<i>Issue chief editor Sergey N. Avdeyev</i>	
№17	Pediatrics	31.10.2021
	<i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	
№18	Otorhinolaryngology	30.11.2021
	<i>Issue chief editor Sergey V. Ryazantsev</i>	
№19	Neurology/Rheumatology	30.11.2021
	<i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	
№20	Oncology	30.11.2021
	<i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	
	<i>with the support of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology</i>	
№21	Polyclinic	30.12.2021
	<i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	

Главный редактор журнала:

Ишмухаметов Айдар Айратович, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, генеральный директор, Федеральный научный центр исследований и разработки иммунологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН; Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия)

Главный редактор номера:

Захарова Ирина Николаевна, д.м.н., профессор, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования (Москва, Россия)

Редакционный совет:

Авдеев С.Н., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, Научно-исследовательский институт пульмонологии (Москва, Россия) (*пульмонология*)

Алексеева Л.И., д.м.н., профессор, Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой (Москва, Россия) (*ревматология*)

Амарян Г.Г., д.м.н., Ереванский государственный медицинский университет им. Мхитара Гераци (Ереван, Армения) (*педиатрия*)

Андреев Д.Н., к.м.н., Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова (Москва, Россия) (*гастроэнтерология*)

Белоусова Е.А., д.м.н., профессор, Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского (Москва, Россия) (*гастроэнтерология*)

Блохин Б.М., д.м.н., профессор, Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия) (*педиатрия*)

Богачёв В.Ю., д.м.н., профессор, Научно-исследовательский институт клинической хирургии Российского национального исследовательского университета им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия) (*хирургия*)

Иван Ванденплас (Yvan Vandenplas), доктор медицины, профессор, Университетская клиника Брюсселя (Брюссель, Бельгия) (*педиатрия, гастроэнтерология*)

Визель А.А., д.м.н., профессор, Казанский государственный медицинский университет (Казань, Россия) (*пульмонология*)

Вялькова А.А., д.м.н., профессор, Оренбургский государственный медицинский университет (Оренбург, Россия) (*педиатрия, эндокринология*)

Гарашенко Т.И., д.м.н., профессор, Научно-клинический Центр оториноларингологии; Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия) (*оториноларингология*)

Гасилина Е.С., д.м.н., Самарский государственный медицинский университет (Самара, Россия) (*педиатрия*)

Гусаев С.Ф., д.м.н., профессор, Тверской государственный медицинский университет (Тверь, Россия) (*педиатрия, кардиология*)

Демидова Т.Ю., д.м.н., профессор, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия) (*эндокринология*)

Доля О.В., д.м.н., профессор, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы (Москва, Россия) (*дерматовенерология*)

Жукова О.В., д.м.н., профессор, Российский университет дружбы народов; Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения города Москвы (Москва, Россия) (*дерматовенерология*)

Ильина Н.И., д.м.н., профессор, Государственный научный центр «Институт иммунологии» (Москва, Россия) (*иммунология*)

Камилова А.Т., д.м.н., профессор, Ташкентский институт усовершенствования врачей; Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии (Ташкент, Узбекистан) (*педиатрия, гастроэнтерология*)

Каторкин С.Е., д.м.н., Самарский государственный медицинский университет (Самара, Россия) (*хирургия*)

Колачек С. (Kolacek Sanja; Kolaček, Sanja), больница Загреб (Загреб, Хорватия) (*педиатрия, гастроэнтерология*)

Королева И.А., д.м.н., профессор, Многопрофильная клиника РЕАВИЗ (Самара, Россия) (*онкология*)

Корсунская И.М., д.м.н., профессор, Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук (Москва, Россия) (*дерматовенерология*)

Крюков А.И., д.м.н., профессор, Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского (Москва, Россия) (*оториноларингология*)

Кузденбаева Р.С., академик АН РК, д.м.н., профессор, Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий (Алматы, Республика Казахстан) (*клиническая фармакология*)

Курушина О.В., д.м.н., профессор, Волгоградский государственный медицинский университет (Волгоград, Россия) (*неврология*)

Маев И.В., академик РАН, д.м.н., профессор, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова (Москва, Россия) (*гастроэнтерология*)

Мазуров В.И., академик РАН, д.м.н., профессор, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия) (*ревматология*)

Мельникова И.Ю., д.м.н., профессор, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия) (*педиатрия, кардиология*)

Меркулова Е.П., д.м.н., Белорусская медицинская академия последипломного образования (Минск, Республика Беларусь) (*оториноларингология*)

Мизерницкий Ю.Л., д.м.н., профессор, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова; Детский научно-практический пульмонологический центр (Москва, Россия) (*пульмонология, педиатрия*)

Минушкин О.Н., д.м.н., профессор, Центральная государственная медицинская академия (Москва, Россия) (*гастроэнтерология*)

Михин В.П., д.м.н., профессор, Курский государственный медицинский университет (Курск, Россия) (*кардиология*)

Мкртумян А.М., д.м.н., профессор, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова (Москва, Россия) (*эндокринология*)

Насонов Е.Л., академик РАН, д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*ревматология*)

Недогода С.В., д.м.н., профессор, Волгоградский государственный медицинский университет (Волгоград, Россия) (*кардиология*)

Никитина И.Л., д.м.н., Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия) (*педиатрия, эндокринология*)

Парфенов В.А., д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*неврология*)

Рачин А.П., д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии (Москва, Россия) (*неврология*)

Русаков И.Г., д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*онкология*)

Рязанцев С.В., д.м.н., профессор, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия) (*оториноларингология*)

Савино Франческо (Savino Francesco), д.м.н., профессор, Университет Триеста – XXI Цикл (Турин, Италия) (*педиатрия*)

Салухов В.В., д.м.н., Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия) (*терапия, эндокринология*)

Свиштушкин В.М., д.м.н., профессор, Первый Московский государственный исследовательский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*оториноларингология*)

Семиглазов В.Ф., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова; Северо-Западный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия) (*онкология*)

Серов В.Н., академик РАН, д.м.н., профессор, президент Российского общества акушеров-гинекологов, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова (Москва, Россия) (*акушерство и гинекология*)

Синопальников А.И., д.м.н., профессор, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования (Москва, Россия) (*пульмонология*)

Сухих Г.Т., академик РАН, д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова; Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*акушерство и гинекология*)

Сушков С.А., к.м.н., доцент, Витебский государственный медицинский университет (Витебск, Беларусь) (*хирургия*)

Таранушенко Т.Е., д.м.н., профессор, Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого (Красноярск, Россия) (*педиатрия*)

Трухан Д.И., д.м.н., доцент, Омский государственный медицинский университет (Омск, Россия) (*терапия*)

Фассахов Р.С., д.м.н., профессор, Казанский (Приволжский) федеральный университет; Институт фундаментальной медицины и биологии; Центр медицины и фармации (Казань, Россия) (*аллергология, иммунология*)

Фриго Н.В., д.м.н., профессор, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы (Москва, Россия) (*дерматовенерология*)

Хилькевич Е.Г., д.м.н., Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова; Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*акушерство и гинекология*)

Шестакова М.В., академик РАН, д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии (Москва, Россия) (*эндокринология*)

Шляхто Е.В., академик РАН, д.м.н., профессор, Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова; генеральный директор, Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия) (*кардиология*)

Явлов И.С., д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины (Москва, Россия) (*кардиология*)

Editor in Chief of the Journal:

Aydar A. Ishmukhametov, Corr. Member of RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune-and-Biological Products of RAS; Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia)

Editor in Chief of the Issue:

Irina N. Zakharova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

Editorial Review Board:

S.N. Avdeev, Corr. Member of RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Pulmonology Research Institute (Moscow, Russia) (*Pulmonology*)

L.I. Alekseeva, Dr. Sci. (Med.), Prof., Nasonova Research Institute of Rheumatology (Moscow, Russia) (*Rheumatology*)

G.G. Amaryan, Dr. Sci. (Med.), Yerevan State Medical University named after Mkhitari Heratsi (Yerevan, Armenia) (*Pediatrics*)

D.N. Andreev, Cand. Sci. (Med.), A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia (*Gastroenterology*)

E.A. Belousova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirov (Moscow, Russia) (*Gastroenterology*)

B.M. Blokhin, Dr. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia) (*Pediatrics*)

V.Yu. Bogachev, Dr. Sci. (Med.), Prof., Clinical Surgery Research Institute, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia) (*Surgery*)

Yvan Vandenplas, Dr. Sci. (Med.), Prof., Universitair Ziekenhuis Brussel (Brussels, Belgium) (*Pediatrics, Gastroenterology*)

A.A. Vazel, Dr. Sci. (Med.), Prof., Kazan State Medical University (Kazan, Russia) (*Pulmonology*)

A.A. Vjalkova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Orenburg State Medical University (Orenburg, Russia) (*Pediatrics, Endocrinology*)

T.I. Garashchenko, Dr. Sci. (Med.), Prof., Scientific and Clinical Center of Otorhinolaryngology; Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia) (*Otorhinolaryngology*)

E.S. Gasilina, Dr. Sci. (Med.), Samara State Medical University (Samara, Russia) (*Pediatrics*)

S.F. Gnusayev, Dr. Sci. (Med.), Prof., Tver State Medical University (Tver, Russia) (*Pediatrics, Cardiology*)

T.Yu. Demidova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia) (*Endocrinology*)

O.V. Dolya, Dr. Sci. (Med.), Prof., Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenerology and Cosmetology of the Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia) (*Dermatovenerology*)

O.V. Zhukova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Peoples' Friendship University of Russia; Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenerology and Cosmetology of the Moscow Health Department (Moscow, Russia) (*Dermatovenerology*)

I.N. Zakharova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia) (*Pediatrics*)

N.I. Ilina, Dr. Sci. (Med.), Prof., National Research Center Institute of Immunology (Moscow, Russia) (*Immunology*)

A.T. Kamilova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Tashkent Postgraduate Institute; Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Pediatrics (Tashkent, Uzbekistan) (*Pediatrics, Gastroenterology*)

S.E. Katorkin, Dr. Sci. (Med.), Samara State Medical University (Samara, Russia) (*Surgery*)

S. Kolacek (Kolaček, Sanja), Dr. Sci. (Med.), Prof., Referral Centre for Paediatric Gastroenterology and Nutrition, Children's Hospital Zagreb (Zagreb, Croatia) (*Pediatrics, Gastroenterology*)

I.A. Koroleva, Dr. Sci. (Med.), Prof., Multidisciplinary Clinic REAVIZ (Samara, Russia) (*Oncology*)

I.M. Korsunskaya, Dr. Sci. (Med.), Prof., Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia) (*Dermatovenerology*)

A.I. Kryukov, Dr. Sci., Prof., Sverzhhevskiy Otorhinolaryngology Healthcare Research Institute (Moscow, Russia) (*Otorhinolaryngology*)

R.S. Kuzdenbaeva, Acad. of NAS RK, Dr. Sci. (Med.), Prof., National Center for Expertise in Medicines and Medical Devices (Almaty, Republic of Kazakhstan) (*Clinical Pharmacology*)

O.V. Kurushina, Dr. Sci. (Med.), Prof., Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia) (*Neurology*)

I.V. Maev, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia) (*Gastroenterology*)

V.I. Mazurov, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (St Petersburg, Russia) (*Rheumatology*)

I.Yu. Melnikova, Dr. Sci. (Med.), Prof., North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (St Petersburg, Russia) (*Pediatrics, Cardiology*)

E.P. Merkulova, Dr. Sci. (Med.), Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education (Minsk, Republic of Belarus) (*Otorhinolaryngology*)

Yu.L. Mizernitskiy, Dr. Sci. (Med.), Honoured Healthcare Worker of the Russian Federation, Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of Pirogov Russian National Research Medical University; Children's Scientific and Practical Pulmonary Center (Moscow, Russia) (*Pulmonology, Pediatrics*)

O.N. Minushkin, Dr. Sci. (Med.), Prof., Central State Medical Academy (Moscow, Russia) (*Gastroenterology*)

V.P. Mikhlin, Dr. Sci. (Med.), Prof., Kursk State Medical University (Kursk, Russia) (*Cardiology*)

A.M. Mkrtumyan, Dr. Sci. (Med.), Prof., A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia) (*Endocrinology*)

E.L. Nasonov, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Rheumatology*)

S.V. Nedogoda, Dr. Sci. (Med.), Prof., Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia) (*Cardiology*)

I.L. Nikitina, Dr. Sci. (Med.), Almazov National Medical Research Centre (St Petersburg, Russia) (*Pediatrics, Endocrinology*)

A.P. Rachin, Dr. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology (Moscow, Russia) (*Neurology*)

I.G. Rusakov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Oncology*)

S.V. Ryazantsev, Dr. Sci. (Med.), Prof., Honored Doctor of Russian Federation, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (St Petersburg, Russia) (*Otorhinolaryngology*)

V.A. Parfenov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Neurology*)

V.V. Salukhov, Dr. Sci. (Med.), Military Medical Academy named after S.M. Kirov (St Petersburg, Russia) (*Therapy, Endocrinology*)

F. Savino, Dr. Sci. (Med.), Prof., University Hospital of the City of Health and Science of Turin (Turin, Italy) (*Pediatrics*)

V.M. Svishtushkin, Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Otorhinolaryngology*)

V.F. Semiglazov, Corr. Member of RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., N.N. Petrov National Medical Research Institute of Oncology; North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (St Petersburg, Russia) (*Oncology*)

V.N. Serov, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., President of the Russian Society of Obstetricians and Gynecologists, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology (Moscow, Russia) (*Obstetrics and Gynecology*)

M.V. Shestakova, Acad. of RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); National Medical Research Center of Endocrinology (Moscow, Russia) (*Endocrinology*)

E.V. Shlyakhto, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Pavlov First St Petersburg State Medical University; General Director, Almazov National Medical Research Center (St Petersburg, Russia) (*Cardiology*)

A.I. Sinopalnikov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Postgraduate Education (Moscow, Russia) (*Pulmonology*)

G.T. Sukhikh, Acad. of RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Director of Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology; Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Obstetrics and Gynecology*)

S.A. Sushkou, MD, PhD Sci. (Med.), Assistant Prof., Vitebsk State Medical University (Vitebsk, Belarus) (*Surgery*)

T.E. Taranushenko, Dr. Sci. (Med.), Prof., Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky (Krasnoyarsk, Russia) (*Pediatrics*)

D.I. Trukhan, Dr. Sci. (Med.), Ass. Prof., Omsk State Medical University (Omsk, Russia) (*Therapy*)

R.S. Fassakhov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Kazan Federal University; Institute of Fundamental Medicine and Biology; Medicine and pharmacy center (Kazan, Russia) (*Allergology, Immunology*)

N.V. Frigo, Dr. Sci. (Med.), Prof., Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenerology and Cosmetology of the Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia) (*Dermatovenerology*)

E.G. Khilkevich, Dr. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology; Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Obstetrics and Gynecology*)

I.S. Yavelov, Dr. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center of Preventive Medicine (Moscow, Russia) (*Cardiology*)

Содержание

Неонатология

- Полянина Е.З.
Трудности грудного вскармливания:
пути решения проблемы. 7
- Налобина А.Н., Волова М.В., Дакуко А.Н.
Влияние программ физической
реабилитации на восстановление сенсомоторных
функций у недоношенных детей в раннем
постнатальном онтогенезе. 14
- Соболева М.К., Киншт Д.А.
Врожденные пороки и малые аномалии развития
у новорожденных в зависимости от вида преодолённого
бесплодия и здоровья родителей. 22

Здоровый ребенок

- Захарова И.Н., Абольян Л.В., Сугян Н.Г., Кучина А.Е.
Охрана, поощрение и поддержка практики грудного
вскармливания и введение продуктов прикорма. 29

Советы гомеопата

- Санталова Г.В.
Терапия риносинуситов у детей. 36

Бронхопульмонология, лор

- Карпова Е.П., Тулупов Д.А.
Алгоритм ведения детей
с острыми ринологическими симптомами. 43

Гастроэнтерология

- Маланичева Т.Г., Зиятдинова Н.В., Сердинская И.Н.
Эффективность синбиотиков в терапии
атопического дерматита у детей. 52
- Захарова И.Н., Давыдовская А.А.
Что нужно знать об углеводном компоненте
детских смесей для искусственного вскармливания. 57
- Приходченко Н.Г., Шуматова Т.А., Ни А., Зернова Е.С.
Патогенетическая и диагностическая
значимость мониторинга кишечной фракции белков,
связывающих жирные кислоты, у детей
с гастроинтестинальными формами пищевой аллергии. 66

Дерматология

- Атопический дерматит: экспертная оценка
лечения педиатра и дерматолога. 73

Аллергология и иммунология

- Камаев А.В., Трусова О.В., Камаева И.А.
Возрастная эволюция бронхиальной астмы
в педиатрической практике и подходы
к улучшению прогноза заболевания. 78
- Каннер Е.В., Максимов М.Л., Каннер И.Д., Лапкин Н.М.,
Горелов А.В.
Возможно ли усилить поствакцинальный
иммунный ответ? Роль пробиотика с доказанным
положительным влиянием на все звенья иммунитета. 89
- Карпова Е.П., Тулупов Д.А.
Возможности комбинированных назальных препаратов
в симптоматической терапии аллергического
ринита у детей подросткового возраста. 101
- Казимирский А.Н., Салмаси Ж.М., Порядин Г.В.,
Кукес И.В.
Современные иммунофармакологические
возможности оценки свойства бензидамина
для влияния на клетки врожденного
и адаптивного иммунитета. 111

Клинический случай / практика

- Окулов Е.А., Доценко А.В., Дьяконова Е.Ю., Гусев А.А., Яцук С.П.
Клиническое наблюдение повторной аноректопластики
у ребенка с ректостевикулярной фистулой, осложненной
гигантским мегаректумом. 118
- Черных Н.Ю., Тарасова А.А., Грознова О.С., Шигабеев И.М.
Деформация миокарда левого желудочка
и электрокардиографические изменения у детей
с гипертрофической кардиомиопатией. 124
- Камилова А.Т., Геллер С.И., Убайходжаева Х.Т.
Описание клинического случая сочетания
целиакии и ихтиоза у девочки. 134
- Чегодаева Н.А., Ольхова Е.Б., Зайцева О.В., Савицкая Н.А.,
Локшина Э.Э., Хмелькова И.И., Шамратова Н.Р., Беляева Т.Ю.
Артериит Такаясу у длительно лихорадящего ребенка.
Дифференциальный диагноз. Разбор клинического случая. 140

Школа педиатра

- Захарова И.Н., Цуцаева А.Н., Долбня С.В., Курьянинова В.А.,
Климов Л.Я., Минасян А.К., Бобрышев Д.В., Ерёмченко А.И.
Инфекции мочевых путей и витамин D: перспективы
использования в профилактике и лечении. 148
- Чиботарева Т.А.
Кишечная микробиота и иммунитет. Возможности
мультиштаммовых пробиотиков в коррекции
иммунного статуса у детей. 156
- Томчик Н.В., Парамонова Н.С.
Становление детской кардиологической службы
Гродненщины и ее современное состояние.
Анализ шестидесятилетней деятельности. 166
- Витебская А.В., Попович А.В.
Нарушения углеводного обмена у детей
и подростков с ожирением. 174
- Романова М.А., Мордык А.В., Куриева К.Б., Чуряк К.И.
Значение иммунодиагностики в динамическом
наблюдении лечения туберкулеза у детей. 183
- Захарова И.Н., Бережная И.В., Камилова А.Т., Дмитриева Д.К.,
Ахмедова Д.И.
Дифференциальный диагноз инфекционных водянистых диарей
(взгляд из глубины веков до настоящего времени). Современные
подходы к регидратации. 188
- Дмитриев А.В., Федина Н.В., Ткаченко Т.Г.,
Гудкова Р.А., Петрова В.И., Заплатников А.Л.
Приверженность вакцинопрофилактике студентов-медиков
и врачей-педиатров в период пандемии COVID-19. 202
- Салмаси Ж.М., Казимирский А.Н., Кукес И.В., Порядин Г.В.,
Поздняков Д.И.
Интерферон-содержащие препараты:
клинико-фармакологические и иммунологические
задачи применения при респираторных заболеваниях. 210
- Трудный диагноз**
- Соколов Ю.Ю., Коровин С.А., Донской Д.В., Туманян Г.Т., Дзядчик А.В.
Хирургическое лечение детей с осложнениями
инородных тел желудочно-кишечного тракта. 221
- Сухоцкая А.А., Баиров В.Г., Никитина И.Л.,
Митрофанова Л.Б., Перминова А.А., Рыжкова Д.В.
Врожденный гиперинсулинизм у новорожденных
и детей раннего возраста: состояние проблемы
и результаты хирургического лечения. 226
- Досимов Ж.Б., Досимов А.Ж., Губай Н.А., Делягин В.М., Ким С.В.,
Нургулиева Р.Е., Долотова Л.В., Давидович С.Г., Петренко Т.А.
Полиморфизм гена рецептора витамина D
у детей-казахов, больных бронхиальной астмой. 240
- Тесты/задачи**
- Заболевания органов пищеварения. 246

Content

Neonatology

- Polyanina E.Z.
Difficulties in breastfeeding: ways to solve the problem 7
- Nalobina A.N., Volova M.V., Dakuko A.N.
Effect of Physical Rehabilitation Programs
on the Recovery Sensorimotor Functions in Premature
Infants During the Postnatal ontogenes's period 14
- Soboleva M.K., Kinsht D.A.
Congenital malformations and minor anomalies
in newborns depending on the type of resolved
infertility and health of the parents. 22

Healthy child

- Zakharova I.N., Abolyan L.V., Sugyan N.G., Kuchina A.E.
Protecting, promoting, and supporting breastfeeding
practices and the introduction of complementary foods. 29

Homeopathic advice

- Santalova G.V.
Therapy of rhinosinusitis in childhood 36

Bronchopulmonology, otorhinolaryngology

- Karpova E.P., Tulupov D.A.
Care pathways of children with acute
rhinological symptoms. 43

Gastroenterology

- Malanicheva T.G., Ziatdinova N.V., Serdinskaya I.N.
The effectiveness of the combination of Lactobacillus
rhamnosus GG and prebiotics in the treatment of atopic
dermatitis in children 52
- Zakharova I.N., Davydovskaya A.A.
What we should know about the carbohydrate
component of infant formula 57
- Prikhodchenko N.G., Shumatova T.A., Nee A., Zernova E.S.
Analysis of the content of I-FABP in urine and blood
serum in children with gastrointestinal food allergy. 66

Dermatology

- Atopic dermatitis: peer review of treatment
by a pediatrician and dermatologist 73

Allergology and immunology

- Kamaev A.V., Trusova O.V., Kamaeva I.A.
Age-related evolution of bronchial asthma
in pediatric practice and approaches
to improving prognosis. 78
- Kanner E.V., Maksimov M.L., Kanner I.D., Lapkin N.M.,
Gorelov A.V.
Is it possible to enhance immune response after vaccination?
The role of a probiotic with a proven positive effect
on all components of the immune system. 89
- Karpova E.P., Tulupov D.A.
Possibilities of combined nasal drugs in symptomatic
therapy of allergic rhinitis in adolescent children 101
- Kazimirskii A.N., Salmasi J.M., Poryadin G.V., Kukes I.V.
Modern immunopharmacological methods of discovering
new properties of benzydamine by its influence
on innate and adaptive immune cells. 111

Clinical case/practice

- Okulov E.A., Dotsenko A.V., Dyakonova E.I., Gusev A.A., Yatsyk S.P.
Case report of repeated anorectoplasty in a child with
a rectovestibular fistula complicated by a giant megarectum. 118
- Chernykh N.Yu., Tarasova A.A., Groznova O.S., Shigabiev I.M.
Left ventricular myocardial strain and electrocardiographic
changes in children with hypertrophic cardiomyopathy 124
- Kamilova A.T., Geller S.I., Ubaykhodjaeva X.T.
Description of a clinical case of combination
of celiac disease and ichthyosis in a girl 134
- Chegodava N.A., Olkhova E.B., Zaytseva O.V., Savitskaya N.A.,
Lokshina E.E., Khmelkova I.I., Shamratova N.R., Belyaeva T.Yu.
Takayasu's arteritis in a child with prolonged fever.
Differential diagnosis. Clinical case analysis 140

Pediatrician school

- Zakharova I.N., Tsutsaeva A.N., Dolbnya S.V., Kuryaninova V.A.,
Klimov L.Ya., Minasyan A.K., Bobryshev D.V., Eryomenko A.I.
Urinary tract infections and vitamin D: prospects for use
in prevention and treatment 148
- Chebotareva T.A.
Intestinal microbiota and immunity. Possibilities of multistrain
probiotics in the correction of immune status in children 156
- Tomchik N.V., Paramonova N.S.
Important aspects of the development of the children's
cardiological services of the Grodno region. 166
- Vitebskaya A.V., Popovich A.V.
Impairment of carbohydrate metabolism in children
and adolescents with obesity 174
- Romanova M.A., Mordyk A.V., Kurieva K.B., Churyak K.I.
Importance of immunodiagnostics in dynamic observation
of tuberculosis treatment in children 183
- Zakharova I.N., Berezhnaya I.V., Kamilova A.T., Dmitrieva D.K.,
Akhmedova D.I.
Differential diagnosis of infectious watery diarrhea
(view from time immemorial to the present). Modern
approaches to rehydration. 188
- Dmitriev A.V., Fedina N.V., Tkachenko T.G., Gudkov R.A.,
Petrova V.I., Zaplatnikov A.L.
Preventive vaccination compliance among medical students
and pediatricians during the COVID-19 pandemic 202
- Salmasi J.M., Kazimirskii A.N., Kukes I.V., Poryadin G.V.,
Pozdnyakov D.I.
Interferon-containing drugs: clinical, pharmacological,
and immunological points of their use for respiratory
diseases treatment 210

Difficult diagnosis

- Sokolov Yu.Yu., Korovin S.A., Donskoy D.V., Tumanyan G.T.,
Dzyadchik A.V.
Surgical treatment of children with complications
of foreign bodies of the gastrointestinal tract. 221
- Sukhotskaya A.A., Bairov V.G., Nikitina I.L., Mitrofanova L.B.,
Perminova A.A., Ryzhkova D.V.
Congenital hyperinsulinism in newborns and young children:
the state of the problem and the results of surgical treatment. ... 226
- Dosimov J.B., Dosimov A.J., Gubai N.A., Delyagin W.M., Kim S.V.,
Nurgalieva R.E., Dolotova L.V., Davidovich S.G., Petrenec T.A.
Polymorphism of the vitamin D receptor gene in Kazakh
with bronchial asthma 240

Tests/tasks

- Diseases of the digestive system 246

Трудности грудного вскармливания: пути решения проблемы

Э.З. Полянина, ORCID: 0000-0001-6150-944X, polyanina.ez@mail.ru

Астраханский государственный медицинский университет; 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, д. 121

Резюме

Введение. Практическая помощь медицинского персонала кормящим женщинам при трудностях грудного вскармливания, совместный поиск путей решения проблемы гипогалактии способствует сохранению грудного вскармливания на протяжении первого года жизни младенца.

Цель исследования. Изучить частоту встречаемости и характер нарушений лактации у женщин в первые недели и месяцы кормления грудью.

Материалы и методы. Проанализировано отношение женщин к различным, в т.ч. немедикаментозным, способам поддержания лактации. Исследование проведено по итогам анкетирования 58 женщин – пациенток перинатального центра, находящихся в раннем послеродовом периоде, 28 женщин, дети которых получали грудное/смешанное вскармливание на 1-м году жизни и 16 женщин – сотрудниц отделений неонатологического профиля, дети которых также находились на грудном/смешанном вскармливании на 1-м году жизни. С женщинами 1-й и 2-й групп в родовспомогательном учреждении проводились беседы о преимуществах грудного вскармливания и инструктаж по правильному прикладыванию новорожденного к груди. Респонденты участвовали в исследовании только добровольно.

Результаты и обсуждение. Выявлен примерно одинаковый характер нарушений лактации во всех группах. Отмечено преобладание женщин с гипогалактией после преждевременных родов; грудное вскармливание до полутора-двух лет отмечено у 4% молодых женщин без хронической соматической патологии после первых самопроизвольных родов. Респонденты 1-й и 3-й групп показали высокую информированность и большую приверженность немедикаментозной коррекции гипогалактии в виде употребления фиточая для повышения лактации. Вместе с тем часть респондентов 2-й группы показала низкую мотивацию сохранения грудного вскармливания и оказалась скептически настроена в отношении любых способов поддержания лактации. Среди опрошенных респондентов 47% (48 женщин из 102) применяли фиточай длительное время (3–6 нед. и более). Все они охарактеризовали его как эффективное лактогонное средство, а также отметили более спокойное поведение ребенка, уменьшение кишечных колик и улучшение качества ночного сна.

Выводы. Анализ данных анкетирования кормящих матерей и женщин, имевших опыт ГВ, показал, что независимо от возраста женщины, высокой или низкой осведомленности в вопросах ГВ наблюдается примерно одинаковый характер нарушений лактации.

Ключевые слова: грудное вскармливание, гипогалактия, лактационные кризы, лактагонные средства, фиточай

Для цитирования: Полянина Е.З. Трудности грудного вскармливания: пути решения проблемы. *Медицинский совет.* 2021;(11):7–13. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-11-7-13>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Difficulties in breastfeeding: ways to solve the problem

Ella Z. Polyanina, ORCID: 0000-0001-6150-944X, polyanina.ez@mail.ru

Astrakhan State Medical University; 121, Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia

Abstract

Introduction. Practical assistance of medical personnel to nursing women with difficulties in breastfeeding, joint search for solutions to the problem of hypogalactia contributes to the preservation of breastfeeding throughout the first year of a baby's life.

Purpose of the study. The frequency and nature of lactation disorders in women in the first weeks and months of breastfeeding were studied.

Materials and methods. The attitude of women to various, including non-drug, methods of maintaining lactation was analyzed. The study was conducted following a survey of 58 women – patients of the perinatal center in the early postpartum period, 28 women whose children received breastfeeding/mixed feeding in the 1st year of life and 16 female employees of neonatological departments, whose children were also breastfed/mixed feeding in the 1st year of life. With women in groups 1 and 2 in the obstetric facility, there were talks about the benefits of breastfeeding and instructions on how to properly latch on the newborn to the breast. The respondents participated in the study only voluntarily.

Results and discussion. Revealed approximately the same nature of lactation disorders in all groups. The predominance of women with hypogalactia after preterm birth was noted; breastfeeding up to one and a half to two years was observed in 4% of young women without chronic somatic pathology after the first spontaneous birth. Respondents of groups 1 and 3 showed high awareness and greater adherence to non-drug correction of hypogalactia in the form of the use of herbal tea. At the same time, some of the respondents in group 2 showed low motivation to maintain breastfeeding and were skeptical about any way to maintain lactation. Among the surveyed respondents, 47% (48 women out of 102) used herbal tea for a long time (3–6 weeks or more).

All of them characterized as an effective lactogonic agent, and also noted a calmer behavior of the child, a decrease in intestinal colic and an improvement in the quality of night sleep.

Conclusions. A data analysis of the survey of nursing mothers and women who had a breastfeeding experience showed that there is approximately the same pattern of lactation disorders regardless of the woman's age, high or low awareness of breastfeeding issues.

Key words: breastfeeding, hypogalactia, lactation crises, lactogogues, phytotea

For citation: Polyanina E.Z. Difficulties in breastfeeding: ways to solve the problem. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(11):7–13. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-11-7-13>.

Conflict of interest: the author declares no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Грудное вскармливание (ГВ), безусловно, является самым предпочтительным видом вскармливания младенцев первого года жизни. Сегодня можно найти десятки или даже сотни неопровержимых научно доказанных сведений об эффективности грудного вскармливания и его превосходстве над искусственным. Так, во множестве отечественных и зарубежных исследований отмечается благотворное влияние материнского молока на формирование микробиома новорожденного [1–4]. Многие авторы указывают на положительную роль ГВ в нервно-психическом развитии и становлении моторных функций ребенка [2, 5, 6]. Большой интерес представляют сведения ученых по поводу формирования у кормящих женщин положительного настроения, уверенности в себе, снижения у них уровня тревожности [3, 6, 7].

Стоит отметить, что с исторических позиций ГВ всегда приветствовалось во всех этносах и на всех континентах. Все традиционные религии расценивали вскармливание младенцев грудью как священный долг матери. Дети вплоть до 20-го столетия находились на ГВ подолгу, нередко до достижения 3- или даже 4-летнего возраста. Жизнь и здоровье ребенка были настолько зависимы от грудного вскармливания, что ребенок мог погибнуть в случае смерти матери или потери кормилицы. Бесспорно, величайшим достижением в мире медицины и в истории человечества является создание молочной смеси. В 1867 г., экспериментируя с различными комбинациями молока, пшеничной муки и сахара, швейцарский фармацевт Анри Нестле создал продукт для искусственного кормления младенцев. Новый продукт получил название «Молочная мука Анри Нестле» (фр. Farine Lactée Henri Nestlé) и очень быстро стал популярным во всем мире. Применение искусственных смесей спасло от голодной смерти множество детских жизней, но, к сожалению, пошатнуло традиционно высокую приверженность женщин грудному вскармливанию во многих странах. Россия не явилась в этом плане исключением: в первые годы 21-го столетия средняя продолжительность грудного вскармливания составляла не более 4,5 мес. На сегодняшний день частота грудного вскармливания на протяжении 6 мес. составляет только около 50% [1, 2, 8, 9].

На рубеже XX–XXI вв. в перинатальной медицине произошли значимые перемены. Оптимизация неона-

тальной реанимационной помощи и широкое внедрение новых методов выхаживания новорожденных позволило повысить показатели выживаемости глубоко недоношенных детей. В этих условиях ГВ приобрело высочайшую актуальность. Стало очевидным, что вскармливание материнским молоком – неотъемлемая составляющая выхаживания недоношенного младенца. Научные сведения о составе грудного молока, известные на сегодняшний день, свидетельствуют об уникальности этой биологической жидкости [1–3]. Исследования последних десятилетий доказывают роль материнского молока в созревании желудочно-кишечного тракта недоношенного младенца [1, 10]. Известно, что энтеральное вскармливание молозивом, начатое в минимальном объеме в первые 24 ч жизни, предотвращает атрофию слизистой желудка у детей, рожденных на малых сроках гестации [2, 10]. Доказана положительная роль ГВ в профилактике некротического энтероколита – тяжелейшего заболевания, которое чаще всего встречается у детей с массой тела при рождении менее 1500 г [9, 10]. Вскармливание глубоко недоношенного ребенка искусственной смесью крайне нежелательно. Во-первых, большинство молочных смесей гипертоничны, это нарушает всасывание нутриентов и повреждает кишечную стенку. Женское молоко, в отличие от смесей, является гипо- или изоосмотическим, не повреждает слизистую оболочку пищеварительного тракта, способствует нормальному прохождению по ЖКТ. Во-вторых, ферментативные системы недоношенных детей не могут обеспечить расщепление белка коровьего молока, в кишечнике ребенка постепенно формируются так называемые лактобезоары, обтурирующие просвет кишки и нарушающие изначально вялую перистальтику. Редкой, но возможной причиной некротического энтероколита у новорожденных детей, получающих искусственное вскармливание, может быть аллергия к белку коровьего молока [10–12].

Из выше сказанного следует, что грудное молоко – идеальная формула вскармливания недоношенных детей. Его защитная роль определяется наличием живых иммунных клеток, иммуноглобулинов классов А, G, M, таких уникальных веществ, как соматомедин-С, лактоферрин, лизоцим, эмбриональный фактор роста, соматотропин, эритропоэтин, гонадотропный релизинг-фактор, кальцитонин, лактопероксидаза, компоненты системы комплемента, олигосахариды [1, 2, 5, 10]. Возрастающее число

выживших недоношенных детей ставит новые задачи по улучшению долгосрочных последствий у таких новорожденных. Коррекция питания на ранних этапах выживания, раннее начало грудного вскармливания и сохранение лактации на последующих этапах имеет важнейшее значение в формировании здоровья на первом году и влияет на качество последующей жизни недоношенного ребенка. Таким образом, медицина сегодня располагает неоспоримыми доказательствами преимущества грудного вскармливания над искусственным.

С какими же трудностями может столкнуться кормящая женщина и как поддержать у нее адекватную лактацию? Известно, что грудное вскармливание – это последовательный процесс, состоящий из стадии физиологической и психологической подготовки женщины к лактации, формирования доминанты лактации и самого процесса лактации и вскармливания. При лактации циклически сменяют друг друга процессы синтеза и секреции. При сосании груди от ореолы соска поступают сигналы на продолжение синтеза молока, и чем чаще такие сигналы поступают, тем интенсивнее молоко образуется. Таким образом, при естественном вскармливании «спрос рождает предложение». Имитацией процесса является сцеживание женского молока, которое, к сожалению, несколько отличается от естественного вскармливания. Большую роль здесь играет психологическая составляющая кормления: женщине гораздо приятнее видеть у груди ребенка, касаться его, испытывать определенные тактильные ощущения, которые увеличивают объем молока. Несмотря на то что женское молоко синтезируется круглосуточно, в периоде становления лактации очень важны ночные кормления. В ночное время передняя доля гипофиза выделяет больше пролактина (маммотропина), который способствует росту числа долек и протоков в молочных железах, стимулирует секрецию молозива, способствует его созреванию и переходу в зрелое молоко. В ночном молоке больше липидов, это повышает его энергетическую емкость, способствует минимизации физиологической убыли массы у новорожденного в первые дни жизни.

Первая трудность на пути к хорошей лактации возникает в случае, когда мама и младенец пребывают в родильном доме раздельно. Преждевременные роды, рождение ребенка в тяжелом состоянии или с врожденными пороками развития делают невозможным совместное нахождение в палате «мать и дитя», вынуждает отказаться от частых прикладываний ребенка к груди и ночных кормлений. В таких ситуациях должно применяться сцеживание, на что не всегда хватает упорства матери. Оперативное родоразрешение тоже является препятствием для частого прикладывания ребенка к груди в первые сутки после рождения, но это не должно быть препятствием для раннего начала грудного вскармливания. При оперативном родоразрешении желательно применение спинномозговой анестезии: мать слышит первый крик новорожденного и ребенок достаточно рано может быть приложен к груди. Разумеется, раннее прикладывание к груди еще не является залогом последую-

щей успешной лактации, но это улучшает психологический настрой женщины, поднимает ее настроение и, бесспорно, повышает неспецифическую иммунологическую защиту младенца [1, 2, 5, 12].

Разлучение матери и ребенка в связи с тяжелым состоянием, лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН), вид больного или глубоко незрелого младенца являются для матери большим стрессом. Женщина, мечтавшая родить здорового доношенного ребенка, в реальности может столкнуться с прямо противоположной ситуацией. При этом тяжелое состояние младенца не должно быть препятствием для посещений ОРИТН. Отсутствие информации и «закрытость» отделений интенсивной терапии негативно сказываются на психологическом состоянии матери, а посещение недоношенного младенца, беседы о жизненно важной роли материнского молока способствуют стремлению женщины сохранить и увеличить лактацию. Положительную роль в налаживании грудного вскармливания в таких ситуациях играет психотерапия и помощь медицинских психологов.

Известно, что средний объем секреции молока составляет 800 мл/сут но может варьировать у разных женщин, кроме того, он зависит от активности младенца и при интенсивном сосании, многоплодии может возрастать. После первых родов отмечается более позднее становление лактации по сравнению со вторыми и последующими родами. Частые для молодой кормящей мамы физическая усталость, нервное напряжение снижают синтез молока, т. к. дофамин и норадреналин ингибируют секрецию пролактина, развивается гипогалактия. Сама по себе истинная гипогалактия, имеющая в основе эндокринное происхождение, встречается не более чем у 3 женщин из 100. Гораздо чаще встречается вторичная гипогалактия, обусловленная медикаментозным воздействием и другими внешними факторами. Угнетают лактацию средства для общего наркоза, родостимуляция окситоцином также способствует подавлению синтеза пролактина.

Нарушение техники прикладывания ребенка к груди часто приводит к образованию трещин сосков, это достаточно болезненное состояние. Именно оно способствует редким прикладываниям ребенка к груди, неполному опорожнению молочных желез; женщина начинает использовать молокоотсос и кормить ребенка из бутылочки. В конечном итоге лактация может снизиться и завершиться уже через 3–4 нед. Верный психологический настрой женщины, планирование лактации во время беременности способствуют целеустремленности, упорству, частым прикладываниям ребенка к груди. Следует отметить, что даже низкая осведомленность и неопытность женщины в вопросах ГВ при ее естественном желании кормить грудью позволяют наладить лактацию благодаря помощи персонала родовспомогательных учреждений и детских поликлиник. Женщину, которая утверждает, что совсем не имеет молока, следует убедить кормить ребенка как можно чаще, сокращая промежутки между прикладываниями к груди [12, 13].

Развитию вторичной гипогалактии также способствуют различные заблуждения. Так, женщины нередко убеждены, что ГВ после кесарева сечения не наладится, придется кормить ребенка смесями, что не все женщины могут кормить грудью бесконечно долго, что при отсутствии хорошей лактации у мамы, бабушки следует прогнозировать аналогичное состояние у дочери и внуки и т.д. Таким образом, тяжелое состояние матери после родов, болезнь новорожденного ребенка, раздельное пребывание с ним, редкие прикладывания к груди через 3,5 ч и более, применение отдельных медикаментов, операция кесарева сечения, низкая осведомленность женщины в вопросах ГВ, а также физическая усталость и эмоциональные перегрузки могут привести к завершению лактации в ближайшие недели после родов [13–15].

Большое значение для успешного сохранения лактации также имеет помощь близких людей, особенно в периоды лактационных кризов, которые возникают через 3–4 нед. после родов, на 3–4-м мес. и 7–8-м мес. Лактационные кризы связаны с возросшей потребностью ребенка на фоне скачков физического развития, когда у малыша усиливается аппетит, а лактация пока находится на прежнем уровне. Продолжительность лактационных кризов составляет 3–5 дней, как правило, уже через 6–8 дней молока вырабатывается больше. В эти периоды неосведомленность и нетерпение матери могут привести к поспешному переводу ребенка на искусственную смесь. Верной тактикой будут более частые прикладывания ребенка к груди, контроль за частотой мочеиспусканий младенца, полноценный отдых матери, обильное теплое питье и применение различных лактогонных средств. Сегодня имеется достаточно большой арсенал лактогонных средств, которые могут быть применены для борьбы с гипогалактией [14, 15].

Стимуляцию лактации предпочтительно начать с продуктов растительного происхождения. В составе лактогонных средств часто применяются семена фенхеля и аниса. Действующим веществом в данном случае выступает ароматический эфир анетол, который блокирует дофаминовые рецепторы и, таким образом, способствует увеличению пролактина. Большой научный интерес представляют результаты исследования, проведенного в 2014 г. Тегеранским университетом медицинских наук в Иране. Было изучено влияние фиточая, имевшего в составе семена фенхеля, на уровень лактации у 78 матерей и параметры физического развития у их младенцев. В исследовании было показано, что применение травяного чая с семенами фенхеля на протяжении 4 нед. приводит к увеличению мочеиспусканий и дефекаций у обследованных детей, позднее у них регистрировались большие прибавки веса и роста по сравнению с группой сравнения [16]. В 2017 г. в Международном журнале женского здоровья A.N. Bazzano et al. (США) опубликовали данные исследования особенностей лактации у 188 женщин. Большинство кормящих матерей (76%) оценивали свою лактацию как недостаточную, 54% считали, что их молоко недостаточно питательно. Значительная доля респондентов использовала растительные лактогонные

средства, отмечая сочетание их эффективности и безопасности для матери и ребенка. Исследователи выявили низкую осведомленность женщин о лактогонных средствах, в основном сведения были получены ими из интернета, реже из уст знакомых, еще реже от специалистов по ГВ. На эффективность продуктов растительного происхождения в борьбе с лактационными кризами указывают также многие отечественные исследования; большинство авторов подчеркивают важность осведомленности медицинских работников и женщин, планирующих ГВ, в вопросах применения различных стимуляторов лактации [3, 5, 6, 14, 15].

Одним из эффективных лактогонных средств является фиточай на основе растительных компонентов: плоды фенхеля обыкновенного, аниса обыкновенного, тмина обыкновенного, листья крапивы двудомной. Каждый из компонентов этого средства усиливает лактацию, приводя к увеличению объема молока до 45%. На пищеварение ребенка благотворно влияют плоды аниса, плоды фенхеля и тмина уменьшают явления метеоризма, снижают частоту кишечных колик. Чай следует принимать до 2–4 нед. как дополнительное питье вместо воды, чая, кофе. Так как особенностью фитотерапии является накопительный эффект, то следует ожидать усиления лактации после нескольких дней регулярного приема чая. Непереносимость компонентов фиточая является противопоказанием к его приему.

Цель исследования: изучить частоты встречаемости и характер нарушений лактации у кормящих женщин в случайной выборке, оценить приверженность различным методам немедикаментозной коррекции гипогалактии и эффективность применения фиточая с целью сохранения лактации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе областного перинатального центра и детских поликлиник г. Астрахани. В исследовании участвовали 102 женщины: 58 кормящих матерей, родоразрешенных в перинатальном центре (1-я группа); 28 женщин, кормивших детей грудью на 1–2-м году жизни (2-я группа), и 16 женщин из числа врачей и медицинских сестер отделений неонатологического профиля, также кормивших своих детей грудью (3-я группа).

В ходе работы использовался метод анкетирования, все респонденты участвовали в нем только добровольно. Анкетирование женщин на базе перинатального центра (58 человек) проводилось перед выпиской. После родов с женщинами проводились беседы о преимуществах грудного вскармливания, питьевом режиме и диете кормящей матери, профилактике гипогалактии, инструктажи по правильному прикладыванию ребенка к груди. 20 женщин из числа опрошенных длительное время пребывали с детьми в отделении 2-го этапа выхаживания недоношенных. На базе детских поликлиник было проведено анкетирование 28 женщин, дети которых получали грудное либо смешанное вскармливание на 1–2-м году

жизни. Женщины 3-й группы владели специальными, в т. ч. последними, научными знаниями в области грудного вскармливания; их дети также находились на грудном либо смешанном вскармливании. Возраст женщин составил от 18 до 45 лет, среди которых было 46 женщин, имевших 2 детей и более (45%), и 56 женщин после первых родов (55%).

В исследовании не принимали участия женщины, имеющие абсолютные противопоказания к ГВ (острые инфекции респираторного тракта, ВИЧ, гепатит С, онкологические заболевания). Полученные данные были обработаны с помощью программы StatSoft STATISTICA.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе данных, полученных в ходе исследования, были выявлены следующие особенности. Во всех трех группах самыми частыми сроками прекращения ГВ были названы 1, 3, 6 и 7–8 мес. после родов. Характер нарушений лактации также был примерно одинаковым; среди проблем этого периода женщины чаще всего называли трещины сосков, длительное становление лактации в первые дни после родов, болезненное нагрубание молочных желез и гипогалактию в последующие недели и месяцы.

В проведенном исследовании 1-ю группу составили 58 кормящих матерей из областного перинатального центра, 38 из которых родоразрешились в срок, 20 – преждевременно. Из них 37 женщин родили первого ребенка, у 21 женщины это были вторые или третьи роды. Все женщины этой группы показали высокую приверженность грудному вскармливанию, отмечая его важность для физического и умственного развития младенца. Только 9 женщин этой группы охарактеризовали свою лактацию как достаточную, остальные указывали на недостаток молока с первых дней после родов. Пять женщин (первые роды) на момент выписки (4–5-е сутки) высказались о полном отсутствии молока и выразили надежду, что лактация увеличится после выписки из роддома.

Из 20 женщин, роды у которых наступили ранее доношенного срока, 19 столкнулись с проблемой гипогалактии. Они высказали опасение, что лактация у них может прекратиться в ближайшее время, при этом все указали на огромное желание сохранить ГВ и назвали материнское молоко важной составляющей выхаживания недоношенного ребенка. На вопрос, принимали ли они лактогонный фиточай после родов, утвердительно ответили 12 женщин. Среди причин, способствовавших снижению лактации, они назвали психоэмоциональное напряжение во время пребывания ребенка в ОРИТН, бессонницу, сложности при общении с родственниками по поводу состояния здоровья ребенка; половина женщин отметила сложность восприятия информации при общении с персоналом ОРИТН, расценив это как дополнительный психологический стресс.

Рекомендация принимать фиточай не менее 6 нед. всеми женщинами 1-й группы была воспринята положительно, частью респондентов было указано, что уже принимают его с первых дней после родов.

Вторую группу составили 28 женщин, которые кормили своих детей грудью на 1–2-м году жизни; анкетирование было проведено в амбулаторных условиях. В группе имелся большой разброс продолжительности ГВ: от 1 мес. до 1 года 8 мес. Среди опрошенных были женщины, имевшие неудачный опыт ГВ после первых родов и более успешный опыт грудного вскармливания второго ребенка, продолжительностью до 1 года – 1 года 8 мес. Гипогалактию связывали с оперативным родоразрешением, раздельным пребыванием с ребенком (14 женщин, 50%), с физическими и эмоциональными перегрузками после выписки из роддома (100%), соматическими и нейроэндокринными проблемами (3 женщины). К приему лактогонных средств растительного происхождения прибегали многие женщины 2-й группы (19 человек, 68%). Большая часть женщин позитивно высказалась о приеме лактогонных средств, все отметили безопасность и удобство применения фиточая, приятный вкус, возможность принимать вместо чая. Несколько женщин, принимавших фиточай, отметили уменьшение кишечных колик у детей на этом фоне.

В 3-й группе анкетированных (16 медсестер и врачей-неонатологов перинатального центра) была выявлена высокая приверженность грудному вскармливанию и высокая осведомленность в вопросах профилактики гипогалактии. У половины опрошенных женщин роды были вторыми. Продолжительность грудного вскармливания в 3-й группе колебалась от 3 мес. до 3 лет 5 мес. В отличие от женщин 1-й и 2-й групп, респонденты 3-й группы не считают кесарево сечение препятствием для раннего прикладывания к груди и лактации в целом. Как возможные причины гипогалактии чаще назывались низкая мотивация, слабая информированность женщин по вопросам ГВ, физическое переутомление, соматические заболевания и нейроэндокринные расстройства у матерей. К приему фиточая респонденты 3-й группы относятся положительно из-за его безопасности, доступности, невысокой цены, но только треть опрошенных назвала его прием эффективным на основании собственного опыта.

При анализе всех случаев непродолжительной лактации было выявлено, что после первых родов это наблюдалось чаще. Среди повторно родивших матерей грудное вскармливание до 1 года составило свыше 30%, а у первородящих женщин этот показатель не превышал 20%. После вторых и третьих родов чаще наблюдалась более длительная лактация: чаще до 8 мес. – 1 года 5 мес. Удалось сохранить ГВ до 1 года 8 мес. – 2 лет 4% матерей, это были молодые женщины без хронической соматической патологии после первых самопроизвольных родов. Имелись случаи рекордно длительного вскармливания (от 2,5 лет до 3 лет 5 мес.), они встречались с одинаковой частотой после первых (2 женщины) и повторных родов (2 женщины).

Во всех 3 группах имелись респонденты, которые принимали фиточай и характеризовали его как недорогой, доступный, безопасный напиток с неплохим вкусом, но при этом отмечали, что употребляли его недолго,

и он не смог заменить для них кофе или чай. И все же, согласно результатам проведенного исследования, 94% кормящих женщин отнесли лактогонные фиточаи к наиболее безопасным и доступным среди прочих лактогонных средств.

Опрос женщин также показал, что применение лактогонных средств не может быть единственной мерой по улучшению лактации: полноценное питание и питьевой режим, регулярный отдых кормящей женщины, помощь семьи являются важной составляющей ГВ. Вследствие физической усталости и дефицита времени обращение к помощи психологов или психотерапевтов женщины называли менее реальным, нежели употребление лактогонного фиточая, имеющего безрецептурный отпуск в аптеках. Однако 5 женщин из числа опрошенных (4,9%) были информированы о фиточае и других лактогонных средствах растительного происхождения, но не решились их принимать, опасаясь усиления проявлений сезонного аллергического риноконъюнктивита.

Вместе с тем некоторые респонденты 2-й группы (18%) показали низкую мотивацию сохранения грудного вскармливания и оказались скептически настроены в отношении любых способов поддержания лактации, называя прием лактогонного фиточая безопасным, но малоэффективным либо неэффективным. В 1-й группе этот показатель составил 10,3%. В 3-й группе все респонденты имели высокую мотивацию к поддержанию лактации, но треть опрошенных охарактеризовала собственные попытки пролонгировать лактацию как безуспешные. При этом 100% женщин 3-й группы называли целесообразным прием фиточая начиная с первых дней после родов продолжительностью не менее 6 нед.

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о высокой готовности большинства кормящих женщин принимать в качестве лактогонного средства продукты растительного происхождения. Женщины, принимавшие лактогонный фиточай достаточно долго, характеризовали продукт как безопасный для матери и ребенка, приятный на вкус, увеличивающий объем потребляемой жидкости, что является важным для кормящей женщины. С другой стороны, опрос женщин показал, что прием лактогонных средств не может быть единственной мерой по улучшению лактации. Большинство женщин, столкнувшихся с гипогалактией, называли среди ее причин эмоциональные перегрузки, физическое переутомление, отсутствие полноценного отдыха и регулярного питания. Часть женщин, имевших опыт грудного вскармливания в прошлом, называли отсутствие собственной выдержки и терпения основной причиной перевода ребенка на искусственное вскармливание. Многие женщины ожидали очень быстрого «прилива» молока от употребления фиточая, не предполагая, что фитотерапия имеет накопительный эффект. Из числа анкетированных 1-й и 2-й группы (немедицинские работники) большая часть оказалась не знакома с термином *лактационный криз*. Женщины не связывали нехватку молока с естественной

закономерностью скачкообразного роста младенца, когда его потребность в питании возрастает, а организму матери требуется несколько дней для того, чтобы под эти потребности подстроиться. Они считали происходящее особенностью своего организма, в отдельных случаях женщины указывали на то, что сами в младенчестве вскармливались смесью, и называли гипогалактию семейной проблемой.

Практически все женщины, дети которых появились на свет путем операции кесарево сечение, назвали оперативное родоразрешение основной причиной перевода детей на смешанное или искусственное вскармливание из-за длительного становления лактации. При этом респонденты указывали на лактогонный фиточай как на самое доступное и безопасное средство стимуляции лактации в послеоперационном периоде. Большая часть женщин при анкетировании выразила сомнение в гарантированной безопасности медикаментозной стимуляции лактации (89 женщин из 102 опрошенных, 87,2%), остальные женщины показали высокую приверженность грудному вскармливанию и высказали готовность прибегнуть к любым возможным способам сохранения лактации, включая помощь психологов, курсы психотерапии и прием медикаментов.

Среди опрошенных респондентов 37,3% (38 женщин из 102) принимали фиточай на протяжении 3–6 нед. и более. Все они охарактеризовали его как эффективное лактогонное средство, а также отметили более спокойное поведение ребенка, уменьшение кишечных колик и улучшение качества ночного сна. Женщины, столкнувшиеся с безуспешными попытками пролонгирования лактации в прошлом, выразили готовность принимать лактогонный фиточай в случае планирования последующей беременности.

ВЫВОДЫ

Анализ данных анкетирования кормящих матерей и женщин, имевших опыт ГВ, показал, что независимо от возраста женщины, высокой или низкой осведомленности в вопросах ГВ наблюдается примерно одинаковый характер нарушений лактации. Самыми частыми сроками прекращения ГВ были названы 1, 3, 6 и 7–8 мес. после родов. Чаще всего сталкивались с гипогалактией женщины после преждевременных родов и родов путем операции кесарево сечение, а также женщины, родившие первого ребенка.

У многих женщин анкетирование выявило низкую осведомленность о природе лактационных кризов, но достаточно высокую приверженность к грудному вскармливанию и сохранению лактации (55 женщин из 58 в 1-й группе и 23 женщины из 28 во 2-й группе). Удалось сохранить ГВ до полутора-двух лет 4% молодых женщин без хронической соматической патологии после первых самопроизвольных родов.



Поступила / Received 05.01.2021
Поступила после рецензирования / Revised 20.01.2021
Принята в печать / Accepted 18.05.2021

Список литературы

- Захарова И.Н., Мачнева Е.Б., Облогина И.С. Грудное молоко – живая ткань! Как сохранить грудное вскармливание? *Медицинский совет*. 2017;(19):24–29. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-19-24-29>.
- Рюмина И.И., Зубков В.В. Эффективная лактация и сцеживание грудного молока. *Медицинский совет*. 2019;(2):26–31. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-2-26-31>.
- Кешишян Е.С. Почему так важно для ребенка грудное вскармливание и как его сохранить? *Медицинский совет*. 2012;(12):112–117. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/pochemu-tak-vazhno-dlya-rebenka-grudnoe-vskarmlivanie-i-kak-ego-sohranit/viewer>.
- Newburg D.S., He Y. Neonatal Gut Microbiota and Human Milk Glycans Cooperate to Attenuate Infection and Inflammation. *Clinical Obstetrics and Gynecology*. 2015;58(4): 814–826. <https://doi.org/10.1097/GRF.0000000000000156>.
- Урсова Н.И. Значение грудного вскармливания для роста и развития младенца. *Альманах клинической медицины*. 2015;(42):23–37. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2015-42-23-37>.
- Гмошинская М.В. Грудное вскармливание: трудности в организации и пути преодоления. *Педиатрическая фармакология*. 2012;9(4):70–72. <https://doi.org/10.15690/pf.v9i4.394>.
- Жданова С.И., Галимова И.Р., Идиатуллина А.Р. Инициация лактации – миф или реальность. *Неонатология: новости, мнения, обучение*. 2017;(1):93–97. <https://doi.org/10.24411/2308-2402-2017-00021>.
- Захарова И.Н., Мачнева Е.Б. История грудного вскармливания народов мира. *Медицинский совет*. 2016;(16):14–21. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-16-14-21>.
- Захарова И.Н., Намазова-Баранова Л.С. (ред.). *Грудное вскармливание детей: культурно-историческое наследие*. М.: ПедиатрЪ; 2017. 560 p. Режим доступа: <https://www.spr-journal.ru/sc5/shop/grudnoe-vskarmlivanie-detey-kulturno-istoricheskoe-nasledie>.
- Байбарина Е.Н., Дяттерев Д.Н. (ред.). *Избранные клинические рекомендации по неонатологии*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. 240 с. Режим доступа: <https://docplayer.ru/36299302-Izbrannye-klinicheskie-rekomendacii-po-neonatologii-pod-redakciey-e-n-baybarinoy-d-n-degt-yareva.html>.
- Петрова Н.А., Трескина Н.А., Королева А.К. Ранняя манифестация аллергии к белку коровьего молока у недоношенных детей: клинические случаи. *Неонатология: новости, мнения, обучение*. 2017;(3):103–107. <https://doi.org/10.24411/2308-2402-2017-00045>.
- Жданова С.И. Профилактика и лечение гипогалактии. Роль лактогонных средств. *Медицинский совет*. 2018;(2):26–31. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-2-26-31>.
- Кешишян Е.С., Мархулия Х.М., Балашова Е.Д. Гипогалактия у кормящих женщин и методы ее коррекции. *Практика педиатра*. 2013;(2):44–48. Режим доступа: <https://medi.ru/docplus/j01130323.pdf>.
- Зубков В.В. Профилактика и коррекция гипогалактии у кормящих женщин. *Медицинский совет*. 2016;(12):138–140. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-12-138-140>.
- Ghasemi V., Kheirkhah M., Samani L.N., Vahedi M. The effect of herbal tea containing fennel seed on breast milk sufficiency signs and growth parameters of Iranian infants. *Shiraz E Med J*. 2014;15(4):e22262. Available at: <https://sites.kowsarpub.com/semj/articles/20396.html>.
- Bazzano A.N., Hofer R., Thibeau S., Gillispie V., Jacobs M., Theall K.P. A Review of Herbal and Pharmaceutical Galactagogues for Breast-Feeding. *Ochsner J*. 2016;16:511–524. Available at: <https://e-lactancia.org/media/papers/Galactogogos-OchsnerJ2016.pdf>.

References

- Zakharova I.N., Machneva E.B., Oblogina I.S. Breast milk is a living tissue! How to preserve breastfeeding? *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2017;(19):24–29. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-19-24-29>.
- Ryumina I.I., Zubkov V.V. Effective lactation and expression of breast milk. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(2):26–31. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-2-26-31>.
- Keshishyan E.S. Why is breastfeeding so important for a baby and how to maintain it? *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2012;(12):112–117. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/pochemu-tak-vazhno-dlya-rebenka-grudnoe-vskarmlivanie-i-kak-ego-sohranit/viewer>.
- Newburg D.S., He Y. Neonatal Gut Microbiota and Human Milk Glycans Cooperate to Attenuate Infection and Inflammation. *Clinical Obstetrics and Gynecology*. 2015;58(4):814–826. <https://doi.org/10.1097/GRF.0000000000000156>.
- Ursova N.I. The significance of breastfeeding for the infant growth and development: a review. *Almanakh klinicheskoi meditsiny = Almanac of Clinical Medicine*. 2015;(42):23–37. (In Russ.) <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2015-42-23-37>.
- Gmoshinskaya M.V. Breastfeeding: the difficulties in organizing and their overcoming. *Pediatricheskaya farmakologiya = Pediatric Pharmacology*. 2012;9(4):70–72. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/pf.v9i4.394>.
- Zhdanova S.I., Galimova I.R., Idiutullina A.R. Initiation of lactation - myth or reality? *Neonatologiya: novosti, mneniya, obuchenie = Neonatology: News, Opinions, Training*. 2017;(1):93–97. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/2308-2402-2017-00021>.
- Zakharova I.N., Machneva E.B. The history of breastfeeding of the peoples of the World. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2016;(16):14–21. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-16-14-21>.
- Zakharova I.N., Namazova-Baranova L.S. (eds.). *Breast-feeding of children: a cultural-historical heritage*. Moscow: Pediatr; 2017. 560 p. (In Russ.) Available at: <http://www.spr-journal.ru/grudnoe-vskarmlivanie-detey-kulturno-istoricheskoe-nasledie/>.
- Baibarina E.N., Degtyarev D.N. (eds.). *Selected clinical recommendations on neonatology*. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. 240 p. (In Russ.) Available at: <https://docplayer.ru/36299302-Izbrannye-klinicheskie-rekomendacii-po-neonatologii-pod-redakciey-e-n-baybarinoy-d-n-degt-yareva.html>.
- Petrova N.A., Treskina N.A., Koroleva A.K. Early manifestation of Allergy to cow's milk protein in premature infants: clinical cases. *Neonatologiya: novosti, mneniya, obuchenie = Neonatology: News, Opinions, Training*. 2017;(3):103–107. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/2308-2402-2017-00045>.
- Zhdanova S.I. Prevention and treatment of hypogalactia. the role of lactogenic agents. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2018;(2):26–31. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-2-26-31>.
- Keshishyan E.S., Marhulia H.M., Balashova E.D. Hypogalactia and methods of its correction. *Praktika peditra = Pediatrician's Practice*. 2013;(2):44–48. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/docplus/j01130323.pdf>.
- Zubkov V.V. Hypogalactia prevention and correction in lactating women. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2016;(12):138–140. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-12-138-140>.
- Ghasemi V., Kheirkhah M., Samani L.N. et al. The effect of herbal tea containing fennel seed on breast milk sufficiency signs and growth parameters of Iranian infants. *Shiraz E Med J*. 2014;15(4):e22262. Available at: <https://sites.kowsarpub.com/semj/articles/20396.html>.
- Bazzano A.N., Hofer R., Thibeau S., Gillispie V., Jacobs M., Theall K.P. A Review of Herbal and Pharmaceutical Galactagogues for Breast-Feeding. *Ochsner J*. 2016;16:511–524. Available at: <https://e-lactancia.org/media/papers/Galactogogos-OchsnerJ2016.pdf>.

Информация об авторе:

Полянина Элла Заурбековна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии и неонатологии, Астраханский государственный медицинский университет; 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, д. 121; polyanina.ez@mail.ru

Information about the author:

Ella Z. Polyagina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatrics and Neonatology, Astrakhan State Medical University; 121, Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia; polyanina.ez@mail.ru

Влияние программ физической реабилитации на восстановление сенсомоторных функций у недоношенных детей в раннем постнатальном онтогенезе

А.Н. Налобина¹✉, ORCID: 0000-0001-6574-1609, a.nalobina@mail.ru

М.В. Волова², ORCID: 0000-0002-3138-6562, vmv1507@yandex.ru

А.Н. Дакуко³, ORCID: 0000-0001-8390-343X, doc-man85@mail.ru

¹ Московский городской педагогический университет; 129226, Россия, Москва, 2-й Сельскохозяйственный проезд, д. 4, корп. 1

² Сибирский государственный университет физической культуры и спорта; 644009, Россия, Омск, ул. Масленникова, д. 144

³ Омский государственный медицинский университет; 644099, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12

Резюме

Введение. Улучшение лечения недоношенных является одним из приоритетных направлений развития перинатальной помощи детям в России. Широкое внедрение современных, высокотехнологичных методов реанимации недоношенных детей показало свою эффективность в улучшении их выживаемости. Вместе с тем это привело и к росту различных нарушений в состоянии здоровья. Поэтому чрезвычайно важно определить и практически использовать эффективные технологии медицинской помощи, позволяющие не только сохранить жизнь детей, рожденных преждевременно, но и существенно влиять на показатели их здоровья в последующие возрастные периоды.

Цель исследования. Изучение влияния разнообразных программ физической реабилитации на развитие адаптивных реакций и коррекцию нарушений сенсомоторных функций в раннем постнатальном онтогенезе у недоношенных.

Материал и методы. Проведено комплексное исследование 120 детей первого года жизни, включающее функциональное тестирование, антропометрические, общеклинические и физиологические методы для разработки и оценки влияния различных по объему и наполнению программ физической реабилитации на сенсомоторное развитие и состояние адаптационных возможностей организма недоношенных детей первого года жизни.

Результаты. Максимальная эффективность реабилитационных мероприятий для недоношенных детей первого года жизни отмечалась только при сочетании симпатического типа вегетативной регуляции сердечного ритма и программы, включающей лечебную гимнастику, массаж, сухую иммерсию и гидрокинезитерапию.

У недоношенных детей с выраженным преобладанием симпатической регуляции сердечного ритма наиболее целесообразны самые малые по наполнению программы реабилитации.

Выводы. При разработке программы физической реабилитации необходимо учитывать состояние адаптационных возможностей организма недоношенных детей первого года жизни, которые могут быть определены по типу вегетативной регуляции сердечного ритма.

Ключевые слова: недоношенные дети, физическая реабилитация, тип вегетативной регуляции, адаптационные возможности

Для цитирования: Налобина А.Н., Волова М.В., Дакуко А.Н. Влияние программ физической реабилитации на восстановление сенсомоторных функций у недоношенных детей в раннем постнатальном онтогенезе. *Медицинский совет*. 2021;(11):14–21. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-11-14-21>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Effect of physical rehabilitation programs on the recovery sensorimotor functions in premature infants during the postnatal ontogenes's period

Anna N. Nalobina¹✉, ORCID: 0000-0001-6574-1609, a.nalobina@mail.ru

Marina V. Volova², ORCID: 0000-0002-3138-6562, vmv1507@yandex.ru

Anastasia N. Dakuko³, ORCID: 0000-0001-8390-343X, doc-man85@mail.ru

¹ Moscow City Pedagogical University; 4, Bldg. 1, 2nd Selskokhozyaystvennyy Proezd, Moscow, 129226, Russia

² Siberian State University of Physical Culture and Sports; 144, Maslennikov St., Omsk, 644009, Russia

³ Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644099, Russia

Abstract

Introduction. Improving the treatment of premature infants is one of the priorities in the development of perinatal care for children in Russia. The widespread introduction of modern high-tech methods of resuscitation of premature children has shown its

effectiveness in improving their survival. However this has led to an increase in various health disorders. Therefore, it is extremely important to determine and practically use effective technologies of medical care that will not only save the lives of children born prematurely, but also significantly affect their health indicators in subsequent age periods.

Purpose of the study. To study the influence of various physical rehabilitation programs on the development of adaptive reactions and correction of impaired sensorimotor functions in early postnatal ontogenesis in premature infants.

Materials and methods. A comprehensive study of 120 infants in the first year of life was carried out, including functional testing, anthropometric, general clinical and physiological methods for the development and assessment of the impact of physical rehabilitation programs of different volume and content on sensorimotor development and the state of adaptive capabilities of the body of premature infants in the first year of life.

Results. The maximum effectiveness of rehabilitation measures for premature infants of the first year of life was noted only with a combination of sympathetic type of autonomic regulation of the heart rate and a program that included therapeutic exercises, massage, dry immersion and hydrokinesitherapy. In premature babies with a pronounced predominance of sympathetic regulation of the heart rhythm, the smallest rehabilitation programs are most appropriate.

Conclusions. When developing a physical rehabilitation program, it is necessary to take into account the state of the adaptive capabilities of the body of premature infants in the first year of life, which can be determined by the type of autonomic regulation of the heart rate.

Keywords: premature babies; physical rehabilitation, type of vegetative regulation, adaptive capabilities

For citation: Nalobina A.N., Volova M.V., Dakuko A.N. Effect of physical rehabilitation programs on the recovery sensorimotor functions in premature infants during the postnatal ontogenesis's period. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(11):14–21. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-11-14-21>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Улучшение лечения недоношенных является одним из приоритетных направлений развития перинатальной помощи детям в России [1]. Особую актуальность обсуждаемая тема приобрела в связи с переходом нашей страны на критерии ВОЗ по регистрации перинатальной смертности (Приказ Минздрава России от 27.12.2011 г. №1687н «О медицинских критериях рождения, форме документа о рождении и порядке его выдачи»). В России частота рождения недоношенных детей со сроком гестации от 32 до 35 нед., согласно данным Госкомстата, колеблется в пределах 4,7–10,2% по отношению к числу всех родившихся живыми [1, 2].

Широкое внедрение современных, высокотехнологичных методов реанимации недоношенных детей показало свою эффективность в улучшении их выживаемости [3–5]. Вместе с тем это привело и к росту различных нарушений в состоянии здоровья [6–9]. Следовательно, чрезвычайно важно определить и практически использовать эффективные технологии медицинской помощи, позволяющие не только сохранить жизнь детей, рожденных преждевременно, но и существенно влиять на показатели их здоровья в последующие возрастные периоды [10, 11]. Это обеспечит благополучие семей, а также улучшит систему здравоохранения и общество в целом [12–14].

Первый год жизни недоношенного ребенка – важный этап в формировании различных функциональных систем, т. к. в этот период происходит интенсивное становление двигательных и сенсорных функций организма. Применение широкого арсенала медикаментозных средств в лечении всегда связано с опасностью возможных побочных воздействий этих препаратов на организм

ребенка, развитием аллергических реакций [15]. Следовательно, не вызывает сомнений, что в комплексной реабилитации детей первого года жизни необходимо отдавать предпочтение немедикаментозным методам [16–18]. Существующие в настоящее время программы и технологии физической реабилитации не учитывают особенности адаптационно-компенсаторных реакций недоношенного младенца [19]. При этом хорошо известно, что успех применения лечебных воздействий во многом зависит от правильного установления адаптационных возможностей организма и их направленной и адекватной стимуляции. Учитывая малоизученность процессов адаптации у недоношенных детей первого года жизни, а также высокую социальную и экономическую значимость реабилитации детского населения, целью исследования было изучение влияния разнообразных программ физической реабилитации на развитие адаптивных реакций и коррекцию нарушений сенсомоторных функций в раннем постнатальном онтогенезе у недоношенных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для достижения цели исследования было реализовано открытое одноцентровое проспективное рандомизированное контролируемое сравнительное исследование на базах Городского клинического перинатального центра и Детской городской поликлиники №4 г. Омска. Проведено комплексное исследование 120 детей первого года жизни, включающее функциональное тестирование, антропометрические, общеклинические и физиологические методы.

Все исследуемые были разделены на четыре группы. Основным критерием деления на группы был объем и наполнение реабилитационных мероприятий, а также

состояние здоровья детей. Под наблюдение были взяты только те недоношенные дети, которые родились с показателями здоровья, соответствующими срокам гестации:

- в группу I вошли 28 детей (13 мальчиков и 15 девочек, средний срок гестации $33,4 \pm 0,5$ нед., средняя масса тела при рождении $2\,156 \pm 116$ г), которым реабилитационные мероприятия проводили в объеме лечебной гимнастики и лечебного массажа [20];
- детям группы II ($n = 31$, 16 мальчиков и 15 девочек, средний срок гестации $34,4 \pm 0,4$ нед., средняя масса тела при рождении $2\,013 \pm 228$ г) в качестве реабилитационных процедур проводили лечебный массаж, лечебную физическую культуру и сухую иммерсию [20];
- в группе III ($n = 33$, 16 мальчиков и 17 девочек, средний срок гестации $33,0 \pm 0,3$ нед., средняя масса тела при рождении $2\,203 \pm 261$ г) программа реабилитации была представлена лечебной гимнастикой, лечебным массажем, сухой иммерсией и гидрокинезитерапией [20];
- группа сравнения (IV) была представлена 28 детьми (14 мальчиков и 14 девочек) с сопоставимым сроком гестации ($34,1 \pm 0,6$ нед.) и массой при рождении ($2\,311 \pm 161$ г), которым в связи с различными медицинскими причинами программа реабилитации не была реализована.

Для более тщательного и достоверного анализа изучаемых параметров каждая из групп была дополнительно ранжирована на подгруппы по преобладающему типу вегетативной регуляции сердечного ритма: умеренное преобладание центральной регуляции сердечного ритма (УЦ), выраженное преобладание центральной регуляции сердечного ритма (ВЦ), автономный тип вегетативной регуляции сердечного ритма (А) [21–26].

Во всех группах проводилось исследование сенсомоторного развития, состояния тонуса мышц и рефлекторной деятельности до и после курса реабилитации. В качестве стандартных были выбраны условия: оптимальная температура $24-26^\circ\text{C}$, 1–2-минутная адаптация ребенка при симметричном освещении. Тесты для оценки двигательного развития детей включали в себя оценку крупной и мелкой моторики, сенсорных функций. Исследовались следующие показатели: динамическая и статическая составляющие крупной моторики, качественная и количественная характеристики мелкой моторики, а также зрительно-моторная координация, слуховая ориентировочная реакция и вестибулярная устойчивость. В исследовании сенсорных функций включались тесты для оценки зрительной и слуховой сенсорной систем и вестибулярной устойчивости (патент на изобретение №2679113).

Общеклинические методы исследования (оценка безусловно-рефлекторной деятельности и тонуса мышц) проводились совместно с врачом-неонатологом. Оценка рефлекторной деятельности ребенка проводилась по традиционной методике Л.О. Бадалян [27, 28]. Мышечный тонус оценивался пальпаторно и с помощью специальных приемов (Т.В. Капитан). Результаты тестирования у недоношенных детей фиксировались с учетом паспортного и скорректированного возраста.

Для изучения вегетативных функций в стандартных условиях регистрировалась кратковременная запись кардиоритмограммы в состоянии относительного покоя и при выполнении функциональных проб с помощью компьютерной системы «ПОЛИ-СПЕКТР». Первая функциональная проба заключалась в активном повороте ребенка на живот, вторая проводилась по методике пассивной ортостатической пробы (патент на изобретение №2491884) [29].

Результаты исследований подвергали статистической обработке посредством программы STATISTICA 10.0 с использованием непараметрических критериев математического анализа (критерий Вилкоксона, критерий Манна – Уитни). При сравнении качественных признаков (тонус мышц, безусловно-рефлекторная деятельность) использовался χ^2 . Различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исходные показатели как сенсомоторного развития, так и распределение детей по типам вегетативной регуляции и типам адаптации к физическим нагрузкам во всех группах недоношенных детей не имели достоверных отличий. После курса реабилитации была проведена повторная оценка сенсомоторного развития и вариабельности ритма сердца недоношенных детей первого года жизни в зависимости от объема реабилитационных мероприятий, возраста, преобладания типа вегетативной регуляции сердечного ритма.

Показатели динамической составляющей крупной моторики в группе I достоверно увеличились на 47% по отношению к группе сравнения, статической составляющей – на 49%, что указывает на нестабильное, но соответствующее форме и способу выполнения движения. В показателях количественной характеристики мелкой моторики в группе I произошли достоверные изменения, что указывает на качественное, соответствующее форме и способу выполнения движение. Достоверные изменения в данной группе наблюдались и по показателям оценки сенсорных систем, за исключением слуховой ориентировочной реакции при внутригрупповых вычислениях в группе (табл. 1).

Исследование мышечного тонуса у недоношенных детей первого года жизни не выявило достоверных различий в группах. Однако у детей группы II и III было выявлено преобладание нормального мышечного тонуса как верхних, так и нижних конечностей (порядка 80% случаев), и у 10% детей преобладал гипотонус верхних конечностей. У детей группы сравнения также была выявлена нормализация мышечного тонуса, но в 67% случаев.

Ключевым следствием включения в реабилитационную программу сухой иммерсии явилось достоверное увеличение в сравнении с группой I практически в три раза зрительно-моторной координации, а также практически двукратное снижение вестибулярной устойчивости.

При оценке безусловно-рефлекторной деятельности недоношенных детей в группе II были получены достоверные изменения в сроках появления следующих рефлексов:

● **Таблица 1.** Оценка показателей сенсомоторного развития недоношенных детей первого года жизни после проведения курса реабилитации, Me (Q25; Q75)

● **Table 1.** Assessment of sensorimotor development of preterm infants of the first year of life after a course of rehabilitation, Me (Q25; Q75)

Тестовые задания		Группа I (n = 28)	Группа II (n = 31)	Группа III (n = 33)	Группа IV (n = 28)
Крупная моторика, баллы	До	1,8 (0; 2,0)	1,9 (1,5; 2,2)	1,7 (1,5; 2,0)	1,9 (1,0; 2,0)
	После	3,0 (2,0; 3,0)	2,3 (1,5; 2,5)	3,0** (2,9; 3,0)	2,0** (1,0; 2,0)
	p	p = 0,05	p = 0,01	p = 0,01	p = 0,06
Статическая составляющая крупной моторики, баллы	До	1,3 (1,0; 1,9)	1,1 (0,8; 1,4)	1,3 (0,9; 1,6)	1,2 (1,0; 2,0)
	После	2,5 (2,0; 3,0)	2,4 (2,2; 3,2)	2,9** (2,8; 3,0)	1,9** (1,8; 3,0)
	p	p = 0,04	p = 0,03	p = 0,02	p = 0,09
Качественная характеристика мелкой моторики, баллы	До	1,0 (1,0; 1,3)	1,1 (0,9; 1,3)	0,9 (0,5; 1,3)	1,0 (1,0; 1,5)
	После	3,0 (2,0; 3,0)	3,0 (2,1; 3,0)	3,0** (2,8; 3,0)	2,0** (1,7; 2,2)
	p	p = 0,02	p = 0,03	p = 0,02	p = 0,06
Количественная характеристика мелкой моторики, шт.	До	1,6 (1,4; 1,7)	1,5 (1,4; 1,6)	1,6 (1,5; 1,7)	1,6 (1,5; 1,8)
	После	2,0 (2,0; 2,0)	2,0 (2,0; 2,0)	2,0 (1,9; 2,0)	1,9** (1,8; 2,0)
	p	p = 0,02	p = 0,001	p = 0,01	p = 0,07
Зрительно-моторная координация, с	До	6,0 (4,0; 8,0)	6,5 (6,0; 7,5)	6,0 (5,5; 7,0)	6,0 (4,3; 8,6)
	После	1,5 (1,0; 2,0)	4,2* (3,8; 6,8)	3,2* (3,0; 4,1)	3,0* (2,2; 5,0)
	p	p = 0,03	p = 0,3	p = 0,03	p = 0,04
Зрительное сосредоточение, с	до	23,1 (12,0; 18,0)	26,2 (13,5; 17,2)	25,4 (13,2; 15,3)	25,0 (13,0; 20,0)
	после	32,0 (24,8; 33,6)	29,4 (27,5; 31,4)	44,5** (43,0; 55,1)	47,1** (35,0; 50,0)
	p	p = 0,002	p = 0,23	p = 0,009	p = 0,002
Слуховая ориентировочная реакция, с	До	2,4 (2,1; 3,0)	2,5 (2,0; 3,2)	2,9 (2,2; 3,3)	2,8 (2,4; 3,0)
	После	1,7 (1,5; 2,0)	2,0 (1,5; 2,1)	1,5 (1,2; 2,0)	2,0** (2,0; 3,0)
	p	p = 0,06	p = 0,4	p = 0,05	p = 0,09
Слуховое сосредоточение, с	До	25,2 (18,4; 28,0)	26,4 (23,5; 27,4)	25,1 (23,1; 25,9)	28,3 (23,1; 29,9)
	После	33,6 (28,4; 36,8)	29,1 (27,0; 30,4)	34,5^ (33,0; 42,1)	45,2** (39,2; 45,4)
	p	p = 0,002	p = 0,23	p = 0,009	p = 0,002
Вестибулярная устойчивость, с	До	15,0 (12,0; 18,0)	16,0 (13,5; 17,2)	14,5 (13,2; 15,3)	15,0 (13,0; 20,0)
	После	30,0 (24,0; 33,0)	19,2* (17,5; 21,6)	14,5** (13,1; 15,2)	27,0** (25,0; 30,0)
	p	p = 0,03	p = 0,05	p = 0,9	p = 0,04

* p < 0,05 по отношению к группе I. – ^ p < 0,05 по отношению к группе II. – * p < 0,05 по отношению к группе III. – # p < 0,05 по отношению к группе IV.

шейная выпрямляющая реакция ($\chi^2 = 12,82$; $p = 0,004$), лабиринтный выпрямляющий установочный рефлекс ($z = 3,87$; $p = 0,001$) и реакции равновесия ($\chi^2 = 4,28$; $p = 0,01$).

Максимальное насыщение реабилитационной программы за счет лечебной гимнастики, массажа, сухой иммерсии и гидрокинезотерапии позволило достичь максимальных значений параметров, характерных для возрастной физиологической нормы.

Однако в случае деления групп на подгруппы в зависимости от типа вегетативной регуляции сердечного ритма получалась несколько иная, более полная и достоверная картина (табл. 2). Так, у пациентов группы I, II и III с выра-

женным преобладанием центральной регуляции сердечного ритма практически отсутствовали отличия (за исключением зрительно-моторной координации) при сравнении идентичных показателей после проведения курса реабилитации, что, вероятно, свидетельствует об отсутствии целесообразности включения в программу реабилитации данных детей более двух методов. Кроме того, по большинству показателей данные три группы после реабилитационных мероприятий имели отличия от группы сравнения только по типу тенденции. Однако наибольшая эффективность реабилитации недоношенных детей с данным типом вегетативной регуляции наблюдалась в случае реализации самой малой

● **Таблица 2.** Оценка показателей сенсомоторного развития недоношенных детей первого года жизни после курса реабилитации в зависимости от типа вегетативной регуляции сердечного ритма, Ме (Q25; Q75)

● **Table 2.** Assessment of sensorimotor development of preterm infants after a course of rehabilitation depending on the type of autonomic regulation of heart rhythm, Me (Q25; Q75)

Тестовые задания			Группа I (n = 28)	Группа II (n = 31)	Группа III (n = 33)	Группа IV (n = 28)
Динамическая составляющая крупной моторики, баллы	До	ВЦ	1,6 (0,2; 2,0)	1,9 (1,3; 2,0)	2,0 (1,8; 2,3)	1,4 (1,1; 2,3)
		УЦ	1,4 (0,4; 2,2)	1,9 (1,3; 2,3)	1,4 (1,1; 1,8)	2,0 (1,0; 2,4)
		A	2,0 (1,1; 1,5)	1,7 (1,4; 2,1)	1,3 (1,0; 1,6)	2,2 (1,0; 2,3)
	После	ВЦ	3,0 (2,7; 3,2)	3,2 (2,8; 3,5)	4,3 (3,1; 5,2)	2,0 ^{ac} (1,0; 2,0)
		УЦ	3,2 (2,5; 3,9)	3,0 (2,9; 3,4)	5,5 ^{ac} (5,1; 6,2)	2,0 ^{ac} (1,6; 2,2)
		A	3,3 (2,7; 3,5)	3,5 (2,7; 3,8)	7,3 ^{ac} (6,6; 7,7)	2,2 ^{ac} (1,4; 2,3)
Статическая составляющая крупной моторики, баллы	До	ВЦ	1,4 (1,0; 1,7)	1,2 (0,7; 1,4)	1,4 (0,9; 1,8)	1,5 (1,1; 1,7)
		УЦ	1,5 (0,9; 1,8)	1,0 (0,7; 1,5)	1,6 (1,4; 1,8)	1,1 ^c (0,9; 1,4)
		A	1,1 (0,8; 1,4)	1,3 (0,8; 1,5)	1,2 (1,0; 1,5)	1,0 (0,8; 1,3)
	После	ВЦ	2,0 (2,0; 2,8)	2,2 (2,0; 3,0)	1,9 (1,6; 2,1)	1,5 ^{ac} (1,0; 1,7)
		УЦ	2,7 (2,5; 3,1)	2,6 (2,2; 3,1)	4,2 ^{ac} (4,0; 4,4)	1,9 ^{ac} (1,7; 2,2)
		A	2,9 (2,2; 3,3)	3,0 (2,6; 3,3)	4,9 ^{ac} (4,1; 5,5)	2,3 ^{ac} (2,0; 2,3)
Качественная характеристика мелкой моторики, баллы	До	ВЦ	1,1 (1,0; 1,2)	1,0 (0,9; 1,1)	0,9 (0,7; 1,2)	1,1 (1,0; 1,4)
		УЦ	0,9 (0,7; 1,1)	1,2 (0,8; 1,4)	1,1 (0,8; 1,3)	1,2 (0,9; 1,5)
		A	0,8 (0,6; 1,2)	1,3 (0,9; 1,4)	1,2 (0,8; 1,4)	0,9 (0,8; 1,1)
	После	ВЦ	3,1 (2,8; 3,3)	3,4 (2,9; 3,6)	3,3 (3,0; 3,5)	2,0 ^{ac} (1,7; 2,2)
		УЦ	3,0 (2,8; 3,3)	3,5 (3,2; 3,8)	3,4 (3,2; 3,9)	2,6 ^{ac} (2,2; 2,9)
		A	3,3 (2,5; 3,5)	3,3 (2,9; 3,5)	4,4 ^{ac} (4,2; 4,7)	2,3 ^{ac} (2,1; 2,5)
Количественная характеристика мелкой моторики, с	До	ВЦ	16,1 (14,5; 17,3)	14,8 (14,0; 15,7)	15,3 (15,0; 16,5)	16,3 (15,4; 18,3)
		УЦ	14,2 (13,8; 16,2)	16,3 (14,8; 16,8)	14,2 (13,8; 15,7)	15,4 (15,1; 16,9)
		A	15,2 (14,1; 17,1)	14,3 (13,7; 16,5)	16,2 (14,8; 16,9)	15,2 (15,0; 16,7)
	После	ВЦ	25,1 (23,0; 26,4)	25,2 (22,0; 26,3)	23,5 (21,4; 24,3)	19,2 [*] (18,4; 22,4)
		УЦ	27,7 (26,3; 29,3)	27,2 (25,3; 27,8)	24,3 [*] (22,7; 26,2)	21,3 ^{ac} (18,2; 22,7)
		A	26,4 (22,5; 7,1)	26,8 (25,3; 27,7)	28,8 (25,5; 29,2)	20,2 ^{ac} (18,1; 21,9)
Зрительно-моторная координация, с	До	ВЦ	6,1 (5,2; 7,0)	6,5 (6,0; 7,2)	6,1 (5,7; 7,3)	6,0 (4,8; 8,1)
		УЦ	6,6 (5,1; 6,9)	5,5 (5,1; 6,0)	5,5 (4,8; 6,3)	5,4 (5,0; 6,0)
		A	5,5 (5,3; 6,1)	6,2 (5,0; 6,4)	6,3 (5,2; 6,6)	6,3 (5,2; 6,6)
	После	ВЦ	2,5 (1,9; 2,7)	3,2 [*] (3,0; 3,8)	3,4 [*] (3,2; 4,0)	3,0 (2,2; 5,0)
		УЦ	3,2 (2,9; 3,4)	3,5 (3,3; 3,7)	3,3 (3,1; 3,7)	3,1 (2,8; 3,3)
		A	3,3 (3,0; 3,6)	4,8 [*] (4,2; 5,5)	2,9 ^{ac} (2,7; 3,0)	3,1 [^] (2,7; 3,2)
Слуховая ориентировочная реакция, с	До	ВЦ	2,3 (2,1; 3,2)	2,4 (2,1; 3,0)	2,9 (2,7; 3,0)	2,9 (2,4; 3,2)
		УЦ	2,2 (2,0; 2,5)	2,7 (2,4; 3,1)	2,5 (2,2; 3,0)	2,7 (2,2; 2,9)
		A	2,6 (2,1; 2,8)	2,4 (2,0; 2,6)	2,7 (2,2; 3,0)	2,7 (2,6; 3,0)
	После	ВЦ	1,5 (1,5; 1,9)	1,7 (1,5; 2,0)	1,4 (1,2; 1,5)	2,0 ^{ac} (2,0; 2,4)
		УЦ	1,8 (1,7; 2,2)	2,3 (2,1; 2,5)	1,4 [^] (1,1; 1,7)	2,2 ^c (1,8; 2,4)
		A	1,5 (1,4; 1,6)	1,3 (1,1; 1,4)	1,8 (1,5; 2,2)	1,9 (1,4; 2,0)

- **Таблица 2 (окончание).** Оценка показателей сенсомоторного развития недоношенных детей первого года жизни после курса реабилитации в зависимости от типа вегетативной регуляции сердечного ритма, Ме (Q25; Q75)
- **Table 2 (ending).** Assessment of sensorimotor development of preterm infants after a course of rehabilitation depending on the type of autonomic regulation of heart rhythm, Me (Q25; Q75)

Тестовые задания			Группа I (n = 28)	Группа II (n = 31)	Группа III (n = 33)	Группа IV (n = 28)
Вестибулярная устойчивость, с	До	ВЦ	15,5 (12,9; 17,0)	16,0 (13,9; 17,0)	15,5 (13,7; 15,9)	15,2 (13,6; 20,2)
		УЦ	16,2 (15,3; 17,8)	16,4 (13,8; 16,8)	16,4 (13,1; 17,8)	15,8 (14,2; 18,4)
		A	14,1 (13,5; 15,2)	15,4 (14,2; 16,7)	17,7 (15,2; 18,9)	16,1 (15,3; 17,2)
	После	ВЦ	18,0 (17,0; 19,0)	19,0 (17,0; 21,5)	18,5 (17,1; 19,4)	27,4 ^{***} (26,2; 29,1)
		УЦ	32,5 (25,4; 34,6)	21,7* (20,5; 22,6)	13,4 ^{***} (11,5; 14,8)	28,6 ^{***} (27,4; 29,5)
		A	25,3 (24,1; 26,7)	22,6 (21,4; 23,8)	14,2 ^{***} (11,4; 15,6)	29,3 ^{***} (27,5; 30,3)
Встречаемость патологических тонических рефлексов, %	До	ВЦ	55,4 (49,2; 60,5)	59,2 (53,2; 62,3)	60,7 (53,2; 62,4)	53,5 (42,1; 58,4)
		УЦ	57,2 (48,1; 59,3)	55,2 (50,0; 60,5)	52,3 (48,3; 57,1)	58,1 (51,2; 62,4)
		A	55,1 (50,3; 57,8)	58,6 (48,9; 59,3)	57,3 (52,1; 59,4)	56,4 (50,3; 62,5)
	После	ВЦ	52,1 (43,7; 54,7)	52,1 (50,0; 56,3)	62,3* (52,4; 64,5)	59,4 (52,3; 62,1)
		УЦ	26,3 (20,5; 29,4)	32,1 (26,3; 35,7)	37,3* (30,2; 42,2)	24,1 ^{***} (20,3; 27,6)
		A	23,5 (20,1; 25,9)	28,8 (26,4; 30,4)	41,1 ^{***} (38,9; 43,2)	20,3 ^{***} (18,4; 21,5)

* p < 0,05 по отношению к группе I. – ^ p < 0,05 по отношению к группе II. – * p < 0,05 по отношению к группе III. – # p < 0,05 по отношению к группе IV.

ВЦ – выраженное преобладание центральной регуляции сердечного ритма; УЦ – умеренное преобладание центральной регуляции сердечного ритма; A – автономный тип вегетативной регуляции сердечного ритма.

по наполнению программы (в группе I). Вероятно, это связано с тем, что эффективность врачебных манипуляций в данном клиническом варианте тем выше, чем меньше количество воздействий, что способствует максимальному эффекту от каждого направления реабилитации.

Максимальная эффективность реабилитационных мероприятий по уровню показателей сенсомоторного развития недоношенных детей первого года жизни отмечалась только при сочетании умеренного преобладания центральных регуляторных механизмов ребенка и комплекса, включающего лечебную гимнастику, массаж, сухую иммерсию и гидрокинезитерапию.

В группе II наибольшее количество достоверных отличий наблюдалось при реализации программы у детей с автономным типом вегетативной регуляции. Этот факт связан не столько с оптимальным сочетанием реабилитационной программы и индивидуальных характеристик пациентов, сколько со статистической закономерностью, являющейся следствием распределения максимальных эффектов в группах I и II.

ВЫВОДЫ

Таким образом, разработанные три варианта реабилитационных программ, направленные на коррекцию двигательных нарушений у недоношенных детей, оказали положительное влияние на становление двигательных функций, однако имели свои особенности в зависимости от состояния адаптационных возможностей организма. Так, для реабилитации недоношенных детей с выраженным преобладанием центральных механизмов регуляции сердечного ритма оптимальнее использование лечебной гимнастики в сочетании с массажем, для умеренного преобладания центрального контура регуляции – сочетание лечебной гимнастики, массажа, сухой иммерсии и гидрокинезитерапии, а для детей с автономным типом регуляции – сочетание лечебной гимнастики, массажа и сухой иммерсии.



Поступила / Received 22.03.2021

Поступила после рецензирования / Revised 05.05.2021

Принята в печать / Accepted 12.05.2021

Список литературы

1. Шавалиев Р.Ф., Клетенкова Г.Р., Гайнетдинова Д.Д. Мультидисциплинарная этапная реабилитация новорожденных детей с перинатальной патологией в условиях детской многопрофильной больницы. *Вестник современной клинической медицины*. 2013;6(1):90–94. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=18954139>.
2. Беляева И.А., Бомбардинова Е.П., Токовая Е.И., Харитоновна Н.А., Лазуренко С.Б., Турти Т.В., Илларионова М.С. Немедикаментозная абилитация детей с перинатальными поражениями нервной системы. *Вопросы современной педиатрии*. 2017;5(3):383–391. <https://doi.org/10.15690/vsp.v16i5.1802>.
3. Deng Y., Yang F., Mu D. First-year growth of 834 preterm infants in a Chinese population: a single-center study. *BMC Pediatr*. 2019;19(1):403. <https://doi.org/10.1186/s12887-019-1752-8>.
4. Fanaroff A.A., Stoll BJ, Wright L.L., Waldemar A.C., Ehrenkranz R.A., Stark A.R. et al. Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;196(2):147.e1–147.e1478. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2006.09.014>.
5. Дементьева Г.М., Юмина И.И., Фролова М.И. Выхаживание глубоко-недоношенных детей: современное состояние проблемы. *Педиатрия*. 2004;3(3):60–66. Режим доступа: https://pediatrjournal.ru/files/upload/mags/267/2004_3_1319.pdf.
6. Филькина О.М., Андреев О.Г., Долотова Н.В., Воробьева Е.А. Особенности состояния здоровья детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела, на первом году жизни. *Детская медицина Северо-Запада*. 2011;2(3):18–21. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17799920>.

7. Costa D.I., Azambuja L.S., Portuguese M.W., Costa J.C. Neuropsychological assessment in children. *J Pediatr (Rio J)*. 2004;80(2 Suppl.):S111–S116. <http://dx.doi.org/10.2223/JPED.1175>.
8. Guo S.S., Roche A.F., Chumlea W.C., Casey P.H., Moore W.M. Growth in weight, recumbent length, and head circumference for preterm low-birthweight infants during the first three years of life using gestation-adjusted ages. *Early Hum Dev*. 2007;47:305–325. [https://doi.org/10.1016/S0378-3782\(96\)01793-8](https://doi.org/10.1016/S0378-3782(96)01793-8).
9. Moss W., Darmstadt G.L., Marsh D.R., Black R.E., Santosham M. Research priorities for the reduction of perinatal and neonatal morbidity and mortality in developing country communities. *J Perinatol*. 2002;22(6):484–495. <https://doi.org/10.1038/sj.jp.7210743>.
10. Schmidt A.T., Li X., Zhang-Rutledge K., Hanten G.R., Levin H.S. A history of low birth weight alters recovery following a future head injury: A case series. *Child Neuropsychol*. 2014;20(5):495–508. <https://doi.org/10.1080/09297049.2013.822059>.
11. Perry B.D., Pollard R. Homeostasis, stress, trauma, and adaptation. A neurodevelopmental view of childhood trauma. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 1998;7(1):33–viii. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9894078>.
12. Волянюк Е.В., Сафина А.И. Комплексная реабилитация недоношенных детей на первом году жизни. *Вестник современной клинической медицины*. 2013;6(6):59–62. Режим доступа: http://vskmjournals.org/images/Files/Issues_Archive/2013/Issue_6/VSKM_2013_N_6_p59-62.pdf.
13. Хан М.А., Дегтярева М.Г., Румянцев М.В., Микитченко Н.А. Кинезиотерапия в медицинской реабилитации недоношенных детей с перинатальным поражением ЦНС. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2019;64(4):202–203. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=39576040>.
14. Долгова З.Р. Особенности перинатального анамнеза и вариабельности сердечного ритма у недоношенных детей первого года жизни, рожденных с экстремально низкой массой тела и очень низкой массой тела. *Вестник современной клинической медицины*. 2014;7(6):20–26. Режим доступа: http://vskmjournals.org/images/Files/Issues_Archive/2014/Issue_6/VSKM_2014_N_6_p20-26.pdf.
15. Налобина А.Н. *Лечебная физическая культура и массаж в детской неврологии*. Саратов: Ай Пи Ар Медиа; 2019. 292 с. <https://doi.org/10.23682/82671>.
16. Моисеева Т.Ю. ЛФК и массаж в реабилитации недоношенных детей с перинатальной патологией нервной системы. *ЛФК и массаж*. 2002;1(1):13–15.
17. Chen L.L., Su Y.C., Su C.H., Lin H.C., Kuo H.W. Acupressure and meridian massage: combined effects on increasing body weight in premature infants. *J Clin Nurs*. 2008;17(9):1174–1181. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2702.2007.02147.x>.
18. Kuhlth-Buschbeck J.P., Boczek-Funcke A., Illert M., Joehnk K., Stolze H. Prehension movements and motor development in children. *Exp Brain Res*. 2014;228(1–2):65–68. <https://doi.org/10.1007/s002210050818>.
19. Налобина А.Н. Методика оценки адаптационных процессов у детей первого года жизни. *Ученые записки университета имени П.Ф. Лесгафта*. 2013;3(3):144–150. Режим доступа: <http://lesgaft-notes.spb.ru/node/226>.
20. Стоцкая Е.С., Мыс Б.В. Методика лечебной гимнастики для детей с экстремально низкой массой тела на стационарном этапе. *Физкультурное образование Сибири*. 2014;31(1):61–64. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22844046>.
21. Verklan M.T., Padhye N.S. Heart rate variability as an indicator of outcome in congenital diaphragmatic hernia with and without ECMO support. *J Perinatol*. 2004;24(4):247–251. <https://doi.org/10.1038/sj.jp.7211079>.
22. Налобина А.Н. Особенности вегетативной регуляции сердечного ритма у детей первого года жизни, перенесших церебральную ишемию – гипоксию I–II степени. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112(5):13–17. Режим доступа: <http://www.mediasphera.ru/issues/zurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2012/5/downloads/ru/031997-7298201252>.
23. Coote J.H., Spyer M.K. Central control of autonomic function. *Brain Neurosci Adv*. 2018;2:1–5. <https://doi.org/10.1177/2398212818812012>.
24. Куприянова О.О., Домарева Т.А. Вариабельность сердечного ритма у новорожденных детей с перинатальным поражением центральной нервной системы. *Вестник аритмологии*. 2002;24(3):35–38. Режим доступа: http://www.vestiar.ru/article_print.jsp?id=1161.
25. Дакуко А.Н., Кривцова Л.А., Налобина А.Н. Особенности вегетативного гомеостаза у детей с цекоилеальным рефлюксом на фоне дисплазии соединительной ткани. *Вопросы практической педиатрии*. 2015;10(4):7–14. Режим доступа: <http://www.elibrary.ru/item.asp?id=24336104>.
26. Строганова Т.А., Посикера И.Н., Писаревский М.В., Цетлин М.М. Регуляция синусового сердечного ритма при различных видах внимания у доношенных и недоношенных младенцев 5-месячного возраста. *Физиология человека*. 2006;32(2):43–51. <https://doi.org/10.1134/S0362119706020071>.
27. Бадалян Л.О. *Детская неврология*. М.: Медпресс-информ; 2010. 605 с. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=19551933>.
28. Барашнев Ю.И. *Перинатальная неврология*. М.: Медицина; 2014. 354 с. Режим доступа: http://kingmed.info/download.php?book_id=1576.
29. Лоскутова А.Н., Максимов А.Л. Вариабельность сердечного ритма у подростков с различным уровнем активности вегетативной нервной системы при ортостатической пробе. *Вестник Северо-Восточного научного центра ДВО РАН*. 2013;4(4):104–110. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20798924&>.

References

1. Shavaliyev R.F., Kletenkova G.R., Gaynetdinova D.D. Phasing multidisciplinary rehabilitation newborns with perinatal in child hospital. *Vestnik sovremennoi klinicheskoy mediciny = Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2013;6(1):90–94. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=18954139>.
2. Belyaeva I.A., Bombardirova E.P., Tokovaya E.I., Kharitonova N.A., Lazurenko S.B., Turti T.V., Illarionova M.S. Non-drug habilitation of children with perinatal lesions of the nervous system. *Voprosy sovremennoy pediatri = Current Pediatrics*. 2017;5(3):383–391. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vsp.v16i5.1802>.
3. Deng Y., Yang F., Mu D. First-year growth of 834 preterm infants in a Chinese population: a single-center study. *BMC Pediatr*. 2019;19(1):403. <https://doi.org/10.1186/s12887-019-1752-8>.
4. Fanaroff A.A., Stoll B.J., Wright L.L., Waldemar A.C., Ehrenkranz R.A., Stark A.R. et al. Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;196(2):147.e1–147.e1478. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2006.09.014>.
5. Dementeva G.M., Ryumina I.I., Frolova M.I. Care of premature born neonates with extremely low body weight: contemporary view on the problem. *Pediatrics*. 2004;3(3):60–66. (In Russ.) Available at: https://pediatrajournal.ru/files/upload/mags/267/2004_3_1319.pdf.
6. Filkina O.M., Andreyuk O.G., Dolotova N.V., Vorobyova E.A. Features of the state of health of children who were born with very low and extremely low weight of the body, on the first year of life. *Detskaya meditsina Severo-Zapada = Children's Medicine of the North-West*. 2011;2(3):18–21. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17799920>.
7. Costa D.I., Azambuja L.S., Portuguese M.W., Costa J.C. Neuropsychological assessment in children. *J Pediatr (Rio J)*. 2004;80(2 Suppl.):S111–S116. <http://dx.doi.org/10.2223/JPED.1175>.
8. Guo S.S., Roche A.F., Chumlea W.C., Casey P.H., Moore W.M. Growth in weight, recumbent length, and head circumference for preterm low-birthweight infants during the first three years of life using gestation-adjusted ages. *Early Hum Dev*. 2007;47:305–325. [https://doi.org/10.1016/S0378-3782\(96\)01793-8](https://doi.org/10.1016/S0378-3782(96)01793-8).
9. Moss W., Darmstadt G.L., Marsh D.R., Black R.E., Santosham M. Research priorities for the reduction of perinatal and neonatal morbidity and mortality in developing country communities. *J Perinatol*. 2002;22(6):484–495. <https://doi.org/10.1038/sj.jp.7210743>.
10. Schmidt A.T., Li X., Zhang-Rutledge K., Hanten G.R., Levin H.S. A history of low birth weight alters recovery following a future head injury: A case series. *Child Neuropsychol*. 2014;20(5):495–508. <https://doi.org/10.1080/09297049.2013.822059>.
11. Perry B.D., Pollard R. Homeostasis, stress, trauma, and adaptation. A neurodevelopmental view of childhood trauma. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 1998;7(1):33–viii. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9894078>.
12. Volynuk E.V., Safina A.I. Integrated rehabilitation premature infants in the first year of life. *Vestnik sovremennoi klinicheskoy mediciny = The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2013;6(6):59–62. (In Russ.) Available at: http://vskmjournals.org/images/Files/Issues_Archive/2013/Issue_6/VSKM_2013_N_6_p59-62.pdf.
13. Khan M.A., Degtyareva M.G., Rumyantseva M.V., Mikitchenko N.A. Kinesiotherapy in medical rehabilitation of premature infants with perinatal CNS damage. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2019;64(4):202–203. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=39576040>.
14. Dolgova Z.R. Features of perinatal history and heart rate variability in premature infants born with extremely low body weight and very low body weight on the first year of life. *Vestnik sovremennoi klinicheskoy mediciny = The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2014;7(6):20–26. (In Russ.) Available at: http://vskmjournals.org/images/Files/Issues_Archive/2014/Issue_6/VSKM_2014_N_6_p20-26.pdf.
15. Nalobina A.N. *Therapeutic physical education and massage in pediatric neurology*. Saratov: IPR Media; 2019. 292 p. (In Russ.) <https://doi.org/10.23682/82671>.

16. Moiseeva T.Y. Physical therapy and massage in the rehabilitation of premature babies with perinatal pathology of the nervous system. *LFK i mas-sazh = Exercise Therapy and Massage*. 2002;(1):13–15. (In Russ.)
17. Chen L.L., Su Y.C., Su C.H., Lin H.C., Kuo H.W. Acupressure and meridian massage: combined effects on increasing body weight in premature infants. *J Clin Nurs*. 2008;17(9):1174–1181. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2702.2007.02147.x>.
18. Kuhtz-Buschbeck J.P., Boczek-Funcke A., Illert M., Joehnk K., Stolze H. Prehension movements and motor development in children. *Exp Brain Res*. 2014;128(1–2):65–68. <https://doi.org/10.1007/s002210050818>.
19. Nalobina A.N. Evaluation methods of adaptation processes among the infants. *Uchenye zapiski universiteta imeni P.F. Lesgafta*. 2013;(3):144–150. (In Russ.) Available at: <http://lesgaft-notes.spb.ru/ru/node/226>.
20. Stotskaya E.S., Muss V.V. Technique of medical gymnastics for children with extremely low body weight at a stationary stage. *Fizkulturnoe obrazovanie Sibiri = Physical Culture Education in Siberia*. 2014;31(1):61–64. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22844046>.
21. Verklan M.T., Padhye N.S. Heart rate variability as an indicator of outcome in congenital diaphragmatic hernia with and without ECMO support. *J Perinatol*. 2004;24(4):247–251. <https://doi.org/10.1038/sj.jp.7211079>.
22. Nalobina A.N. Autonomic regulation of the heart rate in infants with cerebral hypoxia – ischemia of I–II degrees. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = Journal of Neurology and Psychiatry. S.S. Korsakov*. 2012;112(5):13–17. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikiatrii-im-s-s-korsakova/2012/5/downloads/ru/031997-7298201252>.
23. Coote J.H., Spyer M.K. Central control of autonomic function. *Brain Neurosci Adv*. 2018;2:1–5. <https://doi.org/10.1177/2398212818812012>.
24. Kupriyanova O.O., Domareva T.A. Heart rate variability in newborns with perinatal lesions of the central nervous system. *Vestnik aritmologii = Journal of Arrhythmology*. 2002;(24):35–38. (In Russ.) Available at: http://www.vestiar.ru/article_print.jsp?id=1161.
25. Dakuko A.N., Krivtsova L.A., Nalobina A.N. Specificities of autonomic homeostasis in children with caecoleal reflux against the background of connective tissue dysplasia. *Voprosy prakticheskoy pediatrii = Clinical Practice in Pediatrics*. 2015;10(4):7–14. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=24336104>.
26. Stroganova T.A., Posikera I.N., Pisarevskii M.V., Tsetlin M.M. Regulation of sinus cardiac rhythm during different states of attention in full-term and preterm 5-month-old infants. *Fiziologiya Cheloveka = Hum Physiol*. 2006;32(2):161–168. <https://doi.org/10.1134/S0362119706020071>.
27. Badalyan L.O. *Pediatric neurology*. Moscow: Medpress-inform; 2010. 605 p. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=19551933>.
28. Barashnev Yu.I. *Perinatal neurology*. Moscow: Meditsina; 2014. 354 p. (In Russ.) Available at: http://kingmed.info/download.php?book_id=1576.
29. Loskutova A.N., Maximov A.L. Heart rate variability demonstrated by adolescents with different levels of vegetative nervous system activity at the orthostatic test. *Vestnik Severo-Vostochnogo nauchnogo tsentra DVO RAN = Bulletin of the North-East Scientific Center, Russia Academy of Sciences Far East Branch*. 2013;(4):104–110. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20798924&>.

Информация об авторах:

Налобина Анна Николаевна, д.б.н., профессор кафедры адаптологии и спортивной подготовки, Московский городской педагогический университет; 129226, Россия, Москва, 2-й Сельскохозяйственный проезд, д. 4, корп. 1; a.nalobina@mail.ru

Волова Марина Владимировна, преподаватель кафедры теории и методики адаптивной физической культуры, Сибирский государственный университет физической культуры и спорта; 644009, Россия, Омск, ул. Масленникова, д. 144; vmv1507@yandex.ru

Дакуко Анастасия Николаевна, к.м.н., ассистент кафедры педиатрии, Омский государственный медицинский университет; 644099, Омск, ул. Ленина, д. 12; doc-man85@mail.ru

Information about the authors:

Anna N. Nalobina, Dr. Sci. (Biol.), Professor of the Department of Adaptology and Sports Training, Moscow City Pedagogical University; 4, Bldg. 1, 2nd Selskokhozyaystvenny Proezd, Moscow, 129226, Russia; a.nalobina@mail.ru

Marina V. Volova, Lecturer at the Department of Theory and Methods of Adaptive Physical Culture, Siberian State University of Physical Culture and Sports; 144, Maslennikov St., Omsk, 644009, Russia; vmv1507@yandex.ru

Anastasia N. Dakuko, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Pediatrics, Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644099, Russia; doc-man85@mail.ru

Врожденные пороки и малые аномалии развития у новорожденных в зависимости от вида преодоленного бесплодия и здоровья родителей

М.К. Соболева✉, m.k.soboleva@gmail.com

Д.А. Киншт, ORCID: 0000-0001-6227-9893, dkinsht@gmail.com

Новосибирский государственный медицинский университет; 630099, Россия, Новосибирск, ул. Красный проспект, д. 52

Резюме

Введение. Использование вспомогательных репродуктивных технологий имеет достаточный опыт, что уменьшает риски, связанные собственно с технологиями их проведения. Но сохраняется обеспокоенность педиатров в отношении здоровья детей, рожденных от индуцированной беременности, в связи с влиянием исходного здоровья родителей на перинатальные исходы. Социально значимыми остаются врожденные пороки развития, риск формирования которых для детей от индуцированной беременности может быть выше.

Цель: оценить влияние исходного здоровья родителей и использованных методов вспомогательных репродуктивных технологий на формирование врожденных пороков развития и малых аномалий развития у детей от одноплодной индуцированной беременности.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное когортное исследование с использованием данных о живорожденных детях от одноплодной индуцированной беременности, рожденных в медицинском центре «Авиценна» (г. Новосибирск) за период 2007–2017 гг. (n = 409). Оценивали репродуктивный, соматический и инфекционный анамнез родителей и использованные методы вспомогательных репродуктивных технологий. Лечение бесплодия родителей вплоть до рождения детей проводилось в условиях одного центра, что обеспечило полную преемственность в наблюдении. Различия между группами детей от ОИБ с врожденными аномалиями и без них определяли на основании критерия χ^2 Пирсона.

Результаты и обсуждение. Выявлено, что дети с врожденными пороками развития и малыми аномалиями развития чаще рождены от повторной беременности; с использованием в программах вспомогательных репродуктивных технологий размороженных эмбрионов, перенесенных на стадии бластоцисты ($p < 0,05$); во время текущей беременности диагностированы обострения герпетической инфекции 2-го типа ($p < 0,05$). В группе детей, имеющих только ВПР, у родителей был более длительный стаж бесплодия ($8,3 \pm 1,2$ года); беременность была достигнута переносом свежих эмбрионов на стадии бластоцисты (в 68,2% случаев). В группе детей без врожденных пороков развития и малых аномалий развития инфекционный анамнез матерей был более отягощен: достоверно чаще выявляются возбудители урогенитальных инфекций ($p < 0,05$), а также обострения вируса простого герпеса 1-го типа во время беременности ($p < 0,05$).

Заключение. Необходим комплекс мероприятий, направленных на более раннее решение проблемы бесплодия, для первичной профилактики аномалий развития у новорожденных, связанных с возрастом и длительностью бесплодия родителей.

Ключевые слова: бесплодие, экстракорпоральное оплодотворение, Intra Cytoplasmic Sperm Injection (ИКСИ), вспомогательные репродуктивные технологии, врожденные пороки развития

Для цитирования: Соболева М.К., Киншт Д.А. Врожденные пороки и малые аномалии развития у новорожденных в зависимости от вида преодоленного бесплодия и здоровья родителей. *Медицинский совет.* 2021;(11):22–28. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-11-22-28>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Congenital malformations and minor anomalies in newborns depending on the type of resolved infertility and health of the parents

Mariya K. Soboleva✉, m.k.soboleva@gmail.com

Darya A. Kinsht, ORCID: 0000-0001-6227-9893, dkinsht@gmail.com

Novosibirsk State Medical University; 52, Krasny Ave., Novosibirsk, 630091, Russia

Abstract

Introduction. The use of assisted reproductive technologies has had sufficient experience to reduce the risks associated with the technologies themselves. But pediatricians remain concerned about the health of children born from induced pregnancies because of the influence of the parents' initial health on perinatal outcomes. Congenital malformations remain socially significant, the risk of which may be higher for children from induced pregnancy.

Objective: to evaluate the effect of initial parental health and the methods of assisted reproductive technology used on the formation of congenital malformations and minor anomalies in children from singleton induced pregnancies.

Materials and Methods. A retrospective cohort study was conducted using data on live-born children from singleton induced pregnancy born at the Avicenna Medical Center (Novosibirsk) over the period from 2007 to 2017 ($n = 409$). The reproductive, somatic, and infectious history of the parents and the methods of assisted reproductive technology used were assessed. Parental fertility treatment up to childbirth was performed in the same center, which ensured complete continuity of follow-up. Differences between the groups of children from SIP with and without congenital anomalies were determined using Pearson's chi-squared test.

Results and discussion. We found that children with congenital malformations and minor anomalies were more often born as a result of subsequent pregnancies; thawed embryos transferred at the blastocyst stage were used in assisted reproductive technology programs ($p < 0.05$); exacerbations of herpes type 2 infection were diagnosed during the current pregnancy ($p < 0.05$). In the group of children with only CM, the parents had a longer history of infertility (8.3 ± 1.2) years; pregnancy was achieved by transferring fresh embryos at the blastocyst stage (in 68.2% of cases). In the group of children without congenital malformations and minor anomalies, the maternal infectious history was more severe: there were significantly more frequent cases of urogenital infections ($p < 0.05$) and exacerbations of herpes simplex virus type 1 during pregnancy ($p < 0.05$).

Conclusion. A set of measures aimed at an earlier solution of the infertility problem is necessary for the primary prevention of congenital abnormalities associated with the age and duration of parental infertility.

Keywords: infertility, in vitro fertilization, Intra Cytoplasmic Sperm Injection (ICSI), assisted reproductive technologies, congenital malformations

For citation: Soboleva M.K., Kinsht D.A. Congenital malformations and minor anomalies in newborns depending on the type of resolved infertility and health of the parents. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(11):22–28. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-11-22-28>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Развитие вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) определяет актуальность получения здорового потомства при бесплодии родителей [1, 2]. Часто впервые за медицинской помощью пары обращаются в зрелом репродуктивном возрасте, что повышает риск неблагоприятных перинатальных исходов, связанных не только с имеющимися заболеваниями, но и с возрастом партнеров к моменту решения проблемы бесплодия [3, 4].

Использование ВРТ уже имеет достаточный опыт, что уменьшает риски, связанные собственно с технологиями ВРТ. Но сохраняется обеспокоенность педиатров в отношении здоровья детей, рожденных от индуцированной беременности (ИБ), в связи с влиянием исходного здоровья родителей на перинатальные исходы [5, 6]. Социально значимыми остаются врожденные пороки развития (ВПР), риск формирования которых для детей от ИБ может быть выше [7].

По данным ВОЗ, частота ВПР в мире варьирует от 2,7 до 16,3%, являясь причиной инвалидизации более 3 млн детей ежегодно¹. По данным федеральной базы мониторинга, уровень ВПР в РФ среди новорожденных детей колеблется от 2 до 5% [8]. Примерно в половине случаев наличие ВПР не связывается с какой-либо конкретной причиной. Важны социально-экономические факторы, но для ВРТ особое значение приобретает возраст матери, который может быть независимым фактором риска ВПР в связи с ухудшением морфологии яйцеклеток, повышением риска хромосомных аномалий и распространенностью соматической и инфекционной патологии,

влияющей на развитие плода [9]. Возраст отца также является фактором риска ВПР и генетических дефектов [3, 10].

Активно исследуется влияние различных технологий ВРТ, повышающих его эффективность, на формирование ВПР. Основные дискуссии связаны с методом ИКСИ (ICSI—Intra Cytoplasmic Sperm Injection), в большинстве случаев используемым при мужском бесплодии. Метод широко распространен, и есть данные, что у детей, рожденных с использованием ИКСИ, выше риск ВПР [11, 12], но не все исследователи придерживаются этого мнения [13]. В большинстве случаев нет достоверных данных, позволяющих разделить влияние собственно метода ИКСИ и бесплодия, связанного с мужским фактором [14].

Перенос эмбриона на стадии бластоцисты может увеличить риск ВПР [15], хотя последние исследования влияние этого фактора отрицают [16, 17]. Перенос замороженных/оттаявших эмбрионов не влияет на формирование ВПР, в т. ч. при ИКСИ [18], но риск повышается с возрастом матери [19]. Использование вспомогательного хэтчинга (рассечение zona pellucida) не увеличивает риск ВПР [20].

Отсутствие единого национального реестра новорожденных от ИБ затрудняет получение объективных данных о распространенности ВПР у данной категории детей и факторах риска этой патологии. Поэтому получение и накопление информации, позволяющей оценить такого рода данные, сохраняют свою актуальность. Цель исследования – оценить влияние репродуктивного, соматического и инфекционного анамнеза родителей, использованных методов ВРТ на формирование ВПР и малых аномалий развития (МАР) у детей от одноплодной ИБ.

¹ Бюллетень ВОЗ №178 от 01.2016. Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs178/ru>.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено ретроспективное когортное исследование с использованием данных о всех живорожденных детях от одноплодной ИБ, рожденных в медицинском центре «Авиценна» (г. Новосибирск) за период 2007–2017 гг. ($n = 409$). Критерием включения был факт регистрации одноплодных родов при ИБ в период с 01.01.2007 по 01.01.2017 г. Критерий исключения – дети, рожденные при многоплодной ИБ ($n = 145$). В настоящем исследовании социально-экономические факторы, которые могли косвенным образом повлиять на частоту ВПР, не учитывались. Все родители относились к группе со средним и высоким уровнем дохода и не испытывали дефицита питания на этапе подготовки к беременности. Родители являлись жителями мегаполиса, поэтому влияние неблагоприятных средовых факторов существенно не отличалось. Родители не имели профессиональных вредностей, связанных с радиацией или химическим производством, наркотической и алкогольной зависимости. Никотиновая зависимость отмечена у 23 (5,6%) женщин с ИБ, ни у одной из них не был рожден ребенок с ВПР.

Для выявления причин, возможных оказывать негативное влияние на формирование ВПР у новорожденных от ИБ, оценивался возраст родителей (в случаях использования донорского материала производилась соответствующая коррективка с учетом возраста доноров); этиология и стаж бесплодия, методы ВРТ, эмбриологические составляющие (перенос свежих эмбрионов, программы криоконсервации, стадия развития эмбриона, количество перенесенных эмбрионов, использование вспомогательного хэтчинга); инфекционный анамнез женщин: этиология воспалительных заболеваний женской половой системы; наличие/отсутствие в анамнезе других инфекций: обострения во время беременности герпетической (вирус простого герпеса (ВПГ) 1-го и 2-го типов) и цитомегаловирусной (CMV) инфекции; ОРВИ во время беременности; соматический (с учетом заболеваний, которые могут оказать влияние на течение беременности) и акушерско-гинекологический анамнез женщин (количество беременностей, родов, самопроизвольного прерывания беременности в анамнезе; осложнений настоящей беременности).

В проводимом исследовании учитывались все диагностированные отклонения от нормального строения органов и тканей, выявленные в раннем неонатальном периоде. Оценка ВПР проводилась по Приказу МЗ РФ №268 от 10.09.1998, согласно которому к ВПР, подлежащим обязательному мониторингованию, относятся: анэнцефалия, спинномозговая грыжа, энцефалоцеле, гидроцефалия, микротия, расщелина губы, расщелина неба, врожденные пороки сердца, атрезия пищевода, атрезия ануса, гипоспадия, редукционные пороки конечностей, полидактилия, диафрагмальные грыжи, агенезия и дисгенезия почек, грыжа пупочного канатика, гастрошизис, синдром Дауна, множественные ВПР. Остальные диагностированные отклонения оценивались в соответствии с МКБ-10, раздел «Врожденные аномалии (пороки развития), деформации и хромосомные нарушения».

Для определения статистической значимости отличий между качественными признаками применяли критерии Пирсона (χ^2). С этой целью был использован пакет статистических программ "Excel" (версия 7.0 Microsoft Office), "Statistica" (версия 7.0, "StatSoft", США). Все выводы основаны на достоверности с вероятностью ошибки не более 5% ($p < 0,05$).

Настоящее исследование одобрено комитетом по этике ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России (протокол №39 от 29.12.2011 г.).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Дети от одноплодной ИБ в большинстве случаев рождены при доношенном сроке беременности – 388 (94,9%) и были разделены на две основные группы: 85 детей, родившихся с ВПР и МАР, и 324 ребенка, у которых в раннем неонатальном периоде ВПР и МАР выявлены не были. Из 409 новорожденных за указанный период родилось 22 (5,4%) ребенка с ВПР, из которых 14 относились к обязательным для регистрации (3,4%), у 70 (17,1%) детей были диагностированы МАР; у 7 детей было сочетание ВПР и МАР. В *табл. 1* приведен перечень диагностированных в раннем неонатальном периоде ВПР и МАР.

Основные параметры репродуктивного и соматического здоровья родителей с бесплодием в анамнезе, у которых были применены методы ВРТ, приведены в *табл. 2*. Полученные данные подтверждают, что средний возраст родителей (и использованного генетического материала) превышает 30 лет во всех группах и средним стажем бесплодия родителей при ИБ ($7,21 \pm 0,22$ года), отражая общую тенденцию к позднему обращению для решения проблемы бесплодия. Социальную значимость проблемы подтверждает также распространенность первичного бесплодия (40 и 48,5% соответственно) и количество сочетанных видов бесплодия в каждом втором случае в обеих группах.

В группе с ВПР и МАР достоверно чаще проводился перенос размороженных эмбрионов на стадии бластоцисты ($p < 0,05$), у матерей во время беременности чаще отмечено обострение ВПГ 2-го типа ($p < 0,05$). Дети с ВПР и МАР чаще рождены от повторной беременности: у женщин этой группы достоверно выше паритет родов ($p < 0,05$) и отмечается тенденция к более частому самопроизвольному прерыванию беременности в анамнезе. В группе с ВПР и МАР отмечены тенденции к чаще диагностированным сахарному диабету и ожирению у матери, осложнениям беременности плацентарной недостаточностью и ОРВИ в I триместре; чаще причины бесплодия не были установлены.

В группе детей без ВПР и МАР инфекционный анамнез матерей был более отягощен: достоверно выявляются ассоциации возбудителей урогенитальных инфекций ($p < 0,05$) и изолированно *Trichomonas vaginalis* ($p < 0,05$), а также обострения ВПГ 1-го типа во время беременности ($p < 0,05$). Средняя сумма перечисленных факторов

● **Таблица 1.** Структура врожденных пороков и малых аномалий развития у детей от одноплодной индуцированной беременности

● **Table 1.** Structure of congenital malformations and minor anomalies in children from singleton induced pregnancy

Вид ВПР, МАР	Количество
Синдром Дауна (Q90)	1
Множественные ВПР: • ВПР ЧЛС: двусторонняя неполная расщелина твердого и мягкого неба, двусторонний врожденный вывих головок бедер, разгибательная контрактура коленных суставов • ВПР почки: кистозная дисплазия + ВПС: множественные дефекты межжелудочковой, дефект межпредсердной перегородки	1 1
ВПС: дефект межжелудочковой перегородки (Q21.0)	6
ВПР ЖКТ: атрезия двенадцатиперстной кишки (Q41.0)	1
ВПР почки: кистозная дисплазия (Q61.4)	2
Крипторхизм • односторонний (Q53.1) • двусторонний (Q53.2)	3 1
Синдактилия пальцев ног (Q70.3)	2
Врожденная косолапость (Q66)	2
Полидактилия, кисть (Q69.0)	1
Киста яичника (Q50.1)	1
Альвеолярные зубы (K00.6)	1
Водянка оболочек яичка (Q55.2)	9
Добавочная аномально расположенная хорда полости желудка (Q24)	11
Короткая уздечка языка (Q38.3)	20
Пиелозктазия (Q64.8)	10
Функционирующий артериальный проток, гемодинамически незначимый, диагностированный после 3 сут. жизни (Q25.0)	6
Другие врожденные уточненные врожденные аномалии (Q89.8)	13

риска у детей с ВПР и МАР составила 12, в группе без ВПР и МАР – 11 баллов.

У детей, имеющих ВПР ($n = 22$), были выявлены иные тенденции: у родителей в большинстве случаев диагностирован изолированный тип бесплодия в 16 (63,6%), чаще обусловленный мужским (8 (36,4%)) и трубно-перитонеальным (8 (36,4%)) факторами, стаж бесплодия родителей был выше – $8,3 \pm 1,2$ года. Соматический анамнез матерей был менее отягощен: ожирение, сахарный диабет, артериальная гипертензия диагностированы только у 2 (9%); анемия во время беременности – у 7 (31,8%) женщин. Гинекологический анамнез отягощен хроническим метритом и сальпингоофоритом у 14 (63,6%) женщин, но у большинства (19 (86,4%)) либо отсутствовали (8 случаев), либо определялся лишь один специфический возбудитель урогенитальных инфекций (11 случаев). При проведе-

нии ВРТ в большинстве случаев – 15 (68,2%) перенесены свежие эмбрионы на стадии бластоцисты; 2 и более эмбриона – в 18 (81,2%); в 16 случаях (72,7%) использован аутологичный генетический материал (донорские сперматозоиды использованы в 1 (4,5%), донорские ооциты в 5 (22,7%) случаях). Осложнения беременности (преэклампсия, плацентарная недостаточность, хроническая внутриутробная гипоксия плода) отмечались у 6 (27,3%) женщин. В силу малочисленности наблюдений проследить влияние всех факторов риска не представляется возможным, но тенденция к более частому переносу эмбрионов на стадии бластоцисты в группе детей, имеющих только ВПР, сохраняется.

ОБСУЖДЕНИЕ

Выявленная частота мониторируемых ВПР (3,4%) у детей от одноплодной ИБ, рожденных в период с 2007 по 2017 г. в медицинском центре «Авиценна» (г. Новосибирск), соответствует общепопуляционной для РФ (2–5%). По результатам исследования было подтверждено, что все дети от ИБ рождены от родителей с длительным стажем бесплодия в анамнезе и более старшей возрастной группы. Достоверных различий в исследуемых группах по этим показателям выявлено не было. Но стаж бесплодия родителей в группе, имеющих именно ВПР, был выше ($8,3 \pm 1,2$), чем в общей группе с ВПР и МАР ($7,2 \pm 0,5$), что может быть подтверждением независимого влияния фактора длительности бесплодия на частоту ВПР при ИБ. Данные полностью согласуются с имеющимися, причисляющими ИБ к беременности высокого риска в связи с исходно низким не только репродуктивным здоровьем родителей, но и более зрелым возрастом родителей в бесплодном браке [3, 4].

При оценке исходного соматического здоровья матерей не было выявлено достоверных различий у детей, имеющих аномалии развития и без них, тенденция к большей частоте сахарного диабета и ожирения не получила достоверного подтверждения. Оценка инфекционного анамнеза выявила достоверно более частые обострения ВПГ 2-го типа и тенденцию к ОРВИ в I триместре у матерей, в группе с ВПР и МАР. Выявленное преобладание ассоциаций возбудителей урогенитальных инфекций у матерей в группе без ВПР и МАР требует дополнительного исследования.

В группе с ВПР и МАР эмбрионы достоверно чаще были перенесены на стадии бластоцисты, что согласуется с имеющимися данными [15], но противоречит данным, отрицающим влияние этого фактора [16, 17]. Полученную закономерность нельзя интерпретировать однозначно, поскольку эмбриологические протоколы, используемые в исследуемый период, в большинстве случаев (252 (61,6%)) при одноплодных ИБ отдавали предпочтение переносу эмбрионов на стадии бластоцисты. При исследовании влияния замораживания/оттаивания эмбрионов на частоту аномалий развития у детей в группе детей с аномалиями развития чаще были перенесены размороженные эмбрионы ($p < 0,05$), а в группе детей, имеющих только ВПР, отмечена тенденция к более

● **Таблица 2.** Сравнительная характеристика репродуктивного и соматического здоровья родителей в зависимости от наличия ВПР и МАР у новорожденных

● **Table 2.** Comparative characteristics of reproductive and somatic health of parents depending on the presence of CM and MA in newborns

Характеристики	Дети с ВПР и МАР n = 85		Дети без ВПР и МАР n = 324		p*
	n	%	n	%	
Возраст родителей					
Средний возраст матери	35,2 ± 0,6		34,7 ± 0,3		0,4
Средний возраст женского генетического материала	32,6 ± 0,5		31,8 ± 0,3		0,2
Средний возраст отца	37,4 ± 0,9		37,6 ± 0,4		0,8
Средний возраст мужского генетического материала	37,1 ± 0,7		37,4 ± 0,4		0,8
Бесплодие в анамнезе родителей					
Трубно-перитонеальное	39	45,9	149	46,0	0,9
Связанное с эндометриозом	11	12,9	52	16,1	0,5
Эндокринное	22	25,9	79	24,4	0,8
Синдром преждевременного истощения яичников	14	16,5	50	15,4	0,8
Иммунное	8	9,4	52	16	0,1
Мужское	30	35,3	140	43,2	0,2
Неуточненное	6	7,1	16	4,9	0,4
Сочетанные виды бесплодия	39	45,9	175	54	0,2
Первичное	34	40	157	48,5	0,2
Стаж бесплодия	7,2 ± 0,5		7,2 ± 0,2		1,0
Методы ВРТ					
ЭКО	47	55,3	158	48,8	0,3
ЭКО + ИКСИ	38	44,7	166	51,2	0,3
Использование аутологичного генетического материала родителей	62	72,9	231	71,3	0,8
Донорские ооциты	21	24,7	93	28,7	0,5
Донорские сперматозоиды	2	2,4	15	4,6	0,4
Вспомогательный хэтчинг	27	31,8	103	31,7	0,9
Перенос размороженных эмбрионов	41	48,2	112	34,6	0,02
Перенос эмбрионов на стадии бластоцисты	67	78,8	186	57,4	0,001
Перенос одного эмбриона	10	11,8	44	13,6	0,7
Соматический анамнез женщин					
Анемия (O99.0)	33	38,8	105	32,4	0,3
Сахарный диабет (O24)	14	16,5	33	10,2	0,1
Существовавшая ранее гипертензия, осложняющая беременность (O10.0–O10.4, O10.9)	10	11,8	53	16,4	0,3
Ожирение (E66)	13	15,3	35	10,8	0,3

● **Таблица 2 (окончание).** Сравнительная характеристика репродуктивного и соматического здоровья родителей в зависимости от наличия ВПР и МАР у новорожденных

● **Table 2 (ending).** Comparative characteristics of reproductive and somatic health of parents depending on the presence of CM and MA in newborns

Характеристики	Дети с ВПР и МАР n = 85		Дети без ВПР и МАР n = 324		p*
	n	%	n	%	
Акушерско-гинекологический анамнез, течение настоящей беременности					
Самопроизвольное прерывание беременности	31	36,5	85	26,2	0,06
Паритет беременности	2,7 ± 0,2		2,3 ± 0,1		0,06
Паритет родов	1,6 ± 0,09		1,36 ± 0,04		0,001
Хронический метрит и сальпингоофорит (N70.1, N71)	60	70,6	253	78,1	0,1
Плацентарная недостаточность	25	29,4	76	23,5	0,3
Презкламсия	6	7,1	39	12	0,2
Хроническая внутриутробная гипоксия плода	5	5,9	20	6,2	0,9
УСВ в I триместре	71	83,5	257	79,3	0,4
УСВ во II триместре	37	43,5	168	51,9	0,2
Инфекционный анамнез женщин					
ОРВИ в I триместре	15	17,6	34	10,5	0,07
ОРВИ во II триместре	13	15,3	40	12,3	0,5
ОРВИ в III триместре	7	8,2	32	9,9	0,6
Количество выявленных возбудителей урогенитальных инфекций	0,89 ± 0,10		1,17 ± 0,06		0,04
Спектр выявленных возбудителей во время беременности:					
• Ureaplasma urealyticum	22	25,9	107	33	0,2
• Chlamydia trachomatis	14	16,5	52	16	0,9
• Mycoplasma hominis, genitalium	6	7,1	29	8,9	0,6
• Trichomonas vaginalis	10	11,8	81	25	0,01
• ВПЧ	3	3,5	17	5,2	0,5
• Candida albicans	21	24,7	92	28,4	0,5
• ВПГ-1**	6	7,1	49	15,1	0,05
• ВПГ-2**	7	8,2	10	3,1	0,04
• CMV**	2	2,4	5	1,5	0,6

Примечание: *Различия достоверны (по критерию χ^2 , $p < 0,05$).

**Случаи обострения ВПГ во время настоящей беременности и обнаружения CMV методом ПЦР во время настоящей беременности.

частому переносу свежих эмбрионов (в 68,2% случаев). Это подтверждает данные исследований, отрицающих влияние процесса замораживания на формирование ВПР, и может быть связано с увеличением возраста матери [18, 19]. В проведенном исследовании в группе с ВПР в большинстве случаев использован аутологичный генетический материал (в 72,7%), что, возможно, послужило независимым фактором риска ВПР при достаточно зрелом возрасте супругов [3, 9, 10].

Использование вспомогательного хэтчинга в каждом третьем случае не отразилось на формировании ВПР, на что указывалось ранее [20]. Не было выявлено достоверных различий в группах по частоте использования методов ВРТ: ЭКО и ИКСИ, что можно рассматривать как вероятность

большого влияния факторов, связанных с исходным репродуктивным здоровьем родителей [5, 14].

Ограничение данного исследования заключается в малочисленности наблюдений, полученных в одном центре, но они могут быть включены в единый региональный (национальный) реестр детей, рожденных от одноплодной ИБ (полученная база данных №2018620839, зарегистрирована в Реестре баз данных 09.06.2018 г.).

ВЫВОДЫ

Преодоление проблемы бесплодия, несмотря на совершенствование методов ВРТ и накопленный опыт, даже при одноплодной беременности несет риски рож-

дения детей с ВПР и МАР. Для получения более достоверной информации следует увеличить количество исследуемых факторов (возраст и соматическая патология отцов), возможных оказывать влияние на формирование аномалий развития. Полученные данные могут изменить парадигму преодоления бесплодия и привести к разработке рекомендаций по его преодолению в более молодом возрасте (36 и менее лет), когда еще «не накоплено»

значительное количество соматической патологии у матерей. Это позволит выявить и уменьшить влияние управляемых факторов риска и повысить качество первичной профилактики врожденных пороков и малых аномалий развития у новорожденных.



Поступила / Received 20.03.2021
Поступила после рецензирования / Revised 25.04.2021
Принята в печать / Accepted 27.04.2021

Список литературы / References

1. Luke B. Pregnancy and birth outcomes in couples with infertility with and without assisted reproductive technology: with an emphasis on US population-based studies. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;217(3):270–281. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.03.012>.
2. Kawwass J.F., Badell M.L. Maternal and Fetal Risk Associated With Assisted Reproductive Technology. *Obstet Gynecol.* 2018;132(3):763–772. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002786>.
3. Oldereid N.B., Wennerholm U.B., Pinborg A., Loft A., Laivuori H., Petzold M. et al. The Effect of Paternal Factors on Perinatal and Paediatric Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hum Reprod Update.* 2018;24(3):320–389. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmy005>.
4. De Jonge C., Barratt C.L.R. The Present Crisis in Male Reproductive Health: An Urgent Need for a Political, Social, and Research Roadmap. *Andrology.* 2019;7(6):762–768. <https://doi.org/10.1111/andr.12673>.
5. Sullivan-Pyke C.S., Senapati S., Mainigi M.A., Barnhart K.T. In Vitro fertilization and adverse obstetric and perinatal outcomes. *Semin Perinatol.* 2017;41(6):345–353. <https://doi.org/10.1053/j.semper.2017.07.001>.
6. Wennerholm U.B., Bergh C. Perinatal Outcome in Children Born After Assisted Reproductive Technologies. *Ups J Med Sci.* 2020;125(2):158–166. <https://doi.org/10.1080/03009734.2020.1726534>.
7. Zhao J., Yan Y., Huang X., Li Y. Do the Children Born After Assisted Reproductive Technology Have an Increased Risk of Birth Defects? A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020;33(2):322–333. <https://doi.org/10.1080/14767058.2018.1488168>.
8. Демикова Н.С., Лапина А.С., Подольная М.А., Кобринский Б.А. Динамика частоты врожденных пороков развития в РФ (по данным федеральной базы мониторинга ВПР за 2006–2012 гг.). *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2015;60(2):72–77. Режим доступа: https://www.ped-perinatology.ru/jour/article/view/100?locale=ru_RU. Demikova N.S., Lapina A.S., Podolnaya M.A., Kobrinsky B.A. Trends in the incidence of congenital malformations in the Russian Federation (according to the 2006–2012 Congenital Malformations Monitoring Base data). *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2015;60(2):72–77. (In Russ.) Available at: https://www.ped-perinatology.ru/jour/article/view/100?locale=ru_RU.
9. Grøndahl M.L., Christiansen S.L., Kesmodel U.S., Agerholm I.E., Lemmen J.G., Lundstrøm P. et al. Effect of women's age on embryo morphology, cleavage rate and competence-A multicenter cohort study. *PLoS ONE.* 2017;12(4):e0172456. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0172456>.
10. Mazur D.J., Lipshultz L.I. Infertility in the Aging Male. *Curr Urol Rep.* 2018;19(7):e10.1007/s11934-018-0802-3. <https://doi.org/10.1007/s11934-018-0802-3>.
11. Davies M.J., Rumbold A.R., Moore V.M. Assisted reproductive technologies: a hierarchy of risks for conception, pregnancy outcomes and treatment decisions. *J Dev Orig Health Dis.* 2017;8(4):443–447. <https://doi.org/10.1017/S2040174417000526>.
12. Berntsen S., Söderström-Anttila V., Wennerholm U.B., Laivuori H., Loft A., Oldereid N.B. et al. The Health of Children Conceived by ART: "the Chicken or the Egg"? *Hum Reprod Update.* 2019;25(2):137–158. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmz001>.
13. Pereira N., O'Neill C., Lu V., Rosenwaks Z., Palermo G.D. The safety of intracytoplasmic sperm injection and long-term outcomes. *Reproduction.* 2017;154(6):61–70. <https://doi.org/10.1530/REP-17-0344>.
14. Rumbold A.R., Sevoyan A., Oswald T.K., Fernandez R.C., Davies M.J., Moore V.M. Impact of Male Factor Infertility on Offspring Health and Development. *Fertil Steril.* 2019;111(6):1047–1053. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.05.006>.
15. Maheshwari A., Pandey S., Amalraj R.E., Shetty A., Hamilton M., Bhattacharya S. Is frozen embryo transfer better for mothers and babies? Can cumulative meta-analysis provide a definitive answer? *Hum Reprod Update.* 2018;24(1):35–58. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmx031>.
16. Alviggi C., Conforti A., Carbone I.F., Borrelli R., de Placido G., Guerriero S. Influence of cryopreservation on perinatal outcome after blastocyst-vs cleavage-stage embryo transfer: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;51(1):54–63. <https://doi.org/10.1002/uog.18942>.
17. Shi W., Zhang W., Li N., Xue X., Liu C., Qu P. et al. Comparison of Perinatal Outcomes Following Blastocyst and Cleavage-Stage Embryo Transfer: Analysis of 10 Years' Data From a Single Centre. *Reprod Biomed Online.* 2019;38(6):967–978. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2018.12.031>.
18. Zhu J., Zhu Q., Wang Y., Wang B., Lyu Q., Kuang Y. Comparative study on risk for birth defects among infants after in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection. *Syst Biol Reprod Med.* 2019;65(1):54–60. <https://doi.org/10.1080/19396368.2018.1554012>.
19. Han Y., Luo H., Zhang Y. Congenital anomalies in infants conceived by infertile women through assisted reproductive technology: A cohort study 2004–2014. *Exp Ther Med.* 2018;16(4):3179–3185. <https://doi.org/10.3892/etm.2018.6572>.
20. Shats M., Fenchel D., Katz G., Haas J., Machtinger R., Gat I. et al. Obstetric, neonatal and child development outcomes following assisted hatching treatment: a retrospective cohort study. *Gynecol Endocrinol.* 2021;37(1):41–45. <https://doi.org/10.1080/09513590.2020.1756248>.

Информация об авторах:

Соболева Мария Константиновна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии лечебного факультета, Новосибирский государственный медицинский университет; 630099, Россия, Новосибирск, ул. Красный проспект, д. 52; m.k.soboleva@gmail.com

Киншт Дарья Александровна, ассистент кафедры педиатрии и неонатологии, Новосибирский государственный медицинский университет; 630099, Россия, Новосибирск, ул. Красный проспект, д. 52; dkinsht@gmail.com

Information about the authors:

Mariya K. Soboleva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatrics, Faculty of General Medicine, Novosibirsk State Medical University; 52, Krasny Ave., Novosibirsk, 630091, Russia; m.k.soboleva@gmail.com

Darya A. Kinsht, Assistant Professor of the Department of Pediatrics and Neonatology, Novosibirsk State Medical University; 52, Krasny Ave., Novosibirsk, 630091, Russia; dkinsht@gmail.com

Охрана, поощрение и поддержка практики грудного вскармливания и введение продуктов прикорма

И.Н. Захарова^{1✉}, ORCID: 0000-0003-4200-4598, 79166020368@yandex.ru

Л.В. Аболян², ORCID: 0000-0002-7644-8771, labolyan@mail.ru

Н.Г. Сугян¹, narine6969@mail.ru

А.Е. Кучина¹, kafedra25@yandex.ru

¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

² Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119435, Москва, Б. Пироговская улица, д. 2, стр. 2

Резюме

Грудное вскармливание является «золотым стандартом» оптимального питания и в значительной степени определяет состояние здоровья ребенка не только в раннем возрасте, но и в последующие периоды его жизни. Благодаря оптимальному составу женского молока, у ребенка формируются такие особенности жирового, углеводного, минерального и энергетического обмена, при которых обеспечиваются не только оптимальные условия для физического и интеллектуального развития ребенка, но и социальная адаптация. При продолжительном грудном вскармливании снижается последующий риск развития социально значимых заболеваний, таких как атеросклероз, гипертоническая болезнь, ожирение и сахарный диабет 2-го типа. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) и Детский фонд ООН (ЮНИСЕФ) начиная с 70-х гг. прошлого столетия ведут активную работу по возрождению культуры грудного вскармливания. В 1989 г. ими была разработана совместная декларация «Охрана, поощрение и поддержка практики грудного вскармливания: особая роль родовспомогательных служб», в основе которой лежат Десять принципов успешного грудного вскармливания (обучение медицинского персонала, антенатальная подготовка беременных женщин к грудному вскармливанию, раннее прикладывание к груди в родильном зале, совместное пребывание матери и ребенка и кормление здорового малыша по его требованию, помощь матерям в трудных ситуациях, исключительно грудное вскармливание, информирование матерей об опасности использования сосок и пустышек в становлении грудного вскармливания, последующая помощь матерям после выписки из родильного дома). Для формирования здоровья младенца большое значение имеет длительность исключительно грудного вскармливания (кормление только грудным молоком). Согласно рекомендациям ВОЗ 2003 г., которые отражены в «Глобальной стратегии по кормлению детей грудного и раннего возраста», длительность исключительно грудного вскармливания должна составлять 6 мес. В «Национальной программе оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации» (2009, 2019 гг.) рекомендуемые сроки исключительно грудного вскармливания определены в интервале 4–6 мес., и они зависят от состояния здоровья младенца. Современные продукты прикорма промышленного производства создаются с учетом принципов здорового питания и способствуют формированию правильного пищевого поведения у детей начиная с раннего возраста, что, несомненно, благоприятно отражается на здоровье ребенка в будущем.

Ключевые слова: дети раннего возраста, грудное молоко, грудное вскармливание, смешанное вскармливание, прикорм

Для цитирования: Захарова И.Н., Аболян Л.В., Сугян Н.Г., Кучина А.Е. Охрана, поощрение и поддержка практики грудного вскармливания и введение продуктов прикорма. *Медицинский совет*. 2021;(11):29–35. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-11-29-35>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Protecting, promoting, and supporting breastfeeding practices and the introduction of complementary foods

Irina N. Zakharova^{1✉}, ORCID: 0000-0003-4200-4598, 79166020368@yandex.ru

Liubov V. Abolyan², ORCID: 0000-0002-7644-8771, labolyan@mail.ru

Narine G. Sugyan¹, narine6969@mail.ru

Anastasiya E. Kuchina¹, kafedra25@yandex.ru

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

² Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 2, Bldg. 2, B. Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

Breastfeeding is the “gold standard” of optimal nutrition and largely determines the health of the child not only at an early age, but also in subsequent periods of his life. Due to the optimal composition of breast milk, the child forms such features

of lipid, carbohydrate, mineral and energy metabolism, which provide not only the best conditions for physical and intellectual development of the child, but also its social adaptation. Prolonged breastfeeding reduces the subsequent risk of developing socially significant diseases such as atherosclerosis, hypertension, obesity and type 2 diabetes mellitus. Since the 1970s, the World Health Organization (WHO) and the United Nations Children's Emergency Fund (UNICEF) have been active in reviving the culture of breastfeeding. In 1989, they developed a joint declaration "Protection, Promotion and Support of Breastfeeding Practices: the Special Role of Obstetric Services," which is based on Ten Principles of Successful Breastfeeding (training of medical personnel, antenatal preparation of pregnant women for breastfeeding, early breastfeeding in the delivery room, keeping mother and baby together and feeding a healthy baby on demand, helping mothers in difficult situations, exclusive breastfeeding, informing mothers about the dangers of pacifiers in initiating breastfeeding, follow-up assistance to mothers after discharge from the maternity hospital). The duration of exclusive breastfeeding (feeding only breast milk) is important for the health of the infant. According to the 2003 WHO recommendations, which are reflected in the Global Strategy for Infant and Young Child Feeding, exclusive breastfeeding should last 6 months. "The national program for optimizing the feeding of children of the first year of life in the Russian Federation" (2009, 2019) defines recommended periods of exclusive breastfeeding in the range of 4-6 months, and they depend on the health status of the infant. Modern industrially produced complementary foods are created taking into account the principles of healthy eating and contribute to the formation of proper nutritional behavior in children from an early age, which undoubtedly has a favorable effect on the child's health in the future.

Keywords: young children, breast milk, breastfeeding, mixed feeding, complementary feeding

For citation: Zakharova I.N., Abolyan L.V., Sugyan N.G., Kuchina A.E. Protecting, promoting, and supporting breastfeeding practices and the introduction of complementary foods. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(11):29–35. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-11-29-35>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы отмечен значительный рост числа научных открытий и публикаций о преимуществах и практике грудного вскармливания (ГВ), а также эффективных стратегиях по увеличению его распространенности. Естественное вскармливание является «золотым стандартом» оптимального питания ребенка и в значительной степени определяет состояние здоровья ребенка не только в раннем возрасте, но и в последующие периоды его жизни. Грудное вскармливание является единственной формой питания, которое было сформировано в ходе биологической эволюции человечества, и поэтому оно должно быть отнесено к единственному физиологически адекватному питанию новорожденного и грудного ребенка [1]. Благодаря уникальному составу грудного молока, у ребенка формируются такие особенности жирового, углеводного, минерального и энергетического обмена, при которых обеспечиваются не только оптимальные условия для физического и интеллектуального развития ребенка, но и происходит его социальная адаптация. Исследования показали, что в коре головного мозга детей, находящихся на ГВ, по сравнению с детьми на искусственном вскармливании, содержится больше докозагексаеновой кислоты, сиаловой кислоты и холина, влияющих на когнитивное развитие ребенка, что подтверждается лучшим развитием познавательных функций и высокого индекса интеллектуального развития у детей на ГВ, а именно: наличие у них более богатого словарного запаса, образного мышления, вербальной памяти, навыков чтения и письма. Продолжительное ГВ способствует эмоциональной связи матери и ребенка, когнитивному разви-

тию ребенка, предупреждает развитие инфекционных и неинфекционных заболеваний [2]. При продолжительном естественном вскармливании снижается риск развития таких социально значимых заболеваний, как атеросклероз, гипертоническая болезнь, ожирение и сахарный диабет 2-го типа [3, 4].

Метаанализ исследований, проведенных в промышленно развитых странах, показал, что дети, которых кормили исключительно искусственными смесями, страдают острым средним отитом в два раза чаще, чем дети, которые питались только материнским молоком в течение трех-шести месяцев [5]. Установлено, что грудное вскармливание в течение полугода у 100 младенцев может предотвратить от 15 до 63 эпизодов диареи (ежегодная частота 0,9–1,9 эпизодов) и 2–6 госпитализаций. Анализ сравнительных когортных исследований показал, что грудное вскармливание существенно снижает риск возникновения у ребенка различных заболеваний в более позднем возрасте [5–8], в т. ч.:

- бронхиальной астмы (снижение от 27 до 30%; примерно 2 предотвращенных случая астмы на 100 детей, находящихся на ГВ)
- атопического дерматита (снижение на 32%; примерно 3 предотвращенных случая дерматита на 100 грудных детей)
- ожирения (снижение на 12%; около 3 предотвращенных случаев ожирения на 100 детей, находящихся на ГВ).

Материнское молоко практически всегда доступно, всегда свежее, его не надо подогревать, т. к. оно имеет оптимальную температуру и гигиенически безупречно. Сухие детские смеси и продукты, нагретые до сверхвысоких температур, содержат мало микробов, но не являются стерильными. Приготовленная детская искусственная смесь при температуре от 25 до 45 °С является

хорошей питательной средой для роста микроорганизмов. Существует риск (среди прочего) инвазивного заражения *Cronobacter spp.* Этот микроорганизм особенно опасен для новорожденных (недоношенных или доношенных), младенцев первых двух месяцев жизни и детей с первичным иммунодефицитным состоянием. *Cronobacter* может спровоцировать развитие менингита, некротического энтероколита. Эти состояния встречаются редко (примерно 1:100 000), но сопряжены с высокой летальностью [9]. Необходимо соблюдение правил хранения сцеженного грудного молока и приготовленных искусственных смесей.

● **Таблица.** Максимальный срок хранения материнского молока и детской смеси¹ [10, 11]

● **Table.** The maximum shelf life of breast milk and infant formula

Температура	Грудное молоко	Готовая молочная смесь
Комнатная температура	4 ч (размороженное материнское молоко – 2 ч)	2 ч
4 °C	не более 24 ч	24 ч
от -20 °C до -40 °C	3–12 мес. (оптимально не более 3 мес.)	нельзя замораживать повторно

Механизм отдаленных последствий грудного вскармливания на здоровье человека связывают с концепцией «программирования» питанием, которое происходит в определенные, так называемые «критические» периоды жизни, но имеет долгосрочные последствия для здоровья и жизни человека. Большинство исследователей считают, что период внутриутробного и раннего постнатального развития является «критическим» периодом для программирования метаболизма организма в целом.

В мировой практике в соответствии с рекомендациями ВОЗ принята следующая терминология²:

■ исключительно грудное вскармливание – кормление ребенка только грудным молоком (из груди матери или сцеженное грудное молоко), исключая другие жидкости и воду, а также твердые продукты прикорма, допускается прием витаминов, минеральных добавок или лекарств в виде капель или сиропов;

■ преимущественно грудное вскармливание – вскармливание грудным молоком в сочетании с допаиванием водой;

■ смешанное вскармливание – вскармливание ребенка грудным молоком в сочетании с искусственными смесями;

■ искусственное вскармливание – вскармливание искусственными смесями;

■ прикорм – своевременное введение продуктов прикорма в сочетании с продолжающимся грудным вскармливанием.

В России используется следующая терминология:

■ естественное, или грудное, вскармливание – кормление ребенка материнским молоком;

■ смешанное вскармливание – сочетание кормления грудным молоком (не менее 150–200 мл) и его искусственными заменителями;

■ искусственное вскармливание – вскармливание ребенка искусственными смесями для здоровых и больных детей.

Трудности в самом начале грудного вскармливания нередко приводят к раннему отлучению от груди. Консультации правильно обученного персонала (например, акушеров, консультантов по грудному вскармливанию, врачей) могут помочь предотвратить их. В настоящее время большое внимание уделяется вопросам поддержки грудного вскармливания, и в связи с этим отметим следующие понятия, которые вошли в жизнь родовспомогательных учреждений.

Охрана грудного вскармливания – способ защиты, предпринимаемый для претворения в жизнь принципов и целей Международного свода правил маркетинга заменителей грудного молока и последующих соответствующих резолюций Всемирной ассамблеи здравоохранения в их поддержку, и тем самым обеспечение всем новорожденным доступа к преимуществам грудного вскармливания.

Поддержка грудного вскармливания – содействие надлежащей практике кормления детей путем осуществления «Десяти принципов (шагов) успешного грудного вскармливания».

Поощрение грудного вскармливания – предоставление полной информации о преимуществах грудного молока для здоровья, полноценного физического и умственного развития детей, а также квалифицированной помощи матерям в становлении и поддержке лактации и ее значимости для здоровья матерей. ВОЗ и ЮНИСЕФ (Детский фонд ООН), являясь подразделениями ООН, начиная с 70-х гг. прошлого столетия, ведут активную работу по возрождению культуры грудного вскармливания.

В этой связи Всемирная организация здравоохранения и Детский фонд Организации Объединенных Наций (ЮНИСЕФ) еще в 1989 г. разработали совместную декларацию «Охрана, поощрение и поддержка практики грудного вскармливания: особая роль родовспомогательных служб»³. В этой Декларации были представлены Десять принципов успешного грудного вскармливания, направленные на становление грудного вскармливания и на поддержку кормящих матерей в акушерских стационарах.

Необходимость изменения практики родовспомогательных учреждений в соответствии с современными принципами успешного грудного вскармливания была сформулирована в Инночентинской декларации «Охрана, поощрение и поддержка грудного вскармливания»

¹ Рекомендации по сбору, хранению и использованию сцеженного грудного молока: методическое пособие. ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. М.: Полиграфист и издатель; 2021. 24 с.

² Baby-friendly Hospital Initiative training course for maternity staff: trainer's guide. Geneva: World Health Organization and the United Nations Children's Fund (UNICEF), 2020.

³ Совместная декларация ВОЗ/ЮНИСЕФ «Охрана, поощрение и поддержка грудного вскармливания: особая роль родовспомогательных служб». Женева; 1989. 27 с. Режим доступа: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/103993>.

1990 г., принятой главами более 30 государств⁴. Декларация призывает правительства всех стран принять конкретные меры для внедрения в практику «Десяти принципов успешного грудного вскармливания» и положений «Международного свода правил маркетинга заменителей грудного молока», интеграции политики грудного вскармливания в планы общего развития и здравоохранения для достижения конкретных целей по распространению грудного вскармливания и снижению младенческой заболеваемости и смертности. Международный свод правил маркетинга заменителей грудного молока (Свод правил) был принят на 34-й сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения (ВАЗ) в 1981 г. в качестве минимальных требований для защиты и продвижения надлежащего кормления детей грудного и раннего возраста. Свод правил регулирует сбыт заменителей грудного молока, бутылочек и сосок для кормления с целью остановки агрессивных и ненадлежащих форм продвижения сбыта заменителей грудного молока. В документе четко оговорены обязательства систем медико-санитарной помощи в отношении недопустимости ненадлежащего продвижения сбыта детских смесей, бутылочек и сосок для кормления. Это означает, что медицинские организации, оказывающие услуги матерям и новорожденным должны закупать необходимые заменители грудного молока, бутылочки и соски для кормления с соблюдением нормальных закупочных процессов и не должны получать продукцию от компаний на основе бесплатного или субсидированного распределения (Резолюция WHA).

Кроме того, персонал медицинских организаций не должен участвовать в продвижении сбыта заменителей грудного молока в какой бы то ни было форме. В медицинской организации не разрешается демонстрировать какой-либо рекламный материал о заменителях грудного молока, использовать подарки компаний – производителей молочных смесей, на которых стоит фирменный знак компании, распространять бесплатно среди матерей молочные смеси и сопутствующие товары (бутылочки, соски, пустышки), приглашать представителей компаний-производителей и дистрибьюторов для чтения лекций или проведения бесед среди матерей.

Какие продукты попадают под действие Свода правил? Это:

- заменители грудного молока, в т. ч. детские питательные смеси – это любые типы молока (или продукты, которые могут использоваться вместо молока), реализующиеся на рынке в качестве продуктов, предназначенных для кормления детей грудного и раннего возраста до 3 лет, включая «последующие» смеси и молочные смеси третьего уровня;
- другие продукты питания и напитки, которые продвигаются для кормления младенцев в первые шесть месяцев жизни, когда рекомендуется исключительно грудное вскармливание. В эту группу продуктов входят также раз-

личные виды чая, соков и воды для малышей, бутылочки и соски для кормления.

ВОЗ и ЮНИСЕФ уделяют большое внимание продолжению грудного вскармливания у детей старше года, рекомендуя поддерживать этот процесс до двух лет и более. В документах Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN) указано, что оптимальную продолжительность ГВ каждая пара «мать – ребенок» определяет для себя самостоятельно.

На определенных этапах роста младенца изменяется структура пищевых потребностей и биологической регуляции. Соответственно, изменяется и состав грудного молока, что рассматривается как строго скорректированный биологический механизм развития и питания⁵. В 2008 г. были изданы рекомендации ESPGHAN, касающиеся сроков и последовательности введения продуктов прикорма детям раннего возраста [12]. Оптимальные сроки введения продуктов прикорма, как и в рекомендациях Национальной программы оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации (2009, 2019 гг.), определяют возраст с 4 до 6 мес. жизни [13, 14]. С 6 мес. жизни в состав питания младенцев включаются другие компоненты пищи, и даже на этом этапе их развития грудное молоко продолжает оставаться важным источником энергии и питательных компонентов, обеспечивая процессы роста и развития, защиты от инфекций и снижение младенческой заболеваемости и смертности. Под прикормом подразумеваются все продукты, кроме женского молока и детских молочных смесей, дополняющие рацион пищевыми веществами, необходимыми для обеспечения дальнейшего роста и развития ребенка.

Как указано в российских и европейских рекомендациях, прикорм следует начинать не ранее начала пятого месяца и не позднее начала седьмого. Именно в этот промежуток большинство детей физиологически готовы и легко воспринимают новые вкусы и консистенцию пищи. Определение возраста связано с тем, что в этом возрасте созревают пищеварительные ферменты, достаточной активности достигает регуляция секреции инсулина, что позволяет увеличить в рационе количество богатых углеводами продуктов. Кроме того, в возрасте от 4 до 5 мес. ребенок приобретает способность проглатывать более густую пищу, потому что угасает «рефлекс выталкивания ложки». В возрасте от 5 до 6 мес. они начинают проявлять интерес к пище (или отказываться от нее), причем от одного ребенка к другому они могут сильно отличаться. Родители должны инициировать прикорм на основе интереса ребенка к еде, а также других факторов.

Очень важным периодом формирования вкусового восприятия и пищевого поведения является введение прикорма. Следует отметить связь между сроками введения продуктов прикорма плотной консистенции и особенностями питания детей в старшем возрасте [15]. У 7-летних детей, которым более твердую пищу с кусоч-

⁴ Декларация Инносенти «О защите, содействии и поддержке грудного вскармливания». Флоренция, Италия. 1 августа 1990 г. Режим доступа: <https://medichelp.ru/rubriki/neonatologija/8221-deklaraciya-innosenti.html>.

⁵ WHO. *Infant and young child nutrition*. Geneva (Switzerland): WHO; 2003. Available at: <https://www.who.int/nutrition/publications/infantfeeding/9789241597494.pdf>.

ками ввели после 9 мес. жизни, по сравнению с теми, кто познакомился с ней в 6–9 мес. жизни, в рационе было меньше групп продуктов, в т. ч. фруктов и овощей, чаще возникали проблемы с организацией питания. Напротив, использование в составе прикорма блюд различной текстуры (протертых, кусочками и т. д.) обеспечивало предпочтение большего разнообразия в дошкольном возрасте [16, 17].

Кроме того, плодовоовощной прикорм может обеспечить вкусовое разнообразие рациона детей 1-го года жизни и влияет на частоту употребления овощей и фруктов в отдаленные периоды жизни ребенка. Это подтверждено работами Н. Coulthard et al. [18], согласно которым достаточная обеспеченность фруктами и овощами к 6 мес. жизни ассоциируется с их более частым употреблением в школьном возрасте.

Ассортимент и тип продуктов, которые родители вводят в рацион питания маленьких детей, становятся все более серьезной причиной для беспокойства, в частности, недостаточное употребление овощей и фруктов. Кроме того, установлена связь между увеличивающимся разнообразием пищевых продуктов, вводимых в течение первого года жизни, и развитием бронхиальной астмы в возрасте до 6 лет. Выявлено снижение риска развития атопии на 26% при введении каждого последующего продукта прикорма [19]. Оптимальным для детей раннего возраста является использование продуктов промышленного производства, которые отличаются гарантированной химической и микробиологической безопасностью и разнообразием. В настоящее время разрабатываются новые виды продуктов прикорма из овощей. Примером могут быть овощные крем-супы «ФрутоНяня», предназначенные для детей с 6 мес. из разнообразных овощей и их комбинаций (тыква – картофель – морковь, брокколи – цветная капуста – морковь и др.), к которым добавляют зелень (укроп, петрушку, пастернак), лук, сладкий перец, растительное масло, благодаря чему можно разнообразить пищевой рацион ребенка раннего возраста и воспитывать хорошие пищевые привычки.

Особый интерес представляет период введения продуктов прикорма у детей с атопией или риском развития аллергических заболеваний. Кроме генетической предрасположенности, анатомической и функциональной состоятельности кишечного барьера, на формирование пищевой толерантности влияет возраст ребенка на момент контакта с антигеном. С этой позиции большое значение имеет не только время введения прикорма, но и выбор продуктов прикорма. Установлено, что атопия достоверно чаще появляется у детей с отягощенным аллергологическим анамнезом в 4–6 мес. жизни, чем у детей из группы сравнения, аллергологический анамнез которых не отягощен. Кроме того, отмечено, что концентрация общего IgE становится статистически значимо выше у этих детей в 7–9 мес., при этом наблюдается выраженное повышенное содержание специфических IgE к белку коровьего молока и его фракциям, белку козьего молока, белку и желтку куриного яйца, реже к протеинам пшеницы, овса, картофеля, гречихи. Поэтому

этот возрастной интервал считается критическим периодом по дальнейшему развитию атопического процесса, и различные продукты прикорма, которые вводятся детям раннего возраста, должны иметь доказанный гипоаллергенный статус⁶.

В предпринятом нами исследовании была проведена оценка переносимости, безопасности и эффективности монокомпонентных продуктов прикорма торговой марки «ФрутоНяня» (АО «ПРОГРЕСС», Россия) в питании детей раннего возраста с высоким риском развития аллергических болезней. В исследование были включены 200 детей в возрасте от 5 мес. жизни из группы риска по развитию аллергии. Дети были распределены в 4 группы по 50 человек. Установлено, что продукты прикорма хорошо переносились и усваивались детьми, не вызывали кожных и гастроинтестинальных аллергических реакций у здоровых детей из группы риска по развитию аллергии. Пищевые антигены компонентов прикорма (тыквы, мяса кролика, мяса индейки, яблока, груши, сливы) характеризовались низкой иммуногенностью: уровень специфических IgE в сыворотке крови к указанным продуктам не изменялся и оставался на низком уровне (в диапазоне от 0,01 до 0,03 кЕ/л) как в начале, так и по завершении исследования. Заключение: изученные продукты прикорма могут быть использованы в питании детей из группы высокого риска по развитию аллергии [20].

Большой интерес представляют кисломолочные продукты «ФрутоНяня», которые обогащены пробиотической культурой, ВВ-12™ и пребиотиком. Детский функциональный кисломолочный напиток ImmunoBaby «ФрутоНяня» дополнительно содержит пробиотическую культуру LA-5™, а также витаминно-минеральный премикс «ImmunoBaby» (витамин D3 + цинк). Детские био-творожки изготовлены с использованием метода ультрафильтрации, который позволяет сохранить сывороточные белки и способствует получению однородной, пастообразной консистенции готового продукта. Они изготовлены с добавлением натуральных фруктовых и ягодных пюре, которые обогащают рацион пищевыми волокнами, органическими кислотами, помогают знакомству с новыми вкусами и формированию правильных пищевых привычек.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, современные продукты прикорма промышленного производства позволяют создавать новые продукты на основе принципов здорового питания и способствуют формированию правильного пищевого поведения у детей начиная с раннего возраста, что, несомненно, благоприятно отражается на здоровье ребенка в будущем.



Поступила / Received 30.05.2021
Поступила после рецензирования / Revised 14.06.2021
Принята в печать / Accepted 17.06.2021

⁶ Турти Т.В. Научное обоснование дифференцированных подходов к профилактике аллергии: автореф. дис.... д-ра мед. наук. М.; 2012. 53 с.

Список литературы

1. American Academy of Pediatrics. Recommendations for care of children in special circumstances. In: Pickering L.K., Baker C.J., Kimberlin D.W., Long S.S. (eds). *Red Book 2009. Report of the Committee on Infectious Diseases*. 28th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2009, pp. 108–124.
2. Mortensen E.L., Michaelsen K.F., Sanders S.A., Reinisch J.M. The association between duration of breastfeeding and adult intelligence. *JAMA*. 2002;287(18):2365–2371. <https://doi.org/10.1001/jama.287.18.2365>.
3. Agostoni C., Baselli L., Mazzoni M.B. Early nutrition patterns and diseases of adulthood: A plausible link? *Eur J Intern Med*. 2013;24(1):5–10. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2012.08.011>.
4. Абольян Л.В., Полесский В.А., Лебедева У.М., Пастбина И.М., Руднева О.Д., Лазарева В.В. Охрана и поддержка грудного вскармливания для достижения целей устойчивого развития. *Социальные аспекты здоровья населения*. 2020;66(6):10. <https://doi.org/10.21045/2071-5021-2020-66-6-10>.
5. Ip S., Chung M., Raman G., Trikalinos T.A., Lau J. A summary of the agency for healthcare research and quality's evidence report on breastfeeding in developed countries. *Breastfeed Med*. 2009;4(1):17–30. <https://doi.org/10.1089/bfm.2009.0050>.
6. Agostoni C., Braegger C., Decsi T., Kolacek S., Koletzko B., Michaelsen K.F. et al. Breast-feeding: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009;49(1):112–125. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e31819f1e05>.
7. Gdalevich M., Mimouni D., David M., Mimouni M. Breast-feeding and the onset of atopic dermatitis in childhood: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *J Am Acad Dermatol*. 2001;45(4):520–527. <https://doi.org/10.1067/mjd.2001.114741>.
8. Horta B.L., Victora C.G. *Long-term effects of breastfeeding. A systematic review*. Geneva: World Health Organisation; 2013. Available at: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/79198/9789241505307_eng.pdf?sequence=1.
9. Friedemann M. Epidemiology of invasive neonatal *Cronobacter* (*Enterobacter sakazakii*) infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2009;28(11):1297–304. <https://doi.org/10.1007/s10096-009-0779-4>.
10. Böhles H.J., Daschner F., Fusch C., Henker J., Kersting M., Koletzko (Vorsitzender) B. et al. Hinweise zur Zubereitung und Handhabung von Säuglingsnahrungen. *Monatsschr Kinderheilkd*. 2004;152:318–320. <https://doi.org/10.1007/s00112-004-0894-3>.
11. Empfehlungen zur hygienischen Zubereitung von pulverförmiger Säuglingsnahrung. *BFR*. 2012;6:1–11. Available at: <https://www.bfr.bund.de/cm/343/empfehlungen-zur-hygienischen-zubereitung-von-pulverfoermiger-saeuglingsnahrung.pdf>.
12. Agostoni C., Decsi T., Fewtrell M., Goulet O., Kolacek S., Koletzko B. et al. Complementary Feeding: A Commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *JPGN*. 2008;46(1):99–110. <https://doi.org/10.1097/01.mpg.0000304464.60788.bd>.
13. Баранов А.А., Тутельян А.В. *Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации*. М.; 2009. 69 с. Режим доступа: <https://яковлевия.рф/Files/RussiaGuid/NP2009.pdf>.
14. Баранов А.А., Тутельян А.В. *Программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации*. 6-е изд. М.: ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России; 2019. 111 с. Режим доступа: https://nczd.ru/wp-content/uploads/2019/12/Met_rekom_1_god_.pdf.
15. Пырьева Е.А., Сафронова А.И., Гмошинская М.В. Новые продукты в питании детей раннего возраста и их роль в формировании пищевого поведения. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2019;64(1):130–135. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-1-130-135>.
16. Nicklaus S. The role of food experiences during early childhood in food pleasure learning. *Appetite*. 2016;104:3–9. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26298009/>.
17. Emmert P.M. Dietary Patterns during Complementary Feeding and Later Outcomes. *Preventive Aspects of Early Nutrition*. Karger. 2016;85:145–155. <https://doi.org/10.1159/000439505>.
18. Coulthard H., Harris G., Emmett P. Long-term consequences of early fruit and vegetable feeding practices in the United Kingdom. *Public Health Nutr*. 2010;13:2044–2051. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20529400/>.
19. Venter C., Greenhawt M., Meyer R.W., Agostoni C., Reese I., du Toit G. et al. EAACI position paper on diet diversity in pregnancy, infancy and childhood: Novel concepts and implications for studies in allergy and asthma. *Allergy*. 2019;75(3):497–523. <https://doi.org/10.1111/all.14051>.
20. Намазова-Баранова Л.С., Турти Т.В., Сновская М.А., Лукоянова О.Л., Зиминова Е.П., Бакович Е.А. и др. Оценка переносимости и безопасности монокомпонентных продуктов прикорма в питании детей раннего возраста с риском развития аллергических болезней. *Вопросы современной педиатрии*. 2016;15(2):154–160. <https://doi.org/10.15690/vsp.v15i2.1533>.

References

1. American Academy of Pediatrics. Recommendations for care of children in special circumstances. In: Pickering L.K., Baker C.J., Kimberlin D.W., Long S.S. (eds). *Red Book 2009. Report of the Committee on Infectious Diseases*. 28th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2009, pp. 108–124.
2. Mortensen E.L., Michaelsen K.F., Sanders S.A., Reinisch J.M. The association between duration of breastfeeding and adult intelligence. *JAMA*. 2002;287(18):2365–2371. <https://doi.org/10.1001/jama.287.18.2365>.
3. Agostoni C., Baselli L., Mazzoni M.B. Early nutrition patterns and diseases of adulthood: A plausible link? *Eur J Intern Med*. 2013;24(1):5–10. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2012.08.011>.
4. Abolyan L.V., Polesskii V.A., Lebedeva U.M., Pastbina I.M., Rudneva O.D., Lazareva V.V. Encouraging and maintaining breastfeeding to achieve sustainable development goals. Analytical review. *Sotsial'nye aspekty zdor'ov'a naseleniya = Social Aspects of Population Health*. 2020;66(6):10. (In Russ.) <https://doi.org/10.21045/2071-5021-2020-66-6-10>.
5. Ip S., Chung M., Raman G., Trikalinos T.A., Lau J. A summary of the agency for healthcare research and quality's evidence report on breastfeeding in developed countries. *Breastfeed Med*. 2009;4(1):17–30. <https://doi.org/10.1089/bfm.2009.0050>.
6. Agostoni C., Braegger C., Decsi T., Kolacek S., Koletzko B., Michaelsen K.F. et al. Breast-feeding: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009;49(1):112–125. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e31819f1e05>.
7. Gdalevich M., Mimouni D., David M., Mimouni M. Breast-feeding and the onset of atopic dermatitis in childhood: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *J Am Acad Dermatol*. 2001;45(4):520–527. <https://doi.org/10.1067/mjd.2001.114741>.
8. Horta B.L., Victora C.G. *Long-term effects of breastfeeding. A systematic review*. Geneva: World Health Organisation; 2013. Available at: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/79198/9789241505307_eng.pdf?sequence=1.
9. Friedemann M. Epidemiology of invasive neonatal *Cronobacter* (*Enterobacter sakazakii*) infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2009;28(11):1297–304. <https://doi.org/10.1007/s10096-009-0779-4>.
10. Böhles H.J., Daschner F., Fusch C., Henker J., Kersting M., Koletzko (Vorsitzender) B. et al. Hinweise zur Zubereitung und Handhabung von Säuglingsnahrungen. *Monatsschr Kinderheilkd*. 2004;152:318–320. <https://doi.org/10.1007/s00112-004-0894-3>.
11. Empfehlungen zur hygienischen Zubereitung von pulverförmiger Säuglingsnahrung. *BFR*. 2012;6:1–11. Available at: <https://www.bfr.bund.de/cm/343/empfehlungen-zur-hygienischen-zubereitung-von-pulverfoermiger-saeuglingsnahrung.pdf>.
12. Agostoni C., Decsi T., Fewtrell M., Goulet O., Kolacek S., Koletzko B. et al. Complementary Feeding: A Commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *JPGN*. 2008;46(1):99–110. <https://doi.org/10.1097/01.mpg.0000304464.60788.bd>.
13. Baranov A.A., Tutelyan A.A. *National optimization program feeding children of the first year of life in the Russian Federation*. Moscow; 2009. 69 p. (In Russ.) Available at: <https://яковлевия.рф/Files/RussiaGuid/NP2009.pdf>.
14. Baranov A.A., Tutelyan A.V. *Optimization program for feeding children of the first year of life in the Russian Federation*. 6th ed. Moscow: FGAU "National Medical Research Center of Children's Health" of the Ministry of Health of Russia; 2019. 111 p. (In Russ.) Available at: https://nczd.ru/wp-content/uploads/2019/12/Met_rekom_1_god_.pdf.
15. Pyryeva E.A., Safronova A.I., Gmoshinskaya M.V. New foods in the nutrition of young children and their role in eating behavior. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2019;64(1):130–135. (In Russ.) <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-1-130-135>.
16. Nicklaus S. The role of food experiences during early childhood in food pleasure learning. *Appetite*. 2016;104:3–9. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26298009/>.
17. Emmert P.M. Dietary Patterns during Complementary Feeding and Later Outcomes. *Preventive Aspects of Early Nutrition*. Karger. 2016;85:145–155. <https://doi.org/10.1159/000439505>.
18. Coulthard H., Harris G., Emmett P. Long-term consequences of early fruit and vegetable feeding practices in the United Kingdom. *Public Health Nutr*. 2010;13:2044–2051. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20529400/>.

Nutr. 2010;13:2044–2051. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20529400/>.

19. Venter C., Greenhawt M., Meyer R.W., Agostoni C., Reese I., du Toit G. et al. EAACI position paper on diet diversity in pregnancy, infancy and childhood: Novel concepts and implications for studies in allergy and asthma. *Allergy*. 2019;75(3):497–523. <https://doi.org/10.1111/all.14051>.

20. Namazova-Baranova L.S., Turti T.V., Snovskaya M.A., Lukyanova O.L., Zimina Y.P., Bakovich Y.A., Zokirova Z.F., Gorbachyova A.A. Assessment of Tolerability and Safety of Monocomponent Complementary Food Products in the Diet of Infants With Risk for Allergic Diseases. *Voprosy sovremennoi pediatrii = Current Pediatrics*. 2016;15(2):154–160. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vsp.v15i2.1533>.

Информация об авторах:

Захарова Ирина Николаевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; 79166020368@yandex.ru

Абольян Любовь Викторовна, д.м.н., профессор кафедры общественного здоровья и здравоохранения имени Н.А. Семашко Института общественного здоровья имени Ф.Ф. Эрисмана, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119435, Москва, Б. Пироговская улица, д. 2, стр. 2; labolyan@mail.ru

Сугян Нарине Григорьевна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии имени Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; narine6969@mail.ru

Кучина Анастасия Евгеньевна, аспирант кафедры педиатрии имени Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; kafedra25@yandex.ru

Information about the authors:

Irina N. Zakharova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Doctor of Russia, Head of the Department of Pediatrics named after G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; 79166020368@yandex.ru

Liubov V. Abolyan, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Public Health and Healthcare named after N.A. Semashko Institute of Public Health named after F.F. Erisman, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 2, Bldg. 2, B. Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; labolyan@mail.ru

Narine G. Sugyan, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatrics named after G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; narine6969@mail.ru

Anastasiya E. Kuchina, Postgraduate Student of the Department of Pediatrics named after G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; kafedra25@yandex.ru

Терапия риносинуситов у детей

Г.В. Санталова, ORCID: 0000-0002-6078-2361, galina.santalova@mail.ru

Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89

Резюме

Введение. Актуальность проблемы риносинуситов в разных возрастных категориях обусловлена их высокой распространенностью. В статье представлены данные о подходах к терапии риносинуситов у детей, позволяющих предотвратить необратимые изменения слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух. Отмечена важность устранения нарушений регуляции в биологических сетях, лежащих в основе заболевания. Такими возможностями обладают средства биорегуляторной медицины.

Цель исследования. Провести сравнительный анализ эффективности лечения хронических риносинуситов препаратом Эуфорбиум композитум и общепринятыми методами терапии у детей.

Материалы и методы. Проводились ретроспективное и проспективное исследования в условиях детской поликлиники № 1 и гомеопатического центра «Гомеопатическая медицина» Самары. Под наблюдением находились 66 детей в возрасте от 7 до 12 лет с диагнозом «хронический риносинусит». Дети наблюдались в двух группах в течение двух лет.

Результаты. При хроническом синусите через две нед. после начала курса терапии достоверные улучшения симптоматики были отмечены у 75,8% пациентов, получавших Эуфорбиум композитум, и у 71,3% пациентов, получавших общепринятую медикаментозную терапию. В ходе клинических наблюдений не отмечалось ни одного случая побочных реакций на фоне терапии препаратом Эуфорбиум композитум, достоверно улучшались общее состояние пациентов и параметры носового дыхания.

Обсуждение. В многочисленных научных исследованиях отмечены возможность назального спрея Эуфорбиум композитум оказывать комплексное многоцелевое действие на процесс воспаления, на состояние слизистых оболочек носа, его безопасность и эффективность.

Выводы. Комплексное биорегулирующее действие препарата Эуфорбиум композитум Назентропфен С позволяет контролировать и оптимизировать течение хронического воспалительного процесса при риносинусите. Его применение способствует восстановлению структуры и функции слизистой носовой полости и не сопровождается осложнениями. Такие характеристики в сочетании с хорошей переносимостью делают возможным применение препарата для лечения риносинуситов.

Ключевые слова: риносинусит, ринит, синусит, медикаментозная терапия, биорегуляторная медицина, Euphorbium compositum

Для цитирования: Санталова Г.В. Терапия риносинуситов у детей. *Медицинский совет.* 2021;(11):36–41. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-11-36-41>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Therapy of rhinosinusitis in childhood

Galina V. Santalova, ORCID: 0000-0002-6078-2361, galina.santalova@mail.ru

Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia

Abstract

Introduction. The relevance of the problem of rhinosinusitis in different ages is due to their high prevalence. The article presents information with approaches of the treatment rhinosinusitis in children, which allow preventing irreversible changes in the mucous membrane of the nasal cavity and paranasal sinuses. The importance of eliminating dysregulation in biological networks underlying the disease is noted. Such capabilities are possessed by means of bioregulatory medicine.

Aim of the study: To carry out a comparative analysis of the effectiveness of chronic rhinosinusitis treatment with Euphorbium compositum and conventional methods of therapy in children.

Materials and methods: We conducted retro- and prospective study in children's polyclinic No. 1 and homeopathic center "Homeopathic medicine" in Samara. There were 66 children aged 7 to 12 years old diagnosed with chronic rhinosinusitis under observation. The children were observed in two groups for 2 years. Results. In chronic sinusitis within 2 weeks after the beginning of the course of therapy significant symptomatic improvement was registered in 75.8% of the patients receiving Euphorbium compositum and in 71.3% of the patients receiving conventional medical therapy. During the clinical observations there was not a single case of adverse effects against the background of Euphorbium compositum therapy, the patients' general condition and nasal breathing parameters reliably improved.

Results. Numerous scientific studies noted: the ability of nasal spray Euphorbium compositum to have a complex multi-target effect on the process of inflammation, on the state of nasal mucous membranes; safety and effectiveness.

Conclusions. Complex bioregulating action of Euphorbium compositum Nasentropfen C allows to control and optimize the course of chronic inflammatory process in rhinosinusitis. Its application promotes restoration of structure and function of nasal cavity mucosa, it is not accompanied by complications. These characteristics in combination with good tolerability make it possible to use the drug for treatment of rhinosinusitis.

Key words: rhinosinusitis, rhinitis, sinusitis, drug therapy, bioregulatory medicine, Euphorbium compositum

For citation: Santalova G.V. Therapy of rhinosinusitis in childhood. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(11):36–41. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-11-36-41>.

Conflict of interest: the author declares no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Риносинусит (РС) относится к инфекциям верхних дыхательных путей и является частой патологией, с которой сталкиваются и терапевты, и педиатры. О высокой распространенности РС свидетельствуют данные как зарубежных, так и отечественных исследователей: около 5% всех обращающихся к врачу общей практики страдают РС [1, 2], 35–37% пациентов с заболеваниями верхнего отдела дыхательных путей и 62% обращающихся в лор-отделения лечебных учреждений больны РС. Ринит и синусит часто сосуществуют, негативно влияя на качество жизни [3–5]. Так, у детей с хроническим РС отмечаются плохое физическое или эмоциональное здоровье, снижение способности выполнять школьные задания и другие виды деятельности, продолжительность и качество сна. РС связан с частыми обострениями астмы. Ученые США отмечают снижение производительности труда на 20% среди взрослых с выраженными симптомами аллергического ринита [6].

Пациенты при сочетании РС и астмы имеют худшую функцию легких и качество жизни по сравнению с пациентами, у которых имеется только астма [7]. При хроническом синусите возможны осложнения: средний отит, абсцесс головного мозга, локализованный остеомиелит, мукоцеле и др. [8]. Такие осложнения, как сепсис, тромбоз пещеристых вен, абсцесс головного мозга, менингит могут быть при остром синусите [9]. По данным P.W. Hellings et al., 50% острых РС переходит в хроническую форму [10]. У детей синуситы в 5% случаев осложняются инфекции верхних дыхательных путей [11].

Причины РС многофакторные: анатомические, генетические, влияние окружающей среды и др., что приводит к развитию инфекции, отеку, изменению мукоцилиарного клиренса [12]. Это является основной причиной плохого состояния здоровья. Для лечения РС используется широкий спектр медицинских/хирургических методов лечения. Медикаментозная терапия включает антибиотики, кортикостероиды, деконгестанты, антигистаминные препараты, стабилизаторы тучных клеток, антилейкотриены, спринцевание носа, иммунотерапию [13]. Хирургическое лечение предназначено только для рефрактерных случаев [14–16]. Чрезмерное использование и неправильный выбор антибиотиков при лечении острых РС приводят к лекарственной устойчивости респираторных патогенов, хронизации заболевания и увеличению затрат на лечение [17]. Из-за неоднородности, лежащей в основе его патологии, не существует схемы лечения [18]. Другими

словами, на сегодняшний день не существует золотого стандарта в лечении РС, в т. ч. и у детей. Так, при оценке перспективы терапии ринитов и риносинуситов исследователи отмечают, что:

- доказательная база в отношении лечения противоотечными препаратами, кортикостероидами, муколитиками и орошением солевым раствором недостаточна [19];
- интраназальные кортикостероиды, антигистаминные препараты вызывают побочные эффекты, а при смешанных формах аллергического ринита антигистаминные средства не эффективны [20], симпатомиметики не способны эффективно оказывать действия на многие симптомы (чихание, зуд, ринорею), которые значительно ухудшают качество жизни больных ринитами [21];
- применение средств с местным противоотечным эффектом нежелательно использовать ежедневно, так как они могут вызывать медикаментозный ринит [22].

Остается актуальной проблема выбора рациональной терапии и эффективной профилактики риносинуситов [23, 24]. Новые возможности решения этой проблемы уже продемонстрированы биорегуляторным подходом и созданными на его принципах комплексными биорегуляторными лекарствами [25].

Рациональной можно назвать терапию, которая является поистине патогенетической, обеспечивающей разрешение воспаления. Разрешение воспаления – это сложная, строго регулируемая система процессов, необходимых для полноценного заживления тканей и восстановления их функций. В таком направлении могут действовать только многоцелевые препараты, к которым относятся комплексные препараты биорегуляционной медицины, способные сбалансированно ингибировать и стимулировать сигнальные сети, действуя на отдельные синергические пути (на разные мишени). В результате реализуется основная цель биорегуляционной медицины – улучшение исхода лечения за счет оптимизации процессов ауторегуляции в организме больного [26]. К одному из препаратов с указанным механизмом действия относится Эуфорбиум композитум® Назентропфен С («Биологише Хайльмиттель Хеель ГмбХ», Германия) – спрей для интраназального применения, который используется при ринитах, синуситах и риносинуситах. Проведенные многочисленные исследования подтвердили эффективность данного препарата как у взрослых пациентов, так и у детей при синусите/рините/риносинусите разной этиологии. Результаты проведенных исследований свидетельствовали о хорошей переносимости препарата, безопасности и возможности его сочетания

с аллопатическими средствами [27–29]. Доказаны лучшая переносимость препарата Эуфорбиум композитум в сравнении с ксилеметазолином и его сопоставимая эффективность при хроническом синусите [27, 30] благодаря его противовирусным и противовоспалительным свойствам.

Клиническая эффективность препарата Эуфорбиум композитум обусловлена комплексным механизмом действия и его многокомпонентностью. Так, например, такие составляющие препарата Эуфорбиум композитум, как *Euphorbium*, *Hepar sulfuris*, *Argentum nitricum*, *Mucosa nasalis suis* и *Sinusitis-Nosode* способны влиять на активность интерферона- γ и фактора некроза опухоли- α и таким образом активировать моноциты и макрофаги. Такие составляющие препарата, как *Hydrargyrum biiodatum*, *Hepar sulfuris*, *Luffa operculata*, *Argentum nitricum*, действуя на интерлейкин 10, оказывают ингибирующее действие на вирусы [31].

Цель исследования – провести сравнительный анализ эффективности лечения хронических риносинуситов препаратом Эуфорбиум композитум и общепринятыми методами терапии у детей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проводились ретроспективное и проспективное исследования в условиях детской поликлиники № 1 и гомеопатического центра «Гомеопатическая медицина» Самары. Под наблюдением находились 66 детей в возрасте от 7 до 12 лет с диагнозом «хронический риносинусит». Дети наблюдались в двух группах в течение двух лет (рис. 1).

Первую группу (30 чел.) составили больные, получающие системную и топическую антибактериальную, неспецифическую гипосенсибилизирующую, ирригационно-элиминационную терапию, физиотерапию; иммунокоррекцию; терапию интраназальными деконгестантами. Вторую группу составили дети (36 чел.), которым в качестве монотерапии назначался спрей Эуфорбиум композитум Назентропфен С. Препарат впрыскивали по 1–2 дозы в каждую ноздрю 3–5 р/день. В анамнезе детей обеих групп отмечались рецидивы риносинусита до 6 р/год. В течение первого года терапия проводилась во время каждого рецидива заболевания. Эуфорбиум композитум

● **Рисунок 1.** Дизайн исследования

● **Figure 1.** Study design



Назентропфен С назначался не менее 2 нед. В течение второго года оценивалось состояние здоровья путем регистрации числа рецидивов риносинусита.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Эффективность лечения оценивалась по клиническому исходу заболевания. Критериями клинического исхода были данные анамнеза, объективного исследования ребенка, лабораторных и инструментальных исследований. Выраженность клинических проявлений оценивалась по методу В.А. Ревякиной (2003): 1 – симптомы отсутствуют, 2 – симптомы определяются, но причиняют минимальное беспокойство и легко переносятся, 3 – симптомы четко определяются, причиняют беспокойство, но переносятся, 4 – симптомы ярко выражены, вызывают нарушение активности или сна. Вычислялась суммарная оценка симптомов. Сумма всех баллов представлена в виде общего клинического счета (ОКС) (табл. 1).

В ходе сравнения эффективности терапии риносинуситов в обеих группах была проанализирована динамика ОКС до и после лечения (табл. 2, рис. 2). Сравнительный анализ позволил сделать вывод о профилактической эффективности препарата Эуфорбиум композитум Назентропфен С.

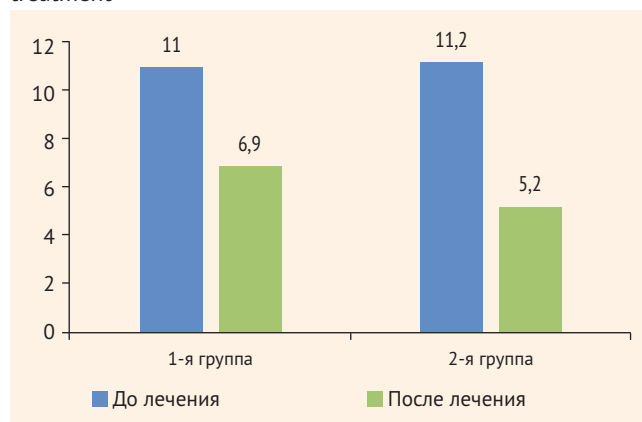
Суммарное число рецидивов хронического риносинусита в течение года в наблюдаемых группах после проведенного лечения представлено в табл. 3.

● **Таблица 1.** Симптомы заболевания. Общий клинический счет
● **Table 1.** Disease symptoms. Overall clinical score

Признаки	Выраженность симптомов	Баллы
Для детей 1-й группы		
Выделения из носа слизистого-гнойного характера	Отсутствует	1
	Выражены	4
Отсутствие концентрации внимания	Отсутствует	1
	Присутствует	3
Заложенность носа	Отсутствует	1
	Присутствует	3
Затрудненное носовое дыхание	Отсутствует	1
	Присутствует	3
ОКС	Максимальное значение	13
ОКС	Минимальное значение	4
Для детей 2-й группы		
Выделения из носа слизистого-гнойного характера	Отсутствует	1
	Выражены	4
Отсутствие концентрации внимания	Отсутствует	1
	Присутствует	3
Заложенность носа	Отсутствует	1
	Присутствует	3
Затрудненное носовое дыхание	Отсутствует	1
	Присутствует	3
ОКС	Максимальное значение	13
ОКС	Минимальное значение	4

● **Рисунок 2.** Динамика общего клинического счета до и после лечения

● **Figure 2.** Dynamics of total clinical score before and after treatment



● **Таблица 2.** Динамика общего клинического счета до и после лечения в течение первого года

● **Table 2.** Dynamics of total clinical score before and after treatment during the first year

Сроки лечения	1-я группа	2-я группа
До лечения	11 ± 0,9	11,2 ± 0,7
После лечения	6,9 ± 1,0*	5,2 ± 0,8**

Примечание. * – $p < 0,05$ по сравнению с исходным уровнем в соответствующей группе;
** – $p < 0,05$ между 1-й и 2-й группами.

Эуфорбиум композитум показал сравнимые с общепринятыми методами лечения результаты. При этом отмечена его хорошая переносимость. При хроническом синусите через 2 нед. после начала курса терапии достоверные улучшения симптоматики были отмечены у 75,8% пациентов, получающих Эуфорбиум композитум, и у 71,3% пациентов, получающих общепринятую медикаментозную терапию. В ходе клинических наблюдений не отмечалось ни одного случая побочных реакций, достоверно улучшались общее состояние пациентов и параметры носового дыхания.

ОБСУЖДЕНИЕ

В многочисленных научных исследованиях отмечены возможность назального спрея Эуфорбиум композитум оказывать комплексное многоцелевое действие на процесс воспаления, на состояние слизистых оболочек носа; безопасность и эффективность; хорошая переносимость препарата при риносинуситах; возможность его

● **Таблица 3.** Суммарное число рецидивов хронического риносинусита после проведенного лечения

● **Table 3.** Total recurrence rate of chronic rhinosinusitis after treatment

Группа	Число рецидивов в течение 2-го года
1-я	58
2-я	47

долговременного использования. Применение спрея Эуфорбиум композитум для лечения риносинуситов у детей является альтернативой традиционным методам лечения, так как он не оказывает побочных эффектов и ограничений, характерных для общепринятой терапии. Важным фактом является подтверждение эффективности и хорошей переносимости препарата многочисленными исследованиями на пациентах разного возраста при данной патологии. Препарат Эуфорбиум композитум обладает комплексным механизмом действия, что обеспечивает его клиническую эффективность и возможность использования в качестве монотерапии, тем самым уменьшая лекарственную нагрузку на организм больного ребенка.

В отличие от традиционной терапии, направленной на устранение симптомов заболевания, Эуфорбиум композитум способствует устранению его причины.

ВЫВОДЫ

Результаты собственных исследований подтвердили терапевтическую и профилактическую эффективность, хорошую переносимость препарата Эуфорбиум композитум, отсутствие нежелательных явлений при лечении детей с хроническим риносинуситом. Таким образом, комплексное биорегулирующее действие препарата Эуфорбиум композитум Назентропфен С позволяет контролировать и оптимизировать течение хронического воспалительного процесса при риносинусите. Его применение способствует восстановлению структуры и функции слизистой носовой полости и не сопровождается осложнениями. Такие характеристики в сочетании с хорошей переносимостью делают возможным применение препарата Эуфорбиум композитум Назентропфен С для лечения риносинуситов.



Поступила / Received 10.04.2021

Поступила после рецензирования / Revised 29.04.2021

Принята в печать / Accepted 05.05.2021

Список литературы

- Patel G.B., Kern R.C., Bernstein J.A., Hae-Sim P., Peters A.T. Current and Future Treatments of Rhinitis and Sinusitis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(5):1522–1531. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.01.031>.
- Вишнёва Е.А., Намазова-Баранова Л.С., Селимзянова Л.Р., Алексеева А.А. Риниты у детей: современные аспекты диагностики и лечения. *Педиатрическая фармакология.* 2016;13(2):149–157. <https://doi.org/10.15690/pf.v13i2.1556>.
- Segboer C.L., Terreehorst I., Gevorgyan A., Hellings P.W., van Drunen C.M., Fokkens W.J. Quality of Life Is Significantly Impaired in Nonallergic Rhinitis Patients. *Allergy.* 2018;73(5):1094–1100. <https://doi.org/10.1111/all.13356>.
- Karimi M., Brazier J. Health, Health-Related Quality of Life, and Quality of Life: What is the Difference? *Pharmacoeconomics.* 2016;34(7):645–649. <https://doi.org/10.1007/s40273-016-0389-9>.
- Blaiss M.S., Hammerby E., Robinson S., Kennedy-Martin T., Buchs S. The Burden of Allergic Rhinitis and Allergic Rhinoconjunctivitis on Adolescents: A Literature review. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018;121(1):43.e3–52.e3. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2018.03.028>.
- Meltzer E.O., Gross G.N., Katial R., Storms W.W. Allergic Rhinitis Substantially Impacts Patient Quality of Life: Findings from the Nasal Allergy Survey Assessing Limitations. *J Fam Pract.* 2012;61(2):S5–S10. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22312622/>.

7. Denlinger L.C., Phillips B.R., Ramratnam S., Ross K., Bhakta N.R., Cardet J.C. et al. Inflammatory and Comorbid Features of Patients with Severe Asthma and Frequent Exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(3):302–313. <https://doi.org/10.1164/rccm.201602-0419OC>.
8. Dykewicz M.S., Hamilos D.L. Rhinitis and Sinusitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(2):S103–S115. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.12.989>.
9. Fokkens WJ., Lund VJ., Mullol J., Bachert C., Alobid I., Baroody F. et al. EPOS 2012: European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. A Summary for Otorhinolaryngologists. *Rhinology*. 2012;50(1):1–12. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22469599/>.
10. Hellings P.W., Klimek L., Cingi C., Agache I., Akdis C., Bachert C. et al. Non-Allergic Rhinitis: Position Paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*. 2017;72(11):1657–1665. <https://doi.org/10.1111/all.13200>.
11. Uytendaele S., Poelmans M., Casteels I., De Vleeschouwer S., Vermeulen F., Jorissen M., Van Gerven L. How to Approach Complications of Acute Rhinosinusitis in Children? *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2020;136:110155. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2020.110155>.
12. Fokkens W., Lund V., Mullol J. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2007. *Rhinol Suppl*. 2007;20:1–136. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17844873/>.
13. Ramadan H.H. Surgical Management of Chronic Sinusitis in Children. *Laryngoscope*. 2004;114(12):2103–2109. <https://doi.org/10.1097/01.mlg.0000149441.28231.0c>.
14. Vasco C.T.C., Morais H.C., Avelino M.A.G. Systematic Review of the Literature on Surgical Treatment of Chronic Rhinosinusitis in Children: What Is the Best Approach? *Rev Paul Pediatr*. 2020;38:e2018068. <https://doi.org/10.1590/1984-0462/2020/38/2018068>.
15. Крюков А.И., Кунельская Н.Л., Ивойлов А.Ю., Мачулин А.И., Яновский В.В. Применение топической терапии в лечении риносинусита у детей. *РМЖ*. 2017;(19):1357–1359. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/pediatric/Primenenie_topicheskoy_terapii_v_lechenii_rinosinusita_u_detey/.
16. Карпищенко С.А., Колесникова О.М. Биорегуляционная терапия в лечении острых и хронических ринитов. *РМЖ*. 2018;10(II):75–78. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Bioregulyacionnaya_terapiya_v_lechenii_ostroyh_i_hronicheskikh_rinitov/.
17. Beswick D.M., Messner A.H., Hwang P.H. Pediatric Chronic Rhinosinusitis Management in Rhinologists and Pediatric Otolaryngologists. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2017;126(9):634–639. <https://doi.org/10.1177/0003489417719717>.
18. Smith M.J. Evidence for the Diagnosis and Treatment of Acute Uncomplicated Sinusitis in Children: A Systematic Review. *Pediatrics*. 2013;132(1):e284–e296. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-1072>.
19. Brietzke S.E., Shin J.J., Choi S., Lee J.T., Parikh S.R., Pena M. et al. Clinical Consensus Statement: Pediatric Chronic Rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014;151(4):542–553. <https://doi.org/10.1177/0194599814549302>.
20. Wallace D.V., Dykewicz M.S., Bernstein D.I., Blessing-Moore J., Cox L., Khan D.A. et al. The Diagnosis and Management of Rhinitis: An Updated Practice Parameter. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(2):S1–S84. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2008.06.003>.
21. Blosa M., Uricher J., Nebel S., Zahner C., Butterweck V., Drewe J. Treatment of Early Allergic and Late Inflammatory Symptoms of Allergic Rhinitis with *Petasites hybridus* Leaf Extract (Ze 339): Results of a Noninterventional Observational Study in Switzerland. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021;14(3):180. <https://doi.org/10.3390/ph14030180>.
22. Cingi C., Gevaert P., Mösges R., Rondon C., Hox V., Rudenko M. et al. Multi-Morbidities of Allergic Rhinitis in Adults: European Academy of Allergy and Clinical Immunology Task Force Report. *Clin Transl Allergy*. 2017;7:17. <https://doi.org/10.1186/s13601-017-0153-z>.
23. Lin S.W., Wang S.K., Lu M.C., Wang C.L., Koo M. Acute Rhinosinusitis among Pediatric Patients with Allergic Rhinitis: A Nationwide, Population-Based Cohort Study. *PLoS ONE*. 2019;14(2): e0211547. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0211547>.
24. Овчинников А.Ю., Мирошниченко Н.А., Смирнов И.В. Значение биорегуляционной терапии при лечении риносинусита. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2019;2(II):51–53. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Znachenie_bioregulyacionnoy_terapii_pri_lechenii_rinosinusita/.
25. Popovich S.V., Katerenchuk I.P. Traumeel S – Bioregulatory Approach in the Treatment of Inflammation. *The Moldovan Medical Journal*. 2017;60(2):45–48. <https://doi.org/10.5281/zenodo.1051099>.
26. Гарщенко Т.И., Селькова Е.П., Карнеева О.В., Гарщенко М.В., Оганесян А.С. Биорегуляционная терапия в лечении и профилактике заболеваний верхних дыхательных путей у детей. *Медицинский совет*. 2020;(18):32–41. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-18-32-41>.
27. Марьяновский А.А. Перспективы терапии ринитов и риносинуситов: обзор применения препарата Эуфорбиум композитум. *Consilium Medicum*. 2016;18(3):104–106. https://doi.org/10.26442/2075-1753_2016.3.104-106.
28. Ammerschläger H., Klein P., Weiser M., Oberbaum M. Treatment of Inflammatory Diseases of the Upper Respiratory Tract – Comparison of a Homeopathic Complex Remedy with Xylometazoline. *Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd*. 2005;12(1):24–31. (In German) <https://doi.org/10.1159/000082934>.
29. Холодова И.Н., Сырвева Т.Н. Как помочь ребенку перенести сезон ОРВИ. *Медицинский совет*. 2018;(17):74–78. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-17-74-78>.
30. Weiser M., Clasen B.P.E. Randomized, Placebo-Controlled Double-Blind Study to Investigate the Clinical Efficacy of the Homeopathic Medication Euphorbium Compositum Nasal Spray S in Chronic Sinusitis. *Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd*. 1994;13(1):251–259. (In German).
31. Glatthaar-Saalmüller B., Fallier-Becker P. Antiviral Action of Euphorbium compositum and Its Components. *Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd*. 2001;8(4):207–212. <https://doi.org/10.1159/000057223>.

References

1. Patel G.B., Kern R.C., Bernstein J.A., Hae-Sim P., Peters A.T. Current and Future Treatments of Rhinitis and Sinusitis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(5):1522–1531. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.01.031>.
2. Vishneva E.A., Namazova-Baranova L.S., Selimzyanova L.R., Alekseeva A.A. Rhinitis in Children: Modern Aspects of Diagnosis and Treatment. *Pediatriceskaya farmakologiya = Pediatric Pharmacology*. 2016;13(2): 149–157. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/pf.v13i2.1556>.
3. Segboer C.L., Terreehorst I., Gevorgyan A., Hellings P.W., van Drunen C.M., Fokkens WJ. Quality of Life Is Significantly Impaired in Nonallergic Rhinitis Patients. *Allergy*. 2018;73(5):1094–1100. <https://doi.org/10.1111/all.13356>.
4. Karimi M., Brazier J. Health, Health-Related Quality of Life, and Quality of Life: What is the Difference? *Pharmacoeconomics*. 2016;34(7):645–649. <https://doi.org/10.1007/s40273-016-0389-9>.
5. Blaiss M.S., Hammerby E., Robinson S., Kennedy-Martin T., Buchs S. The Burden of Allergic Rhinitis and Allergic Rhinoconjunctivitis on Adolescents: A Literature Review. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;121(1):43.e3–52.e3. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2018.03.028>.
6. Meltzer E.O., Gross G.N., Katial R., Storms W.W. Allergic Rhinitis Substantially Impacts Patient Quality of Life: Findings from the Nasal Allergy Survey Assessing Limitations. *J Fam Pract*. 2012;61(2):S5–S10. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22312622/>.
7. Denlinger L.C., Phillips B.R., Ramratnam S., Ross K., Bhakta N.R., Cardet J.C. et al. Inflammatory and Comorbid Features of Patients with Severe Asthma and Frequent Exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(3):302–313. <https://doi.org/10.1164/rccm.201602-0419OC>.
8. Dykewicz M.S., Hamilos D.L. Rhinitis and Sinusitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(2):S103–S115. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.12.989>.
9. Fokkens WJ., Lund VJ., Mullol J., Bachert C., Alobid I., Baroody F. et al. EPOS 2012: European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. A Summary for Otorhinolaryngologists. *Rhinology*. 2012;50(1):1–12. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22469599/>.
10. Hellings P.W., Klimek L., Cingi C., Agache I., Akdis C., Bachert C. et al. Non-Allergic Rhinitis: Position Paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*. 2017;72(11):1657–1665. <https://doi.org/10.1111/all.13200>.
11. Uytendaele S., Poelmans M., Casteels I., De Vleeschouwer S., Vermeulen F., Jorissen M., Van Gerven L. How to Approach Complications of Acute Rhinosinusitis in Children? *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2020;136:110155. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2020.110155>.
12. Fokkens W., Lund V., Mullol J. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2007. *Rhinol Suppl*. 2007;20:1–136. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17844873/>.
13. Ramadan H.H. Surgical Management of Chronic Sinusitis in Children. *Laryngoscope*. 2004;114(12):2103–2109. <https://doi.org/10.1097/01.mlg.0000149441.28231.0c>.
14. Vasco C.T.C., Morais H.C., Avelino M.A.G. Systematic Review of the Literature on Surgical Treatment of Chronic Rhinosinusitis in Children: What Is the Best Approach? *Rev Paul Pediatr*. 2020;38:e2018068. <https://doi.org/10.1590/1984-0462/2020/38/2018068>.
15. Крюков А.И., Кунельская Н.Л., Ивойлов А.Ю., Мачулин А.И., Яновский В.В. Топическая терапия в лечении риносинусита у детей. *РМЖ = RMJ*. 2017;(19):1357–1359. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/pediatric/Primenenie_topicheskoy_terapii_v_lechenii_rinosinusita_u_detey/.
16. Карпищенко С.А., Колесникова О.М. Биорегуляционная терапия в лечении острых и хронических ринитов. *РМЖ = RMJ*. 2018;10(II):75–78. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Bioregulyacionnaya_terapiya_v_lechenii_ostroyh_i_hronicheskikh_rinitov/.

17. Beswick D.M., Messner A.H., Hwang P.H. Pediatric Chronic Rhinosinusitis Management in Rhinologists and Pediatric Otolaryngologists. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2017;126(9):634–639. <https://doi.org/10.1177/0003489417719717>.
18. Smith M.J. Evidence for the Diagnosis and Treatment of Acute Uncomplicated Sinusitis in Children: A Systematic Review. *Pediatrics.* 2013;132(1): e284–e96. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-1072>.
19. Brietzke S.E., Shin J.J., Choi S., Lee J.T., Parikh S.R., Pena M. et al. Clinical Consensus Statement: Pediatric Chronic Rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014;151(4):542–553. <https://doi.org/10.1177/0194599814549302>.
20. Wallace D.V., Dykewicz M.S., Bernstein D.I., Blessing-Moore J., Cox L., Khan D.A. et al. The Diagnosis and Management of Rhinitis: An Updated Practice Parameter. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122(2):S1–S84. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2008.06.003>.
21. Blosa M., Uricher J., Nebel S., Zahner C., Butterweck V., Drewe J. Treatment of Early Allergic and Late Inflammatory Symptoms of Allergic Rhinitis with *Petasites hybridus* Leaf Extract (Ze 339): Results of a Noninterventional Observational Study in Switzerland. *Pharmaceuticals (Basel).* 2021;14(3):180. <https://doi.org/10.3390/ph14030180>.
22. Cingi C., Gevaert P., Mösges R., Rondon C., Hox V., Rudenko M. et al. Multi-Morbidities of Allergic Rhinitis in Adults: European Academy of Allergy and Clinical Immunology Task Force Report. *Clin Transl Allergy.* 2017;7:17. <https://doi.org/10.1186/s13601-017-0153-z>.
23. Lin S.W., Wang S.K., Lu M.C., Wang C.L., Koo M. Acute Rhinosinusitis among Pediatric Patients with Allergic Rhinitis: A Nationwide, Population-Based Cohort Study. *PLoS ONE.* 2019;14(2): e0211547. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0211547>.
24. Ovchinnikov A.Yu., Miroshnichenko N.A., Smirnov I.V. The Importance of Bioregulatory Therapy in the Treatment of Rhinosinusitis. *RMZh. Meditsinskoye obozreniye = RMJ. Medical Review.* 2019;2(II):51–53. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Znachenie_bioregulyacionnoy_terapii_pri_lechenii_rinosinusita.
25. Popovich S.V., Katerenchuk I.P. Traumeel S – Bioregulatory Approach in the Treatment of Inflammation. *The Moldovan Medical Journal.* 2017;60(2):45–48. <https://doi.org/10.5281/zenodo.1051099>.
26. Garashchenko T.I., Selkova E.P., Karneeva O.V., Garashchenko M.V., Oganesyan A.S. Bioregulatory Therapy in the Treatment and Prevention of Upper Respiratory Tract Diseases in Children. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2020;(18):32–41. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-18-32-41>.
27. Marianovskii A.A. Prospects for Treatment of Rhinitis and Rhinosinusitis: A Review of the Drug Euphorbium compositum. *Consilium Medicum.* 2016;18(3):104–106. (In Russ.) https://doi.org/10.26442/2075-1753_2016.3.104-106.
28. Ammerschläger H., Klein P., Weiser M., Oberbaum M. Treatment of Inflammatory Diseases of the Upper Respiratory Tract – Comparison of a Homeopathic Complex Remedy with Xylometazoline. *Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd.* 2005;12(1):24–31. (In German) <https://doi.org/10.1159/000082934>.
29. Kholodova I.N., Syrieva T.N. How to Help a Child Come through the ARI Season. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2018;(17):74–78. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-17-74-78>.
30. Weiser M., Clasen B.P.E. Randomized, Placebo-Controlled Double-Blind Study to Investigate the Clinical Efficacy of the Homeopathic Medication Euphorbium Compositum Nasal Spray S in Chronic Sinusitis. *Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd.* 1994;13(1):251–259. (In German).
31. Glatthaar-Saalmüller B., Fallier-Becker P. Antiviral Action of Euphorbium compositum and Its Components. *Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd.* 2001;8(4):207–212. <https://doi.org/10.1159/000057223>.

Информация об авторе:

Санталова Галина Владимировна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой факультетской педиатрии, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; galina.santalova@mail.ru

Information about the author:

Galina V. Santalova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Faculty Pediatrics, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; galina.santalova@mail.ru

Алгоритм ведения детей с острыми ринологическими симптомами

Е.П. Карпова, ORCID: 0000-0002-8292-9635, edoctor@mail.ru

Д.А. Тулупов[✉], ORCID: 0000-0001-6096-2082, tulupov-rmapo@yandex.ru

Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

Резюме

Острые респираторные заболевания являются одной из самых частых причин обращения к врачу в педиатрической практике. Многие эпизоды данной патологии имеют вирусную этиологию, сопровождаются катаральными явлениями со стороны верхнего отдела респираторного тракта и протекают с симптомами острого ринита (острого назофарингита). Подавляющее большинство случаев острого ринита имеет продолжительность не более 10 дней и заканчивается выздоровлением пациента. Наиболее частые осложнения острого ринита у детей – это острый риносинусит и острый средний отит. Данные заболевания часто протекают в легкой форме и редко имеют осложнения. Однако большое число пациентов с острыми респираторными заболеваниями повышает вероятность ситуации, при которой врач рано или поздно столкнется с «проблемным» пациентом. В статье предложены алгоритмы действия для практикующих врачей по ведению пациентов с острыми ринологическими симптомами продолжительностью до 10 дней и от 10 дней до 3 мес. Алгоритмы построены на нескольких правилах. Правило 1: каждого пациента необходимо проанализировать на наличие тревожных симптомов, при обнаружении которых он должен быть экстренно госпитализирован. Правило 2: все пациенты должны динамически наблюдаться врачом до полного выздоровления, пациент не должен получать лечение без контроля врача. Правило 3: основу лечения составляют препараты для симптоматической терапии, которые выбираются в зависимости от доминирующего симптома, оказывающего наибольшее влияние на самочувствие пациента. Для устранения отека слизистой оболочки полости носа рационально применение назальных деконгестантов (оригинального оксиметазолина) для детей всех возрастов; курс и дозировки определяются в соответствии с возрастом ребенка. Антибактериальные препараты должны назначаться строго по показаниям при наличии убедительных данных о бактериальной этиологии заболевания.

Ключевые слова: дети, острый ринит, острый назофарингит, острый риносинусит, алгоритм ведения, оксиметазолин

Для цитирования: Карпова Е.П., Тулупов Д.А. Алгоритм ведения детей с острыми ринологическими симптомами. *Медицинский совет*. 2021;(11):43–51. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-11-43-51>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Care pathways of children with acute rhinological symptoms

Elena P. Karpova, ORCID: 0000-0002-8292-9635, edoctor@mail.ru

Denis A. Tulupov[✉], ORCID: 0000-0001-6096-2082, tulupov-rmapo@yandex.ru

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

Abstract

Acute respiratory diseases are one of the most common reasons for visiting a doctor in pediatric practice. Most episodes of this pathology have a viral etiology, signs of inflammation from the upper respiratory tract and proceed with symptoms of acute rhinitis (acute nasopharyngitis). The most of episodes of acute rhinitis last no more than 10 days and end with the patient's recovery. The most common complications of acute rhinitis in children are acute rhinosinusitis and acute otitis media. These diseases are often mild and rarely have complications. However, a large number of patients with acute respiratory diseases increases the likelihood of a situation in which the doctor will encounter a "problem" patient. The article proposes care pathways for practitioners to manage patients with acute rhinological symptoms lasting up to 10 days and from 10 days to 3 months. The care pathways are based on several key points. No1: each patient must be analyzed for the presence of "alarming" symptoms, upon detection of which the patient should be urgently hospitalized. No2: all patients should be dynamically observed by a doctor until complete recovery, the patient should not receive treatment without the supervision of a doctor. No3: the basis of treatment is drugs for symptomatic therapy, which are selected depending on the dominant symptom that has the greatest impact on the patient's well-being. To eliminate nasal mucosal edema, it is rational to use nasal decongestants (original oxymetazoline) for children of all ages; the course and dosages are determined according to the age of the child. Antibacterial drugs should be prescribed strictly according to indications in the presence of convincing data for the bacterial etiology of the disease.

Key words: children, acute rhinitis, acute nasopharyngitis, acute rhinosinusitis, care pathways, oxymetazoline

For citation: Karpova E.P., Tulupov D.A. Care pathways of children with acute rhinological symptoms. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(11):43–51. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-11-43-51>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Жалобы на насморк отмечают подавляющее большинство пациентов с патологией верхнего отдела дыхательных путей. При этом сам термин «насморк» не является нозологической формой или заболеванием, а представляет собой симптомокомплекс из таких назальных симптомов, как заложенность носа (назальная обструкция), выделения из носа (ринорея), чихание/зуд в полости носа и нарушение обоняния (дизосмия). Каждый из перечисленных назальных симптомов не является патогномичным для какого-то одного заболевания, а отмечается при множестве состояний [1, 2]. Условно все причины насморка у детей можно разделить на 3 группы состояний: острые заболевания (назальные симптомы возникли не более 3 мес. назад на фоне полного здоровья), хронические заболевания (при сохранении назальных симптомов без полного их разрешения в течение 3 мес. и более) и транзиторные возрастные особенности у детей, при которых могут временно отмечаться отдельные назальные симптомы (табл.). При возрастных транзиторных состояниях периодически возникающие назальные симптомы (чаще всего слабо выраженная назальная обструкция, характеризующаяся родителями ребенка как сопение носом) обычно кратковременны, имеют незначительную выраженность, не влияя на самочувствие ребенка, и не требуют какого-либо лечения [3]. Хроническая ринологическая патология представлена группой заболеваний (обычно приобретенных, значительно реже врожденных), которые имеют стойкие или регулярно повторяющиеся назальные симптомы, полностью не разрешающиеся в течение времени и усиливающиеся в период обострения заболевания. В подавляющем большинстве случаев (за исключением патологии глоточной миндалины и некоторых форм хронического ринита) хронические заболевания полости носа не склонны к саморазрешению и не могут быть излечены полностью, что важно учитывать в контексте прогноза течения заболевания. В период манифестации приобретенная хроническая ринологическая патология может иметь проявления, схожие с острыми воспалительными

заболеваниями полости носа и околоносовых пазух, что может обуславливать определенные трудности дифференциальной диагностики. Особенности врожденных заболеваний полости носа является наличие клинических проявлений (обычно затруднения носового дыхания) с первых дней жизни ребенка. Однако в повседневной практике врачи-педиатры и детские оториноларингологи чаще всего сталкиваются с острыми заболеваниями полости носа и околоносовых пазух [1–3].

ОСТРАЯ НАЗАЛЬНАЯ ОБСТРУКЦИЯ

Острые респираторные заболевания (ОРЗ) являются одной из самых частых причин обращения к врачу в педиатрической практике. Большинство эпизодов ОРЗ сопровождается катаральными явлениями со стороны верхнего отдела респираторного тракта и протекает в форме острого ринита / острого назофарингита, реже острого тонзиллофарингита и ларинготрахеита. В этиологической структуре ОРЗ основная роль принадлежит респираторным вирусам, значительно реже – бактериальной инфекции. Это определяет основные особенности течения ОРЗ у детей: подъем заболеваемости в холодное время года, частая повторяемость эпизодов заболевания, склонность к спонтанному саморазрешению и относительно низкая вероятность развития серьезных осложнений [2, 4]. К наиболее частым осложнениям острого назофарингита в педиатрической практике относят острый риносинусит и острый средний отит. Данные заболевания традиционно расценивают как осложнения простуды у ребенка, но в основе их этиологии также существенную роль играют респираторные вирусы, а по характеру течения это самоограничивающиеся процессы, имеющие высокую склонность к спонтанному саморазрешению. Однако развитие осложнений, ассоциированных с бактериальной инфекцией, как при остром риносинусите, так и при остром среднем отите могут представлять реальную угрозу жизни и здоровью ребенка. Согласно последним данным, развиваются они относительно редко [1, 5, 6].

● **Таблица.** Причины насморка у ребенка

● **Table.** Causes of a cold in a child

Острые заболевания / патологические состояния		Хронические заболевания		Транзиторные возрастные изменения
Частые	Редкие	Частые	Редкие	
Острый назофарингит как симптом ОРВИ	Реактивные явления слизистой полости носа как следствие механического (травмы), физического (термического ожога) или химического воздействия	Гипертрофия аденоидов / хронический аденоидит	Врожденные аномалии полости носа (в первую очередь различные формы атрезии хоан)	Как следствие регулярных срыгиваний у детей первых 6 мес. жизни
Острый поствирусный и бактериальный риносинусит	Инородное тело в полости носа	Аллергический ринит	Ятрогенные изменения (в первую очередь синехии полости носа)	На фоне прорезывания зубов
		Хронический риносинусит (в т. ч. полипозный риносинусит)	Новообразования полости носа	Реактивные изменения глоточной миндалины (аденоидит) на фоне ОРЗ у детей в возрасте младше 10 лет
		Хронические неинфекционные неаллергические риниты		

ОСОБЕННОСТИ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ОРВИ

Перечисленные особенности наиболее распространенных форм ОРЗ определяют тактику ведения пациентов с данной патологией. Такой подход лучше всего характеризуется тезисом, сформулированным ведущими экспертами педиатрического сообщества в национальных клинических рекомендациях по вопросам острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) у детей: «ОРВИ – наиболее частая причина применения различных лекарственных средств и процедур, чаще всего ненужных, с недоказанным действием, нередко вызывающих побочные эффекты. Поэтому очень важно разъяснить родителям доброкачественный характер болезни и сообщить, какова предполагаемая длительность имеющихся симптомов, а также убедить их в достаточности минимальных вмешательств» [4]. Данный тезис во многом соответствует и особенностям ведения детей с острым риносинуситом и острым средним отитом, когда в большинстве случаев лечение сводится к симптоматической терапии и динамическому наблюдению за пациентом [1, 2, 5, 6].

Однако при всей простоте ведения пациентов с ОРЗ в повседневной деятельности практикующему врачу необходимо очень быстро решать вопросы с выбором лечебной тактики для конкретного больного. Работа в цейтноте и большой поток детей с клиническими симптомами респираторной патологии повышают риск пропустить пациента с осложненным или потенциально неблагоприятным течением заболевания. Существующие национальные клинические рекомендации содержат исчерпывающую информацию по перечню диагностических процедур и групп лекарственных препаратов, которые целесообразно использовать в лечении пациента с конкретной патологией, но предоставляют крайне мало наглядной информации, определяющей алгоритм действия врача в стандартной ситуации. Предложенный в приложении Б алгоритм ведения пациента отражает лишь общие вопросы маршрутизации пациента. С учетом многочисленных просьб практикующих врачей нами была предпринята попытка оптимизации схемы алгоритма ведения пациентов с острым ринитом / назофарингитом (пациенты с остро возникшими ринологическими симптомами продолжительностью не более 10 дней) и острым риносинуситом (при сохранении ринологических симптомов в течение 10 дней и более) на амбулаторном этапе. Персистенция назальных симптомов у пациента без полного их разрешения в течение 12 и более нед. является признаком хронической ринологической патологии, что определяет несколько иной по сравнению с острыми состояниями алгоритм диагностического поиска и обуславливает другие прогнозы по перспективам лечения заболевания [1]. Предложенные нами алгоритмы ведения пациентов с остро возникшими назальными симптомами, сохраняющимися не более 12 нед., были построены на основе тезисов-рекомендаций, принятых в российских согласительных документах (рис. 1).

ТРЕВОЖНЫЕ СИМПТОМЫ И ОСЛОЖНЕНИЯ ОРЗ

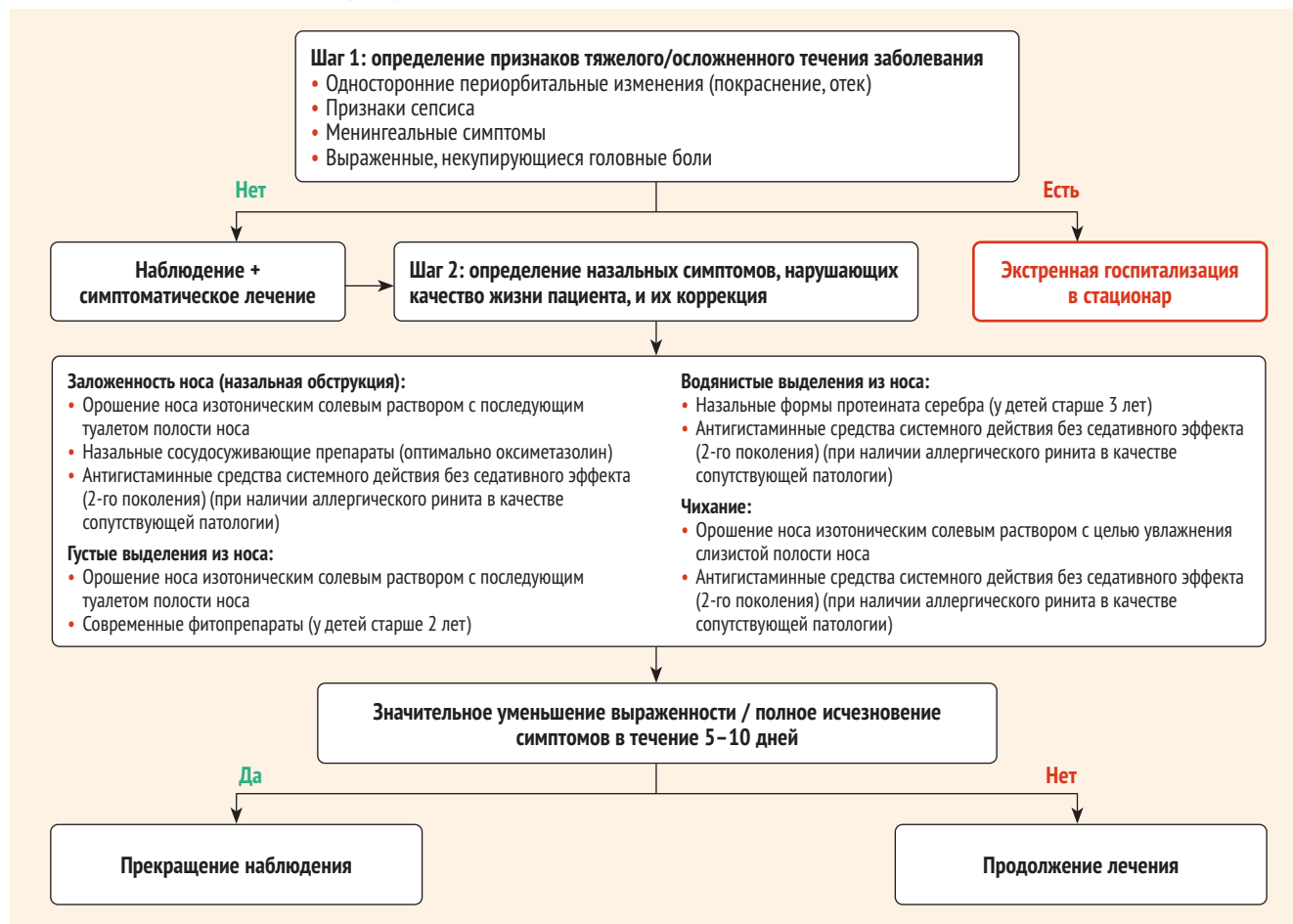
При работе с пациентом с остро возникшими катаральными явлениями со стороны верхнего отдела респираторного тракта, обычно протекающими по типу острого ринита / острого назофарингита, необходимо помнить, что в единичных случаях, особенно у детей раннего возраста, развитие грозных орбитальных и внутричерепных риногенных осложнений возможно уже в первые дни заболевания. Чтобы не пропустить подобных пациентов в большом потоке детей с ОРЗ, практикующим врачам в первую очередь необходимо проанализировать наличие у пациента тревожных симптомов, которые были четко определены в некоторых международных согласительных документах [1]. К данным симптомам относятся:

- любые менингеальные симптомы;
- любые признаки сепсиса;
- сильные головные боли, не купирующиеся предназначенными для анальгезии медикаментозными средствами;
- односторонние периорбитальные изменения (покраснение, отек).

Необходимо отметить, что если внутричерепные осложнения и септические состояния у пациента сопровождаются значительным ухудшением как общего состояния, так самочувствия (это всегда отмечают врачи при осмотре), то орбитальные формы осложнений на ранних этапах развития могут не оказывать существенного влияния на самочувствие пациента и не привлекать должного внимания врача. Поэтому даже умеренно выраженные односторонние изменения в периорбитальной области (отек ± гиперемия) у пациента с ринологическими симптомами при исключении по данным анамнеза травматического характера подобных изменений должны насторожить врача. Таким пациентам независимо от самочувствия необходимо в экстренном порядке рекомендовать консультацию оториноларинголога в условиях стационара для уточнения диагноза и определения дальнейшей тактики лечения.

При отсутствии признаков осложненного течения пациент должен находиться под наблюдением врача до момента полного выздоровления, а при наличии выраженных симптомов, влияющих на самочувствие ребенка, необходимо рассмотреть вопрос о назначении средств симптоматической терапии. Любому пациенту с клиникой острого ринита / назофарингита можно рекомендовать использование изотонических солевых растворов для увлажнения слизистой полости носа и оптимизации туалета полости носа. Использование подобных препаратов в той или иной степени может уменьшить выраженность всех основных ринологических симптомов при минимальном риске развития нежелательных явлений (за исключением ситуаций с промыванием полости носа большими объемами растворов). С целью определения показаний к остальным средствам симптоматической терапии необходимо уточнить у пациента или его представителей, какой симптом в наибольшей степени его беспокоит. По существующим данным при рините наибольший дискомфорт и снижение самочув-

- **Рисунок 1.** Алгоритм ведения пациента с остро возникшими ринологическими симптомами продолжительностью не более 10 дней на амбулаторном этапе врачом-педиатром или врачом-оториноларингологом
- **Figure 1.** Algorithm of outpatient management of a patient with acute rhinological symptoms for up to 10 days by a pediatrician or otorhinolaryngologist



ствия определяет симптом заложенности носа (назальной обструкции) [1, 3, 7]. При отсутствии данных о проблемах с носовым дыханием у пациента к моменту начала заболевания назальная обструкция при ОРЗ обычно обусловлена двумя компонентами: отеком слизистой оболочки полости носа и скоплением вязкого секрета в просвете общего носового хода. Облегчение эвакуации секрета из полости носа обычно достигается путем орошения изотоническим солевым раствором с последующим туалетом полости носа. Для устранения отека слизистой полости носа традиционно используют назальные сосудосуживающие препараты (деконгестанты или вазоконстрикторы) [8].

ДЕКОНГЕСТАНТЫ В ЛЕЧЕНИИ ОРЗ

В основе фармакологического механизма действия деконгестантов лежит повышение тонуса кровеносных сосудов полости носа, имеющих богатую симпатическую иннервацию. Кровенаполнение сосудов полости носа и, следовательно, объем проходящей через нее воздушной струи зависят от активности симпатической нервной системы. В физиологических условиях симпатическая

импульсация поддерживает определенный уровень констрикции посткапиллярных венул, при этом объем сосудистой сети слизистой оболочки носа составляет около 50% от максимально возможного. Активность симпатической нервной системы возрастает при физических нагрузках, приводя в итоге к сокращению кавернозной ткани носовых раковин и увеличению объема потока воздуха, проходящего через нос. Аналогичным образом действуют сосудосуживающие препараты. Так, нанесение деконгестанта на слизистую полости носа приводит к стимуляции постсинаптических α -адренорецепторов, следствием чего является высвобождение эндогенного норадреналина, что уменьшает кровенаполнение слизистой оболочки полости носа. От типа стимулируемых α -адренорецепторов зависит конечный эффект. Единственный лекарственный препарат, обладающий селективным агонизмом к α_1 -адренорецепторам, – это фенилэфрин. Он обладает слабым вазоконстрикторным эффектом предположительно за счет преимущественного воздействия на запирательные дроссельные сосуды и не вызывает значительного уменьшения кровотока в слизистой оболочке носа [8–10]. Поэтому лечебный эффект фенилэфрина менее выражен и менее продолжи-

телен, чем у α 2-адреномиметиков. Согласно некоторым данным, оксиметазолин обладает определенной активностью к α 1-адренорецепторам, хотя аффинность оксиметазолина к α 1-адренорецепторам приблизительно в 4 раза меньше, чем у фенилэфрина [11, 12].

Деконгестанты также различаются по выраженности и продолжительности своего непосредственно сосудосуживающего действия и побочных эффектов. Наибольшая продолжительность действия отмечается у оксиметазолина (Називин®): начиная действовать с 25-й с после попадания на слизистую оболочку полости носа, препарат сохраняет свое действие до 12 ч [12]. Помимо описанных ранее эффектов, по данным лабораторных исследований было также установлено, что Називин® обладает противовирусным действием в отношении некоторых РНК-вирусов (риновирусов и некоторых штаммов вируса гриппа) [13]. В основе данного эффекта лежит ингибирование экспрессии молекул iCAM-1, обеспечивающих адгезию вирусных частиц к клеткам респираторного эпителия. Результаты последующих лабораторных исследований показали, что оксиметазолин обладает также антиоксидантными и противовоспалительными свойствами [14]. Экспериментальные исследования с внутриартериальным введением отдельных вазоконстрикторов показали, что по воздействию на кровоток в слизистой оболочке носа наиболее сильным вазоконстрикторным эффектом обладают оксиметазолин и ксилметазолин, почти в 2 раза превосходящие по силе действия фенилэфрин и адреналин. По влиянию на функцию носового дыхания давно установлено, что имидазолины, в частности, оксиметазолин (Називин®), увеличивают объем воздушного потока, проходящего через полость носа в единицу времени, почти в 2 раза больше, чем при использовании фенилэфрина [8, 10, 15].

Для уменьшения риска развития нежелательных явлений, связанных с действием назальных деконгестантов, необходимо строго соблюдать схему применения препарата, указанную в его инструкции, не превышать разовую дозу и кратность применения. Также стоит избегать использования лекарственных средств на основе нафазолина по причине их наибольшей токсичности для ребенка [16].

Большую проблему в педиатрической практике представляет купирование симптома выделений из носа (передней ринореи). В общемировой практике с этой целью пациентами с ОРЗ традиционно используются назальные формы ипратропия бромид, который уменьшает назальную секрецию за счет ингибирования холинергических рецепторов, расположенных в слизистой оболочке полости носа [1, 2]. На начало 2021 г. в России не было зарегистрировано ни одного назального препарата на основе ипратропия бромид, а представленные на отечественном фармакологическом рынке комбинированные препараты ксилметазолина и ипратропия бромид не разрешены к применению в педиатрической практике.

В определенной степени уменьшить ринорею в первые дни простудного заболевания, когда у ребенка отме-

чаются обильные слизистые выделения из носа, могут назальные препараты протеината серебра (протаргола). Однако применение протаргола, согласно инструкции, возможно лишь у детей старше 3 лет.

При увеличении вязкости назального секрета на этапе разрешения острого назофарингита с целью облегчения туалета полости носа помимо проведения ирригационно-элиминационной терапии изотоническими солевыми растворами у детей старше 2 лет возможно рассмотреть вопрос о применении современных фитопрепаратов, обладающих мощным секретолитическим, секретомоторным и противовоспалительным действиями [1, 5].

Симптом зуда в носу / чихания при ОРЗ обычно отмечается крайне непродолжительно в период разгара заболевания и не требует симптоматического лечения. Но у пациентов, имеющих в качестве сопутствующей патологии аллергический ринит или иные аллергические заболевания при неисключенном аллергическом рините, зуд в полости носа и чихание могут отмечаться более продолжительное время или иметь склонность к повторяемости эпизодов, значительно ухудшая самочувствие ребенка. Если пациент не наблюдается у врача-аллерголога-иммунолога и не получает терапию от аллергического ринита, в качестве стартовой терапии целесообразно назначение антигистаминных средств системного действия без седативного эффекта, которые позволяют быстро и эффективно купировать/уменьшить все симптомы аллергического ринита, включая зуд в полости носа и чихание [2].

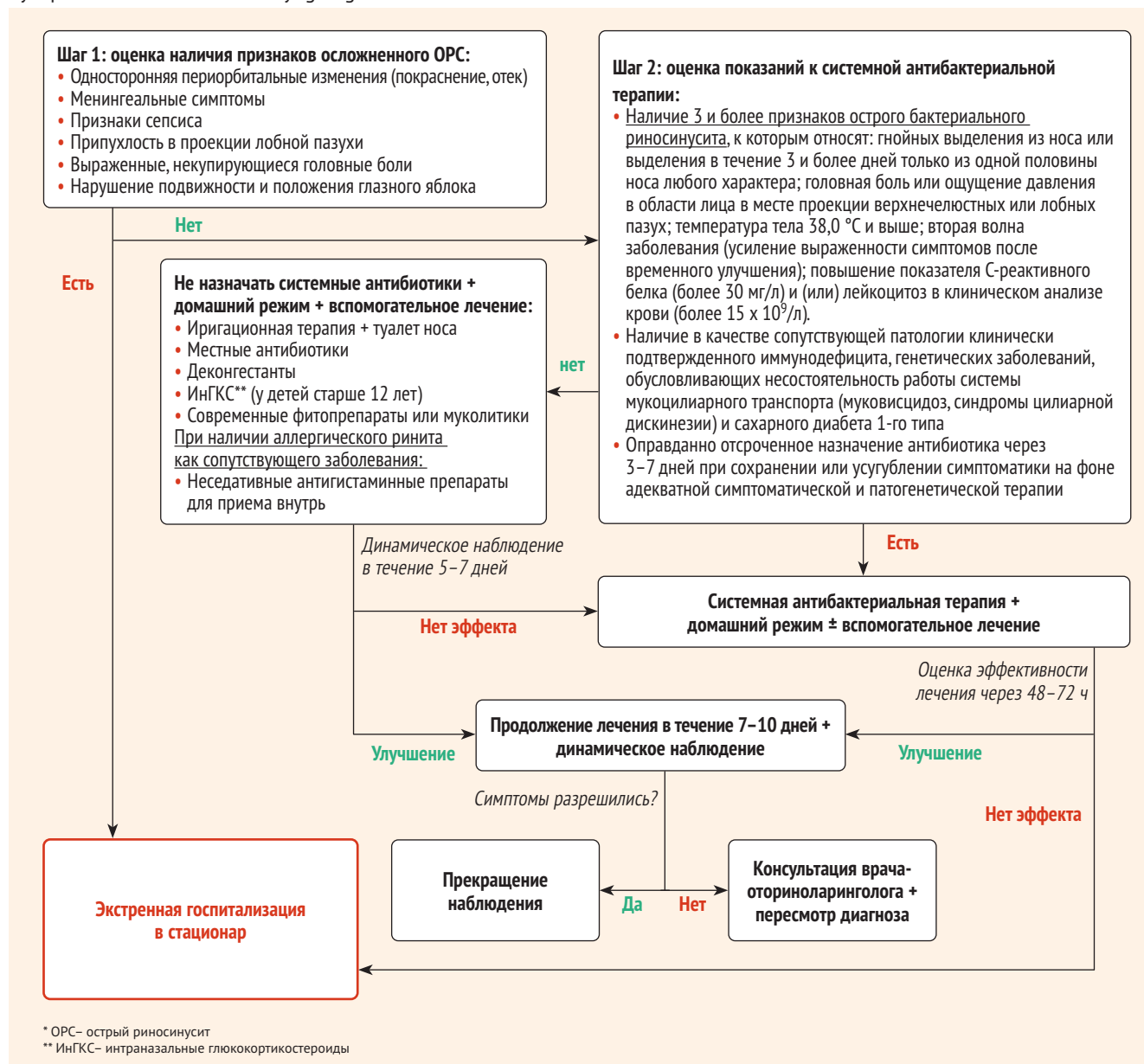
При благоприятном течении заболевания выраженность симптомов ОРЗ должна прогрессивно уменьшаться в течение 7–10 дней, в идеале достигая полного разрешения. При сохранении симптомов заболевания более 10 дней и слабой выраженности или полном отсутствии положительной динамики целесообразно рассмотреть заболевание с позиции острого риносинусита по предлагаемому алгоритму ведения пациента (рис. 2).

Как и в случае с пациентами, у которых назальные симптомы отмечаются не более 10 дней, при первичном осмотре ребенка с жалобами на насморк в течение 10 дней и более в первую очередь необходимо провести анализ наличия тревожных симптомов, указывающих на осложненное течение заболевания. К данным симптомам можно отнести односторонние периорбитальные изменения (покраснение, отек), нарушение подвижности и положения глазного яблока, припухлость в проекции лобной пазухи (при исключении травмы данной области в анамнезе), выраженные головные боли (не купирующиеся средствами для медикаментозной анальгезии), менингеальные симптомы и признаки сепсиса [1].

Системные антибактериальные препараты рекомендовано назначать пациентам с острым риносинуситом лишь при наличии убедительных данных о вовлечении в процесс условно-патогенной бактериальной микрофлоры. Согласно российским национальным клиническим рекомендациям показанием к назначению антибиотиков при остром риносинусите являются среднетяжелая и тяжелая формы заболевания [5].

● **Рисунок 2.** Алгоритм ведения пациента с острыми ринологическими симптомами продолжительностью от 10 дней до 12 недель для врачей амбулаторного звена

● **Figure 2.** Algorithm of outpatient management of a patient with acute rhinological symptoms lasting from 10 days to 12 weeks by a pediatrician or otorhinolaryngologist



Критериями среднетяжелого течения острого риносинусита являются:

- температура не выше 38,0 °C;
- выраженные симптомы риносинусита (заложенность носа, выделения из носа, кашель), умеренно или значительно влияющие на качество жизни пациента (сон, дневная активность, ежедневная деятельность);
- ощущение тяжести в проекции околоносовых пазух, возникающее при движении или наклоне головы;
- наличие осложнений со стороны среднего уха (острый средний отит);
- отсутствие внутричерепных или орбитальных осложнений.

Течение острого риносинусита расценивается как тяжелое при наличии следующих клинических признаков:

- температура выше 38,0 °C;

- выраженные или мучительные симптомы риносинусита (заложенность носа, выделения из носа, кашель), умеренно или значительно влияющие на качество жизни пациента (сон, дневная активность, ежедневная деятельность);
- периодическая или постоянная болезненность в проекции околоносовых пазух, усиливающаяся при движении или наклоне головы, перкуссии в проекции околоносовой пазухи;
- наличие внутричерепных или орбитальных осложнений.

Антибактериальную терапию независимо от степени тяжести проводят больным с тяжелой сопутствующей соматической патологией (иммунодефициты, генетические заболевания, сопровождающиеся стойким нарушением работы мукоцилиарной системы, сахарный диабет), повышающей риск неблагоприятного течения острого риносинусита.

Также авторы клинических рекомендаций предлагают назначать антибиотики для лечения острого риносинусита при легкой форме заболевания, если по данным анамнеза выявлены рецидивирующие инфекции верхних дыхательных путей или клиническая симптоматика острого синусита сохраняется 5 дней и более [5]. Насколько данный пункт рекомендаций можно экстраполировать на педиатрическую практику, а именно на лечение детей дошкольного возраста, является вопросом спорным, так как у данной группы детей при острых респираторных заболеваниях ринологические симптомы часто являются следствием аденоидита, что в подавляющем большинстве случаев не требует проведения системной антибактериальной терапии. Дети дошкольного возраста по ряду объективных причин имеют более высокую заболеваемость острыми респираторными заболеваниями по сравнению с другими возрастными группами, поэтому вместо рецидивирующих инфекций верхних дыхательных путей по данным анамнеза целесообразно оценивать диагностированные эпизоды острого бактериального синусита и принимать решение в пользу проведения системной антибактериальной терапии при наличии по данным медицинской документации 4 и более эпизодов острого риносинусита за последний год [5].

Еще в 2012 г. авторами Европейского позиционного документа по вопросам риносинуситов и полипоза (EPOS) были разработаны критерии для постановки диагноза «острый бактериальный риносинусит», к которым относят наличие у пациента 3 и более из перечисленных ниже симптомов:

- наличие гнойного отделяемого из полости носа;
- лихорадочная реакция $\geq 38,0$ °C;
- фасциальные боли;
- наличие второй волны в клиническом течении заболевания;
- изменение в клиническом анализе крови (ускорение скорости оседания эритроцитов СОЭ и повышение показателя С-реактивного белка) [1].

Данные критерии достаточно удобны для врачей общей практики, так как не привязаны к каким-либо методам инструментальной диагностики, а основаны на анализе жалоб пациента и результатов традиционных лабораторных исследований.

При отсутствии показаний к системной антибактериальной терапии с целью уменьшения выраженности симптомов и (или) сокращения продолжительности заболевания целесообразно рассмотреть вопрос о назначении средств вспомогательного лечения: современных фитопрепаратов, назальных деконгестантов, интраназальных глюкокортикостероидов (у детей 12 лет и старше), муколитиков, топических антибиотиков и комбинированных топических препаратов (антибиотика + муколитика, антибиотика + глюкокортикостероида + деконгестанта и др.). Некоторые средства вспомогательного лечения могут назначаться в качестве монотерапии при легком течении заболевания и отсутствии показаний к системной антибактериальной терапии (современные фитопрепараты, интраназальные глюкокортикостероиды, топические комбинированные антибиотикосодер-

жащие препараты). Назальные сосудосуживающие препараты и муколитики целесообразно использовать в комплексной терапии острого риносинусита в комбинации с системными антибиотиками и (или) интраназальными глюкокортикостероидами у детей старше 12 лет или современными фитопрепаратами (только в комбинации с назальными деконгестантами) [5]. Целесообразность комбинации муколитиков и современных фитопрепаратов вызывает вопросы по причине взаимоусиления муколитического и секретомоторного действий, что может привести к усилению передней и задней ринореи (постназального затека) и ухудшению самочувствия пациента.

Орошение полости носа изотоническими солевыми растворами с последующим туалетом полости носа показано всем пациентам с острым риносинуситом независимо от характера проводимого лечения [1, 5].

При остром бактериальном риносинусите актуально использование комбинации системной антибактериальной терапии с одним-двумя препаратами вспомогательного лечения с целью ускорения разрешения симптомов заболевания [5].

Контрольный осмотр при остром бактериальном риносинусите необходимо проводить через 2–3 дня от первичного осмотра с целью оценки эффекта системной антибактериальной терапии. При отсутствии выраженной положительной динамики в состоянии пациента целесообразно рассмотреть вопрос о смене антибактериального препарата и о необходимости стационарного лечения пациента [3].

Оценку эффективности лечения пациентов с острым риносинуситом, которым не была назначена системная антибактериальная терапия, целесообразно проводить на 5–7-е сутки от первичного осмотра, и при отсутствии выраженной положительной динамики нужно пересмотреть вопрос о необходимости системной антибактериальной терапии. При адекватном ответе на назначенное лечение полное разрешение симптомов острого риносинусита должно происходить на 7–10-й день от начала лечения.

Всем пациентам, имеющим в качестве сопутствующего заболевания аллергический ринит или иные аллергические заболевания при неисключенном аллергическом рините, необходимо назначение антигистаминных средств системного действия без седативного эффекта. Пациентам с острым риносинуситом и аллергическим ринитом в возрасте от 2 лет при наличии заложенности носа в качестве доминирующего симптома предпочтение следует отдавать современным препаратам интраназальных глюкокортикостероидов: мометазона фуруату и флутиказона фуруату. Как альтернатива антигистаминным препаратам могут рассматриваться антагонисты лейкотриеновых рецепторов, особенно у пациентов, имеющих в качестве сопутствующей патологии бронхиальную астму [1, 2, 17].

ВЫВОДЫ

Предложенные авторами данной статьи алгоритмы ведения пациентов с острым ринитом (назофарингитом) и острым риносинуситом не претендуют на статус истины в последней инстанции, и мы рассчитываем, что предложенный материал

станет основой для дальнейшей рабочей дискуссии в экспертном сообществе с целью оптимизации работы практикующих врачей с данной категорией пациентов. При этом не вызывает сомнений следующий ряд тезисов.

Все пациенты должны быть оценены врачом на предмет наличия у них тревожных симптомов, при выявлении которых пациента необходимо госпитализировать в экстренном порядке.

Все пациенты должны динамически наблюдаться врачом до момента полного выздоровления, необходимо исключить ситуации бесконтрольного лечения пациента после единичной консультации врача. При затруднении организации контрольного осмотра на территории лечебно-профилактического учреждения возможной альтернативой для контроля за состоянием пациентов с легким течением заболевания в обозримом будущем могут стать современные телемедицинские технологии.

Для устранения назальной обструкции рекомендовано использовать безопасные, высокоэффективные декон-

гестанты, обладающие длительным сосудосуживающим, противовоспалительным и противовирусным действием, которые рекомендовано подбирать в соответствии с возрастом ребенка, строго соблюдая курс и дозировку. Всем этим требованиям соответствует оригинальный оксиметазолин (Називин®).

Назначение системной антибактериальной терапии пациентам с острым риносинуситом должно проводиться строго по показаниям, прописанным в национальных клинических рекомендациях. В сомнительных случаях целесообразно в качестве стартовой терапии назначить пациенту средства вспомогательного лечения, не назначая системный антибиотик, в течение 3–5 дней повторно оценить состояние пациента и при отсутствии положительной динамики пересмотреть вопрос о необходимости системной антибактериальной терапии.



Поступила / Received 10.05.2021

Поступила после рецензирования / Revised 25.05.2021

Принята в печать / Accepted 26.05.2021

Список литературы

1. Fokkens W.J., Lund V.J., Hopkins C., Hellings P.W., Kern R., Reitsma S. et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020;58(Suppl. 29):1–464. <https://doi.org/10.4193/Rhin20.600>.
2. Dykewicz M.S., Wallace D.V., Amrol D.J., Baroody F.M., Bernstein J.A., Craig T.J. et al. Rhinitis 2020: A Practice Parameter Update. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(4):721–767. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.07.007>.
3. Smith M.M., Ishman S.L. Pediatric Nasal Obstruction. *Otolaryngol Clin North Am*. 2018;51(5):971–985. <https://doi.org/10.1016/j.otc.2018.05.005>.
4. Баранов А.А., Лобзин Ю.В., Намазова-Баранова Л.С., Таточенко В.К., Усков А.Н., Куличенко Т.В. и др. Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ): клинические рекомендации (проект). М.; 2020. 25 с. Режим доступа: https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/proekty-klinicheskikh-rekomendatsiy/OPVI%20дети%20СПРv1_2019%20-%20финал.pdf.
5. Рязанцев С.В., Карнеева О.В., Гаращенко Т.И., Гуров А.В., Свиштушкин В.М., Сапова К.И. и др. Острый синусит: клинические рекомендации. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2016. 30 с. Режим доступа: <http://www.nmaoru.org/files/KR313%20Ostryj%20sinusit.pdf>.
6. Карнеева О.В., Поляков Д.П., Гуров А.В., Рязанцев С.В., Максимова Е.А., Казанова А.В. Оtitis media acuta: клинические рекомендации. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2016. 24 с. Режим доступа: <http://www.nmaoru.org/files/KR314%20Ostryj%20srednij%20otit.pdf>.
7. Villwock J.A., Kupperman R.B. Diagnostic Algorithm for Evaluating Nasal Airway Obstruction. *Otolaryngol Clin North Am*. 2018;51(5):867–872. <https://doi.org/10.1016/j.otc.2018.05.002>.
8. Тулупов Д.А., Федотов Ф.А., Карпова Е.П., Грабовская В.А. Современные аспекты применения назальных сосудосуживающих и вспомогательных препаратов в педиатрической практике. *Медицинский совет*. 2018;(2):114–117. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-2-114-117>.
9. Andersson K.E., Bende M. Adrenoreceptors in the Control of Human Nasal Mucosal Blood Flow. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1984;93(2 Pt 1):179–182. <https://doi.org/10.1177/000348948409300216>.
10. Варьянская А. В., Лопатин А. С. Топические назальные деконгестанты: сравнительная характеристика и обзор побочных эффектов. *Российская ринология*. 2015;23(4):50–56. <https://doi.org/10.17116/rosrino201523450-56>.
11. Johannsen V., Maune S., Werner J.A., Rudert H., Ziegler A. Alpha 1-Receptors at Pre-Capillary Resistance Vessels of the Human Nasal Mucosa. *Rhinology*. 1997;35(4):161–165. Available at: https://www.rhinologyjournal.com/Rhinology_issues/223.pdf.
12. Haenisch B., Walstab J., Herberhold S., Bootz F., Tschaikin M., Ramseger R., Bönnisch H. Alpha-Adrenoceptor Agonistic Activity of Oxymetazoline and Xylometazoline. *Fundam Clin Pharmacol*. 2010;24(6):729–739. <https://doi.org/10.1111/j.1472-8206.2009.00805.x>.
13. Koelsch S., Tschaikin M., Sacher F. Anti-rhinovirus-specific activity of the alpha-sympathomimetic oxymetazoline. *Arzneimittelforschung*. 2007;57(7):475–482. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1296635>.
14. Beck-Speier I., Oswald B., Maier K.L., Karg E., Ramseger R. Oxymetazoline inhibits and resolves inflammatory reactions in human neutrophils. *J Pharmacol Sci*. 2009;110(3):276–284. <https://doi.org/10.1254/jphs.09012fp>.
15. Druce H.M., Ramsey D.L., Karnati S., Carr A.N. Topical Nasal Decongestant Oxymetazoline (0.05%) Provides Relief of Nasal Symptoms for 12 Hours. *Rhinology*. 2018;56(4):343–350. <https://doi.org/10.4193/Rhin17.150>.
16. Карпова Е.П., Тулупов Д.А., Воробьева М.П., Федотов Ф.А., Долгинов Д.М., Быков М.В., Грабовская В.А. О безопасности применения назальных деконгестантов в педиатрической практике. *Вестник оториноларингологии*. 2018;83(2):46–50. <https://doi.org/10.17116/otorino201883246-50>.
17. Астафьева Н.Г., Баранов А.А., Вишнева Е.А., Дайхес Н.А., Жестков А.В., Ильина Н.И. и др. Аллергический ринит: клинические рекомендации. М.; 2020. 84 с. Режим доступа: https://raaci.ru/dat/pdf/allergic_rhinitis.pdf.

References

1. Fokkens W.J., Lund V.J., Hopkins C., Hellings P.W., Kern R., Reitsma S. et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020;58(Suppl. 29):1–464. <https://doi.org/10.4193/Rhin20.600>.
2. Dykewicz M.S., Wallace D.V., Amrol D.J., Baroody F.M., Bernstein J.A., Craig T.J. et al. Rhinitis 2020: A Practice Parameter Update. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(4):721–767. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.07.007>.
3. Smith M.M., Ishman S.L. Pediatric Nasal Obstruction. *Otolaryngol Clin North Am*. 2018;51(5):971–985. <https://doi.org/10.1016/j.otc.2018.05.005>.
4. Baranov A.A., Lobzin Yu.V., Namazova-Baranova L.S., Tatochenko V.K., Uskov A.N., Kulichenko T.V. et al. Acute Respiratory Viral Infection (ARVI): Clinical Guidelines (Draft). Moscow; 2020. 25 p. (In Russ.) Available at: https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/proekty-klinicheskikh-rekomendatsiy/OPVI%20дети%20СПРv1_2019%20-%20финал.pdf.
5. Ryzantsev S.V., Karneeva O.V., Garashchenko T.I., Gurov A.V., Svishtushkin V.M., Sapova K.I. et al. *Acute Sinusitis: Clinical Guidelines*. Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation; 2016. 30 p. (In Russ.) Available at: <http://www.nmaoru.org/files/KR313%20Ostryj%20sinusit.pdf>.
6. Karneeva O.V., Polyakov D.P., Gurov A.V., Ryzantsev S.V., Maksimova E.A., Kazanova A.V. Otitis Media Acute: Clinical Guidelines. Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation; 2016. 24 p. (In Russ.) Available at: <http://www.nmaoru.org/files/KR314%20Ostryj%20srednij%20otit.pdf>.
7. Villwock J.A., Kupperman R.B. Diagnostic Algorithm for Evaluating Nasal Airway Obstruction. *Otolaryngol Clin North Am*. 2018;51(5):867–872. <https://doi.org/10.1016/j.otc.2018.05.002>.
8. Tulupov D.A., Fedotov F.A., Karpova E.P., Grabovskaya V.A. Current Aspects of Use of Nasal Vasoconstrictors and Adjunctive Agents in Pediatric

- Practice. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2018;(2):114–117. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-2-114-117>.
9. Andersson K.E., Bende M. Adrenoreceptors in the Control of Human Nasal Mucosal Blood Flow. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1984;93(2 Pt 1):179–182. <https://doi.org/10.1177/000348948409300216>.
 10. Varvyanskaya A.V., Lopatin A.S. Topical Nasal Decongestants: Comparative Characteristics and a Review of Side Effects. *Rossiyskaya rinologiya = Russian Rhinology*. 2015;23(4):50–56. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/rosrino201523450-56>.
 11. Johannssen V., Maune S., Werner J.A., Rudert H., Ziegler A. Alpha 1-Receptors at Pre-Capillary Resistance Vessels of the Human Nasal Mucosa. *Rhinology*. 1997;35(4):161–165. Available at: https://www.rhinologyjournal.com/Rhinology_issues/223.pdf.
 12. Haenisch B., Walstab J., Herberhold S., Bootz F., Tschalkin M., Ramseger R., Bönnisch H. Alpha-Adrenoceptor Agonistic Activity of Oxymetazoline and Xylometazoline. *Fundam Clin Pharmacol*. 2010;24(6):729–739. <https://doi.org/10.1111/j.1472-8206.2009.00805.x>.
 13. Koelsch S., Tschalkin M., Sacher F. Anti-rhinovirus-specific activity of the alpha-sympathomimetic oxymetazoline. *Arzneimittelforschung*. 2007;57(7):475–482. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1296635>.
 14. Beck-Speier I., Oswald B., Maier K.L., Karg E., Ramseger R. Oxymetazoline inhibits and resolves inflammatory reactions in human neutrophils. *J Pharmacol Sci*. 2009;110(3):276–284. <https://doi.org/10.1254/jphs.09012fp>.
 15. Druce H.M., Ramsey D.L., Karnati S., Carr A.N. Topical Nasal Decongestant Oxymetazoline (0.05%) Provides Relief of Nasal Symptoms for 12 Hours. *Rhinology*. 2018;56(4):343–350. <https://doi.org/10.4193/Rhin17.150>.
 16. Karpova E.P., Tulupov D.A., Vorob'eva M.P., Fedotov F.A., Dolginov D.M., Bykov M.V., Grabovskaya V.A. About the safety of application of nasal decongestants in the practice of pediatricians. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2018;83(2):46–50. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino201883246-50>.
 17. Astafieva N.G., Baranov A.A., Vishneva E.A., Daykhes N.A., Zhestkov A.V., Ilyina N.I. et al. *Allergic Rhinitis: Clinical Guidelines*. Moscow; 2020. 84 p. (In Russ.) Available at: https://raaci.ru/dat/pdf/allergic_rhinitis.pdf.

Информация об авторах:

Карпова Елена Петровна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой детской оториноларингологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; eddoctor@mail.ru

Тулупов Денис Андреевич, к.м.н., доцент кафедры детской оториноларингологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; tulupov-rmapo@yandex.ru

Information about the authors:

Elena P. Karpova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatric Otorhinolaryngology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; eddoctor@mail.ru

Denis A. Tulupov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatric Otorhinolaryngology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; tulupov-rmapo@yandex.ru

Эффективность синбиотиков в терапии atopического дерматита у детей

Т.Г. Маланичева¹, ORCID: 0000-0002-7027-0319, tgmal@mail.ru

Н.В. Зиятдинова^{1✉}, ORCID: 0000-0002-4296-1198, ziatdin@mail.ru

И.Н. Сердинская², si.mia@yandex.ru

¹ Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49

² Детская городская поликлиника № 6; 420087, Россия, Казань, ул. Отрадная, д. 38А

Резюме

Введение. Традиционная противоаллергическая терапия atopического дерматита (АД), включающая в себя элиминацию аллергена, лечебный косметический уход за кожей, наружную противовоспалительную терапию и антигистаминные препараты, не всегда приводит к желаемому результату. Исходя из этого актуальным и перспективным является поиск новых методов лечения.

Цель. Изучение клинической эффективности комбинации *Lactobacillus rhamnosus* GG и пребиотиков у детей первых лет жизни, больных АД.

Материалы и методы. Наблюдаемые дети с АД были разделены на 2 группы: 30 детей в возрасте от 1 мес. до 3 лет составили основную группу, принимавшую синбиотик (*Lactobacillus rhamnosus* GG + пребиотик) по 1 саше в сутки в течение 14 дней. Данный симбиотик назначался в составе комплексной терапии. Остальные 25 детей составили группу сравнения, в которой дети получали только противоаллергическую терапию без симбиотика. Использовались клинические методы обследования АД, лабораторно-инструментальные и специфические аллергологические методы.

Результаты и обсуждение. На фоне проводимой терапии у детей с АД основной группы общий терапевтический эффект был выше и составил 86,6 ± 4,0%, а в группе сравнения – 76,0 ± 3,9%, $p < 0,05$. Это проявилось в уменьшении длительности периода обострения в 1,4 раза, преобладании высокого индивидуального терапевтического эффекта в 1,5 раза, снижении значения индекса SCORAD в 4 раза на фоне увеличения количества бифидобактерий и лактобактерий в кишечнике. Выявленная клиническая эффективность отмечалась на фоне увеличения количества бифидобактерий и лактобактерий в кишечнике.

Выводы. Полученные результаты позволяют рекомендовать комбинацию *Lactobacillus rhamnosus* GG и пребиотиков у детей первых лет жизни в составе комплексной терапии для повышения эффективности лечения.

Ключевые слова: дети, atopический дерматит, *Lactobacillus rhamnosus* GG, пребиотики, синбиотики

Для цитирования: Маланичева Т.Г., Зиятдинова Н.В., Сердинская И.Н. Эффективность синбиотиков в терапии atopического дерматита у детей. *Медицинский совет*. 2021;(11):52–56. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-11-52-56>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The effectiveness of the combination of *Lactobacillus rhamnosus* GG and prebiotics in the treatment of atopical dermatitis in children

Tatyana G. Malanicheva¹, ORCID: 0000-0002-7027-0319, tgmal@mail.ru

Nelli V. Ziatdinova^{1✉}, ORCID: 0000-0002-4296-1198, ziatdin@mail.ru

Inna N. Serdinskaya², si.mia@yandex.ru

¹ Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia

² Children's City Polyclinic № 6; 38A, Otrdnaya St., Kazan, 420087, Russia

Absrtact

Introduction. Traditional antiallergic therapy for atopical dermatitis, including allergen elimination, therapeutic cosmetic skin care, external anti-inflammatory therapy and antihistamines, does not always lead to the desired result. On this basis, the search for new methods of treatment is urgent and promising

Aim. To study the clinical efficacy of a combination of *Lactobacillus rhamnosus* GG and prebiotics in children in the first years of life with atopical dermatitis (AD).

Materials and methods. The observed children were divided into 2 parts: 30 children aged from 1 month to 3 years old, patients with AD constituted the main group, it differed in that these patients were synbiotic (combination of *Lactobacillus rhamnosus* GG and prebiotics) – 1 sachet per day for 14 days. This drug was prescribed as part of complex therapy. The remaining 25 children with AD made up a comparison group, which was characterized by the fact that children received only antiallergic therapy without synbiotic. Clinical methods of blood pressure examination, laboratory instrumental and specific allergological methods were carried out.

Results and discussion. Against the background of the therapy in children with blood pressure in the main group, общий overall treatment effect was higher and amounted to $86.6 \pm 4.0\%$, and in the comparison group – $76.0 \pm 3.9\%$, $p < 0.05$. This was manifested in a decrease in the duration of the exacerbation period by 1.4 times, the prevalence of a high individual therapeutic effect by 1.5 times, a decrease in the SCORAD index by 4 times against the background of an increase in the number of bifidobacteria and lactobacilli in the intestine. The revealed clinical efficacy was noted against the background of an increase in the number of bifidobacteria and lactobacilli in the intestine.

Conclusions. The obtained results allow us to recommend a combination of *Lactobacillus rhamnosus* GG and prebiotics in children in the first years of life as part of complex therapy to increase the effectiveness of treatment.

Keywords: children, atopic dermatitis, *Lactobacillus rhamnosus* GG, prebiotics, synbiotics

For citation: Malanicheva T.G., Ziatdinova N.V., Serdinskaya I.N. The effectiveness of the combination of *Lactobacillus rhamnosus* GG and prebiotics in the treatment of atopic dermatitis in children. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(11):52–56. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-11-52-56>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Современной особенностью атопического дерматита (АД) у детей является устойчивость к традиционной терапии с высокой частотой встречаемости осложненных форм болезни, которые ухудшают качество жизни не только ребенка, но и членов всей его семьи [1, 2]. Традиционная противоаллергическая терапия АД, включающая в себя элиминацию аллергена, лечебный косметический уход за кожей, наружную противовоспалительную терапию и антигистаминные препараты, не всегда приводит к желаемому результату [3]. Исходя из этого актуальным и перспективным является поиск новых методов лечения. Современные научные исследования выявили, что непростые взаимодействия различных факторов, таких как генетические, эпигенетические, экологические и микробные, лежат в основе развития аллергических проявлений [4–6]. Важную роль в развитии АД играет дисбиоз кишечника, часто он предшествует появлению симптомов болезни, поэтому нормализация микробиоты кишечника может иметь особое значение для профилактики и терапии АД [7–10]. Для предотвращения и терапии АД высокая клиническая эффективность выявлена у комбинации пробиотиков и пребиотиков, которая получила название синбиотики. Имеются зарубежные мультицентровые исследования, которые установили, что назначение синбиотиков у детей с АД оказывает положительное влияние на течение заболевания [11].

Современные синбиотики выпускаются в форме саше и могут назначаться детям с возраста от 1 мес. до 3 лет. Пробиотический микроорганизм *Lactobacillus rhamnosus* GG является достаточно хорошо изученным штаммом, а его положительные эффекты на состояние здоровья человека были подтверждены в 662 клинических исследованиях [12]. Имеются научные работы, которые установили, на фоне приема LGG частота возникновения АД у детей первых лет жизни снижается в 2 раза, длительность ремиссии возрастает до 7 лет, а также на 41% уменьшается интенсивность проявлений АД у детей с аллергией на коровье молоко [13]. Один из таких синбиотиков, содержащий в одном саше (3 г) пробиотики – лиофилизиро-

ванные молочнокислые бактерии *Lactobacillus rhamnosus* GG (4×10^9 КОЕ) и пребиотики – фруктоолигосахариды без содержания белков коровьего молока, лактозы, глютенa и сахарозы, мы выбрали для изучения клинической эффективности в терапевтической схеме у детей первых лет жизни, страдающих АД.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами обследовано 55 детей с АД в возрасте от 1 мес. до 3 лет с легким и среднетяжелым течением заболевания. У всех детей была выявлена сенсibilизация к пищевым аллергенам. Изучение клинических особенностей АД показало, что преобладала экссудативная форма (встречалась у 54,5% обследованных), тогда как эритематозно-сквамозная форма выявлялась несколько реже – у 45,4% детей.

Обследование детей с АД было комплексным и включало в себя не только клинические, но и параклинические методы исследования, такие как общий анализ крови и мочи, кал на дисбактериоз кишечника, гельминты и простейшие.

Шкала SCORAD была использована в нашем исследовании для оценки тяжести течения АД. С учетом площади поражения, выраженности объективных и субъективных симптомов со стороны кожного процесса рассчитывали индекс SCORAD, при значениях которого от 15 до 40 баллов заболевание расценивалось как среднетяжелое, а до 15 – легкое.

Также использовались аллергологические методы исследования, включая углубленный сбор аллергологического анамнеза, выявление в сыворотке крови общего IgE и специфических IgE к предполагаемым пищевым аллергенам.

Наблюдаемые дети были разделены на 2 группы. При этом 30 детей в возрасте от 1 мес. до 3 лет, больных АД, составили основную группу. Им был назначен синбиотик [*Lactobacillus rhamnosus* GG (4×10^9 КОЕ) и пребиотики] согласно инструкции – по 1 саше в сутки в течение 14 дней. Данный препарат назначался в составе комплексной терапии. Остальные 25 детей с АД составили

группу сравнения, которая получала только противоаллергическую терапию без симбиотика. Традиционная противоаллергическая терапия включала в себя строгое соблюдение элиминационной гипоаллергенной диеты, назначение топических кортикостероидов, эмоленов, антигистаминных средств. Данная терапия не имела различий в сравниваемых группах, так как дети были полностью сопоставимы по клиническим формам и тяжести течения заболевания.

Для оценки клинической эффективности терапии АД с применением симбиотика, который назначался нами в составе комплексной терапии, проводили вычисление следующих параметров: общего терапевтического эффекта (ОТЭ), индивидуального терапевтического эффекта (ИТЭ), который может быть высоким, средним и низким.

ОТЭ вычисляли как общий процент пациентов с АД, которые дали положительный ответ на проводимую терапию.

При оценке ИТЭ оценивали сроки наступления ремиссии и уровень снижения индекса SCORAD. Так, при высоком ИТЭ ремиссия заболевания наступала через 8–10 дней с момента терапии, а индекс SCORAD снижался более чем в 3 раза. Средний ИТЭ: ремиссия заболевания наступала через 10–14 дней, а индекса SCORAD снижался в 2–2,9 раза. Низкий ИТЭ: ремиссия заболевания наступала позже 15 дней, а индекс SCORAD снижался менее чем в 2 раза.

На основании анализа кала на дисбактериоз, проводимого до и после терапии, изучали динамику показателей со стороны микрофлоры кишечника.

С помощью пакета программ Statistica 10 выполняли статистическую обработку результатов. Размер выборки предварительно не рассчитывался. Проводили расчет среднего арифметического (M) и средних ошибок средней арифметической (m). С помощью t -критерия Стьюдента было проведено сравнение двух независимых выборок. Статистически значимыми считались значения критериев, соответствующие $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ результатов выявил, что на фоне проводимой терапии с применением симбиотика у детей с АД основной группы ОТЭ составил $86,6 \pm 4,0\%$ (рис. 1), а в группе сравнения – $76,0 \pm 3,9\%$, $p < 0,05$. У детей, получающих симбиотик с 3–4-го дня от начала комплексного лечения, выявлена существенная позитивная динамика клинических симптомов АД. При этом площадь поражения уменьшилась в 2 раза и более, значительно снизилась интенсивность зуда кожи, существенно улучшилось качество ночного и дневного сна. Ночной сон восстановился полностью у 73,3% детей к 6–7-му дню от момента терапии, тогда как в группе сравнения – у 56% детей, $p < 0,05$. У 80,0% пациентов основной группы на $10,2 \pm 1,3$ дня имело место исчезновение острых элементов воспаления со стороны кожного покрова: расчесов, гиперемии, инфильтрации, экссудации, шелушения, а у большинства детей сохранялась сухость кожных покровов. В группе сравнения отмечались

более поздние сроки достижения ремиссии: так, у 72,2% она достигнута на $14,5 \pm 1,6$ день, $p < 0,05$.

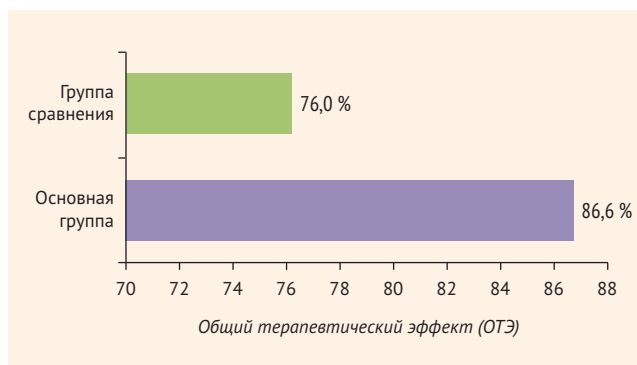
У наблюдаемых пациентов с АД, получающих симбиотик в комплексе с противоаллергической терапией, высокий ИТЭ отмечался в 57,7% случаев, средний – 29,0%, а низкий – 13,3%, тогда как в группе сравнения высокий ИТЭ имел место только у 36,8%, средний – 39,2% и низкий – 24% пациентов (рис. 2). Таким образом, высокий ИТЭ отмечался в 1,5 раза чаще в основной группе детей, а низкий ИТЭ – 1,8 раза реже, чем в группе сравнения, $p < 0,05$.

У пациентов основной группы после проведенной комплексной терапии отмечалось снижение индекса SCORAD с $27,6 \pm 3,8$ до $6,9 \pm 1,5$ балла, что составило снижение в 4 раза (рис. 3). При этом в группе сравнения индекс SCORAD снизился только в 2,9 раза (с $27,5 \pm 4,7$ до $9,5 \pm 1,8$ балла), $p < 0,05$.

У пациентов основной группы на фоне достижения клинической ремиссии АД выявлен рост содержания

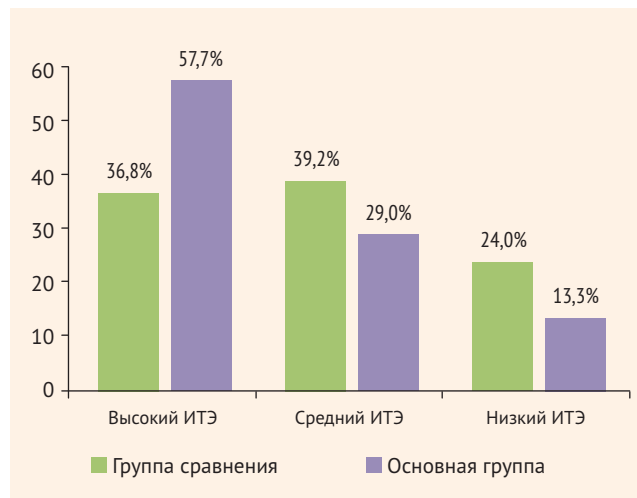
● **Рисунок 1.** Общий терапевтический эффект (%) у детей с atopическим дерматитом в сравниваемых группах в зависимости от вида терапии

● **Figure 1.** Overall therapeutic effect (%) in children with atopic dermatitis in the compared groups depending on the type of therapy



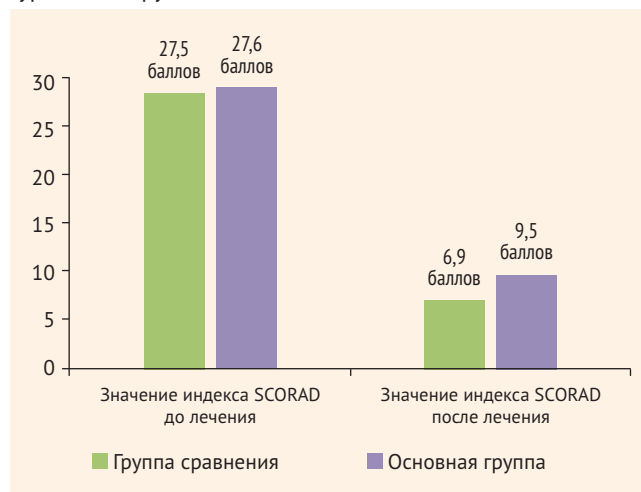
● **Рисунок 2.** Индивидуальный терапевтический эффект (%) у детей с atopическим дерматитом в сравниваемых группах в зависимости от вида терапии

● **Figure 2.** Individual therapeutic effect (%) in children with atopical dermatitis in the compared groups depending on the type of therapy



● **Рисунок 3.** Значения индекса SCORAD (баллы) у детей с атопическим дерматитом в сравниваемых группах в зависимости от вида терапии

● **Figure 3.** Values of the SCORAD index (points) in children with atopic dermatitis in compared groups depending on the type of therapy



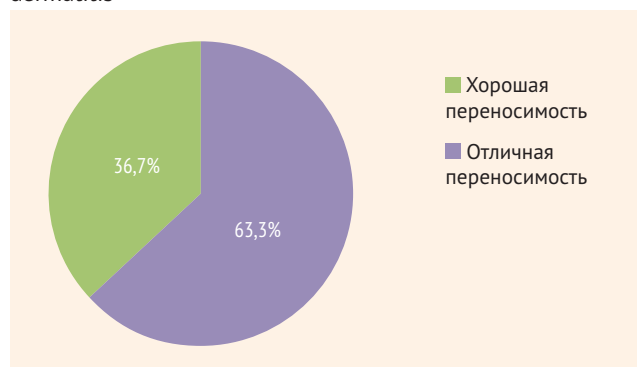
нормофлоры: лактобактерий – с 10^4 – 10^5 до 10^6 – 10^7 КОЕ/г фекалий и бифидобактерий – с 10^7 – 10^8 до 10^9 – 10^{10} КОЕ/г фекалий. При этом количество условно-патогенных микроорганизмов (энтерококки, лактозонегативные и гемолитические кишечные палочки и др.), наоборот, уменьшалось.

На протяжении всего курса лечения переносимость синбиотика у наблюдаемых детей с АД была оценена как отличная (63,3%) и хорошая (36,7%) (рис. 4). Побочные эффекты в виде высыпаний и диспептических явлений не отмечались. Также не было случаев индивидуальной непереносимости препарата.

Выявленные положительные результаты применения синбиотика в комплексной противоаллергической терапии АД, вероятно, обусловлены входящими в его состав пробиотическими бактериями *Lactobacillus rhamnosus* GG и пребиотиком олигофруктозой, что приводит к нормализации микрофлоры кишечника. *Lactobacillus rhamnosus* GG, с одной стороны, уменьшает выраженность аллергического воспаления за счет влияния на цитокиновый про-

● **Рисунок 4.** Переносимость синбиотика у детей с атопическим дерматитом

● **Figure 4.** Synbiotic tolerance in children with atopic dermatitis



филь и повышения барьерной функции желудочно-кишечного тракта, а с другой стороны, способствует росту бифидобактерий, которые регулируют взаимоотношения между Т-регуляторными клетками, обеспечивая баланс иммунной системы, равновесие Th1/Th2 за счет стимуляции Th1-иммунного ответа.

ВЫВОДЫ

Назначение в составе комплексной противоаллергической терапии АД у детей первых лет жизни синбиотика (по 1 саше в сутки в течение 14 дней) показало общую терапевтическую эффективность в 86,6% случаев. Это проявилось в уменьшении длительности периода обострения в 1,4 раза, преобладании высокого индивидуального терапевтического эффекта в 1,5 раза, снижении значений индекса SCORAD в 4 раза на фоне увеличения количества бифидобактерий и лактобактерий в кишечнике. Полученные результаты позволяют рекомендовать комбинацию *Lactobacillus rhamnosus* GG и пребиотиков у детей первых лет жизни в составе комплексной терапии для повышения эффективности лечения.

Поступила / Received 21.04.2021
Поступила после рецензирования / Revised 11.05.2021
Принята в печать / Accepted 13.05.2021

Список литературы

- Weidinger S., Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet*. 2016;387(10023):1109–1122. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00149-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00149-X).
- Маланичева Т.Г., Закирова А.М. Эффективность энтеросорбции в терапии осложненных форм атопического дерматита у детей. *Современная медицина*. 2018;(4):122–124. Режим доступа: <https://pediatria-kzn.ru/images/publication/sovremennaiamed.pdf>.
- Смирнова Г.И., Манкуте Г.Р. Микробиота кишечника и атопический дерматит у детей. *Российский педиатрический журнал*. 2015;18(6):46–53. Режим доступа: <http://www.medlit.ru/journalsview/pediatrics/view/journal/2015/issue-6/205-mikrobiota-kishechnika-i-atopicheskiy-dermatit-u-detey/>
- West C.E., Jenmalm M., Prescott S.L. The gut microbiota and its role in the development of allergic disease: a wider perspective. *Clin Exp Allergy*. 2015;45(1):43–53. <https://doi.org/10.1111/cea.12332>.
- Forsberg A., West C.E., Prescott S.L., Jenmalm M.C. Pre- and probiotics for allergy prevention: time to revisit recommendations? *Clin Exp Allergy*. 2016;46(12):1506–1521. <https://doi.org/10.1111/cea.12838>.
- Penders J., Gerhold K., Stobberingh E.E., Thijs C., Zimmermann K., Lau S., Hamelmann E. Establishment of the intestinal microbiota and its role for atopic dermatitis in early childhood. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(3):601–607. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.05.043>.
- Rautava S., Kainonen E., Salminen S., Isolauri E. Maternal probiotic supplementation during pregnancy and breast-feeding reduces the risk of eczema in the infant. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(6):1355–1360. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.09.003>.
- Смирнова Г.И. Микробиота кишечника и использование пробиотиков в профилактике и лечении атопического дерматита у детей. *Лечащий врач*. 2016;(1):6–10. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2016/01/15436371>.
- Abrahamsson T.R., Wu R.Y., Jenmalm M.C. Gut microbiota and allergy: the importance of the pregnancy period. *Pediatr Res*. 2015;77:214–219. <https://doi.org/10.1038/pr.2014.165>.
- van Nimwegen F.A., Penders J., Stobberingh E.E., Postma D.S., Koppelman G.H., Kerkhof M. et al. Mode and place of delivery, gastrointestinal microbiota,

and their influence on asthma and atopy. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128(5):948–955. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.07.027>.

11. Chang Y.S., Trivedi M.K., Jha A., Lin Y.-F., Dimaano L., García-Romero M.T. Synbiotics for Prevention and Treatment of Atopic Dermatitis: A Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *JAMA Pediatr.* 2016;170(3):236–242. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2015.3943>.
12. Salminen S., Benno Y., de Vos W. Intestinal colonisation, microbiota and future probiotics? *Asia Pac J Clin Nutr.* 2006;15(4):558–562. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17077076/>
13. Majamaa H., Isolauri E. Probiotics: a novel approach in the management of food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 1997;99(2):179–185. [https://doi.org/10.1016/S0091-6749\(97\)70093-9](https://doi.org/10.1016/S0091-6749(97)70093-9).

References

1. Weidinger S., Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet.* 2016;387(10023):1109–1122. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00149-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00149-X).
2. Malanicheva T.G., Zakirova A.M. Efficiency of enterosorption in treatment of complicated forms of atopic dermatitis in children. *Sovremennaya meditsina.* 2018;(4):122–124. (In Russ.) Available at: <https://pediatria-kzn.ru/images/pediatria/publication/sovremennaiamed.pdf>.
3. Smirnova G.I., Mankute G.R. Intestinal microbiota and atopic dermatitis in children. *Rossiyskii pediatricheskii zhurnal = Russian Pediatric Journal.* 2015;18(6):46–53. (In Russ.) Available at: <http://www.medlit.ru/journalsview/pediatrics/view/journal/2015/issue-6/205-mikrobiota-kishechnika-i-atopicheskiy-dermatit-u-detey/>
4. West C.E., Jenmalm M., Prescott S.L. The gut microbiota and its role in the development of allergic disease: a wider perspective. *Clin Exp Allergy.* 2015;45(1):43–53. <https://doi.org/10.1111/cea.12332>.
5. Forsberg A., West C.E., Prescott S.L., Jenmalm M.C. Pre- and probiotics for allergy prevention: time to revisit recommendations? *Clin Exp Allergy.* 2016;46(12):1506–1521. <https://doi.org/10.1111/cea.12838>.
6. Penders J., Gerhold K., Stobberingh E.E., Thijs C., Zimmermann K., Lau S., Hamelmann E. Establishment of the intestinal microbiota and its role for atopic dermatitis in early childhood. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132(3):601–607. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.05.043>.
7. Rautava S., Kainonen E., Salminen S., Isolauri E. Maternal probiotic supplementation during pregnancy and breast-feeding reduces the risk of eczema in the infant. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130(6):1355–1360. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.09.003>.
8. Smirnova G.I. Microbiota of intestine and use of probiotics in prevention and treatment of atopic dermatitis in children. *Lechaschi Vrach* 2016;(1):6–10. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2016/01/15436371>.
9. Abrahamsson T.R., Wu R.Y., Jenmalm M.C. Gut microbiota and allergy: the importance of the pregnancy period. *Pediatr Res.* 2015;77:214–219. <https://doi.org/10.1038/pr.2014.165>.
10. van Nimwegen F.A., Penders J., Stobberingh E.E., Postma D.S., Koppelman G.H., Kerkhof M. et al. Mode and place of delivery, gastrointestinal microbiota, and their influence on asthma and atopy. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128(5):948–955. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.07.027>.
11. Chang Y.S., Trivedi M.K., Jha A., Lin Y.-F., Dimaano L., García-Romero M.T. Synbiotics for Prevention and Treatment of Atopic Dermatitis: A Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *JAMA Pediatr.* 2016;170(3):236–242. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2015.3943>.
12. Salminen S., Benno Y., de Vos W. Intestinal colonisation, microbiota and future probiotics? *Asia Pac J Clin Nutr.* 2006;15(4):558–562. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17077076/>
13. Majamaa H., Isolauri E. Probiotics: a novel approach in the management of food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 1997;99(2):179–185. [https://doi.org/10.1016/S0091-6749\(97\)70093-9](https://doi.org/10.1016/S0091-6749(97)70093-9).

Информация об авторах:

Маланичева Татьяна Геннадьевна, д.м.н., профессор кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бултерова, д. 49; tgmal@mail.ru

Зиятдинова Нелли Валентиновна, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бултерова, д. 49; ziatdin@mail.ru

Сердинская Инна Николаевна, врач-педиатр, Детская городская поликлиника № 6; 420087, Россия, Казань, ул. Отрадная, д. 38А; si.mia@yandex.ru

Information about the authors:

Tatyana G. Malanicheva, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Propaedeutics of Children's Diseases and Faculty Pediatrics, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; tgmal@mail.ru

Nelli V. Ziatdinova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Children's Diseases and Faculty Pediatrics, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; ziatdin@mail.ru

Inna N. Serdinskaya, Pediatrician, Children's City Polyclinic № 6; 38A, Otrdnaya St., Kazan, 420087, Russia

Что нужно знать об углеводном компоненте детских смесей для искусственного вскармливания

И.Н. Захарова^{1✉}, ORCID: 0000-0003-4200-4598, zakharova-rmapo@yandex.ru

А.А. Давыдовская², ORCID: 0000-0002-5169-9187, anna.davydovskaya@gmail.com

¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

² ООО «Кампина»; 123112, Россия, Москва, Пресненская наб., д. 10В

Резюме

Статья посвящена обсуждению углеводного компонента детских искусственных смесей для вскармливания здоровых и больных детей. Показана роль гликемических и негликемических углеводов. Помимо лактозы, при создании детских смесей могут использоваться следующие гликемические углеводы: мальтоза, сахароза, глюкоза, сироп глюкозы, мальтодекстрины, предварительно обработанный крахмал и желатинизированный крахмал. В детском питании применяются также резистентные олигосахариды, некрахмальные полисахариды, резистентные модифицированные крахмалы. Обсуждаются состав и количество лактозы – основного углевода женского молока. В статье приведены данные о роли галактозы, являющейся условно эссенциальной для детей первых месяцев жизни ввиду быстрых темпов роста младенца. Представлены сведения о расщеплении лактозы, значимости ферментов для процессов переваривания и усвоения, пребиотических эффектах лактозы, ее влиянии на абсорбцию кальция и других минеральных веществ. К преимуществам лактозы относятся ее низкий гликемический индекс, а также пониженная сладость, что влияет на правильное развитие вкуса и низкий риск кариеса по сравнению с другими ферментируемыми сахарами. Обсуждаются особые требования к составу углеводного компонента низколактозных и безлактозных смесей в связи с часто неоправданным ростом частоты их использования. Приведены доказательства с использованием Кокрейновского систематического обзора (2018) того, что снижение или исключение содержания лактозы из питания грудного ребенка с младенческими коликами не всегда целесообразно. В специальных низколактозных и безлактозных смесях лактозу заменяют на полимеры глюкозы – мальтодекстрин, сироп глюкозы, твердый сироп глюкозы, которые производят путем гидролиза крахмалов (кукурузного, рисового или картофельного). В статье обсуждаются данные о влиянии мальтодекстрина на состояние слизистой кишки, микробиоту толстой кишки и о возможной роли этого ингредиента в патогенезе хронических воспалительных заболеваний кишечника. Результаты различных работ в отношении влияния мальтодекстрина на кишечную микробиоту противоречивы. Однако при наличии симптомов лактазной недостаточности у ребенка на искусственном вскармливании назначаются специальные низколактозные или безлактозные продукты. Грубой ошибкой является назначение безлактозных смесей на основе интактного белка или частичного гидролиза при вторичной лактазной недостаточности, обусловленной аллергией к белкам коровьего молока. В составе углеводного компонента лечебных гидролизатов Friso отсутствует мальтодекстин, а лактоза частично или полностью заменена сиропом глюкозы.

Ключевые слова: искусственные смеси, лактоза, резистентные олигосахариды, некрахмальные полисахариды, резистентные модифицированные крахмалы, пребиотик, осмолярность, микробиота кишечника, мальтодекстрин, декстрозный эквивалент

Для цитирования: Захарова И.Н., Давыдовская А.А. Что нужно знать об углеводном компоненте детских смесей для искусственного вскармливания. *Медицинский совет*. 2021;(11):57–65. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-11-57-65>.

Конфликт интересов: Давыдовская А.А. является научным советником ООО «Кампина» и оказывает экспертную научную поддержку медицинских публикаций. Во всем остальном авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

What we should know about the carbohydrate component of infant formula

Irina N. Zakharova^{1✉}, ORCID: 0000-0003-4200-4598, zakharova-rmapo@yandex.ru

Anna A. Davydovskaya², ORCID: 0000-0002-5169-9187, anna.davydovskaya@gmail.com

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

² Campina, LLC; 10B, Presnenskaya Emb., Moscow, 123112, Russia

Abstract

The article is devoted to the discussion of the carbohydrate component of infant formula for feeding healthy and sick children. The role of glycemic and non-glycemic carbohydrates is shown. In addition to lactose, the following glycemic carbohydrates can be used in infant formulas: maltose, sucrose, glucose, glucose syrup, maltodextrins, pretreated starch and gelatinized starch. Resistant oligosaccharides, nonstarch polysaccharides, and resistant modified starches are also used in child nutrition. The composition and amount of lactose, the main carbohydrate of women's milk, is discussed. The article presents data on the role of galactose, which is conditionally essential for children in the first months of life due to the rapid growth rate of the infant. Information is presented on the lactose breakdown, the importance of enzymes in the digestion and assimilation processes, the

prebiotic effects of lactose, and its effect on the absorption of calcium and other minerals. Advantages of lactose include its low glycemic index, as well as its reduced sweetness, which affects the proper development of taste and low risk of dental caries compared to other fermentable sugars. Specific requirements for the carbohydrate composition of low-lactose and lactose-free formulas are discussed because of the often unwarranted increase in the frequency of their use. Evidence is presented using the Cochrane Systematic Review (2018) that reducing or eliminating lactose from infant formulas in infants with infantile colic is not always appropriate. Special low-lactose and lactose-free formulas replace lactose with glucose polymers such as maltodextrin, glucose syrup, and solid glucose syrup, which are produced by hydrolyzing starches (corn, rice, or potato). The article discusses the data on the effect of maltodextrin on the state of the intestinal mucosa, the microbiota of the large intestine and the possible role of this ingredient in the pathogenesis of chronic inflammatory bowel diseases. The results of various studies regarding the effect of maltodextrin on the intestinal microbiota are contradictory. However, special low-lactose or lactose-free products are prescribed in the presence of symptoms of lactase deficiency in an artificially fed baby. It is a major mistake to prescribe lactose-free mixtures on the basis of intact protein or partially hydrolysed ones for secondary lactase deficiency caused by an allergy to cow's milk proteins. The carbohydrate component of Friso therapeutic hydrolysates contains no maltodextrin, and lactose is partially or completely replaced with glucose syrup.

Keywords: artificial formulas, lactose, resistant oligosaccharides, non-starch polysaccharides, resistant modified starches, prebiotic, osmolarity, gut microbiota, maltodextrin, dextrose equivalent

For citation: Zakhарова I.N., Davydovskaya A.A. What we should know about the carbohydrate component of infant formula. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(11):57–65. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-11-57-65>.

Conflict of interest: Davydovskaya A.A. is a scientific advisor to Campina LLC and provides expert scientific support for medical publications. Aside from that, the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Грудное вскармливание – лучшее питание для младенца, поскольку обеспечивает как краткосрочные, так и долгосрочные положительные эффекты, а также имеет существенные экономические преимущества для семьи [1, 2]. При отсутствии или недостаточном количестве грудного молока (ГМ) искусственные смеси становятся основным источником макро- и микронутриентов для детей первого года жизни, их состав строго нормируется, изучается и совершенствуется. В последнее время одним из часто обсуждаемых вопросов, касающихся рецептур формул для грудных детей, является композиция углеводного компонента и в частности использование полимеров глюкозы при исключении или снижении уровня лактозы в низколактозных или безлактозных смесях.

В зависимости от особенностей расщепления и физиологической функции различают **гликемические** и **негликемические** углеводы [3]. **Гликемические** углеводы являются одним из основных источников энергии для растущего организма ребенка, они перевариваются и всасываются в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) с последующим повышением уровня глюкозы в крови [3, 4]. Согласно европейскому регламенту, помимо лактозы, при создании детских смесей могут использоваться следующие **гликемические** углеводы: мальтоза, сахароза, глюкоза, сироп глюкозы или сухой сироп глюкозы, мальтодекстрин, предварительно обработанный крахмал (естественно не содержащий глютен) и желатинизированный крахмал (естественно не содержащий глютен) [5].

Негликемические углеводы (или пищевые волокна), напротив, достигают дистальных отделов ЖКТ в неизменном виде и не влияют на уровень глюкозы [3]. К **негликемическим** углеводам, разрешенным в детском питании,

относятся резистентные олигосахариды (ГОС и ФОС), некрахмальные полисахариды (например, камедь) и резистентные модифицированные крахмалы [3, 4, 6].

Общее содержание углеводов в формулах для кормления детей первого года жизни обязательно регламентируется как в отечественных нормативных документах, так и в документах других стран¹ [5]. Особенности комбинации углеводов, присутствие и уровень лактозы, а также других **гликемических** и **негликемических** углеводов в каждой конкретной детской смеси будут определяться назначением продукта, требованиями к составу и нюансами производства [3, 5].

АДАПТИРОВАННЫЕ СМЕСИ С ВЫСОКИМ СОДЕРЖАНИЕМ ЛАКТОЗЫ. РОЛЬ ЛАКТОЗЫ В ПИТАНИИ ГРУДНОГО РЕБЕНКА

Как известно, детские смеси подразделяются на стандартные, предназначенные для здоровых младенцев, и специальные формулы для детей с особыми пищевыми потребностями. Адаптированные смеси создаются в соответствии с рекомендациями, основанными на составе эталонного продукта – ГМ [3]. Лактоза является основным углеводом женского молока, состоит из молекул D-глюкозы и D-галактозы, связанных 1,4-гликозидной связью и благодаря наличию свободной карбонильной группы относится к восстанавливающим сахарам [3, 7–9]. Количество лактозы в ГМ составляет около 7,0 г на 100 мл, что является самым высоким уровнем среди всех известных видов молока млекопитающих [3, 8]. Так, например, уровень лактозы в коровьем и козьем молоке значительно ниже:

¹ Технический регламент Таможенного Союза «О безопасности молока и молочной продукции» (ТР ТС 033/2013) (с изменениями на 19 декабря 2019 г.). Режим доступа: <http://docs.cntd.ru/document/499050562>.

примерно 4,6 и 4,7 г на 100 мл соответственно, поэтому при производстве смесей для здоровых детей сырье всегда дополнительно обогащается лактозой [3, 10].

Лактоза обеспечивает примерно 33–42% калорийности ГМ и благодаря глюкозе в ее составе служит важным источником энергии для растущего организма ребенка [3, 9]. Помимо глюкозы, при расщеплении лактозы образуется также галактоза, которая имеет большое биологическое значение. Галактоза не относится к незаменимым нутриентам, однако на первом году жизни может быть условно эссенциальной вследствие быстрых темпов роста младенца. В ГМ галактоза содержится не только в составе лактозы, но и является главным компонентом олигосахаридов [11, 12].

Основной путь метаболизма галактозы – ее преобразование в глюкозу в процессе нескольких ферментативных реакций за счет последующего действия трех ферментов: галактокиназы (GALK), галактоза-1-фосфатуридилтрансферазы (GALT) и уридиндифосфат-галактозо-4-эпимеразы (GALE). Эти реакции получили название «путь Лелуара» [11, 13]. Галактоза является не только важным источником энергии, но и участвует в синтезе гликозилированных макромолекул (например, олигосахаридов, гликопротеинов и гликолипидов) [8, 11, 12]. Так, благодаря участию в синтезе галактоцереброзида, который является преобладающим гликолипидом миелина, галактоза имеет высокое функциональное значение для мозга и оказывает влияние на постнатальное когнитивное развитие [4, 9, 11]. Как и небольшая часть лактозы, некоторое количество галактозы может попадать в толстую кишку и оказывать пребиотическое действие, способствуя росту полезной кишечной микрофлоры, включая бифидобактерии и лактобациллы [9]. Таким образом, значение лактозы обусловлено как функциями ее производных – глюкозы и галактозы, так и метаболитами, которые образуются при бактериальной ферментации в нижних отделах ЖКТ (лактат и короткоцепочечные жирные кислоты) [8, 9].

В молоке лактоза находится в молекулярно-дисперсной форме, образуя истинный раствор, и представлена в основном двумя аномерными формами – α и β , которые различаются по положению водорода и гидроксильной группы на атоме углерода с номером 1 молекулы глюкозы [14]. Аномеры лактозы проявляют разные физико-химические свойства, например, растворимость кристаллической β -лактозы в воде в семь раз выше, чем растворимость кристаллической α -лактозы [14, 15]. Интересно, что различия между формами лактозы не влияют на ее переваривание и метаболизм, что, по-видимому, связано с тем, что α -лактоза и β -лактоза непрерывно превращаются друг в друга посредством мутаротации [8, 9, 16]. В водном растворе две формы лактозы находятся в равновесии и при нейтральном pH и комнатной температуре составляют примерно 63% β -лактозы и 37% α -лактозы [14]. Известно, что небольшая часть лактозы (0,1%) существует в растворе в виде структуры с открытой цепью и является химически реактивной, выступая промежуточным звеном при взаимном превращении α -лактозы и β -лактозы [9]. В связи с этим соотношение аномеров зависит от pH и температу-

ры, поскольку эти факторы оказывают влияние на промежуточную структуру лактозы с открытой цепью [9, 16]. Продemonстрировано, что ингредиентный состав молока или молочных смесей, определяя общий кислотно-щелочной катализ, будет воздействовать на скорость мутаротации [16]. Например, высокая концентрация слабокислотных анионов в коровьем молоке (фосфатов и цитратов) будет ускорять мутаротацию лактозы, а молочные смеси с низким содержанием этих анионов – нет [16].

Чаще всего лактозу получают из сыворотки, которая является побочным продуктом сыроделия, и при этом для ее очистки используется кристаллизация. Когда ее проводят при высоких температурах (более 93,5 °C), конечный продукт содержит высокую долю β -лактозы. При кристаллизации ближе к комнатной температуре получают преимущественно α -лактозу [15]. Наиболее распространенной конфигурацией лактозы в пищевых продуктах является α -форма [9].

С помощью фермента лактазы лактоза расщепляется на моносахаридные компоненты, глюкозу и галактозу, которые всасываются и транспортируются в печень через воротную вену. Лактаза относится к семейству β -галактозидаз и вырабатывается зрелыми энтероцитами с максимальной экспрессией в средней части тощей кишки [17]. В работе по изучению переваривания лактозы *in vivo* у младенцев и на животных моделях было обнаружено, что α - и β -формы лактозы демонстрируют идентичные характеристики переваривания, и один аномер лактозы может конкурентно ингибировать расщепление другого [16]. В исследовании было продемонстрировано более быстрое переваривание α -лактозы у младенцев по сравнению с β -лактозой, что, по-видимому, может определять количество лактозы, попадающее в дистальные отделы ЖКТ, а также эффекты в отношении микрофлоры толстой кишки [16].

Хорошо известно, что лактоза действует как пребиотик, позитивно влияя на рост популяции бифидобактерий и лактобацилл, способствуя образованию короткоцепочечных жирных кислот, которые оказывают многочисленные положительные эффекты как локально, снижая pH и препятствуя росту условно-патогенной микрофлоры, так и на организм в целом за счет участия в метаболизме липидов, регуляции чувства сытости, раннего формирования иммунной системы [10, 18, 19].

Поскольку часть лактозы ферментируется в толстой кишке, она может усиливать абсорбцию минеральных веществ и в особенности кальция [10, 20, 21]. Положительный эффект лактозы на всасывание минералов объясняется увеличением абсорбции воды и падением pH, которые приводят к повышению растворимости минералов, росту осмотического давления и, таким образом, усилению поглощения минералов в кишке за счет парацеллюлярной пассивной диффузии через эпителиальную стенку [8, 10, 20]. В исследовании по изучению влияния лактозы при искусственном вскармливании (ИВ) на всасывание кальция и цинка у доношенных новорожденных было показано, что в случае наличия лактозы в детской смеси всасывание кальция было значительно выше и средняя разница в общей абсорбции кальция

между смесями с лактозой или без нее составила 10,3% ($p = 0,002$) и 60 мг в день ($p = 0,006$) [22]. В более раннем исследовании на здоровых доношенных грудных детях было продемонстрировано, что в случае наличия лактозы в составе смеси всасывание кальция, магния и марганца было значительно выше, увеличение абсорбции меди и цинка было статистически недостоверно, а абсорбция железа не зависела от присутствия лактозы [21].

Помимо пребиотического эффекта, лактоза в составе смесей для грудных детей обладает еще несколькими важными преимуществами. По сравнению с моносахаридами лактоза оказывает меньшее влияние на осмолярность на единицу энергии, а вязкость раствора лактозы при аналогичном массовом процентном содержании ниже [9]. Сладость лактозы составляет всего 20–30% от сладости сахарозы, что предотвращает развитие вкусового предпочтения сладких продуктов [9, 10]. Также лактоза является наименее кариесогенной среди всех ферментируемых сахаров, что, как предполагают, связано с относительно медленным образованием кислоты в полости рта при ее употреблении [10, 23].

Метаболическим преимуществом лактозы является ее низкий гликемический индекс (ГИ), равный 46, который объясняется ее неполным расщеплением, а также неинсулиновым ответом на галактозу [8, 10, 24]. Как известно, ГИ характеризует влияние углеводов на уровень глюкозы в крови, и значение, равное 100, является эталонным и представляет собой ГИ глюкозы [9]. Выделяют три степени ГИ: низкий (≤ 55), средний (56–69) и высокий (≥ 70). По сравнению с мальтодекстрином (МД) с ГИ 85–105, крахмалами, ГИ которых колеблется в зависимости от пищевого матрикса от 40 до 110, и глюкозой, т. е. ингредиентами, имеющими аналогичную энергетическую ценность (4 ккал/г), лактоза вызывает более низкий гликемический ответ [8, 9].

НОРМИРОВАНИЕ УРОВНЯ ЛАКТОЗЫ В СОСТАВЕ ДЕТСКИХ СМЕСЕЙ

Уровень лактозы обязательно регулируется как в Российской Федерации, так и в нормативных документах других стран. В соответствии с регламентом Европейского агентства по безопасности продуктов питания (EFSA) от 2014 г. по детским смесям, а также с обновленным европейским законодательством – Делегированным регламентом комиссии ЕС 2016/127 – в стандартных смесях нормируется только минимальный уровень лактозы, который должен составлять 4,5 г на 100 ккал [3, 5]. Согласно техническому регламенту Таможенного союза «О безопасности молока и молочной продукции» от 2013 г. с изменениями от 19 декабря 2019 г. содержание лактозы в адаптированных молочных смесях для питания детей 0–6 мес. должно быть не менее 65% от общего количества углеводов, в последующих адаптированных смесях для детей старше 6 мес. – не менее 50%². То есть максимальный уровень во всех законодательных документах не ограничен.

Особые требования предъявляются к составу углеводного компонента **низколактозных** и **безлактозных** смесей. Согласно техническому регламенту Таможенного союза ТР ТС 027/2012 «О безопасности отдельных видов специализированной пищевой продукции, в том числе диетического лечебного и диетического профилактического питания» в **низколактозных** формулах для детей первого года жизни уровень лактозы должен быть не более 10 г/л, а в **безлактозных** – не более 0,1 г/л готового продукта³. В соответствии с европейским Делегированным регламентом комиссии ЕС 2016/127 уровень лактозы в **безлактозных** смесях для детей первого года жизни не может превышать 10 мг на 100 ккал [5].

АКТИВНОСТЬ ФЕРМЕНТА ЛАКТАЗЫ У ГРУДНЫХ ДЕТЕЙ

У большинства доношенных детей активность фермента лактазы при рождении нормальная. Ограничение молочного сахара лактозы в рационе питания не требуется [8]. У недоношенных детей при рождении активность лактазы может быть снижена, степень ее снижения пропорциональна гестационному возрасту, она частично определяется состоянием зрелости ЖКТ, особенностями течения беременности, что, возможно, объясняет разную переносимость питания у младенцев одного гестационного возраста [8, 25]. В ряде работ было продемонстрировано, что вид питания, его состав, а также время начала вскармливания отражаются на развитии активности кишечной лактазы [8, 9, 25, 26]. Изучение активности данного фермента у недоношенных детей позволило предположить, что раннее начало энтерального питания может повысить его специфическую активность [25]. Несмотря на возможное снижение активности лактазы у новорожденных недоношенных детей, клинические симптомы лактазной недостаточности встречаются относительно редко, и использование лактозы в составе смесей для недоношенных не запрещено⁴ [8].

У доношенного ребенка в раннем младенчестве непереносимость лактозы может встречаться при врожденной первичной недостаточности лактазы (редкое аутосомно-рецессивное заболевание), при транзиторной лактазной недостаточности в случае незрелости ЖКТ, а также при вторичной лактазной недостаточности, возникающей, например, при инфекционных заболеваниях или гастроинтестинальных проявлениях аллергии к белкам коровьего молока (АБКМ) [1, 8, 17, 27]. Поэтому при появлении признаков лактазной недостаточности крайне важно определить ее причину, поскольку это будет влиять на тактику ведения пациента, в т. ч. на коррекцию рациона

² Технический регламент Таможенного Союза «О безопасности молока и молочной продукции» (ТР ТС 033/2013) (с изменениями на 19 декабря 2019 г.). Режим доступа: <http://docs.cntd.ru/document/499050562>.

³ Технический регламент Таможенного Союза ТР ТС 027/2012 «О безопасности отдельных видов специализированной пищевой продукции, в том числе диетического лечебного и диетического профилактического питания». Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/002352823>.

⁴ Там же.

в случае ИВ путем назначения специализированной детской смеси.

ПРИМЕНЕНИЕ БЕЗЛАКТОЗНЫХ И НИЗКОЛАКТОЗНЫХ СМЕСЕЙ

В последние годы в ряде стран растет частота использования низколактозных и безлактозных смесей, причем в ряде случаев данные формулы используются для здоровых младенцев с нормальной активностью кишечной лактазы [8, 28]. Среди возможных причин этого явления можно, вероятно, выделить использование безлактозных и низколактозных смесей с целью профилактики или коррекции функциональных гастроинтестинальных расстройств (ФГИР).

Далеко не всегда распространенные ФГИР ассоциированы с лактазной недостаточностью, однако зачастую различные симптомы (такие как, например, младенческие колики) связывают именно с непереносимостью лактозы [28, 29]. Согласно современным данным, при отсутствии клиники лактазной недостаточности рутинное использование низко- и безлактозных смесей при ФГИР у младенцев не рекомендуется, поскольку в этом случае данные продукты не продемонстрировали свою эффективность [8, 29].

Как уже говорилось выше, довольно часто обсуждается возможная связь лактазной недостаточности с младенческими коликами, однако несмотря на большое количество опубликованных исследований, этиология и патогенез детской колики на сегодняшний день остаются не до конца ясными и считаются многофакторными, что обуславливает сложности в выборе метода коррекции, а также отсутствие универсальных подходов к решению данной проблемы [30, 31]. Так, например, стратегия снижения или исключения лактозы из рациона грудного ребенка может быть неэффективной в отношении частоты беспокойства и плача [28]. Авторы Кокрейновского систематического обзора (2018) рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) и квази-РКИ по оценке влияния различных диетических модификаций (включая использование низколактозных смесей и препарата лактазы) у детей младше 4 мес. жизни с коликами сделали вывод, что, основываясь на имеющихся данных, какие-либо диетические модификации не могут быть однозначно рекомендованы [31]. Эксперты подчеркивают, что при подозрении на связь колик с непереносимостью лактозы необходимо учитывать анамнез ребенка, связь беспокойства с кормлением, присутствие других симптомов со стороны ЖКТ, характеристики стула (в частности, наличие жидкого, водянистого и пенистого стула), а также данные лабораторного исследования кала (определение кислотности фекалий и экскреции углеводов) [32]. Отдельная категория смесей со сниженным уровнем лактозы или без этого углевода производится на основе глубокого гидролиза белка или отдельных аминокислот. Такие формулы предназначены для младенцев на искусственном или смешанном вскармливании с АБКМ и вторичной лактазной недостаточностью.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПОЛИМЕРОВ ГЛЮКОЗЫ ПРИ МОДИФИКАЦИИ УГЛЕВОДНОГО КОМПОНЕНТА НИЗКОЛАКТОЗНЫХ И БЕЗЛАКТОЗНЫХ СМЕСЕЙ

В ряде случаев при ИВ возникает необходимость использования в питании младенцев специализированных продуктов со сниженным уровнем лактозы или без нее. В таких смесях лактозу заменяют на полимеры глюкозы. Наиболее распространенными из них являются усвояемые мальтодекстрины (МД), сироп глюкозы и твердый сироп глюкозы, которые производят путем гидролиза различных типов крахмалов (кукурузного, рисового или картофельного) [8].

В зависимости от степени расщепления крахмала получают разнообразные ингредиенты, которые классифицируются по значению декстрозного эквивалента (ДЭ). Чем выше степень гидролиза, тем выше ДЭ: например, у конечного продукта гидролиза крахмала D-глюкозы он составляет 100, а ДЭ интактного крахмала может равняться нулю [33–35]. Промежуточные продукты с ДЭ ≤ 20 , но > 3 классифицируются как МД, а выше 20 – как сироп глюкозы [33–35]. В зависимости от ДЭ разные МД могут отличаться по своим свойствам, например, гигроскопичности, ферментируемости, вязкости, стабильности, растворимости, биодоступности, осмоляльности и др. В среднем чем выше ДЭ, тем выше сладость, гигроскопичность, ферментируемость и способность вступать в реакцию Майяра под воздействием высоких температур за счет присутствия восстанавливающих сахаров в хвосте молекулы [35]. Следует отметить, что в зависимости от вида гидролизующего крахмала различные МД даже с одинаковым ДЭ могут иметь разный молекулярный состав и отличаться по физическим и функциональным свойствам [33].

Как уже говорилось, полимеры глюкозы имеют более высокий гликемический индекс по сравнению с лактозой [8]. Несмотря на то что МД сначала расщепляется панкреатической амилазой до мальтозы, а затем с помощью мальтазы щеточной каймы – до свободной глюкозы, его ферментативное переваривание происходит с высокой скоростью и приводит к высокому гликемическому ответу [8, 35]. Исследовательские данные показывают, что скорость абсорбции МД не отличается от абсорбции после приема глюкозы, что отражается в сопоставимом инсулиновом ответе на МД и глюкозу [35].

В настоящее время активно обсуждаются данные по влиянию МД на состояние слизистой кишки, микробиоту толстой кишки и о возможной роли этого ингредиента в патогенезе хронических воспалительных заболеваний кишечника [36–41]. В качестве наполнителя, загустителя, текстуризатора и т. п. в составе продуктов питания МД используют с середины 1950-х гг. В настоящее время МД является широко распространенной и часто потребляемой полисахаридной добавкой [41]. Несмотря на то что согласно данным Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) (по состоянию на апрель 2020 г.) МД в целом признан безопасным ингредиентом (имеет ста-

тус GRAS)⁵, экспертов настораживает его присутствие в подавляющем большинстве заводских продуктов, и исследования по изучению влияния регулярного потребления МД продолжают.

В работе F. Laudisi et al. на животных моделях (мышах), опубликованной в 2018 г., было продемонстрировано, что потребление МД может вызывать стресс эндоплазматического ретикулума в бокаловидных клетках с последующим эффектом снижения экспрессии муцина-2 (MUC2) [36]. Известно, что MUC2 продуцируется бокаловидными клетками и является основным гликопротеином слизистой оболочки [36, 42]. В толстой кишке MUC2 образует двуслойную систему слизи, в которой плотный внутренний слой толщиной 200 нм прикреплен к эпителию и представляет собой физический барьер, в норме непроницаемый для бактерий [42].

Концентрация МД (5%), которая применялась F. Laudisi et al., была эквивалентна уровням, которые часто используют в детских смесях. Исследователи обнаружили, что у мышей, получавших МД, в условиях индукции воспаления декстраном сульфата натрия наблюдалось более тяжелое течение колита по сравнению с группой контроля, а также с группами животных на диете с пропиленгликолем или животным желатином. В группе МД регистрировались значительно большая потеря веса и степень повреждения эпителия по сравнению с другими группами, отмечалась выраженная инфильтрация воспалительными клетками, повышенная продукция интерлейкина-1β и секреторного белка липокалина-2, который считается чувствительным маркером кишечного воспаления [36]. Также на здоровых животных авторы показали, что длительное потребление МД может быть фактором риска нарушения целостности слизистого барьера за счет снижения синтеза и секреции MUC2, что будет приводить к развитию неспецифического воспаления, а также, возможно, к метаболическим нарушениям [36].

Результаты различных работ демонстрируют противоречивые данные в отношении влияния МД на кишечную микробиоту. При изучении состава микробиоты у животных методом секвенирования генов 16S rRNA в образцах толстой кишки F. Laudisi et al. обнаружили, что диета, обогащенная МД, не вызывает каких-либо изменений в составе микробиоты, что позволило авторам исследования усомниться в ее роли в патогенезе негативных эффектов МД [36]. В другой работе, напротив, было продемонстрировано, что МД усиливает адгезию *E. coli*, что, возможно, повышает риск развития воспалительных заболеваний ЖКТ [38]. Было обнаружено, что МД эффективно способствует образованию биопленок *E. coli* штамма LF82, ассоциированного с болезнью Крона [38]. В других исследованиях также было показано, что у пациентов с болезнью Крона кишечные бактерии образуют плотную структуру биопленки, которая находится в непосредственно прямом контакте с эпителием [39, 40]. Предполагается, что

одним из факторов, ответственных за эти изменения, может быть так называемая «западная» диета, включающая регулярное потребление полисахаридов, используемых в качестве эмульгаторов, стабилизаторов и наполнителей [39, 40].

Суммируя вышесказанное, наблюдаемые в ряде научных работ изменения в биоструктуре фекальной микробиоты на фоне использования МД могут быть как первичными, при которых данный пищевой ингредиент способен напрямую влиять на микробные фенотипы, усиливая образование биопленок и адгезию *E. coli*, так и вторичными, вызванными нарушением слизистого барьера за счет снижения экспрессии MUC2. Эксперты, активно изучающие влияние полисахаридов на здоровье человека, считают, что нарушение целостности слизистого барьера может быть важнейшим триггером начала воспалительного заболевания кишечника [41, 43, 44]. Возможно, высокое потребление полисахаридов и простых сахаров может напрямую изменять концентрацию внутриклеточного сахара и таким образом влиять на характер гликозилирования и количество гликозилированных белков [41]. Зрелый MUC2, который, как уже говорилось, является основным преобладающим муцином, очень сильно гликозилирован, что делает его устойчивым к пищеварительным протеазам поджелудочной железы, а также протеолитическому расщеплению бактериями [36, 41, 45]. Поэтому нарушение процесса гликозилирования может приводить к разрушению слизистого слоя муколитическими бактериями, увеличивая их количество в непосредственной близости от эпителия [41].

Тем не менее при производстве смесей для детей с лактазной недостаточностью использование полимеров глюкозы на сегодняшний день является единственным возможным способом адаптации углеводного компонента при исключении или снижении уровня лактозы в составе формулы. Суммируя вышесказанное, здоровому ребенку первого года жизни лактоза необходима, она является предпочтительным углеводом по целому ряду причин, и ее уровень в смеси в идеале должен быть максимально приближен к уровню в ГМ. Данный принцип учитывался компанией FrieslandCampina, и уровень лактозы в стандартных смесях Friso GOLD 1 и Friso GOLD 2 равен 7,0 и 7,2 г на 100 мл соответственно, что составляет примерно 95% углеводного компонента.

При назначении низко- или безлактозных смесей необходимо учитывать обоснованность и целесообразность их использования, принимать во внимание преимущества лактозы, а ее замену другими углеводами необходимо рассматривать с осторожностью [8].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Безусловно, в случае наличия симптомов лактазной недостаточности у ребенка на ИВ возникает необходимость применения различных специальных низко- или безлактозных продуктов. Хотелось бы еще раз подчер-

⁵ FDA, Code of Federal Regulations Title 21, Part 184, Direct Food Substances Affirmed as Generally Recognized as Safe, 2020. Available at: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?CFRPart=184>.

кнута, что грубой ошибкой является назначение безлактозных смесей на основе интактного белка или частичного гидролизата при вторичной лактазной недостаточности, обусловленной АБКМ. В линейке детских формул Friso представлены два лечебных продукта для младенцев с АБКМ: смесь Friso PER на основе глубокого гидролизата сывороточных белков со сниженным уровнем лактозы для детей с начальными проявлениями без выраженных симптомов лактазной недостаточности, а также

глубокий безлактозный казеиновый гидролизат Friso PER AC для пациентов с тяжелыми проявлениями, гастроинтестинальными симптомами и вторичной лактазной недостаточностью. В составе углеводного компонента лечебных гидролизатов Friso отсутствует МД, а лактоза частично или полностью заменена сиропом глюкозы. MC

Поступила / Received 02.06.2021

Поступила после рецензирования / Revised 16.06.2021

Принята в печать / Accepted 18.06.2021

Список литературы

- Баранов А.А., Тутельян В.А., Чумакова О.В., Фисенко А.П., Никитюк Д.Б., Намазова-Баранова Л.С. и др. *Программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации. Методические рекомендации*. М.: НМИЦ здоровья детей; 2019. 112 с. Режим доступа: https://nczd.ru/wp-content/uploads/2019/12/Met_rekom_1_god_.pdf.
- Ackerman D.L., Craft K.M., Townsend S.D. Infant Food Applications of Complex Carbohydrates: Structure, Synthesis, and Function. *Carbohydr Res*. 2017;437:16–27. <https://doi.org/10.1016/j.carres.2016.11.007>.
- Agostoni C., Canani R.B., Fairweather-Tait S., Heinonen M., Korhonen H., La Vieille S. et al. Scientific Opinion on the essential composition of infant and follow-on formulae. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). *EFSA J*. 2014;12(7):3760. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2014.3760>.
- Stephen A., Alles M., de Graaf C., Fleith M., Hadjilucas E., Isaacs E. et al. The Role and Requirements of Digestible Dietary Carbohydrates in Infants and Toddlers. *Eur J Clin Nutr*. 2012; 66(7):765–779. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2012.27>.
- Commission Delegated Regulation (EU) 2016/127 supplementing Regulation (EU) No. 609/2013 of the European Parliament and of the Council as regards the specific compositional and information requirements for infant formula and follow-on formula and as regards requirements on information relating to infant and young child feeding. *O J L*. 2016;25:1–29. Available at: http://data.europa.eu/eli/reg_del/2016/127/oj.
- Agostoni C., Bresson J.L., Fairweather-Tait S., Flynn A., Golly I., Korhonen H. et al. Scientific Opinion on Dietary Reference Values for Carbohydrates and Dietary Fibre. *EFSA J*. 2010;8(3):1462. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2010.1462>.
- Синельников Б.М., Храмов А.Г., Евдокимов И.А., Рябцева С.А., Серов А.В. *Лактоза и ее производные*. СПб.: Профессия; 2007. 768 с. Режим доступа: <http://www.professija.ru/pdf/Lactoz.pdf>.
- Romero-Velarde E., Delgado-Franco D., García-Gutiérrez M., Gurrola-Díaz C., Larrosa-Haro A., Montijo-Barrios E. et al. The Importance of Lactose in the Human Diet: Outcomes of a Mexican Consensus Meeting. *Nutrients*. 2019;11(11):2737. <https://doi.org/10.3390/nu11112737>.
- Paques M., Lindner C. (eds.). *Lactose. Evolutionary Role, Health Effects, and Applications*. Academic Press; 2019. 310 p. <https://doi.org/10.1016/C2016-0-00999-3>.
- Schaafsma G. Lactose and Lactose Derivatives as Bioactive Ingredients in Human Nutrition. *Int Dairy J*. 2008;18:458–465. <https://doi.org/10.1016/j.idairyj.2007.11.013>.
- Coelho A.I., Berry G.T., Rubio-Gozalbo M.E. Galactose Metabolism and Health. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2015;18(4):422–427. <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000189>.
- Mills S., Ross R.P., Hill C., Fitzgerald G.F., Stanton C. Milk Intelligence: Mining Milk for Bioactive Substances Associated with Human Health. *Int Dairy J*. 2011;21:377–401. <https://doi.org/10.1016/j.idairyj.2010.12.011>.
- Баранов А.А., Новиков П.В., Николаева Е.А., Намазова-Баранова Л.С., Боровик Т.Э., Бушуева Т.В. и др. *Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с галактоземией*. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2015. 27 с. Режим доступа: <https://mosgorzdrav.ru/ru-RU/science/default/download/103.html>.
- Jawad R., Elleman C., Vermeer L., Drake A.F., Woodhead B., Martin G.P., Royall P.G. The Measurement of the β/α Anomer Composition within Amorphous Lactose Prepared by Spray and Freeze Drying Using a Simple ^1H -NMR Method. *Pharm Res*. 2012;29(2):511–524. <https://doi.org/10.1007/s11095-011-0575-6>.
- Altamimi M.J., Wolff K., Nokhodchi A., Martin G.P., Royall P.G. Variability in the α and β Anomer Content of Commercially Available Lactose. *Int J Pharm*. 2019;555:237–249. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.10.061>.
- Zunft H.J., Schulze J. Does Mutarotation Influence Lactose Digestion? Experimental Investigations and a Mathematical Model. *Comput Methods Programs Biomed*. 1990;32(3–4):287–295. [https://doi.org/10.1016/0169-2607\(90\)90111-L](https://doi.org/10.1016/0169-2607(90)90111-L).
- Heine R.G., AlRefaee F., Bachina P., De Leon J.C., Geng L., Gong S. et al. Lactose Intolerance and Gastrointestinal Cow's Milk Allergy in Infants and Children – Common Misconceptions Revisited. *World Allergy Organ J*. 2017;10(1):41. <https://doi.org/10.1186/s40413-017-0173-0>.
- Williams B.A., Grant L.J., Gidley M.J., Mikkelsen D. Gut Fermentation of Dietary Fibres: Physico-Chemistry of Plant Cell Walls and Implications for Health. *Int J Mol Sci*. 2017;18(10):2203. <https://doi.org/10.3390/ijms18102203>.
- Koh A., De Vadder F., Kovatcheva-Datchary P., Bäckhed F. From Dietary Fiber to Host Physiology: Short-Chain Fatty Acids as Key Bacterial Metabolites. *Cell*. 2016;165(6):1332–1345. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.05.041>.
- Kwak H.S., Lee W.J., Lee M.R. Revisiting Lactose as an Enhancer of Calcium Absorption. *Int Dairy J*. 2012;22(2):147–151. <https://doi.org/10.1016/j.idairyj.2011.09.002>.
- Ziegler E.E., Fomon S.J. Lactose Enhances Mineral Absorption in Infancy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1983;2(2):288–294. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6875753/>.
- Abrams S.A., Griffin I.J., Davila P.M. Calcium and Zinc Absorption from Lactose-Containing and Lactose-Free Infant Formulas. *Am J Clin Nutr*. 2002;76(2):442–446. <https://doi.org/10.1093/ajcn/76.2.442>.
- Sheiham A. Dietary effects on dental diseases. *Public Health Nutr*. 2001;4(2B):569–591. <https://doi.org/10.1079/phn2001142>.
- Wolever T.M., Miller J.B. Sugars and blood glucose control. *Am J Clin Nutr*. 1995;62(1):212S–221S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/62.1.212S>.
- Shulman R.J., Wong W.W., O'Brien Smith E. Influence of Changes in Lactase Activity and Small-Intestinal Mucosal Growth on Lactose Digestion and Absorption in Preterm Infants. *Am J Clin Nutr*. 2005;81(2):472–479. <https://doi.org/10.1093/ajcn.81.2.472>.
- Neu J. Gastrointestinal Maturation and Implications for Infant Feeding. *Early Hum Dev*. 2007;83(12):767–775. <https://doi.org/10.1016/j.earhumdev.2007.09.009>.
- Ипатова М.Г., Дубровская М.И., Корнева Т.И., Кургашева Е.К., Мухина Ю.Г. Лактазная недостаточность у детей раннего возраста и особенности питания при патологии. Разбор клинических случаев. *Вопросы современной педиатрии*. 2012;11(1):119–123. Режим доступа: <https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/viewFile/520/425>.
- Sherman A.L., Anderson J., Rudolph C.D., Walker L.S. Lactose-Free Milk or Soy-Based Formulas Do Not Improve Caregivers' Distress or Perceptions of Difficult Infant Behavior. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015;61(1):119–124. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000743>.
- Heyman M.B., Care P. Lactose Intolerance in Infants, Children, and Adolescents. *Pediatrics*. 2006;118:1279–1286. <https://doi.org/10.1542/peds.2006-1721>.
- Zeevenhooven J., Browne P.D., L'Hoir M.P., de Weert C., Benning M.A. Infant Colic: Mechanisms and Management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;15(8):479–496. <https://doi.org/10.1038/s41575-018-0008-7>.
- Gordon M., Biagioli E., Sorrenti M., Lingua C., Moja L., Banks S.S.C. et al. Dietary Modifications for Infantile Colic. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;10(10):CD011029. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011029.pub2>.
- Захарова И.Н., Боровик Т.Э., Яцык Г.В., Скорцова В.А., Холодова И.Н., Сугян Н.Г. и др. Кишечные колики у младенцев: лечить или не лечить? В: Захарова И.Н. (ред.). *Карманные рекомендации по педиатрии*. М.: Ремедиум; 2018. С. 367–435. Режим доступа: https://www.remedium.ru/upload/medialibrary/6d9/KR_pediatria_gl_12.pdf.
- Sun J., Zhao R., Zeng J., Li G., Li X. Characterization of Dextrins with Different Dextrose Equivalents. *Molecules*. 2010;15(8):5162–5173. <https://doi.org/10.3390/molecules15085162>.
- Shintani T. Processing and Application of Starch in Food in Japan. *J Food Sci Nutr Res*. 2020;3(3):140–152. <https://doi.org/10.26502/jfsnr.2642-11000045>.
- Hofman D.L., van Buul V.J., Brouns F.J.P.H. Nutrition, Health, and Regulatory Aspects of Digestible Maltodextrins. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2016;56(12):2091–2100. <https://doi.org/10.1080/10408398.2014.940415>.
- Laudisi F., Di Fusco D., Dinallo V., Stolfi C., Di Grazia A., Marafini I. et al. The Food Additive Maltodextrin Promotes Endoplasmic Reticulum Stress-Driven Mucus Depletion and Exacerbates Intestinal Inflammation. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2019;7(2):457–473. <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2018.09.002>.

References

- Baranov A.A., Tutelyan V.A., Chumakova O.V., Fisenko A.P., Nikityuk D.B., Namazova-Baranova L.S. *Optimization Program for Feeding Children of the First Year of Life in the Russian Federation. Guidelines*. Moscow: NMITS zdorov'ya detey; 2019. 112 p. (In Russ.) Available at: https://nczd.ru/wp-content/uploads/2019/12/Met_rekom_1_god_.pdf.
- Ackerman D.L., Craft K.M., Townsend S.D. Infant Food Applications of Complex Carbohydrates: Structure, Synthesis, and Function. *Carbohydr Res*. 2017;437:16–27. <https://doi.org/10.1016/j.carres.2016.11.007>.
- Agostoni C., Canani R.B., Fairweather-Tait S., Heinonen M., Korhonen H., La Vieille S. et al. Scientific Opinion on the essential composition of infant and follow-on formulae. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). *EFSA J*. 2014;12(7):3760. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2014.3760>.
- Stephen A., Alles M., de Graaf C., Fleith M., Hadjilucas E., Isaacs E. et al. The Role and Requirements of Digestible Dietary Carbohydrates in Infants and Toddlers. *Eur J Clin Nutr*. 2012; 66(7):765–779. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2012.27>.
- Commission Delegated Regulation (EU) 2016/127 supplementing Regulation (EU) No. 609/2013 of the European Parliament and of the Council as regards the specific compositional and information requirements for infant formula and follow-on formula and as regards requirements on information relating to infant and young child feeding. *O J L*. 2016;25:1–29. Available at: http://data.europa.eu/eli/reg_del/2016/127/oj.
- Agostoni C., Bresson J.L., Fairweather-Tait S., Flynn A., Golly I., Korhonen H. et al. Scientific Opinion on Dietary Reference Values for Carbohydrates and Dietary Fibre. *EFSA J*. 2010;8(3):1462. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2010.1462>.
- Sinel'nikov B.M., Khrantsov A.G., Evdokimov I.A., Ryabtseva S.A., Serov A.V. *Lactose and Its Derivatives*. St Petersburg: Professiya; 2007. 768 p. (In Russ.) Available at: <http://www.professija.ru/pdf/Lactoz.pdf>.
- Romero-Velarde E., Delgado-Franco D., García-Gutiérrez M., Gurrola-Díaz C., Larrosa-Haro A., Montijo-Barrios E. et al. The Importance of Lactose in the Human Diet: Outcomes of a Mexican Consensus Meeting. *Nutrients*. 2019;11(11):2737. <https://doi.org/10.3390/nu11112737>.
- Paques M., Lindner C. (eds.). *Lactose. Evolutionary Role, Health Effects, and Applications*. Academic Press; 2019. 310 p. <https://doi.org/10.1016/C2016-0-00999-3>.
- Schaafsma G. Lactose and Lactose Derivatives as Bioactive Ingredients in Human Nutrition. *Int Dairy J*. 2008;18:458–465. <https://doi.org/10.1016/j.idairyj.2007.11.013>.
- Coelho A.I., Berry G.T., Rubio-Gozalbo M.E. Galactose Metabolism and Health. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2015;18(4):422–427. <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000189>.
- Mills S., Ross R.P., Hill C., Fitzgerald G.F., Stanton C. Milk Intelligence: Mining Milk for Bioactive Substances Associated with Human Health. *Int Dairy J*. 2011;21:377–401. <https://doi.org/10.1016/j.idairyj.2010.12.011>.
- Baranov A.A., Novikov P.V., Nikolaeva E.A., Namazova-Baranova L.S., Borovik T.E., Bushueva T.V. et al. *Federal Clinical Guidelines for the Provision of Medical Care to Children with Galactosemia*. Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation; 2015. 27 p. (In Russ.) Available at: <https://mosgorzdrav.ru/ru-RU/science/default/download/103.html>.
- Jawad R., Elleman C., Vermeer L., Drake A.F., Woodhead B., Martin G.P., Royall P.G. The Measurement of the β -Anomer Composition within Amorphous Lactose Prepared by Spray and Freeze Drying Using a Simple (1) H-NMR Method. *Pharm Res*. 2012;29(2):511–524. <https://doi.org/10.1007/s11095-011-0575-6>.
- Altamimi M.J., Wolff K., Nokhodchi A., Martin G.P., Royall P.G. Variability in the α and β Anomer Content of Commercially Available Lactose. *Int J Pharm*. 2019;555:237–249. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.10.061>.
- Nickerson K.P., Chanin R., McDonald C. Deregulation of Intestinal Anti-Microbial Defense by the Dietary Additive, Maltodextrin. *Gut Microbes*. 2015;6(1):78–83. <https://doi.org/10.1080/19490976.2015.1005477>.
- Johansson M.E.V., Hansson G.C. The Mucins. In: Ratcliffe M.J.H. *Encyclopedia of Immunobiology*. Vol. 2. Academic Press; 2016. p. 381–388. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-374279-7.02019-1>.
- Johansson M.E.V. Mucus Layers in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20(11):2124–2131. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000117>.
- Arike L., Holmén-Larsson J., Hansson G.C. Intestinal Muc2 Mucin O-Glycosylation Is Affected by Microbiota and Regulated by Differential Expression of Glycosyltransferases. *Glycobiology*. 2017;27(4):318–328. <https://doi.org/10.1093/glycob/cww134>.
- Stein R.A., Chirilă M. Characteristics of Foodborne Hazard and Diseases: Pathogenesis and Virulence. In: Motarjemi Y. *Encyclopedia of Food Safety*. Vol. 1. Academic Press; 2014. P. 166–182. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-378612-8.00061-5>.
- Zunft H.J., Schulze J. Does Mutarotation Influence Lactose Digestion? Experimental Investigations and a Mathematical Model. *Comput Methods Programs Biomed*. 1990;32(3–4):287–295. [https://doi.org/10.1016/0169-2607\(90\)90111-L](https://doi.org/10.1016/0169-2607(90)90111-L).
- Heine R.G., AlRefaee F., Bachina P., De Leon J.C., Geng L., Gong S. et al. Lactose Intolerance and Gastrointestinal Cow's Milk Allergy in Infants and Children – Common Misconceptions Revisited. *World Allergy Organ J*. 2017;10(1):41. <https://doi.org/10.1186/s40413-017-0173-0>.
- Williams B.A., Grant L.J., Gidley M.J., Mikkelsen D. Gut Fermentation of Dietary Fibres: Physico-Chemistry of Plant Cell Walls and Implications for Health. *Int J Mol Sci*. 2017;18(10):2203. <https://doi.org/10.3390/ijms18102203>.
- Koh A., De Vadder F., Kovatcheva-Datchary P., Bäckhed F. From Dietary Fiber to Host Physiology: Short-Chain Fatty Acids as Key Bacterial Metabolites. *Cell*. 2016;165(6):1332–1345. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.05.041>.
- Kwak H.S., Lee W.J., Lee M.R. Revisiting Lactose as an Enhancer of Calcium Absorption. *Int Dairy J*. 2012;22(2):147–151. <https://doi.org/10.1016/j.idairyj.2011.09.002>.
- Ziegler E.E., Fomon S.J. Lactose Enhances Mineral Absorption in Infancy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1983;2(2):288–294. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6875753/>.
- Abrams S.A., Griffin I.J., Davila P.M. Calcium and Zinc Absorption from Lactose-Containing and Lactose-Free Infant Formulas. *Am J Clin Nutr*. 2002;76(2):442–446. <https://doi.org/10.1093/ajcn/76.2.442>.
- Sheiham A. Dietary effects on dental diseases. *Public Health Nutr*. 2001;4(2B):569–591. <https://doi.org/10.1079/phn2001142>.
- Wolever T.M., Miller J.B. Sugars and blood glucose control. *Am J Clin Nutr*. 1995;62(1):212S–221S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/62.1.212S>.
- Shulman R.J., Wong W.W., O'Brien Smith E. Influence of Changes in Lactase Activity and Small-Intestinal Mucosal Growth on Lactose Digestion and Absorption in Preterm Infants. *Am J Clin Nutr*. 2005;81(2):472–479. <https://doi.org/10.1093/ajcn.81.2.472>.
- Neu J. Gastrointestinal Maturation and Implications for Infant Feeding. *Early Hum Dev*. 2007;83(12):767–775. <https://doi.org/10.1016/j.earhumdev.2007.09.009>.
- Ipatova M.G., Dubrovskaya M.I., Korneva T.I., Kurgasheva E.K., Mukhina Y.G. Infantile Lactase Deficiency and Dietary Habits. Clinical Cases. *Voprosy sovremennoy pediatrii = Current Pediatrics*. 2012;11(1):119–123. (In Russ.) Available at: <https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/viewFile/520/425>.
- Sherman A.L., Anderson J., Rudolph C.D., Walker L.S. Lactose-Free Milk or Soy-Based Formulas Do Not Improve Caregivers' Distress or Perceptions of Difficult Infant Behavior. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015;61(1):119–124. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000743>.
- Heyman M.B., Care P. Lactose Intolerance in Infants, Children, and Adolescents. *Pediatrics*. 2006;118:1279–1286. <https://doi.org/10.1542/peds.2006-1721>.
- Zeevenhooven J., Browne P.D., L'Hoir M.P., de Weerth C., Benninga M.A. Infant Colic: Mechanisms and Management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;15(8):479–496. <https://doi.org/10.1038/s41575-018-0008-7>.
- Gordon M., Biagioli E., Sorrenti M., Lingua C., Moja L., Banks S.S.C. et al. Dietary Modifications for Infantile Colic. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;10(10):CD011029. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011029.pub2>.
- Zakharova I.N., Borovik T.E., Yatsyk G.V., Skvortsova V.A., Kholodova I.N., Sugyan N.G. et al. Intestinal Colic in Infants: To Treat or not to Treat? In: Zakharova I.N. (ed.). *Pocket Guidelines for Pediatrics*. Moscow: Remedium; 2018. P. 367–435. (In Russ.) Available at: https://www.remedium.ru/upload/medialibrary/6d9/KR_pediatria_gl_12.pdf.
- Sun J., Zhao R., Zeng J., Li G., Li X. Characterization of Dextrins with Different Dextrose Equivalents. *Molecules*. 2010;15(8):5162–5173. <https://doi.org/10.3390/molecules15085162>.

34. Shintani T. Processing and Application of Starch in Food in Japan. *J Food Sci Nutr Res.* 2020;3(3):140–152. <https://doi.org/10.26502/jfsnr.2642-11000045>.
35. Hofman D.L., van Buul V.J., Brouns F.J.P.H. Nutrition, Health, and Regulatory Aspects of Digestible Maltodextrins. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2016;56(12):2091–2100. <https://doi.org/10.1080/10408398.2014.940415>.
36. Laudisi F., Di Fusco D., Dinallo V., Stolfi C., Di Grazia A., Marafini I. et al. The Food Additive Maltodextrin Promotes Endoplasmic Reticulum Stress-Driven Mucus Depletion and Exacerbates Intestinal Inflammation. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2019;7(2):457–473. <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2018.09.002>.
37. Arnold A.R. Maltodextrin, Modern Stressor of the Intestinal Environment. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2019;7(2):475–476. <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2018.09.014>.
38. Nickerson K.P., McDonald C. Crohn's Disease-Associated Adherent-Invasive Escherichia coli Adhesion Is Enhanced by Exposure to the Ubiquitous Dietary Polysaccharide Maltodextrin. *PLoS ONE.* 2012;7(12):e52132. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0052132>.
39. Swidsinski A., Loening-Baucke V., Herber A. Mucosal Flora in Crohn's Disease and Ulcerative Colitis – An Overview. *J Physiol Pharmacol.* 2009;60(6):61–71. Available at: http://www.jpp.krakow.pl/journal/archive/12_09_s6/pdf/61_12_09_s6_article.pdf.
40. Swidsinski A., Weber J., Loening-Baucke V., Hale L.P., Lochs H. Spatial Organization and Composition of the Mucosal Flora in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *J Clin Microbiol.* 2005;43(7):3380–3389. <https://doi.org/10.1128/JCM.43.7.3380-3389.2005>.
41. Nickerson K.P., Chanin R., McDonald C. Deregulation of Intestinal Anti-Microbial Defense by the Dietary Additive, Maltodextrin. *Gut Microbes.* 2015;6(1):78–83. <https://doi.org/10.1080/19490976.2015.1005477>.
42. Johansson M.E.V., Hansson G.C. The Mucins. In: Ratcliffe M.J.H. *Encyclopedia of Immunobiology.* Vol. 2. Academic Press; 2016, p. 381–388. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-374279-7.02019-1>.
43. Johansson M.E.V. Mucus Layers in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2014;20(11):2124–2131. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000117>.
44. Arike L., Holmén-Larsson J., Hansson G.C. Intestinal Muc2 Mucin O-Glycosylation Is Affected by Microbiota and Regulated by Differential Expression of Glycosyltransferases. *Glycobiology.* 2017;27(4):318–328. <https://doi.org/10.1093/glycob/cww134>.
45. Stein R.A., Chirilă M. Characteristics of Foodborne Hazard and Diseases: Pathogenesis and Virulence. In: Motarjemi Y. *Encyclopedia of Food Safety.* Vol. 1. Academic Press; 2014, pp. 166–182. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-378612-8.00061-5>.

Информация об авторах:

Захарова Ирина Николаевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; zakharova-rmapo@yandex.ru

Давыдовская Анна Алексеевна, к.м.н., научный советник, ООО «Кампина»; 123112, Россия, Москва, Пресненская наб., д. 10Б; anna.davydovskaya@gmail.com

Information about the authors:

Irina N. Zakharova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; e-mail: zakharova-rmapo@yandex.ru

Anna A. Davydovskaya, Cand. Sci. (Med.), Scientific Advisor, Campina, LLC; 10B, Presnenskaya Emb., Moscow, 123112, Russia; anna.davydovskaya@gmail.com

Патогенетическая и диагностическая значимость мониторинга кишечной фракции белков, связывающих жирные кислоты, у детей с гастроинтестинальными формами пищевой аллергии

Н.Г. Приходченко✉, ORCID: 0000-0002-2106-2572, prikhodchenko_n@mail.ru

Т.А. Шуматова, ORCID: 0000-0003-2668-8483, shumatov@mail.ru

А. Ни, ORCID: 0000-0001-6926-3341, neeant56@mail.ru

Е.С. Зернова, ORCID: 0000-0002-0748-5819, kate-zernova@mail.ru

Тихоокеанский государственный медицинский университет; 690002, Россия, Владивосток, проспект Острякова, д. 2

Резюме

Введение. Белок-индуцированная энтеропатия является частым проявлением гастроинтестинальной пищевой аллергии у детей раннего возраста. Для своевременной постановки диагноза и профилактики обострений особенно актуален поиск неинвазивных методов диагностики.

Цель данного исследования – определить сывороточный и уринальный уровень кишечной фракции белков, связывающих жирные кислоты, у детей с белок-индуцированной энтеропатией и оценить их клиническую и диагностическую значимость.

Материалы и методы. Было обследовано 36 детей с белок-индуцированной энтеропатией в возрасте от 1,5 мес. до 1 года и 20 здоровых детей (контрольная группа). Для дифференциальной диагностики с врожденными заболеваниями желудочно-кишечного тракта всем пациентам была проведена эзофагогастроэнтероноскопия с морфологическим исследованием биоптатов. Для оценки клинических симптомов использована шкала The Cow's Milk-related Symptom Score (CoMMiS). Всем детям в сыворотке крови и моче методом энзимсвязанного иммуносорбентного анализа определяли кишечную фракцию белка, связывающего жирные кислоты.

Результаты. Выявлено повышение белка в крови $125,20 \pm 23,79$ пг/мл, в моче $0,164 \pm 0,031$ пкг/мл по сравнению с группой контроля ($19,21 \pm 4,94$ пг/мл, $0,039 \pm 4,62$ пкг/мл соответственно, $p < 0,05$). Обнаружены прямые сильные связи между степенью морфологических изменений, клинической выраженностью гастроинтестинальных проявлений и концентрацией белка, связывающего жирные кислоты, в сыворотке и в моче.

Обсуждение. Повреждение эпителиального барьера, обеспечивающего повышенное проникновение интактных пищевых аллергенов, играет ключевую роль в аллергической сенсibilизации, а в большинстве случаев является и первым патогенетическим звеном аллергического воспаления. Статистически значимое ($p < 0,05$) повышение I-FABP во всех изучаемых биологических жидкостях у детей с белок-индуцированной энтеропатией тесно коррелирует с морфологическими изменениями СОТК, обнаруженными нами при гистологическом исследовании, а также с клиническими симптомами поражения желудочно-кишечного тракта, оцененными нами при помощи шкалы COMISS, что подтверждает его высокую информационную ценность для косвенной оценки состояния кишечного барьера.

Выводы. Определение сывороточного и уринального уровня I-FABP у детей с белок-индуцированной энтеропатией может служить в качестве объективного критерия при оценке состояния кишечного барьера, исследование данного биомаркера в динамике может служить для контроля над течением заболевания. Его высокая чувствительность и специфичность определения в моче перспективна для использования в педиатрической практике.

Ключевые слова: кишечная фракция белка, связывающего жирные кислоты (I-FABP), кишечный барьер, пищевая аллергия, дети

Для цитирования: Приходченко Н.Г., Шуматова Т.А., Ни А., Зернова Е.С. Патогенетическая и диагностическая значимость мониторинга кишечной фракции белков, связывающих жирные кислоты, у детей с гастроинтестинальными формами пищевой аллергии. *Медицинский совет.* 2021;(11):66–71. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-11-66-71>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Analysis of the content of I-FABP in urine and blood serum in children with gastrointestinal food allergy

Nelli G. Prikhodchenko✉, ORCID: 0000-0002-2106-2572, prikhodchenko_n@mail.ru

Tatyana A. Shumatova, ORCID: 0000-0003-2668-8483, shumatov@mail.ru

Antonina Nee, ORCID: 0000-0001-6926-3341, neeant56@mail.ru

Ekaterina S. Zernova, ORCID: 0000-0002-0748-5819, kate-zernova@mail.ru

Pacific State Medical University; 2, Ostryakov Ave., Vladivostok, 690002, Russia

Abstract

Introduction. Protein-induced enteropathy is one of the common manifestations of gastrointestinal food allergy in young children. The search of non-invasive methods for intestine estimation is especially relevant for early diagnosis and timely prevention of exacerbation.

The aim of the study was to determine the serum and urinal levels of the intestinal fraction of the protein binding fatty acids in children with protein-induced enteropathy and to evaluate their clinical and diagnostic significance.

Materials and methods. It was examined 36 children with protein-induced enteropathy aged 1.5 months to 1 year and 20 healthy children (control group). All patients underwent esophagogastroduodenoscopy with morphological examination of biopsy specimens for differential diagnosis with congenital gastrointestinal diseases. The Cow's Milk-related Symptom Score (CoMMIS) was used to evaluate clinical symptoms. The intestinal fraction of a fatty acid binding protein was determined for all children in blood serum, urine by enzyme-linked immunosorbent analysis.

Results. It was found the increase its serum level (125.20 ± 23.79 pg / ml), and urinal level (0.164 ± 0.031 pkg / ml) compared with the control group (19.21 ± 4.94 pg / ml, 0.039 ± 4.62 pkg / ml, respectively, $p < 0.05$). There were found direct strong correlations between the severity of gastrointestinal manifestations and its serum and urine level ($p < 0.05$).

Discussion. Epithelial barrier damage provides an increased penetration of intact food allergens. It plays a key role in allergic sensitization, and it is the first pathogenetic link of allergic inflammation in most cases. A statistically significant I-FABP increased level in all studied biological fluids correlates with morphological changes in the children with protein-induced enteropathy, as well as with clinical symptoms of gastrointestinal tract lesions. That confirms its high informational value for an indirect assessment of the state of the intestinal barrier.

Conclusions. Thus, an increase in serum and urinal I-FABP levels in children with protein-induced enteropathy confirms the clinical and diagnostic significance of determining this biomarker in all biological fluids. Its high sensitivity and specificity of determination in urine are promising for use in pediatric practice.

Keywords: intestinal fraction of fatty acid binding protein (I-FABP), intestinal barrier, food allergy, children

For citation: Prikhodchenko N.G., Shumatova T.A., Nee A., Zernova E.S. Analysis of the content of I-FABP in urine and blood serum in children with gastrointestinal food allergy. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(11):66–71. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-11-66-71>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время пищевая аллергия рассматривается как неблагоприятный иммунный ответ на пищевые белки, который приводит к типичным клиническим симптомам, включающим проявления со стороны кожи, органов дыхания, желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой и/или центральной нервной системы, обязательным является воспроизводимость симптомов при их повторном воздействии [1–4]. Гастроинтестинальные формы пищевой аллергии наиболее часто встречаются у детей раннего возраста и преимущественно проявляются в виде трех клинических форм: синдрома энтероколита, индуцированного пищевым белком (food protein-induced enterocolitis syndrome, FPIES), энтеропатии, индуцированной пищевым белком (food protein-induced enteropathy, FPIE) и аллергического проктоколита, индуцированного пищевыми белками (food protein-induced allergic proctocolitis, FPIAP). Несмотря на возможность серьезных реакций, постановка диагноза часто затруднена [3, 4], вероятно, из-за неясной патофизиологии, недостаточного количества надежных диагностических инструментов и отсутствия единых протоколов ведения [1, 2]. Наиболее важным считается своевременная постановка диагноза у детей первого года жизни, именно в этом возрасте неадекватная терапия часто приводит к развитию жизнеугрожающих реакций [2–4]. Диагностика аллергической белок-индуцированной энтеропатии (БИЭП) основана на тщательном анализе клинико-anamnestических данных, комплекса данных лаборатор-

ного и инструментального исследования [5], часто для проведения дифференциальной диагностики и уточнения диагноза необходимо проведение эндоскопии с энтеробиопсией [4, 6, 7]. Однако высокая инвазивность основных используемых методов ограничивает их рутинное использование [8].

Кишечная фракция белка, связывающего жирные кислоты (I-FABP), небольшой (14–15 кДа) водорастворимый белок, специфически и обильно экспрессируемый в эпителиальных клетках слизистой оболочки тонкого и толстого кишечника [9]. В последние годы в мировой литературе появились данные о взаимосвязи между концентрацией I-FABP в сыворотке крови и повреждением тонкого кишечника как воспалительного, так и ишемического характера [9, 10]. Локализация I-FABP в эпителиоцитах ворсин обуславливает его проникновение в кровоток при повреждении слизистой оболочки кишечника различными факторами [9, 10]. После высвобождения I-FABP циркулирует в крови и затем элиминируется из организма через почки [11]. Следовательно, определение содержания этого эндогенного протеина в сыворотке (или плазме) и в моче может иметь большое значение для оценки состояния слизистой оболочки кишечника и при аллергических заболеваниях, в т. ч. для неинвазивного мониторинга гастроинтестинальных форм пищевой аллергии.

Цель настоящего исследования состояла в анализе содержания кишечной фракции белка, связывающего жирные кислоты, в сыворотке крови и моче у детей с аллергической (белок-индуцированной) энтеропатией в динамике заболевания.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 36 детей первого года жизни (от 1,5 мес. до 1 года, I группа) с пищевой аллергией к коровьему молоку, аллергической энтеропатией. Диагноз был выставлен в соответствии с федеральными клиническими рекомендациями (2018 г.), рекомендациями Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGAN, 2012 г.), Европейской академии алергологии и клинической иммунологии (EAACI, 2014 г.). 20 здоровых детей с неотягощенным аллергологическим анамнезом, сопоставимых по полу и возрасту, составили контрольную группу сравнения (II группа). Все пациенты дали письменное согласие на участие в исследовании. Исследование было проведено с учетом требований Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Министерства РФ от 19.06.2003 г., №266.

Детям с аллергической энтеропатией было проведено комплексное клиничко-лабораторное, биохимическое, иммунологическое и функциональное обследование в динамике заболевания. Для объективной клинической оценки тяжести гастроинтестинальных проявлений использовали The Cow's Milk-related Symptom Score (шкалу CoMiSS). Для дифференциальной диагностики с врожденными заболеваниями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), а также другими (неиммунными) формами пищевой непереносимости (целиакия) всем пациентам I группы была проведена эзофагогастродуоденоскопия с морфологическим исследованием биоптатов.

Кишечную фракцию белка, связывающего жирные кислоты (I-FABP), определяли с использованием реактивов фирмы Cloud-Clone Corp (CCC, USA) в сыворотке крови и моче в динамике заболевания (на 1-е сут. при поступлении и на 7–10-е сут. от начала элиминационной диетотерапии) при помощи метода ELISA (энзимсвязанного иммуносорбентного анализа).

Обработку результатов проводили на персональном компьютере с использованием пакета прикладных программ фирмы StatSoftInc (США) STATISTICA 13.3. Непараметрический тест Манна – Уитни рассчитывали для сравнения количественных показателей, коррекция на множественность сравнений проводилась по методу Холма. Корреляционный анализ с определением коэффициента корреляции Спирмена использовали для опреде-

ления связи, ее степени и значимости различий между признаками. Чувствительность (Se), а также специфичность (Spe) выявленных предикторов была оценена с помощью ROC-кривых, были определены пороги отсечения.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У всех пациентов I группы были выявлены гастроинтестинальные проявления пищевой аллергии к белку коровьего молока различной степени выраженности, были характерны недостаточные прибавки в массе тела, снижение аппетита. Анализ показателей физического развития детей с аллергической энтеропатией показал, что величина Z-score ИМТ/возраст соответствовала допустимым колебаниям (BAZ-2+1) у большинства обследованных детей (табл. 1). Недостаточность питания (BAZ < -2) диагностирована у 15 (41,6%) из всех обследованных детей.

У всех детей (100%) отмечался частый стул с явлениями броодильной диспепсии, у 29 человек (80,5%) – частые срыгивания, у 4 – рвота (11,1%), в 94,5% случаев – метеоризм, у 83,3% – флатуленция, в 86,1% случаев кишечные колики. Лабораторно подтвержденная лактазная недостаточность (наличие в кале углеводов > 0,25 %) была выявлена у 88,9% детей с АБКМ (n = 32). Для объективизации оценки выраженности гастроинтестинальных проявлений аллергической энтеропатии мы использовали инструмент CoMiSS. В результате у 6 детей (16,7%) по шкале CoMiSS была получена оценка, соответствующая легким проявлениям (4,5 ± 0,4 балла); у 16 детей отмечались средней степени тяжести гастроинтестинальные симптомы (44,4%, 10,7 ± 0,8 балла); тяжелые желудочно-кишечные проявления были зафиксированы у 14 детей (38,9%, 14,4 ± 1,6 балла).

Гистологическое исследование показало наличие признаков дистрофии слизистой оболочки разной степени, чаще описывались явления субатрофии. Слизистая оболочка тонкой кишки была несколько сглажена, определялись широкие и короткие ворсины (высота составляла 292,2 ± 18,6 мкм), глубина крипт была при этом увеличена и достигала 147,8 ± 14,6 мкм. Отношение высоты ворсины к глубине крипты (В/К) составила 1,98 ± 0,09 (в норме 1:3–1:5). Энтероциты на вершине ворсинок значительно уплощались – 28,56 ± 0,7 мкм (норма 34 ± 1,0 мкм), приобретая кубическую форму. Уменьшалось количество бокаловидных клеток с их преимущественной локализацией в области крипт. Обильная инфильтрация эпителиальной пластины ворсинок и крипт интраэпителиальными лимфоцитами была описана у пациентов

● **Таблица 1.** Диапазон колебаний Z-scores среди детей с БИЭП при включении в исследование, n = 36

● **Table 1.** Range of variation in Z-scores among children with PIEP at study inclusion, n = 36

Z-scores	< -2SD, N (%)	-2 -1 SD, N (%)	-1 +1 SD, N (%)	+ 1 +2 SD, N (%)	> +2 SD, N (%)
WAZ (масса тела/возраст)	8 (22,2 %)	20 (55,6 %)	6 (15,6 %)	2 (5,6 %)	- (0 %)
HAZ (рост/возраст)	1 (2,8 %)	8 (22,2 %)	25 (69,4 %)	1 (2,8 %)	1 (2,8%)
BAZ (ИМТ/возраст)	15 (41,6 %)	13 (36,1 %)	6 (15,6 %)	2 (5,6%)	- (0%)

с аллергической энтеропатией, часто описывались скопления лимфоцитов с плазматическими клетками, встречались единичные эозинофилы. Количество межэпителиальных лимфоцитов колебалось от $165,5 \pm 15,8$ до $282,4 \pm 46,1$ на 1 000 ядер (норма $63,4 \pm 9,0$ по Otto).

У всех пациентов мы определили I-FABP в сыворотке крови и моче (табл. 2), было выявлено его статистически значимое ($p < 0,05$) повышение, в крови концентрация I-FABP была повышена в 6,5 раза, в моче в 4,2 раза. В динамике заболевания на 7–10-е сут. от начала проведения элиминационной диетотерапии уровень I-FABP статистически значимо снизился ($49,68 \pm 4,94$ пг/мл в сыворотке и $0,091 \pm 0,013$ пг/мл в моче, $p < 0,05$).

Для оценки клинической и диагностической значимости определения I-FABP в сыворотке крови и моче был проведен анализ взаимосвязей между значениями шкалы CoMiSS, выраженностью морфологических изменений слизистой оболочки кишечника и показателями I-FABP с определением коэффициента ранговой корреляции Спирмена (табл. 3). Выявлены прямые корреляционные

связи различной степени интенсивности между всеми изучаемыми биомаркерами, $p < 0,05$.

Для объективной оценки прогностической и диагностической значимости определения I-FABP был проведен ROC-анализ и определена Area Under Curve (площадь под кривыми, AUC, рис.).

Величина AUC для концентрации I-FABP в сыворотке составляет 0,869 (оптимальный порог 83,15 пг/мл, чувствительность 83%, специфичность 93%), для мочи – 0,841 (оптимальный порог 0,092 пг/мл, чувствительность 88%, специфичность 77%).

ОБСУЖДЕНИЕ

Механизм формирования гастроинтестинальных форм пищевой аллергии в настоящее время недостаточно изучен, считается, что аллергической воспалительной реакцией управляет клеточный иммунитет, в то время как IgE-зависимое аллергическое воспаление не играет в данном случае важной роли, хотя локализованный

● **Таблица 2.** Содержание I-FABP в сыворотке крови и моче

● **Table 2.** I-FABP levels in serum and urine

Показатели	I группа (n = 36)		II группа (n = 20)
	1-е сут.	7–10-е сут.	
Сыворотка, пг/мл	$124,80 \pm 21,34^*$	$49,68 \pm 4,94^*, \#$	$19,21 \pm 4,94$
Моча, пг/мл	$0,176 \pm 0,048^*$	$0,091 \pm 0,013^*, \#$	$0,039 \pm 0,004$

* Достоверность различий по сравнению с контрольной группой, $p < 0,05$;

Достоверность различий в динамике заболевания, $p < 0,05$.

● **Таблица 3.** Взаимосвязь между выраженностью морфологических изменений, шкалы CoMiSS и уровнем I-FABP. Коэффициент ранговой корреляции Спирмена

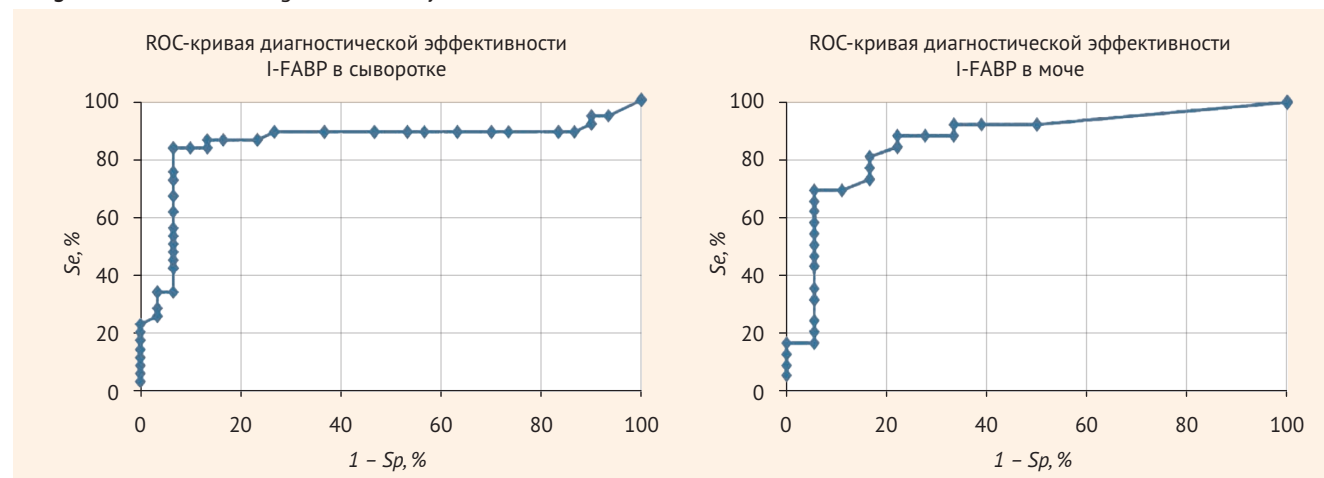
● **Table 3.** Relationship between the severity of morphological changes, CoMiSS scale and I-FABP levels. Spearman rank correlation coefficient

Показатель	Сыворотка	Моча
Степень морфологических изменений	0,65978*	0,608413*
Оценка по шкале COMISS	0,58477*	0,532969*

* Достоверность различий $p < 0,05$.

● **Рисунок.** ROC-кривая диагностической эффективности I-FABP

● **Figure.** ROC curve of diagnostic efficacy of I-FABP



IgE-ответ в кишечнике был описан в некоторых исследованиях [13]. Имеются убедительные доказательства, подтверждающие преобладающую роль цитотоксических CD8+-Т-клеток в формировании данного заболевания [12, 13], хотя также сообщалось о повышенной плотности интраэпителиальных $\gamma\delta$ -TCR+-клеток [14].

Считается, что повреждение эпителиального барьера, обеспечивающего повышенное проникновение интактных пищевых аллергенов, играет ключевую роль в аллергической сенситизации, а в большинстве случаев является первым патогенетическим звеном аллергического воспаления. Недавние исследования показали, что человеческие энтероциты участвуют в захвате растворимых антигенов и селективной активации CD8+-Т-клеток с подавляющей функцией [4]. По сути, было высказано предположение, что энтероциты регулируют скорость и вид поглощения антигенов. В связи с этим было показано, что именно кишечный барьер [6, 7] имеет большое значение в формировании толерантности или развитии пищевой аллергии, а маркеры повреждения энтероцитов могут являться первыми диагностическими маркерами развития или обострения аллергического воспаления, в т. ч. при белок-индуцированной энтеропатии.

Белки, связывающие жирные кислоты (FABP), образуются в зрелых энтероцитах кишечника, их основной функцией считается перенос жирных кислот в эндоплазматический ретикулум из апикальной мембраны энтероцита, именно там происходит биосинтез сложных липидов. Было показано, что базовые уровни FABP отражают физиологическое состояние энтероцитов, тогда как повышенные уровни указывают на повреждение эпителиальных клеток кишечника [9–12]. Концентрация I-FABP очень низка в норме у здоровых субъектов, но ее значение значительно возрастает в крови через 60 мин после повреждения энтероцитов кишечника [10]. Сообщалось о повышенных уровнях сывороточного или мочевого FABP у пациентов с кишечной ишемией, синдромом системного воспалительного ответа (SIRS) и некротизирующим энтероколитом [13, 14].

Наше исследование показало статистически значимое ($p < 0,05$) повышение I-FABP во всех изучаемых биологических жидкостях у детей с БИЭП, в крови его концентрация была повышена в 6,5 раза, в моче в 4,2 раза. Повышение данного биомаркера тесно коррелировало с морфологическими изменениями СОТК, обнаруженными нами при гистологическом исследовании, а также с клиническими

симптомами поражения ЖКТ, оцененными нами при помощи шкалы COMISS. Наиболее тесная взаимосвязь с морфологическими изменениями слизистой оболочки кишечника была свойственна для I-FABP сыворотки, что подтверждает его высокую информационную ценность для косвенной оценки состояния кишечного барьера. I-FABP мочи также показал высокую корреляционную зависимость с морфологическим повреждением кишечника. Полученные результаты достоверно демонстрируют, что определение содержания I-FABP в биологических жидкостях может служить в качестве объективных критериев при оценке состояния кишечного барьера и ранней диагностике аллергического воспаления у детей с БИЭП, исследование данного биомаркера в динамике может служить для контроля над течением заболевания. Это было подтверждено при проведении ROC-анализа и определении Area Under Curve (площадь под кривыми, AUC). Величина AUC для концентрации I-FABP в сыворотке составила 0,869, в моче – 0,841. Согласно общепризнанным подходам по оценке полученных результатов ROC, хорошему качеству диагностического теста соответствует величина AUC на уровне 0,8–0,9, соответственно, показатели I-FABP в сыворотке и в моче могут быть использованы в клинической практике.

ВЫВОДЫ

Таким образом, проведенное нами исследование выявило повышение сывороточного и уринального уровня I-FABP у детей с белок-индуцированной энтеропатией и установило высокую клиническую и диагностическую значимость определения данного биомаркера в сыворотке крови и моче. Высокая чувствительность (88%) и специфичность (77%) определения I-FABP в моче особенно перспективна для использования данного биомаркера в педиатрической практике, это обусловлено неинвазивностью и безопасностью данного метода. Отсутствие противопоказаний позволяет использовать анализ его содержания как в острый период, так и в период ремиссии, перспективно для проведения ранней диагностики пищевой аллергии у детей и оценки состояния кишечного барьера, а также развития его повреждения у детей с пищевой аллергией на этапах расширения рациона. 

Поступила / Received 20.02.2021

Поступила после рецензирования / Revised 15.03.2021

Принята в печать / Accepted 25.03.2021

Список литературы

- Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С., Вишнева Е.А., Геворкян А.К., Алексеева А.А., Петровская М.И. Актуальные вопросы диагностики пищевой аллергии в педиатрической практике. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2015;(1):41–46. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/aktualnye-voprosy-dagnostiki-pischevoy-allergii-v-pediatricheskoj-praktike>.
- Dhondalay G.K., Rael E., Acharya S., Zhang W., Sampath V., Galli S.J. et al. Food allergy and omics. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;1:20–29. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.11.007>.
- Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С., Вишнева Е.А., Ерешко О.А., Гордеева И.Г. Гастроинтестинальная пищевая аллергия у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2017;16(3):202–212. <https://doi.org/10.15690/vsp.16i3.1730>.
- Knol E.F., de Jong N.W., Ulfman L.H., Tiemessen M.M. Management of Cow's Milk Allergy from an Immunological Perspective: What Are the Options? *Nutrients*. 2019;11(11):2734. <https://doi.org/10.3390/nu11112734>.
- Shah N., Foong R.X., Borrelli O., Volonaki E., Dziubak R., Meyer R. et al. Histological findings in infants with Gastrointestinal food allergy are associated with specific gastrointestinal symptoms; retrospective review from a tertiary centre. *BMC Clin Pathol*. 2015;15:12. <https://doi.org/10.1186/s12907-015-0012-6>.
- Wells J.M., Brummer R.J., Derrien M., MacDonald T.T., Troost F., Cani P.D. et al. Homeostasis of the gut barrier and potential biomarkers. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2017;312(3):G171–G193. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00048.2015>.

7. Vancamelbeke M., Vermeire S. The intestinal barrier: a fundamental role in health and disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017;11(9): 821–834. <https://doi.org/10.1080/17474124.2017.1343143>.
8. Шуматова Т.А., Шишачкая С.Н., Зернова Е.С., Ни А.Н., Катенкова Э.Ю., Приходченко Н.Г. и др. Совершенствование диагностики аллергии к белкам коровьего молока у детей грудного возраста. *Тихоокеанский медицинский журнал.* 2016;61(4):19–21. <https://doi.org/10.17238/PmJ1609-1175.2016.4.19-22>.
9. Thumser A.E., Plant N.J., Moore J.B. Fatty acid binding proteins: Tissue-specific functions in health and disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2014;17(2):124–129. <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000031>.
10. Gajda A.M., Storch J. Enterocyte fatty acid-binding proteins (FABPs): different functions of liver and intestinal FABPs in the intestine. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2015;93:9–16. <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2014.10.001>.
11. Huang-Fu C.R., Li P., Tian Y.F. Clinical significance of serum intestinal fatty acid-binding protein in full-term infants with necrotizing enterocolitis. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2014;16(11):1125–1128. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25406557>.
12. Криворучко И.А., Бойко В.В., Гончарова Н.Н., Тарабан И.А., Арсеньев А.В., Иванова Ю.В. и др. Оценка биомаркера кишечного барьера I-FABP и тяжести состояния пациентов при остром панкреатите. *Новости хирургии.* 2019;27(6):640–649. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-biomarkera-kishechnogo-bariera-i-fabp-i-tyazhesti-sostoyaniya-patsientov-pri-ostrom-pankreatite/viewer>.
13. Güzel M., Sözüer E.M., Salt Ö., İkizceli İ., Akdur O., Yazıcı C. Value of the serum I-FABP level for diagnosing acute mesenteric ischemia. *Surg Today.* 2014;44:2072–2076. <https://doi.org/10.1007/s00595-013-0810-3>.
14. Coufal S., Kokesova A., Tlaskalova-Hogenova H., Frybova B., Snajdauf J., Rygl M. et al. Urinary I-FABP, L-FABP, TFF-3, and SAA Can Diagnose and Predict the Disease Course in Necrotizing Enterocolitis at the Early Stage of Disease. *J Immunol Res.* 2020;2020:3074313. <https://doi.org/10.1155/2020/3074313>.

References

1. Makarova S.G., Namazova-Baranova L.S., Vishneva E.A., Gevorkyan A.K., Alekseeva A.A., Petrovskaya M.I. Actual issues of the diagnosis of food allergies in pediatric practice. *Vestnik Rossiiskoi Akademii meditsinskikh nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Science.* 2015;1(1):41–46. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/aktualnye-voprosy-diagnosticski-pischevoy-allergii-v-pediatricheskoy-praktike>.
2. Dhondalay G.K., Rael E., Acharya S., Zhang W., Sampath V., Galli S.J. et al. Food allergy and omics. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;120:20–29. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.11.007>.
3. Makarova S.G., Namazova-Baranova L.S., Vishneva E.A., Ereshko O.A., Gordeeva I.G. Gastrointestinal food allergy in children. *Voprosy sovremennoi pediatrii = Current Pediatrics.* 2017;16(3):202–212. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vsp.v16i3.1730>.
4. Knol E.F., de Jong N.W., Ulfman L.H., Tiemessen M.M. Management of Cow's Milk Allergy from an Immunological Perspective: What Are the Options? *Nutrients.* 2019;11(11):2734. <https://doi.org/10.3390/nu11112734>.
5. Shah N., Foong R.X., Borrelli O., Volonaki E., Dziubak R., Meyer R. et al. Histological findings in infants with Gastrointestinal food allergy are associated with specific gastrointestinal symptoms: retrospective review from a tertiary centre. *BMC Clin Pathol.* 2015;15:12. <https://doi.org/10.1186/s12907-015-0012-6>.
6. Wells J.M., Brummer R.J., Derrien M., MacDonald T.T., Troost F., Cani P.D. et al. Homeostasis of the gut barrier and potential biomarkers. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2017;312(3):G171–G193. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00048.2015>.
7. Vancamelbeke M., Vermeire S. The intestinal barrier: a fundamental role in health and disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017;11(9): 821–834. <https://doi.org/10.1080/17474124.2017.1343143>.
8. Shumatova T.A., Shishatskaya S.N., Zernova E.S., Ni A.N., Katenkova E.Yu., Prihodchenko N.G. et al. Improving the diagnosis of allergy to cow's milk proteins in infants. *Tikhookeanskii meditsinskii zhurnal = Pacific Medical Journal.* 2016; 61(4):19–21. (In Russ.) <https://doi.org/10.17238/PmJ1609-1175.2016.4.19-22>.
9. Thumser A.E., Plant N.J., Moore J.B. Fatty acid binding proteins: Tissue-specific functions in health and disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2014;17(2):124–129. <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000031>.
10. Gajda A.M., Storch J. Enterocyte fatty acid-binding proteins (FABPs): different functions of liver and intestinal FABPs in the intestine. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2015;93:9–16. <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2014.10.001>.
11. Huang-Fu C.R., Li P., Tian Y.F. Clinical significance of serum intestinal fatty acid-binding protein in full-term infants with necrotizing enterocolitis. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2014;16(11):1125–1128. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25406557>.
12. Krivoruchko I.A., Boyko V.V., Goncharova N.N., Taraban I.A., Arsenyev A.V., Ivanova Yu.V. et al. Evaluation of the biomarker of the intestinal barrier I-FABP and the severity of patients with acute pancreatitis. *Novosti hirurgii.* 2019;27(6):640–649. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-biomarkera-kishechnogo-bariera-i-fabp-i-tyazhesti-sostoyaniya-patsientov-pri-ostrom-pankreatite/viewer>.
13. Güzel M., Sözüer E.M., Salt Ö., İkizceli İ., Akdur O., Yazıcı C. Value of the serum I-FABP level for diagnosing acute mesenteric ischemia. *Surg Today.* 2014;44:2072–2076. <https://doi.org/10.1007/s00595-013-0810-3>.
14. Coufal S., Kokesova A., Tlaskalova-Hogenova H., Frybova B., Snajdauf J., Rygl M. et al. Urinary I-FABP, L-FABP, TFF-3, and SAA Can Diagnose and Predict the Disease Course in Necrotizing Enterocolitis at the Early Stage of Disease. *J Immunol Res.* 2020;2020:3074313. <https://doi.org/10.1155/2020/3074313>.

Информация об авторах:

Приходченко Нелли Григорьевна, д.м.н., доцент Института педиатрии, Тихоокеанский государственный медицинский университет; 690002, Россия, Владивосток, проспект Острякова, д. 2; prihodchenko_n@mail.ru

Шуматова Татьяна Александровна, д.м.н., профессор, директор Института педиатрии, Тихоокеанский государственный медицинский университет; 690002, Россия, Владивосток, проспект Острякова, д. 2; shumatov@mail.ru

Ни Антонина, д.м.н., профессор Института педиатрии, Тихоокеанский государственный медицинский университет; 690002, Россия, Владивосток, проспект Острякова, д. 2; neeant56@mail.ru

Зернова Екатерина Сергеевна, к.м.н., ассистент Института педиатрии, Тихоокеанский государственный медицинский университет; 690002, Россия, Владивосток, проспект Острякова, д. 2; kate-zernova@mail.ru

Information about the authors:

Nelli G. Prihodchenko, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Institute of Pediatrics, Pacific State Medical University; 2, Ostryakov Ave., Vladivostok, 690002, Russia; prihodchenko_n@mail.ru

Tatyana A. Shumatova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director of Institute of Pediatrics, Pacific State Medical University; 2, Ostryakov Ave., Vladivostok, 690002, Russia; shumatov@mail.ru

Antonina Nee, Dr. Sci. (Med.), Professor of Institute of Pediatrics, Pacific State Medical University; 2, Ostryakov Ave., Vladivostok, 690002, Russia; neeant56@mail.ru

Ekaterina S. Zernova, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Institute of Pediatrics, Pacific State Medical University; 2, Ostryakov Ave., Vladivostok, 690002, Russia; kate-zernova@mail.ru

Атопический дерматит: экспертная оценка лечения педиатром и дерматологом

Atopic dermatitis: peer review of treatment by a pediatrician and dermatologist

Распространенность аллергических заболеваний в современном обществе ежегодно увеличивается. Важно помнить, что чаще всего аллергия начинает проявляться с детства, с первых месяцев жизни, в форме атопического дерматита. Но многие упускают возможность ранней диагностики, провоцируя развитие системных аллергических проявлений. О том, как вовремя диагностировать заболевание, определить причины, вызывающие его обострение, и выбрать эффективные методы лечения, мы узнали у экспертов с большим опытом ведения детей с атопическим дерматитом: Ирины Николаевны Захаровой, д.м.н., профессора, заведующей кафедрой педиатрии им. Г.Н. Сперанского РМАНПО, и Ольги Борисовны Тамразовой, д.м.н., профессора кафедры дерматовенерологии с курсом косметологии факультета непрерывного медицинского образования Медицинского института РУДН.



Ирина Николаевна Захарова,

д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии им. Г.Н. Сперанского РМАНПО



Ольга Борисовна Тамразова,

д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии с курсом косметологии факультета непрерывного медицинского образования Медицинского института РУДН

– *Ирина Николаевна, Вы имеете богатый опыт в педиатрической практике, подскажите, как часто к Вам на прием приходят пациенты с атопическим дерматитом?*

– Проблема атопического дерматита у детей сегодня очень актуальна, и, конечно, таких пациентов достаточно много у каждого педиатра. Кроме этого, с каждым днем их число растет. Если обратимся к статистике, то цифры весьма внушительные: распространенность атопического дерматита среди детского населения составляет до 20%. Учитывая, что данное заболевание может проявляться уже с первых дней жизни, то первый специалист, к которому обращаются с жалобами на заболевание, — это педиатры. Они, в свою очередь, начинают лечение с назначения пищевой коррекции, что в большинстве случаев купирует симптомы. Однако при осложненном течении заболевания педиатры обязательно обращаются

к дерматологам для проведения дифференциальной диагностики и выявления сопряженной патологии.

– *Ольга Борисовна, согласны ли Вы с тем, что лечением атопического дерматита у детей раннего возраста больше занимаются врачи-педиатры? И каково Ваше отношение к этому?*

– Да, действительно, чаще всего лечат детей раннего возраста с атопическим дерматитом и разнообразными аллергодерматозами педиатры. Однако детей старшего возраста, как правильно заметила Ирина Николаевна, необходимо направлять на лечение к дерматологам, т. к. возможны осложнения, присоединение вторичной инфекции не только бактериальной и грибковой, но и вирусной природы, что приводит к ошибочным диагнозам, неадекватному выбору терапии, более тяжелому течению заболевания.

– **Ирина Николаевна, что включает в себя диагностика atopического дерматита, которая доступна педиатрам в условиях современной медицины?**

– Диагностика atopического дерматита в первую очередь базируется на осмотре кожных покровов и сборе жалоб и анамнез (рис.). Ведущими симптомами atopического дерматита являются кожный зуд, характерная локализация и характер высыпаний, имеющие возрастные особенности. Зуд вызывает существенные страдания у детей, что еще больше усугубляет состояние, приводит к эксфолиациям, механическим повреждениям.

Я бы хотела подробнее остановиться на внешних и внутренних факторах, приводящих к нарушению кожного барьера. К внутренним факторам в первую очередь стоит отнести возраст. Говоря о возрасте, мы имеем в виду, что это недоношенные дети или дети, рожденные путем кесарева сечения, с незрелым кожным покровом, повышенной проницаемостью. Также в зоне повышенного риска развития atopического дерматита – дети с наследственным аллергическим диатезом, с генетической предрасположенностью и другими коморбидными заболеваниями: воспалительными кожными заболеваниями, сахарным диабетом и хронической почечной недостаточностью. Также влияние оказывают внешние факторы, которые могут спровоцировать обострение заболевания: применение детергентов, мыла, сухой климат, инсоляция, воздействие ветра. Сегодня мы уделяем большое внимание уникальному белку филаггину, который был

выделен почти 40 лет назад, именно его дефицит коррелирует с риском развития atopической экземы. К уменьшению филаггрина и профилаггрина в эпидермальном слое приводят генетические мутации, влияние окружающей среды, а также психологический стресс, поэтому часто наблюдается обострение atopического дерматита в подростковом периоде. Учитывая все сказанное, мы понимаем, что в современной диагностике atopического дерматита учитываются генетические факторы, гигиеническая гипотеза, образ жизни, факторы окружающей среды, пути родоразрешения, антибиотикотерапия, нарушение регуляции врожденного адаптивного ответа, иммунитета и дисфункция врожденного эпидермального ответа, что это мультифакторное заболевание. Сегодня для диагностики мы используем современные диагностические методы – молекулярную диагностику, включающую мультиаллергенные тесты на основе immunoCAP ISAC, содержащие молекулы аллергенов. Данная диагностика позволяет быстро и всесторонне определить аллергены, вызывающие обострение atopического дерматита.

– **Ирина Николаевна, каковы основные терапевтические подходы в лечении atopического дерматита в педиатрической практике сегодня?**

– Основные три задачи при лечении atopического дерматита:

- устранение факторов, вызывающих обострение;
- применение противовоспалительных препаратов;
- гидратация кожи, т.е. применение смягчающих средств.

● **Рисунок.** Возрастные периоды atopического дерматита

● **Figure.** Age periods of atopical dermatitis

	Возрастные периоды	Морфологическая характеристика	Локализация
	Младенческий Развивается в возрасте 1,5 месяцев и до двух лет; в числе всех заболевших atopическим дерматитом этот период составляет 75%	Воспаление носит острый характер. Присутствуют гиперемия, отечность, мокнутие, образование корок	Лицо, наружная поверхность голени, сгибательные и разгибательные поверхности конечностей. К концу периода очаги локализуются преимущественно в области локтевых сгибов и подколенных ямок, в области запястий и шеи
	Детский Развивается в возрасте от 2 до 10 лет – этот период составляет 20%	Процесс носит характер хронического воспаления: эритема, появление множественных папул, шелушение, утолщение кожи (инфильтрация), формирование подчеркнутого рисунка кожи, расчесы, трещины. На местах разрешения высыпаний участки гипо- или гиперпигментации. У некоторых детей в этом периоде формируется дополнительная складка нижнего века (симптом Денни–Моргана)	Локтевые и подколенные складки, задняя поверхность шеи, сгибательные поверхности голеностопных и лучезапястных суставов, заушные области
	Подростковый и взрослый В числе всех заболевших atopическим дерматитом этот период составляет 5%	Преобладает слияние папул в сплошные очаги поражения с четкими границами тусклого сероватого цвета с шелушением, расчесами, корками на местах расчесов	Верхняя половина туловища, лицо, шея, верхние конечности

Когда мы говорим именно о маленьких детях, то основное — это диетотерапия и мероприятия по контролю окружающей среды, необходимо исключить скопление пыли, влияние табачного дыма, повышенной влажности в помещениях, образования грибкового поражения помещений и т. д. При лечении ребенка с нетяжелым течением атопического дерматита, роль системной фармакотерапии минимальна, а основное терапевтическое направление, занимающее ведущее место, — это наружная терапия.

Кроме этого, необходимо предотвратить воспаление и присоединение вторичной инфекции, восстановить поврежденные участки кожи и улучшить ее барьерные свойства. Поэтому основное воздействие при лечении направлено на купирование зуда, предупреждение инфицирования и увлажнение кожных покровов, как раз с этими задачами хорошо справляется наружная терапия. Конечно, если у нас ребенок с тяжелым течением заболевания, то, безусловно, назначается и системная терапия — цитостатики, глюкокортикостероиды, биологические препараты.

В наружной терапии атопического дерматита используют топические глюкокортикостероиды, ингибиторы кальциневрина, активированный пиритион цинка и эмоленты. Следует помнить, что чем выраженнее обострение, тем нежнее должны быть терапевтические подходы, и всегда в приоритете препараты, которые имеют несколько лекарственных форм, например: крем, аэрозоль, спрей, шампунь, это позволяет использовать препарат при различных проявлениях заболевания.

– Ольга Борисовна, какую терапию Вы рекомендуете после купирования обострения топическими кортикостероидами?

– Безусловно, наиболее часто мы начинаем топическую терапию пациентов с атопическим дерматитом именно с назначения кортикостероидных средств: они обладают выраженным противовоспалительным эффектом и помогают купировать симптомы заболевания. Для каждого пациента рекомендован индивидуальный подбор кортикостероидных наружных средств, который учитывает возраст пациента, активность воспалительного процесса, площадь поражения кожного покрова и т. д. Длительность применения топических кортикостероидов определяется исходя из особенностей клинической картины и составляет от 3 до 10 дней. После купирования острых симптомов заболевания рекомендуется уменьшать стероидную нагрузку, переходя на нестероидные противовоспалительные средства: топические ингибиторы кальциневрина, препараты с пиритионом цинка и традиционные рассасывающиеся (редуцирующие) средства, содержащие ихтиол, нафталанскую нефть, деготь и т. д. Важной задачей для педиатра и дерматолога является разъяснение родителям детей, страдающих атопическим дерматитом, принципа ступенчатой терапии заболевания, при котором особую роль играет быстрый переход на поддерживающую противовоспалительную терапию после купирования острых симптомов топическими стероидами. Данная тактика значительно снижает риски

развития побочных реакций и восстанавливает кожный покров после воздействия стероидов. При легком или среднетяжелом течении атопического дерматита можно ограничиться применением топического нестероидного средства, например препарата Скин-кап, основным действующим веществом которого является активированный пиритион цинка. Крем Скин-кап назначается два раза в день в течение 3–4 нед. Далее возможно применение данного препарата самим пациентом «по требованию» при первых признаках покраснения и зуда для контроля за течением заболевания. Для продления ремиссии всем пациентам с атопическим дерматитом рекомендуется базовый уход за кожей, который состоит в регулярном применении увлажняющих средств.

– Ирина Николаевна, возьмем клинический случай: ребенку 4 месяца, диагноз «атопический дерматит», большая площадь поражения, ребенок чешется. Вопрос, что делать? Купать или не купать?

– Прежде всего необходимо установить причину обострения заболевания. Учитывая распространенность кожного процесса и выраженный зуд кожных покровов, у ребенка тяжелое течение заболевания. Купать ребенка нужно. Для этого можно использовать лекарственный шампунь на основе цинка пиритиона активированного (Скин-кап), он позволяет за 3–5 дней локализовать высыпания, которые требуют нанесения местного ГКС. Скин-кап хорошо помогает купировать себорею, которая очень часто сопровождает атопический дерматит. После купания наносим на кожу эмомент или увлажняющее средство. Назначаем антигистаминные препараты.

– Ольга Борисовна, до сих пор сохраняется настороженность родителей в отношении применения топических глюкокортикостероидных препаратов при лечении атопического дерматита у детей, в каких случаях можно избежать их применения и ограничиться назначением Скин-капа?

– Конечно, волнение родителей понятно, т. к. даже самые детские кортикостероидные средства при длительном применении обладают побочными эффектами, которые могут проявляться как местными, так и системными воздействиями на организм ребенка. Частое и длительное применение топических стероидов может привести к атрофии кожи, нарушению кожного барьера, повышению риска инфицирования на пораженном участке кожи, а также синдрому отмены. Особенно значимо данные побочные эффекты проявляются у маленьких детей, а также при длительном применении данных средств на деликатные области тела: лицо, область век, периоральную зону, аногенитальную область, подмышечные впадины или паховые складки. При локализации высыпаний в этих нежных зонах можно рассмотреть вопрос о замене кортикостероидных средств на безопасные лекарственные препараты, например Скин-кап. Он не только оказывает противовоспалительный и противозудный эффект, но и обладает противомикробной активностью. Применение наружных средств с активированным пиритионом цинка включено в актуальные клинические рекомендации по лечению атопического дерматита.

– *Ольга Борисовна, с какого возраста может применяться Скин-кап и в каких случаях Вы чаще всего его рекомендуете?*

– Существует несколько форм препарата Скин-кап. Так, крем и аэрозоль разрешены к применению с 1 года, а шампунь применяется без ограничений по возрасту. Наиболее часто своим пациентам с атопическим дерматитом я назначаю препарат Скин-кап в виде крема. Также показанием к применению препарата являются: псориаз, экзема, сухость кожи, себорейный дерматит. Важно отметить, что препарат Скин-кап обладает не только противовоспалительной, но и антимикробной активностью.

Активность/гиперплазия сальных желез варьирует в зависимости от возраста ребенка. Сразу после рождения у детей отмечается повышенная активность сальных желез, которая приводит к избыточному размножению грибковой флоры на лице и волосистой части головы, что и обуславливает появление у малышей избыточных сальных чешуек и воспаления. Пиритион цинка оказывает выраженный противогрибковый эффект и может применяться у грудных детей для лечения таких состояний, как гнейс и младенческий себорейный дерматит. В этом случае могут применяться шампунь или гель Скин-кап для ежедневного ухода.

В период от 1 года до 10–12 лет активность сальных желез у ребенка минимальна. Следующий пик активности сальных желез приходится на период полового взросления, когда у подростков отмечается рецидивирующая перхоть и себорейный дерматит. В этом возрасте для лечения данных заболеваний мы применяем аэрозоль и шампунь Скин-кап.

– *Ольга Борисовна, часто возникает вопрос о применении наружной терапии при лечении аллергии в летний период и влиянии ультрафиолетовых лучей на кожу после нанесения лекарственного средства. Какова позиция дерматолога в данном случае?*

– Ответ будет категоричным: применять лекарственные средства на кожу и выходить на солнце – это недопустимо! И здесь нет разницы, взрослый это человек или ребенок. Однако большинство препаратов, применяемых при лечении атопического дерматита, не являются фотосенсибилизаторами, соответственно, они не оказывают фототоксического действия и не являются агрессивными или опасными при нахождении на улице в солнечный день. При лечении наружными препаратами группы «ингибиторы кальциневрина» пациентам рекомендуется уменьшить до минимума искусственную или естественную инсоляцию кожи или полностью избегать ультрафиолетового облучения. Наносить лекарственное средство и через полчаса идти загорать, конечно, не следует. А если после утренней процедуры нанесения препарата вести ребенка на пляж, то, конечно, необходимо его экранировать от прямых солнечных лучей и не подвергать воздействию активного солнца.

Благодарим профессора Ирину Николаевну Захарову и профессора Ольгу Борисовну Тамразову за подробное обсуждение темы по диагностике, лечению и профилактике атопического дерматита у детей, за их профессиональное мнение в области педиатрии и дерматологии, что очень важно для нашей аудитории практикующих педиатров.



Подготовила Юлия Чередниченко

Возрастная эволюция бронхиальной астмы в педиатрической практике и подходы к улучшению прогноза заболевания

А.В. Камаев✉, ORCID: 0000-0001-9654-3429, andykkam@mail.ru

О.В. Трусова, ORCID: 0000-0002-0854-1536, o-tru@mail.ru

И.А. Камаева, kkami@inbox.ru

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

Резюме

Основной группой высокого риска постановки диагноза «бронхиальная астма» (БА) являются дети с рецидивирующими обструктивными бронхитами, осложненной формой широко распространенных острых респираторных вирусных инфекций. Базисная терапия БА направлена на подавление воспаления бронхиальной стенки. Кроме ингаляционных глюкокортикостероидов доказанным противовоспалительным действием обладает и антилейкотриеновый препарат монтелукаст. В статье обсуждаются опубликованные работы по влиянию монтелукаста на биомаркеры воспаления в реальной клинической практике и ремоделирование бронхиальной стенки в эксперименте. Приведены сравнительные исследования клинической эффективности антилейкотриенового препарата и ингаляционных глюкокортикостероидов у пациентов разных возрастных групп и фенотипов астмы. Обсуждено использование монтелукаста у детей группы высокого риска формирования БА, по показанию аллергический ринит. Представлены актуальные сведения о риске психиатрических нежелательных явлений на фоне применения антилейкотриенового препарата. Литературный обзор проиллюстрирован собственным наблюдением: на базе диспансерной группы городского аллергокабинета Детской городской поликлиники №44 Санкт-Петербурга в 2018 г. сформирована когорта из 127 пациентов, проведено проспективное наблюдение, которое продолжалось 2 года. Критериями включения были: возраст от 5 лет до 5 лет 11 месяцев ($5 \pm 0,5$ года) и установленный диагноз легкой формы БА. За пациентами на протяжении 2 лет велись наблюдения с оценкой смены базисной терапии, контроля над заболеванием и функциональных показателей, достигнутых на терапии оригинальным препаратом монтелукаста. Приведенное наблюдение показало высокую клиническую эффективность монотерапии БА монтелукастом в группе пациентов дошкольного возраста, что выразилось значительной долей пациентов, не испытывавших обострений БА на протяжении года, высоким баллом по опроснику-тесту по контролю над астмой (Asthma Control Test), статистически не значимым приростом объема сформированного выдоха за 1 с после бронхолитика. На сегодняшний день монтелукаст является безопасным, эффективным и широко назначаемым компонентом терапевтической схемы у пациентов с разной степенью тяжести бронхиальной астмы в возрасте старше 2 лет.

Ключевые слова: дети, монтелукаст, бронхиальная астма, воспаление, безопасность

Для цитирования: Камаев А.В., Трусова О.В., Камаева И.А. Возрастная эволюция бронхиальной астмы в педиатрической практике и подходы к улучшению прогноза заболевания. *Медицинский совет*. 2021;(11):78–86. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-11-78-86>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Age-related evolution of bronchial asthma in pediatric practice and approaches to improving prognosis

Andrey V. Kamaev✉, ORCID: 0000-0001-9654-3429, andykkam@mail.ru

Olga V. Trusova, ORCID: 0000-0002-0854-1536, o-tru@mail.ru

Irina A. Kamaeva, kkami@inbox.ru

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia

Abstract

The main high-risk group for a diagnosis of bronchial asthma (BA) are children with recurrent obstructive bronchitis, complicated by a widespread form of acute respiratory viral infections. Basic therapy of BA is aimed at suppressing inflammation of the bronchial wall. In addition to inhaled glucocorticosteroids, the antileukotriene drug montelukast has a proven anti-inflammatory effect. This article discusses published work on the effect of montelukast on inflammation biomarkers in real clinical practice and remodeling of the bronchial wall in the experiment. A comparative study of the clinical efficacy of an antileukotriene drug and inhaled glucocorticosteroids in patients of different age groups and asthma phenotypes is presented. The use of montelukast in children at high risk of developing BA, with an indication for allergic rhinitis, is discussed. Presented current information on the

risk of psychiatric AE against the background of using an antileukotriene drug. Literature review is illustrated by our own observation: a cohort of 127 patients was formed on the basis of the dispensary group of the City Allergy Cabinet of the Children's City Polyclinic No. 44 in St. Petersburg in 2018, a prospective observation was conducted, which lasted 2 years. The inclusion criteria were age of 5 years to 5 years 11 months (5 ± 0.5 years) and an established diagnosis of mild BA. The patients were followed up for 2 years with evaluation of the change of basic therapy, control of the disease and functional indices achieved with therapy with the original drug montelukast. This observation showed high clinical efficacy of montelukast monotherapy in the group of preschool-age patients, which was expressed by a significant proportion of patients who had no exacerbations of BA for a year, a high score on the Asthma Control Test, statistically insignificant increase in forced expiratory volume in 1 second after bronchodilator. Today Montelukast is a safe, effective and widely prescribed component of therapeutic regimen in patients with varying degrees of severity of bronchial asthma over the age of 2 years.

Keywords: children, montelukast, bronchial asthma, inflammation, safety

For citation: Kamaev A.V., Trusova O.V., Kamaeva I.A. Age-related evolution of bronchial asthma in pediatric practice and approaches to improving prognosis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(11):78-86. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-11-78-86>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В основе современных представлений о патогенезе бронхиальной астмы (БА) независимо от возраста дебюта заболевания лежит концепция персистирующего воспаления бронхиальной стенки¹ [1]. Основной группой высокого риска постановки диагноза БА являются дети с рецидивирующими обструктивными бронхитами, осложненной формой широко распространенных острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) [2]. В то же время распространенность обструктивных осложнений ОРВИ выше, чем распространенность БА, у части детей рецидивирующие обструкции могут быть только проявлением возрастных особенностей поствирусной гиперреактивности дыхательной стенки [3]. Согласно опубликованным данным, среди всех зарегистрированных бронхитов у педиатрических пациентов на долю обструктивных приходится не менее трети, при этом среди пациентов первых 6 лет жизни доля бронхитов, осложненных обструкциями, вырастает до 47%, а в возрасте от нуля до 3 лет жизни – до 58% [4].

Экстренная помощь при бронхиальной обструкции аналогична терапии приступа БА у детей и в большинстве случаев не представляет трудностей для практикующего врача [2, 5]. Отметим, что в случае именно обструктивного бронхита, в отличие от приступа астмы, назначения нередко выходят за пределы утвержденных инструкций по применению лекарственных препаратов (off-label), однако разумной альтернативы в настоящее время нет.

Не менее 25% пациентов испытывают рецидивирующие (более трех эпизодов в течение календарного года) обструктивные осложнения ОРВИ [2, 4, 6]. В зависимости от возраста дебютной обструкции, ответа на экстренную терапию и анамнестических маркеров необходимо оценивать риск формирования БА у этих пациентов и, следовательно, планировать начало стартовой профилактиче-

ской терапии. Ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС), несмотря на высокую эффективность в достижении контроля установленной БА согласно имеющимся данным метаанализов и клинических рекомендаций, в плане профилактики развития астмы оказываются недостаточно эффективными [7, 8].

Ключевым диагностическим критерием БА остается атопический фенотип, т.е. наследственная отягощенность по аллергическим заболеваниям (астме, атопическому дерматиту или аллергическому риниту – АР), личные проявления атопии (атопический дерматит и/или АР), а также случаи несомненных реакций обструкции на контакт с ингаляционными аллергенами (домашними животными, плесневыми грибами или домашней пылью) [2, 5]. Именно БА является наиболее распространенной причиной рецидивирования обструктивных эпизодов, в то время как на альтернативные хронические пульмонологические заболевания (муковисцидоз, первичная цилиарная дискинезия, туберкулез легких, первичные иммунодефициты, хронический облитерирующий бронхолит, опухоли или пороки развития бронхов и легких, бронхо-легочная дисплазия и др.) приходится не более 5% случаев рецидивов обструкций бронхов у детей [2, 9].

В реальной клинической практике нужно рационально планировать персонализированный диагностический поиск у пациента с рецидивами обструктивных бронхитов, учитывая данные клиники и анамнеза, однако среди прочих манипуляций необходимы оценка рентгенограммы органов грудной клетки (по показаниям – компьютерной томографии), показателей физического развития в динамике (выраженное отставание характерно для тканевой гипоксии и круга наследственных заболеваний, таких как муковисцидоз/первичная цилиарная дискинезия), показателей насыщения периферической крови кислородом и гемограммы в динамике, а также фиксация объективного ответа (аускультация) на бронхолитическую терапию в медицинских документах врачом [2, 6].

Проведение функциональных тестов, фиксирующих выраженность и обратимость обструкции, для целевой

¹ Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2020. Available from: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/GINA-2020-full-report_-final-wms.pdf.

группы высокого риска БА (дошкольники в возрасте 2–5 лет) представляет определенные трудности. Классическая спирометрия рекомендована к использованию и имеет утвержденные нормативы только для пациентов старше 5 лет; метод импульсной осциллометрии стандартизован для пациентов в возрасте 4 лет и старше, однако аппараты для его выполнения не очень широко распространены [10]. Даже у пациентов раннего возраста возможна оценка проходимости бронхов с помощью компьютерной бронхофонографии, но практическое применение этого исследования ограничено риском артефактов [11]. Независимо от метода объективной регистрации обструкции для диагностики БА принципиально выполнение теста с бронхолитиком [1, 5].

У пациентов младшего возраста (2–5 лет) из группы высокого риска БА обоснованным и широко используемым лечебно-диагностическим методом является проведение курса пробной противовоспалительной терапии. Такой подход обоснован, в частности, современным пониманием сохранения воспаления в бронхиальной стенке и вне периода яркой клинической манифестации, в ремиссию² [12]. Оценка эффективности пробного курса противовоспалительной терапии включает в себя и частоту ОРВИ, и частоту обструктивных осложнений, и объем экстренной фармакотерапии, потребовавшийся для купирования каждого из эпизодов обструкции. Актуальные клинические рекомендации не регламентируют практический алгоритм назначения противоастматических препаратов до постановки диагноза БА [1]. Теоретически такая манипуляция требует представления ребенка на врачебную комиссию и получения информированного согласия родителей, что не всегда реализуется в практическом здравоохранении.

Монтелукаст обладает доказанной противовоспалительной активностью в отношении аллергического воспаления в дыхательных путях. При этом его противовоспалительная эффективность может быть сравнима с иГКС у пациентов с легким течением БА. Так, в японском исследовании представлены данные по биомаркерам воспаления (оксид азота выдыхаемого воздуха, FeNO; эозинофилы мокроты и гиперреактивность бронхов в тесте с метахолином) у пациентов с впервые зарегистрированной ранее нелеченной легкой БА до начала терапии и в ходе 6 мес. лечения либо монтелукастом в возрастной дозе, либо будесонидом 400 мкг/сут. Показано не только отсутствие клинических различий (по дневным/ночным симптомам БА, потребности в экстренных препаратах), но и статистически не различающееся влияние на средние в группах показатели FeNO, эозинофилов мокроты и порога чувствительности в тесте с метахолином после полугода лечения монтелукастом в сравнении с низкой дозой иГКС [13].

В экспериментальном исследовании на модели астмы на мышах сравнивали группы, у которых первое воздействие аллергена пришлось на незрелый возраст (аналог

педиатрической популяции) и на зрелый возраст (аналог терапевтической популяции). Изучали наличие воспалительных клеток в жидкости бронхоальвеолярного лаважа, а также признаки ремоделирования: толщину гладкомышечного слоя бронхов, наличие фиброза и сократимость бронхиальной стенки в тесте с метахолином. Параллельно такие же группы животных получали аллергенные провокации вместе с лечением монтелукастом. Показано, что воздействие аллергена в более раннем возрасте приводило к более выраженным признакам ремоделирования бронхиальной стенки; при этом монтелукаст статистически значимо снижал количество эозинофилов в бронхоальвеолярном лаваже и степень утолщения гладкомышечного слоя в бронхиальной стенке. Авторы сделали вывод о значимом положительном профилактическом воздействии долгосрочной терапии монтелукастом в отношении бронхиального ремоделирования, особенно в педиатрической практике [14].

Исходя из представленных выше данных, особенную важность имеет раннее назначение противовоспалительной терапии, в том числе при легком интермиттирующем течении БА, а у части пациентов атопического фенотипа из группы высокого риска – при подозрении на диагноз астмы, до его верификации, при наличии установленного диагноза АР (в педиатрической практике его коморбидность астме превышает 90% пациентов). Раздел показаний в инструкции к применению лекарственного препарата оригинального монтелукаста, Сингуляра, содержит пункт «облегчение дневных и ночных симптомов аллергического ринита». Принимая во внимание концепцию единства воспалительного процесса в дыхательных путях, а также эпидемиологические данные о высокой (более 90% пациентов) распространенности АР, коморбидного и нередко предшествующего БА у детей, можно рекомендовать специалистам активный поиск и целенаправленную диагностику этого заболевания у детей с рецидивирующими обструктивными бронхитами [1, 2, 15]. Установление диагноза АР открывает врачу практического здравоохранения возможность рутинного назначения противовоспалительного препарата (Сингуляра) в соответствии с инструкцией для лечения аллергического воспаления как верхних, так и нижних дыхательных путей. Начало именно противовоспалительной, а не симптоматической (бронходилатационной) терапии положительно сказывается на частоте рецидивов обструктивных осложнений ОРВИ, сохранении социализации ребенка и возможности посещения детского дошкольного учреждения, снижении лекарственной нагрузки во время ОРВИ. При этом у большинства пациентов с рецидивирующими обструктивными бронхитами, которым впоследствии был установлен диагноз БА, присутствовал АР [2, 6, 15].

В опубликованном в 2006 г. двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании было показано значимое снижение риска обострений БА, связанных с пиком респираторных инфекций, регистрируемых при возвращении детей в коллективы после летних каникул. Исследование включило 194 пациента разного возраста, монтелукаст или соответствующее ему

² Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2020. Available from: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/GINA-2020-full-report_-final-wms.pdf.

плацебо назначались как в монотерапии, так и в дополнение к базисному лечению ИГКС. Отметим выраженную возрастную зависимость эффективности разных режимов монтелукаста, зафиксированную в этой публикации: наибольшей эффективности в монотерапии Сингуляр достиг в группе пациентов 2–5 лет, в то время как при добавлении к ИГКС значимые различия с плацебо получены только для группы пациентов 10–14 лет [16].

Важность персонализированного назначения монтелукаста с учетом не только возраста, но и степени тяжести астмы подчеркивается в публикации японских авторов 2013 г. В двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании, включившем более 420 пациентов с астмой, не было получено значимых различий между группами по частоте обострений БА на фоне ОРВИ, хотя зафиксирован тренд положительного влияния монтелукаста. При этом статистически значимо реже в группе активной терапии встречались обострения БА, не связанные с ОРВИ (вызванные контактами с аллергенами или физической нагрузкой), а также легкие обострения астмы (не получено различий для обострений средней тяжести) [17].

Выполненный в 2015 г. метаанализ 11 двойных слепых плацебо-контролируемых рандомизированных исследований, включивших 4689 пациентов, показал, что Сингуляр в сравнении с плацебо статистически значимо снижал частоту обострений БА, увеличивал показатели спирометрии, в частности объем форсированного выдоха за первую секунду, а также снижал потребность в препаратах экстренной помощи и частоту дневных симптомов БА. Рассматривались как протоколы монотерапии монтелукастом, так и исследования у пациентов с большей тяжестью БА, где препарат добавлялся к терапии ИГКС [18].

В случае проведения пробного противовоспалительного курса лечения (до постановки диагноза БА у пациентов с верифицированным АР) для принятия диагностического решения о наличии у ребенка БА большое значение имеет применение оригинального препарата монтелукаста, Сингуляра. В противном случае отсутствие клинического ответа может быть связано не только с неэффективностью лекарственного вещества, но и с изменениями всасывания и других фармакокинетических параметров монтелукаста [19]. Эти проблемы ограничивают практикующего врача в принятии клинического решения о продолжении противовоспалительной терапии, могут быть причиной госпитализаций и увеличения лекарственной нагрузки на ребенка. Также неактивные компоненты основы могут быть причиной аллергических или токсико-аллергических реакций у пациента атопического фенотипа. Крупные международные многоцентровые исследования, в том числе цитируемые в настоящей публикации, выполнены с использованием оригинального препарата монтелукаста – Сингуляра компании «Мерк, Шарп и Доум».

В марте 2020 г., после публикации предупреждения со стороны Управления по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (FDA), вновь стала актуальной тема без-

опасности антилейкотриеновых препаратов³. Отметим, что в выпущенном сообщении говорится только об ограничении использования монтелукаста в качестве монотерапии при АР и не поднимается вопрос о его использовании при БА. Документ рекомендует практикующим врачам обращать внимание на анамнез пациентов в отношении нервно-психиатрических событий и рисков, а также избегать назначения монтелукаста пациентам, ранее проявлявшим суицидальное поведение и/или другие психиатрические отклонения, например выраженную депрессию. Очевидно, что такие предупреждения мало меняют круг кандидатов на терапию монтелукастом в педиатрической практике.

Кроме того, уже в 2021 г. опубликован анализ крупной американской базы данных пациентов, содержащей сообщения о различных нежелательных явлениях (НЯ), Sentinel [20]. Исследованы сообщения о НЯ за период с 2000 по 2015 г., полученные от 457 377 пациентов с БА старше 6 лет, которые получали лечение либо монтелукастом, либо ИГКС, либо сочетанием этих лекарственных средств. Показатели относительного риска (и 95% доверительного интервала) для пациентов, получавших монтелукаст, в сравнении с группой ИГКС в отношении таких событий, как «депрессия», «депрессия, потребовавшая госпитализации» и «самоповреждение», составили 0,91 [0,89; 0,93], 1,06 [0,9; 1,24] и 0,92 [0,69; 1,21] соответственно. Таким образом, статистически значимых различий между различными режимами противовоспалительной терапии БА не получено, а абсолютные частоты, например суицидальных попыток, были крайне низкими и не различались между группами.

Опираясь на собственный положительный клинический опыт и имеющиеся международные руководства, ведущие российские эксперты опубликовали в 2020 г. критический анализ предупреждения американского регулятора [21]. Подчеркивая важность тщательного учета любых НЯ, развивших в ходе использования противоастматических лекарственных средств, авторы отмечают, что описательный характер имеющихся сообщений не позволяет сделать уверенный вывод о взаимосвязи приема монтелукаста и развития психиатрических НЯ. Этот вывод подтверждается и оригинальным исследованием тайваньских авторов, изучавших связь между использованием монтелукаста и наиболее распространенной формой психиатрических нарушений у детей – синдромом дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ). В национальном регистре, содержащем более 1 млн медицинских записей, отобраны 54 487 случая БА у детей 12 лет и младше; далее из этой группы сформированы 2 выборки (получавших и не получавших монтелукаст) по 12 806 детей, сопоставимые по возрасту, коморбидным атопическому дерматиту АР и частоте экстренных госпитализаций в обострении БА. Частота регистрации СДВГ составила 634 (М+) и 610 (М-) случаев, показатель относительного риска (95% довери-

³ FDA requires Boxed Warning about serious mental health side effects for asthma and allergy drug montelukast (Singulair); advises restricting use for allergic rhinitis. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-requires-boxed-warning-about-serious-mental-health-side-effects-asthma-and-allergy-drug>.

тельный интервал) составил 1,04 [0,93; 1,17]. Авторы подчеркивают, что в группе монтелукаста удлинение сроков терапии не приводило к увеличению риска СДВГ [22].

Профессиональные ассоциации врачей разных специальностей, работающих с пациентами с БА, опубликовали свои комментарии в связи с предупреждением FDA, вошедшим также в свежую редакцию Глобальной инициативы по БА (GINA-2020). В заключении экспертов Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов подчеркивается достаточность имеющихся данных международных исследований и реальной клинической практики применения монтелукаста для сохранения его в арсенале практикующих врачей. Также авторы отмечают важность наличия альтернативы иГКС среди противовоспалительных противоастматических препаратов для обеспечения персонализации базисной терапии БА. Описаны отдельные фенотипы астмы, при которых добавление монтелукаста в базисную терапию может быть особенно эффективным. Многие из них высоко актуальны для педиатрической практики: воздействие табачного дыма (пассивное курение), вирусиндуцированная БА и реакции бронхоспазмом на физическую нагрузку [23].

Проиллюстрируем описанные положения собственным наблюдением. На базе диспансерной группы городского аллергокабинета Детской городской поликлиники №44 Санкт-Петербурга в 2018 г. сформирована когорта из 127 пациентов, проспективное наблюдение которой продолжалось 2 года. Критериями включения были: возраст от 5 лет до 5 лет 11 месяцев ($5 \pm 0,5$ года) и установленный диагноз легкой формы БА. Критериями исключения были наличие госпитализаций в отделения реанимации и интенсивной терапии в приступе БА в анамнезе, выраженное (менее 25 перцентиля) отставание в показателях роста и веса ребенка от возрастных нормативов, наличие дома животного при подтвержденной (специфические IgE или кожные аллергопробы) сенсibilизации, изолированная пыльцевая сенсibilизация, неконтролируемое течение БА.

При включении, учитывая характер текущей базисной терапии, сформированы 3 группы пациентов: низкие

дозы иГКС, постоянный прием (32 ребенка); низкие/средние дозы иГКС, курсовой прием (2–4 нед.) при обострениях БА (43 пациента) и группа Сингуляра (52 ребенка). Основные клинико-анамнестические характеристики включенных пациентов представлены в табл. 1.

Из сведений анамнеза отметим, что в группе Сингуляра интервал от первого эпизода обструкции до постановки диагноза БА был несколько короче; кроме того, нередко практикующие врачи начинали терапию Сингуляром до постановки диагноза БА, по показанию АР. Интересно, что при распределении по специальности наблюдающего врача до постановки диагноза БА в группе Сингуляра преобладали аллергологи, а в группе интермиттирующей терапии иГКС – участковые педиатры. Также для пациентов, получавших Сингуляр, характерно тотальное выявление коморбидного БА АР и широкий спектр сенсibilизации к аэроаллергенам. Возможно, это связано с длительным наблюдением аллергологами пациентов, формирующих астму в структуре «атопического марша», и более ранним назначением противовоспалительной базисной терапии врачами этой специальности.

В рамках диспансерного наблюдения проводили два плановых визита в год (октябрь и апрель), где учитывали число и длительность эпизодов ОРВИ, потребность в экстренной терапии (фенотерол/ипратропий $\pm$ будесонид) и длительность ее использования, НЯ, наличие госпитализаций по поводу обострений БА, выполняли спирометрию с пробой с сальбутамолом, родители заполняли опросник-тест по контролю над астмой (Asthma Control Test – АСТ), учитывали случаи отказа от лечения или перерывов в базисной терапии по немедицинским причинам (некомплаентность). Работа носила описательно-регистрационный характер, назначения базисной терапии выполнялись согласно актуальным руководствам [1, 5] по ведению БА у детей, при наличии показаний объем базисной терапии уменьшали или увеличивали.

По результатам 2 лет наблюдения не отмечено случаев НЯ, потребовавших отмены терапии Сингуляром, в том числе психиатрических НЯ и/или эмоциональных реакций. В группе постоянного приема иГКС основным НЯ был кандидоз слизистой полости рта (3 пациента), кото-

● **Таблица 1.** Клинико-анамнестические характеристики включенных пациентов

● **Table 1.** Clinical and anamnestic characteristics of included patients

Показатель	Группа 1 (постоянные иГКС), n = 32	Группа 2 (курсовые иГКС), n = 43	Группа 3 (монтелукаст), n = 52
Мальчики, n (%)	25 (78,1)	33 (76,7)	34 (65,4)
АР, n (%)	28 (87,5)	34 (79,1)	52 (100)
Полисенсibilизация*, n (%)	22 (68,7)	25 (58,1)	38 (73,1)
Средняя длительность обострений БА за прошедший год, недели, $M \pm \sigma$	$9,2 \pm 2,1$	$11,4 \pm 3,6$	$7,9 \pm 1,8$
Средний срок от первого обструктивного бронхита до постановки диагноза БА, годы, $M \pm \sigma$	$1,4 \pm 0,6$	$1,9 \pm 0,4$	$0,9 \pm 0,7$

* Сенсibilизация более чем к одной группе ингаляционных аллергенов: бытовые (клещи домашней пыли, книжная/домашняя пыль), эпидермальные (кошки, собаки, грызуны), грибковые или пыльцевые.

рый купировался использованием спейсера и коррекцией техники ингаляции.

Из группы 1 (постоянные иГКС) сохранили терапию без изменений 26 (81,5%) детей, при этом трех пациентов перевели в группу интермиттирующих иГКС и трех – в группу Сингуляра (рис. А). Из группы 2 (интермиттирующие иГКС) сохранили терапию без изменений 30 (69,8%) детей, при этом трех пациентов перевели в группу постоянных иГКС и семерых – в группу Сингуляра (рис. В). В группе 3 (Сингуляр) самая большая доля пациентов сохранила базисную терапию – 46 (88,5%) детей; трое детей потребовали постоянных иГКС и четверо – интермиттирующих курсов иГКС (рис. С).

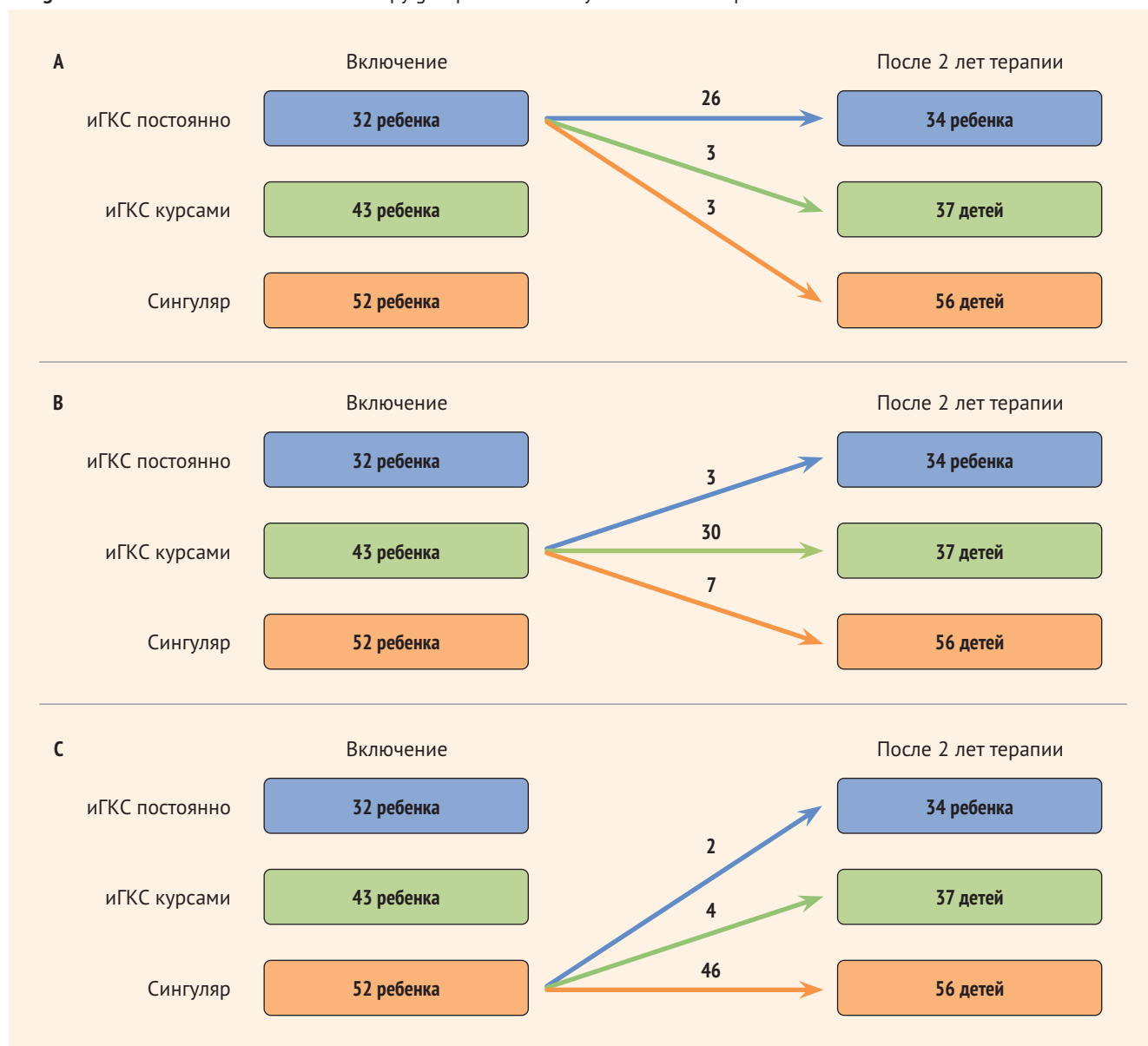
После завершения 2-летнего наблюдения у каждого из пациентов оценивали показатели, характеризующие контроль за воспалительным процессом бронхов, функциональное состояние дыхательной системы и течение

обострений БА. Средние групповые значения основных показателей приведены в табл. 2.

Приведенное наблюдение показало клиническую эффективность монотерапии Сингуляром в группе пациентов дошкольного возраста, что проявлялось значительной долей пациентов, не испытывавших обострений БА на протяжении года, высоким баллом опросника АСТ, статистически не значимым приростом объема сформированного выдоха за 1 с (ОФВ₁) после бронхолитика. По этим показателям результаты группы Сингуляра (3) незначительно уступили группе постоянной терапии иГКС (1) и существенно превзошли группу пациентов, получавших иГКС в интермиттирующем режиме (2). Очевидно, что последний режим, хоть и поддерживался большинством пациентов с высоким уровнем приверженности, не обеспечивал достаточного контроля воспаления на продолжительных временных интервалах.

● **Рисунок.** Переходы пациентов между группами терапии по результатам 2 лет наблюдения

● **Figure.** Patient transitions between therapy groups based on 2 years of follow-up



● **Таблица 2.** Характеристики контроля астмы, средние значения в группах по данным завершающего года наблюдения
 ● **Table 2.** Characteristics of asthma control, mean values in the groups according to data from the final year of follow-up

Показатель	Группа 1 (постоянные ИГКС), n = 34	Группа 2 (курсовые ИГКС), n = 37	Группа 3 (монтелукаст), n = 56
Доля пациентов, не имевших обострений БА, n (%)	22 (64,7)	15 (40,5)	32 (57,1)
Средняя длительность применения КДБА за год, недель, $M \pm \sigma$	8,6 $\pm$ 3,3	14,9 $\pm$ 1,5	10,1 $\pm$ 2,4
Применение интраназальных ГКС пациентами с АР, месяцев в год, $M \pm \sigma$	7,8 $\pm$ 2,1	9,4 $\pm$ 2,6	2,3 $\pm$ 0,9
*Доля пациентов с исходным ОФВ ₁ более 100% от табличной нормы, n (%)	30 (88,2)	21 (56,7)	37 (66,1)
*Прирост ОФВ ₁ , % от исходного, %, $M \pm \sigma$	6,9 $\pm$ 3,5	11,6 $\pm$ 3,1	9,3 $\pm$ 2,9
*Результаты АСТ, баллы, $M \pm \sigma$	22,5 $\pm$ 3,1	20,8 $\pm$ 3,6	23,1 $\pm$ 1,8
Комплаенс к базисной терапии, %, $M \pm \sigma$	73,4 $\pm$ 11,5	94,1 $\pm$ 6,9	90,7 $\pm$ 7,5

* На завершающем визите.

У группы пациентов, получавших Сингуляр, также был зафиксирован высокий уровень комплаенса, значительно превосходящий уровень комплаенса пациентов, получавших ИГКС постоянно. Важным преимуществом Сингуляра явилось и снижение лекарственной нагрузки у пациентов с коморбидным БА АР – продолжительность использования интраназальных стероидов более чем в 2 раза ниже, чем в обеих группах ИГКС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Во всех актуальных российских и международных руководствах по лечению и профилактике БА присутствует монтелукаст. Для педиатрических пациентов принципиально важно его доказанное противовоспалительное действие, возможность назначения пациентам группы высокого риска формирования БА с профилактической целью, по показанию АР. После верификации диагноза астмы именно раннее начало эффективной базисной

терапии прямо положительно влияет на прогноз течения БА, длительное сохранение функции легких, возможность заниматься спортом и вести образ жизни, неотличимый от сверстников без БА. Для пациентов разных возрастных групп применение оригинального препарата монтелукаста, Сингуляра, привлекательно пероральной формой приема, отсутствием рисков ошибок в технике ингаляции, удобством контроля за ежедневным использованием лекарственного препарата со стороны родителей. Длительный опыт практического применения в терапии респираторной аллергии, возможность одновременного контроля иммунологического воспаления как верхних, так и нижних дыхательных путей, применение как в монотерапии, так и в виде усиления препаратов ИГКС обеспечивают большое доверие к Сингуляру со стороны практикующих врачей.

Поступила / Received 29.04.2021
 Поступила после рецензирования / Revised 17.05.2021
 Принята в печать / Accepted 31.05.2021

Список литературы

- Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Васильева О.С., Геппе Н.А. и др. *Бронхиальная астма: федеральные клинические рекомендации*. Режим доступа: <https://spulmo.ru/download/asthma2018.pdf>.
- Геппе Н.А., Иванова Н.А., Камаев А.В., Колосова Н.Г., Кондюрина Е.Г., Малахов А.Б. и др. *Бронхиальная обструкция на фоне острой респираторной инфекции у детей дошкольного возраста: диагностика, дифференциальная диагностика, терапия и профилактика*. М.: МедКом-Про; 2019. 200 с. Режим доступа: <https://expo-books.ru/category/book?id=13603>.
- Granell R., Henderson A.J., Sterne J.A. Associations of wheezing phenotypes with late asthma outcomes in the Avon Longitudinal Study of Parents and Children: A population-based birth cohort. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(4):1060–1070. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.01.046>.
- Блохин Б.М. (ред.). *Детская пульмонология: национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2021. 960 с. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970458570.html>.
- Чучалин А.Г., Геппе Н.А., Колосова Н.Г., Кондюрина Е.Г., Малахов А.Б., Мизерницкий Ю.Л., Ревакина В.А. (ред.). *Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика»*. 5-е изд. М.: Оригинал-макет; 2017. 160 с. Режим доступа: <http://astgm.ru/wp-content/uploads/2018/10/Natsionalnaya-programma-BA-u-detej-Strategiya-lecheniya-i-profilaktika.pdf>.
- Локшина Э.Э., Зайцева О.В. Рекуррентные (повторные) эпизоды бронхиальной обструкции у детей: дебют хронических заболеваний органов дыхания у взрослых? *Вопросы практической педиатрии*. 2020;15(6):79–89. <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2020-6-79-89>.
- Cloutier M.M., Baptist A.P., Blake K.V., Brooks E.G., Bryant-Stephens T., DiMango E. et al. 2020 focused updates to the asthma management guidelines: a report from the National Asthma Education and prevention program coordinating committee expert panel working group. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(6):1217–1270. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.10.003>.
- Abrams E.M., Szeftler S.J., Becker A.B. Does inhaled steroid therapy help emerging asthma in early childhood? *Lancet Respir Med*. 2017;5(10):827–834. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(17\)30295-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(17)30295-3).
- Fainardi V., Santoro A., Caffarelli C. Preschool Wheezing: Trajectories and Long-Term Treatment. *Front Pediatr*. 2020;8:240. <https://doi.org/10.3389/fped.2020.00240>.
- Дьякова С.Э., Мизерницкий Ю.Л. Новые возможности исследования функции внешнего дыхания у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2018;63(4):79–83. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2018-63-4-79-83>.

11. Малышев В.С., Мельникова И.М., Мизерницкий Ю.Л., Доровская Н.Л., Павленко В.А., Павликов А.А., Удальцова Е.В. Опыт использования компьютерной бронхофонографии в педиатрической практике. *Медицинский совет*. 2019;(2):188–193. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-2-188-193>.
12. Hallas H.W., Chawes B.L., Rasmussen M.A., Arianto L., Stokholm J., Bønnelykke K., Bisgaard H. Airway obstruction and bronchial reactivity from age 1 month until 13 years in children with asthma: A prospective birth cohort study. *PLoS Med*. 2019;16(1):e1002722. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002722>.
13. Shimoda T., Obase Y., Matsuse H., Kishikawa R., Shoji S., Nishima S. A Study of the Usefulness of Anti-inflammatory Treatment for Mild Intermittent Asthma (Step 1): Budesonide vs. Montelukast. *Allergology International*. 2005;54(1):123–130. <https://doi.org/10.2332/allergolint.54.123>.
14. Debellex S., Siao-Him Fa V., Begueret H., Berger P., Kamaev A., Ousova O. et al. Montelukast reverses airway remodeling in actively sensitized young mice. *Pediatr Pulmonol*. 2018;53(6):701–709. <https://doi.org/10.1002/ppul.23980>.
15. Иванова Н.А. Рецидивирующая обструкция бронхов и бронхиальная астма у детей первых пяти лет жизни. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2016;61(5):64–69. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2016-61-5-64-69>.
16. Johnston N.W., Mandhane P.J., Dai J., Duncan J.M., Greene J.M., Lambert K., Sears M.R. Attenuation of the September Epidemic of Asthma Exacerbations in Children: A Randomized, Controlled Trial of Montelukast Added to Usual Therapy. *Pediatrics*. 2007;120(3):e702–714. <https://doi.org/10.1542/peds.2006-3317>.
17. Matsuse H., Tsuchida T., Fukahori S., Kawano T., Tomari S., Matsuo N. et al. Retrospective cohort study of leukotriene receptor antagonist therapy for preventing upper respiratory infection-induced acute asthma exacerbations. *Allergy Rhinol (Providence)*. 2013;4(3):e127–e131. <https://doi.org/10.2500/ar.2013.4.0062>.
18. Miligkos M., Bannuru R.R., Alkofide H., Kher S.R., Schmid C.H., Balk E.M. Leukotriene-receptor antagonists versus placebo in the treatment of asthma in adults and adolescents, a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2015;163(10):756–767. <https://doi.org/10.7326/M15-1059>.
19. Давыдова К.С. Оригинальные и воспроизведенные лекарственные средства – реалии современного фармацевтического рынка. *Ремедиум*. 2011;(2):73–74. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/originalnye-i-vosproizvedennye-lekarstvennye-sredstva-realii-sovremennogo-farmatsevticheskogo-rynka/viewer>.
20. Sansing-Foster V., Haug N., Mosholder A., Cocoros N.M., Bradley M., Ma Y. et al. Risk of Psychiatric Adverse Events Among Montelukast Users. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(1):385–393. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.07.052>.
21. Бродская О.Н., Макарова М.А., Белевский А.С. Монтелукаст: опасения нуждаются в доказательствах. *Практическая пульмонология*. 2020;(1):107–116. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=43863896>.
22. Huang P.Y., Yang Y.H., Huang Y.H., Kuo H.C., Wang L.J., Chien S.J., Chang L.S. Montelukast does not increase the risk of attention-deficit/hyperactivity disorder in pediatric asthma patients: A nationwide population-based matched cohort study. *J Formos Med Assoc*. 2021;120(6):1369–1376. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2020.10.018>.
23. Ильина Н.И., Курбачева О.М., Ненасева Н.М., Астафьева Н.Г., Бельтюков Е.К., Демко И.В. и др. Безопасность и эффективность антилейкотриеновых препаратов: актуальные данные. Заключение экспертов РААКИ. *Российский аллергологический журнал*. 2020;17(3):121–129. <https://doi.org/10.36691/RAJ1395>.

References

1. Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aysanov Z.R., Belevskiy A.S., Vasileva O.S., Geppe N.A. et al. *Bronchial asthma: federal clinical guidelines*. (In Russ.) Available at: <https://spulmo.ru/download/asthma2018.pdf>.
2. Geppe N.A., Ivanova N.A., Kamaev A.V., Kolosova N.G., Kondyurina E.G., Malakhov A.B. et al. *Bronchial obstruction during acute respiratory infection in preschoolers: diagnosis, differential diagnosis, therapy and prevention*. Moscow: MedKom-Pro; 2019. 200 p. (In Russ.) Available at: <https://expo-books.ru/category/book?id=13603>.
3. Granell R., Henderson A.J., Sterne J.A. Associations of wheezing phenotypes with late asthma outcomes in the Avon Longitudinal Study of Parents and Children: A population-based birth cohort. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(4):1060–1070. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.01.046>.
4. Blokhin B.M. (ed.). *Pediatric pulmonology: national guidelines*. Moscow: GEOTAR-Media; 2021. 960 p. (In Russ.) Available at: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970458570.html>.
5. Chuchalin A.G., Geppe N.A., Kolosova N.G., Kondyurina E.G., Malakhov A.B., Mizernitskiy Yu.L., Revyakina V.A. (eds.). *National program "Bronchial Asthma in Children. Treatment strategy and prevention"*. 5th ed. Moscow: Original-maket; 2017. 160 p. (In Russ.) Available at: <http://astgm.ru/wp-content/uploads/2018/10/Natsionalnaya-programma-BA-u-detej-Strategiya-lecheniya-i-profilaktika.pdf>.
6. Lokshina E.E., Zaytseva O.V. Recurrent episodes of bronchial obstruction in children: onset of chronic respiratory diseases in adults? *Voprosy prakticheskoy pediatrii = Clinical Practice in Pediatrics*. 2020;15(6):79–89. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2020-6-79-89>.
7. Cloutier M.M., Baptist A.P., Blake K.V., Brooks E.G., Bryant-Stephens T., DiMango E. et al. 2020 focused updates to the asthma management guidelines: a report from the National Asthma Education and prevention program coordinating committee expert panel working group. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(6):1217–1270. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.10.003>.
8. Abrams E.M., Szefer S.J., Becker A.B. Does inhaled steroid therapy help emerging asthma in early childhood? *Lancet Respir Med*. 2017;5(10):827–834. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(17\)30295-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(17)30295-3).
9. Fainardi V., Santoro A., Caffarelli C. Preschool Wheezing: Trajectories and Long-Term Treatment. *Front Pediatr*. 2020;8:240. <https://doi.org/10.3389/fped.2020.00240>.
10. Diakova S.E., Mizernitskiy Yu.L. New possibilities of the study of respiratory function in children. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2018;63(4):79–83. (In Russ.) <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2018-63-4-79-83>.
11. Malyshev V.S., Melnikova I.M., Mizernitskiy Yu.L., Dorovskaya N.L., Pavlenko V.A., Pavlikov A.A., Udaltsova E.V. Experience in using computer bronchophonography in paediatric practice. *Meditsinskiy совет = Medical Council*. 2019;(2):188–193. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-2-188-193>.
12. Hallas H.W., Chawes B.L., Rasmussen M.A., Arianto L., Stokholm J., Bønnelykke K., Bisgaard H. Airway obstruction and bronchial reactivity from age 1 month until 13 years in children with asthma: A prospective birth cohort study. *PLoS Med*. 2019;16(1):e1002722. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002722>.
13. Shimoda T., Obase Y., Matsuse H., Kishikawa R., Shoji S., Nishima S. A Study of the Usefulness of Anti-inflammatory Treatment for Mild Intermittent Asthma (Step 1): Budesonide vs. Montelukast. *Allergology International*. 2005;54(1):123–130. <https://doi.org/10.2332/allergolint.54.123>.
14. Debellex S., Siao-Him Fa V., Begueret H., Berger P., Kamaev A., Ousova O. et al. Montelukast reverses airway remodeling in actively sensitized young mice. *Pediatr Pulmonol*. 2018;53(6):701–709. <https://doi.org/10.1002/ppul.23980>.
15. Ivanova N.A. Recurrent bronchial obstruction and asthma in children during the first five years of life. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2016;61(5):64–69. (In Russ.) <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2016-61-5-64-69>.
16. Johnston N.W., Mandhane P.J., Dai J., Duncan J.M., Greene J.M., Lambert K., Sears M.R. Attenuation of the September Epidemic of Asthma Exacerbations in Children: A Randomized, Controlled Trial of Montelukast Added to Usual Therapy. *Pediatrics*. 2007;120(3):e702–714. <https://doi.org/10.1542/peds.2006-3317>.
17. Matsuse H., Tsuchida T., Fukahori S., Kawano T., Tomari S., Matsuo N. et al. Retrospective cohort study of leukotriene receptor antagonist therapy for preventing upper respiratory infection-induced acute asthma exacerbations. *Allergy Rhinol (Providence)*. 2013;4(3):e127–e131. <https://doi.org/10.2500/ar.2013.4.0062>.
18. Miligkos M., Bannuru R.R., Alkofide H., Kher S.R., Schmid C.H., Balk E.M. Leukotriene-receptor antagonists versus placebo in the treatment of asthma in adults and adolescents, a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2015;163(10):756–767. <https://doi.org/10.7326/M15-1059>.
19. Davydova K.S. Original and reproduced drugs - the reality of the modern pharmaceutical market. *Remedium*. 2011;(2):73–74. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/originalnye-i-vosproizvedennye-lekarstvennye-sredstva-realii-sovremennogo-farmatsevticheskogo-rynka/viewer>.
20. Sansing-Foster V., Haug N., Mosholder A., Cocoros N.M., Bradley M., Ma Y. et al. Risk of Psychiatric Adverse Events Among Montelukast Users. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(1):385–393. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.07.052>.
21. Brodskaya O.N., Makarova M.A., Belevskiy A.S. Montelukast: Concerns need support. *Prakticheskaya pulmonologiya = Practical Pulmonology*. 2020;(1):107–116. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=43863896>.
22. Huang P.Y., Yang Y.H., Huang Y.H., Kuo H.C., Wang L.J., Chien S.J., Chang L.S. Montelukast does not increase the risk of attention-deficit/hyperactivity disorder in pediatric asthma patients: A nationwide population-based matched cohort study. *J Formos Med Assoc*. 2021;120(6):1369–1376. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2020.10.018>.
23. Il'ina N.I., Kurbacheva O.M., Nenasheva N.M., Astafieva N.G., Belyukov E.K., Demko I.V. Efficacy and safety of the antileukotriene drugs: relevant data. RAACI experts conclusion. *Rossiyskiy allergologicheskii zhurnal = Russian Journal of Allergy*. 2020;17(3):121–129. (In Russ.) <https://doi.org/10.36691/RAJ1395>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Камаев А.В.

Написание текста – Камаев А.В., Камаева И.А.

Анализ материала – Камаев А.В., Трусова О.В., Камаева И.А.

Contribution of authors:

Concept of the article – **Andrey V. Kamaev**

Text development – **Andrey V. Kamaev, Irina A. Kamaeva**

Material analysis – **Andrey V. Kamaev, Olga V. Trusova, Irina A. Kamaeva**

Информация об авторах:

Камаев Андрей Вячеславович, к.м.н., доцент, кафедра общей врачебной практики (семейной медицины), Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; andykkam@mail.ru

Трусова Ольга Валерьевна, к.м.н., доцент, кафедра госпитальной терапии с курсом аллергологии и иммунологии имени академика Черноручского с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; o-tru@mail.ru

Камаева Ирина Александровна, к.м.н., доцент, кафедра общей врачебной практики (семейной медицины), Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; kkami@inbox.ru

Information about the authors:

Andrey V. Kamaev, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of General Medical Practice (Family Medicine), Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; andykkam@mail.ru

Olga V. Trusova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Hospital Therapy with the Course of Allergology and Immunology named after Academician Chernorutsky, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; o-tru@mail.ru

Irina A. Kamaeva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of General Medical Practice (Family Medicine), Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; kkami@inbox.ru

Возможно ли усилить поствакцинальный иммунный ответ? Роль пробиотика с доказанным положительным влиянием на все звенья иммунитета

Е.В. Каннер¹✉, ORCID: 0000-0003-3204-1846, ekanner@mail.ru

М.Л. Максимов^{2,3}, ORCID: 0000-0002-8979-8084, maksim_maksimov@mail.ru

И.Д. Каннер⁴, ORCID: 0000-0003-4632-0547, dwilya4@mail.ru

Н.М. Лапкин⁵, ORCID: 0000-0001-6078-9240

А.В. Горелов^{1,6}, ORCID: 0000-0001-9257-0171, crie@pcr.ru

¹ Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии; 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а

² Казанская государственная медицинская академия; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 36

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

⁴ Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова; 119991, Россия, Москва, Ленинские горы, д. 1

⁵ Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5

⁶ Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Резюме

Вакцинопрофилактика в настоящее время является наиболее доступным и экономичным способом снижения заболеваемости и смертности от многих инфекций, улучшения качества и продолжительности жизни человека с практически идеальным соотношением пользы и риска среди всех медицинских процедур. В статье рассматриваются причины вариативности иммунного ответа, вызванного вакцинами, между отдельными людьми и между популяциями, который имеет фундаментальное значение для здоровья человека. Приведены данные, указывающие на ключевую роль микробиоты кишечника в контроле иммунного ответа на вакцинацию. Особое внимание уделено микробному разнообразию в различных локусах организма. Описана роль микроорганизмов в нормальном функционировании организма и формировании ряда патологических состояний. Большинство современных вакцин являются живыми аттенуированными, убитыми/инактивированными или субъединичными (рекомбинантными) вакцинами, и они в основном вводятся парентерально. Многие из этих вакцин вызывают слабый иммунный ответ, особенно на слизистых оболочках, из-за способа введения и ассоциируются со слабым клеточно-опосредованным иммунитетом. Поэтому необходимы механизмы, которые могут усилить вирусоспецифический вакцинный иммунитет у младенцев и детей, такие как использование более мощных или селективных адъювантов, повышающих иммунитет. Некоторые пробиотические штаммы могут рассматриваться как перспективные адъюванты вакцин. В статье оцениваются последние клинические исследования пробиотиков, использованных для усиления вакциносспецифического иммунитета у взрослых и младенцев. Приводятся современные данные о роли пробиотического штамма *Lactobacillus rhamnosus* GG с целью активации поствакцинального иммунитета.

Ключевые слова: вакцины, вакцинация, микробиота, пробиотики, *Lactobacillus rhamnosus* GG

Для цитирования: Каннер Е.В., Максимов М.Л., Каннер И.Д., Лапкин Н.М., Горелов А.В. Возможно ли усилить поствакцинальный иммунный ответ? Роль пробиотика с доказанным положительным влиянием на все звенья иммунитета.

Медицинский совет. 2021;(11):89–98. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-11-89-98>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Is it possible to enhance immune response after vaccination? The role of a probiotic with a proven positive effect on all components of the immune system

Ekaterina V. Kanner¹✉, ORCID: 0000-0003-3204-1846, ekanner@mail.ru

Maksim L. Maksimov^{2,3}, ORCID: 0000-0002-8979-8084, maksim_maksimov@mail.ru

Ilia D. Kanner⁴, ORCID: 0000-0003-4632-0547, dwilya4@mail.ru

Nikita M. Lapkin⁵, ORCID: 0000-0001-6078-9240

Aleksandr V. Gorelov^{1,6}, ORCID: 0000-0001-9257-0171, crie@pcr.ru

¹ Central Research Institute of Epidemiology; 3a, Novogireevskaya St., Moscow, 111123, Russia

² Kasan State Medical Academy; 36, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia

³ Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

⁴ Lomonosov Moscow State University; 1, Leninskie Gory, Moscow, 119991, Russia

⁵ Yaroslavl State Medical University; 5, Revolyutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia

⁶ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bld. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

Preventive vaccination is currently the most affordable and economical way to reduce morbidity and mortality from many infections, improve quality and human life expectancy with an almost ideal balance of benefits and risks among all medical procedures. The article deals with the reasons for variability of the immune response caused by vaccines, between individuals and between populations, which is of fundamental importance for human health. The authors have presented data indicating a key role of the gut microbiota in the control of the immune response to vaccination. Particular attention is paid to the microbial diversity in different loci of the body. The role of microorganisms in the proper functioning of the body and the formation of a number of pathological conditions is described. Most modern vaccines are live-attenuated, killed / inactivated or subunit (recombinant) vaccines, and they are designed for the parenteral route of administration. Most of these vaccines elicit a weak immune response, especially in the mucous membranes, due to the route of administration and are associated with weak cell-mediated immunity. Therefore, mechanisms that can enhance virus-specific vaccine immunity in infants and children are required, such as the use of more potent or selective immunity-enhancing adjuvants. Some probiotic strains may be considered as promising vaccine adjuvants. This article evaluates the recent clinical studies of probiotics used to enhance vaccine-specific immunity in adults and infants. The present-day knowledge on the role of the probiotic strain *Lactobacillus rhamnosus* GG with the aim of activating immunity after vaccination are presented.

Keywords: vaccines, vaccination, microbiota, probiotics, *Lactobacillus rhamnosus* GG

For citation: Kanner E.V., Maksimov M.L., Kanner I.D., Lapkin N.M., Gorelov A.V. Is it possible to enhance immune response after vaccination? The role of a probiotic with a proven positive effect on all components of the immune system. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(11):89–98. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-11-89-98>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Вакцинопрофилактика с точки зрения иммунологии является методом создания активного искусственного иммунитета, в основе которого лежит формирование иммунологической памяти по отношению к возбудителям инфекционного заболевания, против которого человек вакцинируется. Медико-социальная значимость вакцинопрофилактики несомненна, о чем свидетельствует более чем 200-летняя история.

На современном этапе задачи вакцинопрофилактики значительно осложняются рядом особенностей эпидемического процесса, такими как формирование вакцинозависимости населения, появление новых высокопатогенных возбудителей, установление этиологической роли микроорганизмов в возникновении ряда соматических заболеваний (например, гастриты, пептическая язва желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированная с *H. pylori*), увеличение случаев зооантропонозных инфекций, в том числе гриппа, вирусного гепатита Е, бешенства. Настораживает рост заболеваемости «старыми», или «возвращающимися», инфекциями, успешно сдерживаемыми средствами вакцинопрофилактики многие десятилетия. Яркими примерами являются эпидемии дифтерии и полиомиелита со смертельными исходами на рубеже XX–XXI вв., возникновение в ряде стран эпидемии кори, увеличение инфицированности и заболеваемости туберкулезом и др. [1–3]. Этому способствует ряд объективных причин:

- ослабление систем здравоохранения в странах с переходной экономикой;

- снижение общего числа охвата населения прививками в конце 1980 гг. (менее 70%);
- увеличение миграции населения, региональные конфликты;
- появление лекарственно устойчивых форм микроорганизмов, особенно у возбудителя туберкулеза;
- распространение полирезистентных условно-патогенных микроорганизмов в лечебно-профилактических организациях;
- увеличение числа ВИЧ-инфицированных.

Активная иммунизация, возникающая после вакцинации, является следствием воздействия антигена на хозяина с последующей стимуляцией гуморальных и клеточно-опосредованных компонентов иммунного ответа, повышающих способность хозяина реагировать на повторное воздействие того же антигена. Вакцины вызывают специфический иммунный ответ у хозяина посредством активации как врожденных, так и приобретенных иммунных клеток. Антигены вакцин способны распознавать и активировать PRR (Pattern Recognition Receptors – паттерн-распознающие рецепторы), включая TLR (Toll-like Receptors, Toll-подобные рецепторы), на поверхности APCs (Antigen Presenting Cells – антигенпрезентирующие клетки), таких как дендритные клетки и макрофаги. Эта активация вызывает развитие специфического Т-клеточного ответа, а также прямого ответа В-клеток на антитела [4].

Исследования последних лет с использованием подходов системной вакцинологии для изучения ответов на вакцины предоставляют причинно-следствен-

ные доказательства роли микробиоты в иммунитете человека [5].

Микробные сообщества широко распространены в кишечнике, легких, коже и других эпителиальных поверхностях. Микробиота может влиять на реакцию хозяина локально или оказывать системное действие (рис. 1). Это, в свою очередь, может повлиять на иммунный ответ на вакцинацию [6].

ВЛИЯНИЕ МИКРОБИОТЫ НА МЕСТНЫЙ ИММУНИТЕТ

Кишечная микробиота

Пищеварительный канал представляет собой очень разнообразный набор ниш для колонизации микробиотой. Местное взаимодействие с иммунной системой в основном происходит в тонком и толстом кишечнике, в котором содержится большое количество В- и Т-клеток, а также антигенпрезентирующих клеток. Эти клетки могут обнаруживать многие биомолекулы, продуцируемые микробиотой, включая короткоцепочечные жирные кислоты (КЖК) [6, 7], метаболиты триптофана, витамин А [8], сфинголипиды [9], полисахарид А и мурамилдипептид [6, 10]. Некоторые из этих соединений пассивно или активно транспортируются через стенку кишечника, могут быть обнаружены, и на них воздействуют иммунные клетки. Антиген-специфический иммунитет создается дендритными клетками, и даже простая адгезия бактериальных клеток к эпителию кишечника способна модулировать

иммунную систему [11]. Ожидается, что реакция на такие стимулы может вызвать сложные изменения в иммунной системе кишечника.

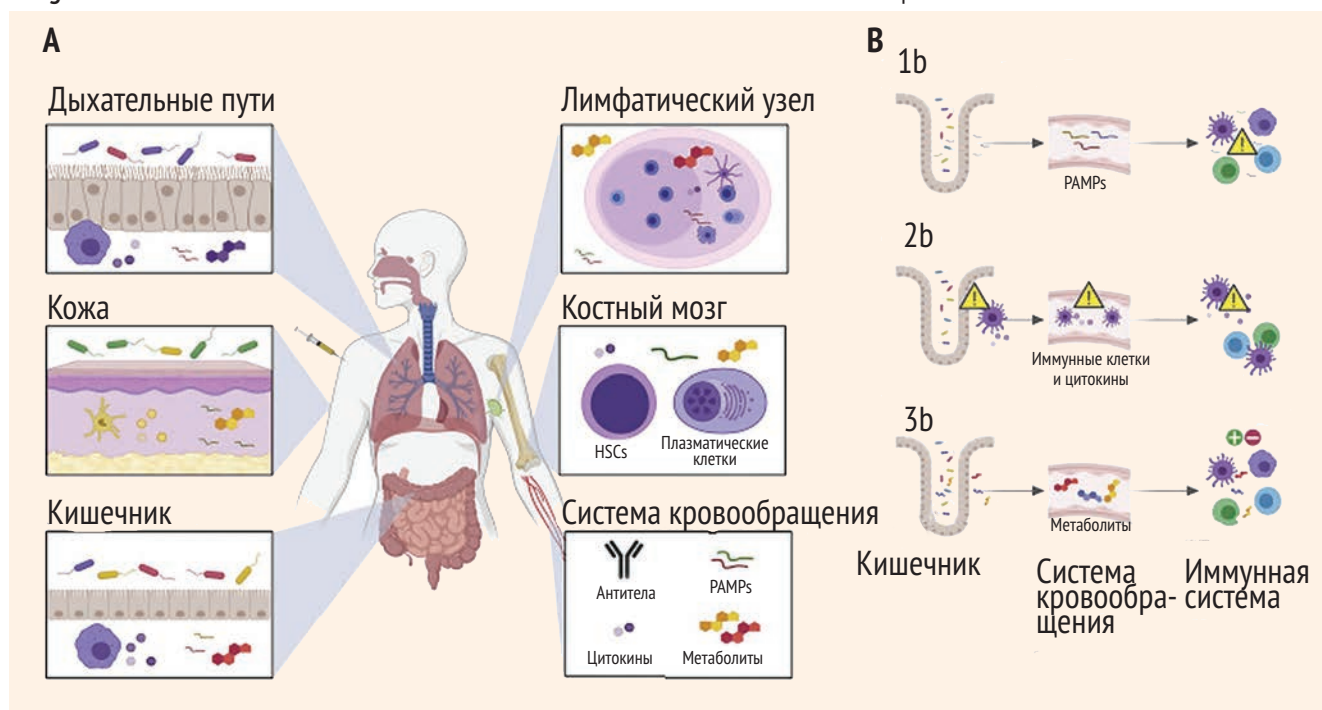
Влияние микробиоты на иммунную систему кишечника также может повлиять на способность последней реагировать на патогены. Наиболее часто применяемые оральные вакцины – это живые ослабленные штаммы микроорганизмов, размножающихся в желудочно-кишечном тракте, такие как полиомиелит, холера, брюшной тиф и ротавирус. Понимание местного взаимодействия между микробиотой кишечника и иммунной системой жизненно важно для повышения эффективности пероральных вакцин. Пероральные и системные антибиотики также могут оказывать сильное влияние на микробиом кишечника и, следовательно, потенциально на чувствительность к (пероральным) вакцинам.

Микробиота кожи

По сравнению с кишечником сообщество кожных микробов менее разнообразно и численно меньше. Однако связь с иммунной системой кожи все еще существует. Бактериальные сигналы из кожи могут запускать передачу сигналов интерлейкина-1 (IL-1) и управлять набором врожденных лимфоидных клеток [12]. Взаимодействие микробиоты с хозяином на коже может изменить иммунную функцию, о чем свидетельствует связь между микробиотой и различными кожными заболеваниями, связанными с иммунитетом [13], и потенциально может повлиять на иммунитет к вакцинации.

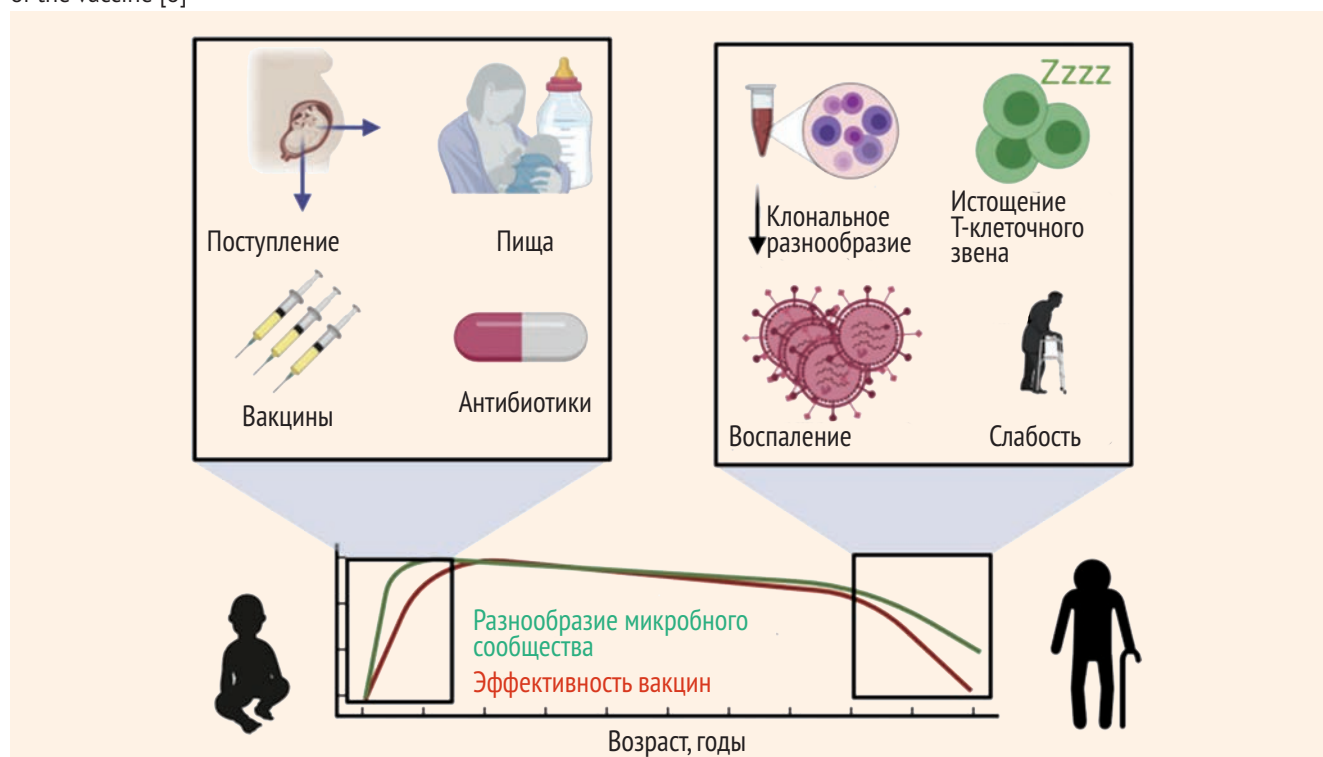
● **Рисунок 1.** Влияние микробиоты и ее метаболитов на формирование иммунного ответа

● **Figure 1.** Effect of microbiota and its metabolites on the formation of the immune response



А – местное и системное действие микробиоты; В – влияние микробиоты на иммунные реакции: 1b – системная транслокация бактериальных продуктов, таких как бактериальный липополисахарид, из участков слизистой оболочки; 2b – механизм «эффекта домино», при котором сигналы от микробиоты доставляются в клетки поблизости, которые затем циркулируют по всему телу и передают информацию через цитокины, метаболиты и другие молекулы; 3b – влияние микробиоты на периферические ткани через секрецию метаболитов, полученных из микробиоты. HSCs – гемопоэтические стволовые клетки; PAMPs – патоген-ассоциированные молекулярные структуры.

- **Рисунок 2.** Особые факторы окружающей среды и биологические изменения у детей и пожилых людей, которые могут изменить эффективность вакцины [6]
- **Figure 2.** Special environmental factors and biological changes in children and the elderly that can alter the effectiveness of the vaccine [6]



Микробиота дыхательных путей

В то время как легкие долгое время считались стерильными, методы секвенирования и новые методы культивирования бактериальных клеток показали, что поверхность просвета содержит микробиоту, хотя и менее разнообразную, чем кишечник [14]. На сегодняшний день живая аттенуированная вакцина против гриппа является единственной вакциной, вводимой интраназально. Однако несколько вакцин против респираторных патогенов, включая коронавирус 2 (SARS-CoV-2), находятся в стадии разработки¹, и для достижения эффективности потребуются соответствующее качество и количество антител на слизистой оболочке, а также ответ Т-клеток в легких. На эти реакции слизистой оболочки предположительно может влиять микробиота легких. Например, плазматические клетки и Т-клетки памяти в легких могут получать сигналы от продуктов жизнедеятельности легочных бактерий, которые повышают их выживаемость и/или функцию.

ВЛИЯНИЕ МИКРОБИОТЫ НА СИСТЕМНЫЙ ИММУНИТЕТ

Помимо воздействия на местную среду, микробы также могут влиять на иммунные реакции в местах, удаленных от места колонизации. Предположительно это может происходить с помощью нескольких механизмов:

- транслокация бактериальных продуктов, таких как липополисахариды (ЛПС), из участков слизистой оболочки в системный кровоток [15];
- механизм «эффекта домино», когда сигналы от микробиоты доставляются в клетки поблизости, которые затем циркулируют по всему телу и передают эту информацию (возможно, через цитокины, метаболиты или другие молекулы);
- через распространение метаболитов, производимых микробиотой.

В соответствии с этим метаболиты, производимые микробиотой, могут быть идентифицированы в различных тканях и, таким образом, потенциально могут быть обнаружены иммунной системой [16]. Известно о дистальной иммунной стимуляции в различных тканях, таких как костный мозг, печень [17], брюшина и селезенка [18]. Бактериальные антигены, распространившиеся в селезенку и брыжеечные лимфатические узлы, могут вызвать выработку IgG, которые обеспечивают системную защиту от бактериальной инфекции [19].

Еще один интересный пример того, как микробиота может действовать глобально, можно найти в недавних исследованиях, которые показывают, что реакция на ВИЧ и, возможно, на другие вирусы может быть обусловлена предшествующим воздействием перекрестно реагирующих антигенов, производимых микробиотой [20]. В. Наупес показали, что реакция CD4+ Т- и В-клеток, вызванная вакциной против ВИЧ, может исходить от пула кишечных кросс-реактивных иммунных клеток. При исследовании

¹ The COVID-19 vaccine tracker and landscape compiles detailed information of each COVID-19 vaccine candidate in development by closely monitoring their progress through the pipeline. 2020. Available at: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>.

довании анти-ВИЧ-реакций в В-клетках подвздошной кишки и их связи с комменсальными бактериями оказалось, что большинство (82%) антител к ВИЧ против gp41 в подвздошной кишке перекрестно реагировали с комменсальными бактериями, а 43% из них проявляли полиреактивность в отношении антигенов, не относящихся к ВИЧ-1 [21].

ВЛИЯНИЕ МИКРОБИОТЫ НА ВАКЦИННЫЙ ИММУНИТЕТ У НАИБОЛЕЕ УЯЗВИМЫХ ГРУПП НАСЕЛЕНИЯ: ДЕТЕЙ И ПОЖИЛЫХ ЛЮДЕЙ

Ранний возраст – это период быстрых изменений, вызванных необходимостью адаптации к жизни вне утробы матери. После первоначального стресса, связанного с процессом родов, иммунная система должна справиться с целым рядом чужеродных антигенов: бактериями, оседающими на всех эпителиальных поверхностях, инородными частицами, попадающими в легкие с началом дыхания, и пищей в виде грудного молока (рис. 2). В этот период высок риск заражения инфекциями, в лечении которых могут быть использованы антибиотики, способные вызывать нарушения в формирующейся микробиоте. После рождения новорожденный сталкивается с множеством различных иммунологических стимулов, включая вакцины, представляющие собой широкий спектр иммунологических стимулов вирусного и бактериального происхождения, а также адьюванты.

Чтобы соответствовать натиску иммунологических стимулов, иммунная система новорожденного проходит через серию фенотипических изменений, следуя стереотипной прогрессии [22]. Возможность прогнозировать эффективность вакцины на основе иммунного статуса или способность разрабатывать вакцины, специально адаптированные для иммунной системы новорожденных, были бы крупными достижениями.

Кишечная микробиота пожилых людей нарушена в способности продуцировать полезные метаболиты, такие как КЖК [23], а это может сказаться на иммунологическом состоянии пожилых людей. Дальнейшие исследования на пожилых людях с использованием системных подходов должны изучить механизмы, с помощью которых дисбактериоз кишечника модулирует возрастное снижение иммунной функции, известное как иммуносенесценция.

ВЛИЯНИЕ ВВЕДЕНИЯ ПРОБИОТИКОВ НА ИММУНИТЕТ ЛЮДЕЙ К ВАКЦИНАЦИИ

В связи с тем, что пробиотики все чаще используются в популяции, существует большой интерес к их роли в поддержании здоровья и развитии заболеваний. Пробиотики обычно используются для борьбы с нарушением состава и/или функции микробиоты желудочно-кишечного тракта. Было показано, что прием пробиотиков эффективно защищает от антибиотико-ассоциированной диареи у детей [24]. Прием пробиотических бактерий может снизить риск или облегчить симптомы

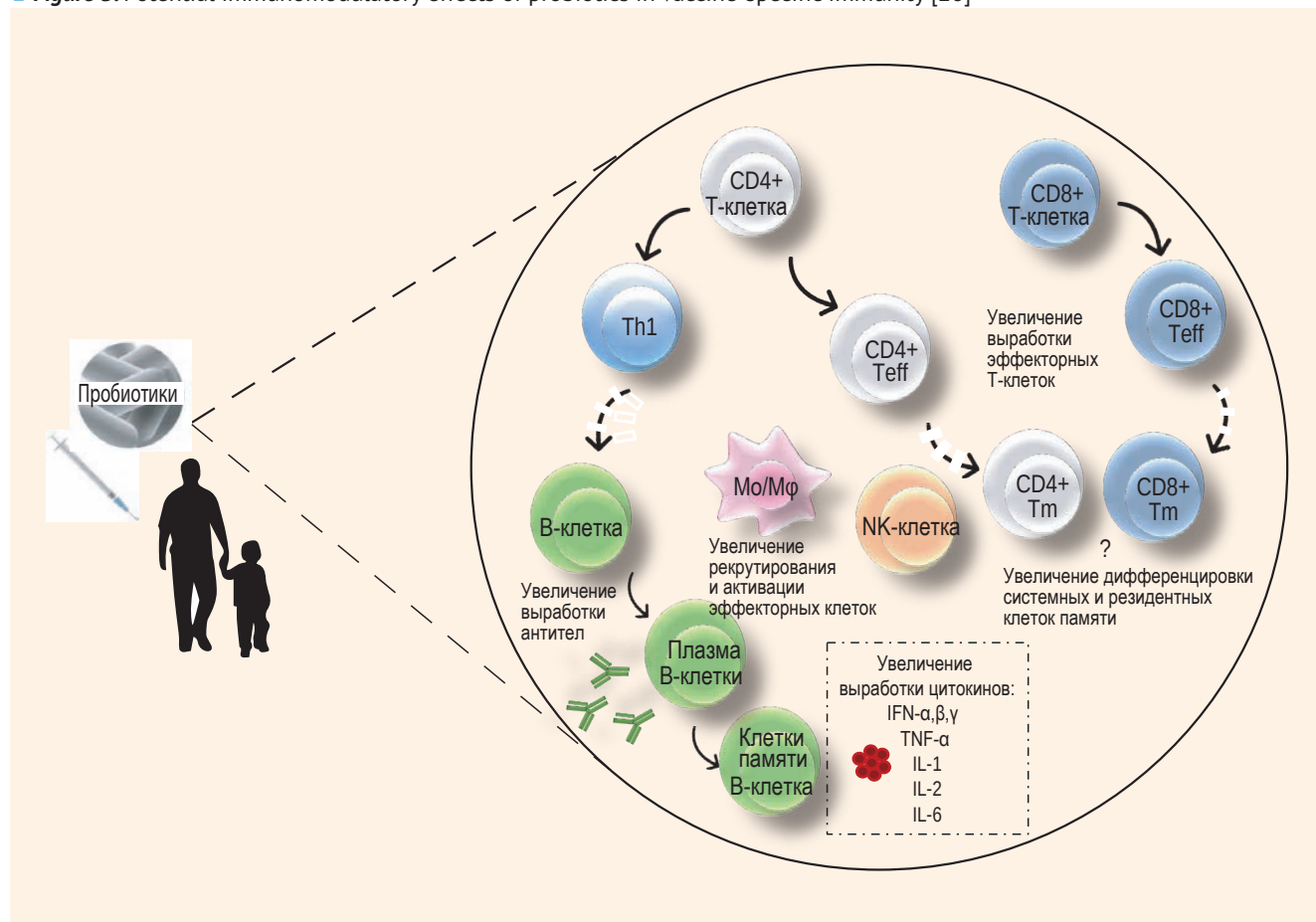
вирусных инфекций, особенно энтеральных вирусных инфекций. Исследования, в которых изучался микробиом стула после приема пробиотиков, показали увеличение количества назначенных штаммов и иногда снижение количества *Enterobacteriaceae* [25]. Это подтверждает концепцию того, что пробиотики влияют на вакцинный ответ через изменения в составе кишечной микробиоты. Таким образом, пробиотики могут играть определенную роль в укреплении вирусного и вакциноспецифического иммунитета у детей и взрослых [26].

В нескольких исследованиях отмечен защитный эффект пробиотиков против инфекций слизистой оболочки, например снижение частоты респираторных заболеваний [27]. Эти наблюдения демонстрируют потенциал использования, выделения и манипулирования свойствами пробиотических видов для усиления клеточных иммунных механизмов, которые генерируют эффективные вирусные и вакциноспецифические ответы. Это особенно убедительно при рассмотрении подходов, которые могут усилить вакциноспецифический иммунитет у наиболее уязвимых групп населения: детей и пожилых людей.

Большинство вакцин вводятся в младенчестве и детстве с целью выработки пожизненного тканеспецифического иммунитета [28]. Однако младенцы и маленькие дети часто демонстрируют неадекватный и недолговечный вакциноспецифический иммунный ответ из-за качественных различий в функциональных возможностях иммунных эффекторов младенческого возраста [29]. Например, Т-клетки новорожденных, как правило, не обладают достаточным количеством и продолжительностью реакции на интерферон гамма (IFN- γ), что может ограничивать адекватный ответ после инфекции или иммунизации [26]. По сравнению с Т-клетками взрослых младенческие CD8⁺ Т-клетки демонстрируют сниженную цитотоксичность, экспрессию транскрипционных факторов, связанных с дифференцировкой эффекторной памяти, и перекос в сторону врожденных иммуноподобных ответов [30]. Эти свойства могут препятствовать выработке адекватных вакциноспецифических первичных ответов и ответов памяти. Наконец, у младенцев сохраняется большая частота регуляторных Т-клеток (T_{reg}) в периферической крови и в тканях [31]. T_{regs} могут быть необходимы для противодействия неадекватным ответам на большое количество антигенов хозяина, пищи и окружающей среды, которым младенцы внезапно подвергаются после рождения. Они также могут притуплять Т-клеточные ответы, необходимые для формирования адекватного краткосрочного и долгосрочного вакциноспецифического иммунитета.

Большинство современных вакцин являются живыми аттенуированными, убитыми/инактивированными или субъединичными (рекомбинантными) вакцинами, и они в основном вводятся парентерально. Многие из этих вакцин вызывают слабый иммунный ответ, особенно на слизистых оболочках, из-за способа введения и ассоциируются со слабым клеточно-опосредованным иммунитетом. Поэтому необходимы механизмы, кото-

● **Рисунок 3.** Потенциальные иммуномодулирующие эффекты пробиотиков в вакциносpezifическом иммунитете [26]
 ● **Figure 3.** Potential immunomodulatory effects of probiotics in vaccine-specific immunity [26]



рые могут усилить вирусоспецифический вакцинный иммунитет у младенцев и детей, такие как использование более мощных или селективных адъювантов, повышающих иммунитет [32]. Некоторые пробиотические штаммы могут рассматриваться как перспективные адъюванты вакцин [26].

Учитывая многочисленные сложности, связанные с клиническими испытаниями, охватывающими различные штаммы, дозы, субъекты и вакцины, доклинические исследования *in vitro* и доклинические исследования *in vivo* могут обеспечить глубокое понимание механизма иммуномодулирующего действия пробиотиков (рис. 3).

Эффективность вакцины обычно определяется путем измерения титров и продолжительности вакциносpezifических сывороточных антител или антиген-специфического клеточного иммунного ответа и защиты от инфекции.

Большинство клинических и экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что только определенные пробиотические штаммы усиливают образование антител IgG, IgA и IgM В-лимфоцитами, этот эффект усиливает иммунный ответ пациентов на фоне инфекции, а также после вакцинации [33]. Исследования показали, что пробиотический штамм *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) наряду с благотворным влиянием на функцию кишечника, включая стимуляцию развития и иммунитета

слизистых оболочек, поддержание и улучшение функции кишечного барьера и продление ремиссии при язвенном колите [34], демонстрирует адъювантный эффект в повышении иммуногенности вакцин против ротавируса, вируса гриппа, полиовируса и *Salmonella Typhi* Ty21a [35].

Данные, свидетельствующие о том, что LGG оказывает иммуностимулирующее действие на пероральную ротавирусную вакцинацию, приведены в исследовании, в котором 2–5-месячные младенцы получали LGG или плацебо непосредственно перед приемом оральной ротавирусной вакцины (D x RRV) и в течение последующих 5 дней. LGG значительно увеличил количество ротавирус-специфических иммуноглобулинов М (IgM), выделяющих антитела, через 8 дней после вакцинации, а также наблюдалась тенденция к повышению титра ротавирус-специфических антител IgA в группе пробиотиков по сравнению с группой плацебо ($p = 0,05$) [4].

В РКИ взрослые пациенты употребляли *L. rhamnosus* GG (LGG) перорально в течение 5 нед. (10^{10} КОЕ/день, за 1 нед. до вакцинации, через 4 нед. после) и иммунизировались живой аттенуированной оральной полиовирусной вакциной (содержащей серотипы 1 и 2). Пробиотики увеличили титры нейтрализующих полиовирус антител к полиовирусу серотипов 1 и 2 [4, 36]. Результаты данного исследования показывают, что влияние LGG не ограничивается образованием антител на инфекции, локализиру-

щиеся исключительно в желудочно-кишечном тракте, но также распространяется и на весь организм.

В другом исследовании *LGG* (10^{10} КОЕ в капсуле, ежедневно, 28 дней с момента вакцинации) увеличил защитные титры ингибирования гемагглютинаина у большего числа взрослых, чем плацебо, после иммунизации живой аттенуированной назальной гриппозной вакциной [4, 37]. Таким образом, *Lactobacillus GG* может стать важным адъювантом для улучшения иммуногенности гриппозной вакцины.

Результаты исследований показывают, что *L. rhamnosus GG* увеличивает как выработку антител в целом, так и вакциносpezifичных после вакцинации. *L. rhamnosus GG* также способен нормализовать кишечную проницаемость. *L. rhamnosus GG* модулирует и усиливает иммунный ответ слизистой оболочки кишечника, что отражается в системных изменениях иммунной функции, таких как снижение количества медиаторов воспаления [38].

Дозировка пробиотического штамма – важный критерий, который нужно учитывать, когда речь идет о положительном влиянии пробиотиков на организм человека. Нижний порог ежедневной нормы, который смог бы оказать положительное влияние на здоровье, составляет 1×10^8 КОЕ/день [39]. На российском рынке только Нормобакт L содержит моноштамм *LGG*® в высокой концентрации 4×10^9 КОЕ для применения с 1 мес. Имеются данные, подтверждающие иммуномодулирующее действие *LGG* в качестве адъюванта при вакцинации при ежедневном приеме в течение 4 нед., что позволяет рекомендовать Нормобакт L ежедневно, за 1 нед. до вакцинации и в течение 3 нед. после нее [37]. Форма порошок саше делает прием Нормобакта L младенцами и детьми раннего возраста удобным, а особенности производства лиофилизата *LGG* обеспечивают высокую жизнеспособность этого штамма при длительном хранении вне холодильника.

Целесообразность использования Нормобакта L для модуляции иммунных реакций, с целью активации поствакцинального иммунитета не вызывает сомнений как в случае плановой вакцинации детей согласно национальному календарю профилактических прививок, так и вакцинации взрослого населения (например, вакцинация против COVID-19). Эффективность Нормобакта L связана со способностью *LGG* активировать клеточный иммунитет и подавлять продукцию иммуноглобулина E (IgE). Иммуномодулирующее действие *LGG* связывают с присутствием в их клеточной стенке пептидогликанов и тейхоевых кислот, которые, как известно, являются поликлональными индукторами и иммуномодуляторами. В исследованиях показано, что *LGG* индуцирует продукцию провоспалительных цитокинов, синтезируемых Th1-лимфоцитами, активирует нуклеарный фактор NFkB, являющийся активатором отдельных механизмов реализации врожденного иммунитета, и Toll-рецепторов, отвечающих за распознавание бактериального лиганда.

Еще одной группой структурных компонентов *LGG*, высвобождающихся при деградации бактериальной клетки и обладающих иммуномодулирующим действием,

являются неметилованные CpG-олигонуклеотиды. Они являются агонистами эндосомальных рецепторов TLR9 и стимулируют клеточный иммунный ответ, зависимый от Т-хелперов 1-го типа (Th1). Поляризация дифференцировки наивных Т-лимфоцитов в направлении Th1 имеет большое значение для защиты от вирусов и опухолевых клеток, а также в предотвращении Th2- и IgE-ассоциированных аллергических реакций [40]. Исследования штамма *LGG* показывают, что он вызывает увеличение продуцирующих иммуноглобулин A (IgA) клеток в слизистой оболочке кишечника, высвобождение интерферонов и улучшение захвата антигенов лимфоидными клетками в пейеровых бляшках [41]. Е.А. Корниенко и др. показали иммуномодулирующее действие *LGG*, которое заключалось в усилении фагоцитарной активности провоспалительных цитокинов. Вероятно, именно данный регуляторный эффект частично объясняет эффективность *LGG* в профилактике аллергических заболеваний [42].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение стоит отметить, что неравномерность реакции на вакцину между отдельными людьми и популяциями дает ключ к лучшему пониманию того, какие факторы определяют эффективность. *Lactobacillus*, имеющие статус GRAS (общепризнанные как безопасные), проявляют внутреннюю адъювантную активность, направленную как на системные, так и мукозальные реакции, и представляют собой относительно доступные по цене варианты повышения эффективности вакцины и продолжительности ее действия [43]. Попадая в кишечник пероральным путем, *Lactobacillus* стимулируют системный иммунный ответ через высвобождение цитокинов лимфоидными клетками, связанными со слизистой оболочкой. Широкий спектр клеток, включая иммунные клетки, стромальные клетки, эндотелиальные клетки и фибробласты, производят цитокины, которые отвечают за повышение или понижение иммунного ответа. Мукозальный иммунный ответ характеризуется выработкой высокого уровня секреторного иммуноглобулина A (IgA). *Lactobacillus* стимулируют иммунную систему, способствуя выработке интерферонов 1-го типа, которые играют важную роль в противовирусных иммунных реакциях. Пробиотические штаммы влияют и на свойства слизистого барьера, регулируя экспрессию муцинов, и таким образом воздействуют на иммунитет кишечника. Пробиотики усиливают рост, адгезию и транслокацию полезных бактерий, в то же время предотвращая адгезию патогенных видов, таких как *Escherichia coli*, к слою слизи, защищающему эпителиальные клетки [43].

Таким образом *L. rhamnosus GG*, самый изученный из всех известных штаммов, с учетом описанных и раскрытых новых механизмов его иммунокорректирующего действия можно рассматривать как перспективный инструмент иммуномодуляции, а Нормобакт L, содержащий его в высокой концентрации 4×10^9 КОЕ, – как сред-

ство выбора для профилактики и снижения тяжести целого ряда заболеваний человека, опосредованных или сопровождающихся иммунным дисбалансом и/или дисбиозом.

Исследования в этом плане продолжаются, что позволяет в полной мере раскрыть потенциал применения LGG в качестве адъюванта вакцин. Текущая пандемия SARS-

CoV-2 будет ярким примером того, как более глубокое понимание молекулярных механизмов, лежащих в основе иммунитета к вакцинам, поможет сосредоточить усилия по разработке вакцин.



Поступила / Received 05.06.2021

Поступила после рецензирования / Revised 19.06.2021

Принята в печать / Accepted 20.06.2021

Список литературы

- Зверев В.В., Хаитов Р.М. (ред.). *Вакцины и вакцинация: национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014. 640 с. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970428665.html>.
- Онищенко Т.Т., Ежлова Е.Б., Мельникова А.А. Актуальные проблемы вакцинопрофилактики в Российской Федерации. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2014;(1):9–19. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/aktualnye-problemy-vaktsinoprofilaktiki-v-rossiyskoy-federatsii/viewer>.
- Харсеева Г.Г., Тюкавкина С.Ю. Основы вакцинологии. Оценка поствакцинального иммунитета (материал для подготовки лекции). *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2020;9(3):106–118. <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2020-9-3-106-118>.
- del Giudice M.M., Leonardi S., Galdo F., Allegorico A., Filippelli M., Arrigo T. et al. Probiotics and Vaccination in Children. *J Vaccines Vaccin*. 2014;5(3):226. <https://doi.org/10.4172/2157-7560.1000226>.
- Hagan T., Cortese M., Roupheal N., Boudreau C., Linde C., Maddur M.S. et al. Antibiotics-driven gut microbiome perturbation alters immunity to vaccines in humans. *Cell*. 2019;178(6):1313–1328.e13. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.08.010>.
- de Jong S.E., Olin A., Pulendran B. The Impact of the Microbiome on Immunity to Vaccination in Humans. *Cell Host Microbe*. 2020;28(2):169–179. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.06.014>.
- Macia L., Tan J., Vieira A.T., Leach K., Stanley D., Luong S. et al. Metabolite-sensing receptors GPR43 and GPR109A facilitate dietary fibre-induced gut homeostasis through regulation of the inflammasome. *Nat Commun*. 2015;6:6734. <https://doi.org/10.1038/ncomms7734>.
- Al Nabhani Z., Dulauroy S., Marques R., Cousu C., Al Bounny S., Déjardin F. et al. A weaning reaction to microbiota is required for resistance to immunopathologies in the adult. *Immunity*. 2019;50(5):1276–1288.e5. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.02.014>.
- An D., Oh S.F., Olszak T., Neves J.F., Avci F.Y., Erturk-Hasdemir D. et al. Sphingolipids from a symbiotic microbe regulate homeostasis of host intestinal natural killer T cells. *Cell*. 2014;156(1-2):123–133. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.11.042>.
- Jiang W., Wang X., Zeng B., Liu L., Tardivel A., Wei H. et al. Recognition of gut microbiota by NOD2 is essential for the homeostasis of intestinal intraepithelial lymphocytes. *J Exp Med*. 2013;210(11):2465–2476. <https://doi.org/10.1084/jem.20122490>.
- Atarashi K., Tanoue T., Ando M., Kamada N., Nagano Y., Narushima S. et al. Th17 cell induction by adhesion of microbes to intestinal epithelial cells. *Cell*. 2015;163(2):367–380. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.08.058>.
- Kobayashi T., Voisin B., Kim D.Y., Kennedy E.A., Jo J.H., Shih H.Y. et al. Homeostatic control of sebaceous glands by innate lymphoid cells regulates commensal bacteria equilibrium. *Cell*. 2019;176(5):982–997.e16. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.12.031>.
- Stacy A., Belkaid Y. Microbial guardians of skin health. *Science*. 2019;363(6424):227–228. <https://doi.org/10.1126/science.aat4326>.
- Dickson R.P., Erb-Downward J.R., Martinez F.J., Huffnagle G.B. The microbiome and the respiratory tract. *Annu Rev Physiol*. 2016;78:481–504. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021115-105238>.
- Sandler N.G., Douek D.C. Microbial translocation in HIV infection: causes, consequences and treatment opportunities. *Nat Rev Microbiol*. 2012;10(9):655–666. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2848>.
- Uchimura Y., Fuhrer T., Li H., Lawson M.A., Zimmermann M., Yilmaz B. et al. Antibodies set boundaries limiting microbial metabolite penetration and the resultant mammalian host response. *Immunity*. 2018;49(3):545–559. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2018.08.004>.
- Li F., Hao X., Chen Y., Bai L., Gao X., Lian Z. et al. The microbiota maintain homeostasis of liver-resident $\gamma\delta$ T-17 cells in a lipid antigen/CD1d-dependent manner. *Nat Commun*. 2017;7:13839. <https://doi.org/10.1038/ncomms13839>.
- Kim M., Qie Y., Park J., Kim C.H. Gut microbial metabolites fuel host antibody responses. *Cell Host Microbe*. 2016;20(2):202–214. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2016.07.001>.
- Zeng M.Y., Cicalapino D., Varadarajan S., Hellman J., Warren H.S., Cascalho M. et al. Gut microbiota-induced immunoglobulin G controls systemic infection by symbiotic bacteria and pathogens. *Immunity*. 2016;44(3):647–658. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2016.02.006>.
- Williams W.B., Han Q., Haynes B.F. Cross-reactivity of HIV vaccine responses and the microbiome. *Curr Opin HIV AIDS*. 2018;13(1):9–14. <https://doi.org/10.1097/COH.0000000000000423>.
- Trama A.M., Moody M.A., Alam S.M., Jaeger F.H., Lockwood B., Parks R. et al. HIV-1 envelope gp41 antibodies can originate from terminal ileum B cells that share cross-reactivity with commensal bacteria. *Cell Host Microbe*. 2014;16(2):215–226. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2014.07.003>.
- Olin A., Henckel E., Chen Y., Lakshmikanth T., Pou C., Mikes J. et al. Stereotypic immune system development in newborn children. *Cell*. 2018;174(5):1277–1292.e14. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.06.045>.
- Rampelli S., Candela M., Turroni S., Biagi E., Collino S., Franceschi C. et al. Functional metagenomic profiling of intestinal microbiome in extreme ageing. *Aging (Albany, NY)*. 2013;5(12):902–912. <https://doi.org/10.18632/aging.100623>.
- Goldenberg J.Z., Lytvyn L., Steurich J., Parkin P., Mahant S., Johnston B.C. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(12):CD004827. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004827.pub4>.
- Zimmermann P., Curtis N. The influence of probiotics on vaccine responses – A systematic review. *Vaccine*. 2018;36(2):207–213. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.08.069>.
- Kwak J.Y., Lamoué-Smith E.S.N. Can probiotics enhance vaccine-specific immunity in children and adults? *Benef Microbes*. 2017;8(5):657–670. <https://doi.org/10.3920/bm.2016.0147>.
- Maidens C., Childs C., Przemska A., Dayel I.B., Yaqoob P. Modulation of vaccine response by concomitant probiotic administration. *Br J Clin Pharmacol*. 2013;75(3):663–670. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2012.04404.x>.
- Zens K.D., Chen J.K., Farber D.L. Vaccine-generated lung tissue-resident memory T cells provide heterosubtypic protection to influenza infection. *JCI Insight*. 2016;1(10):e85832. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.85832>.
- Basha S., Surendran N., Pichichero M. Immune responses in neonates. *Expert Rev Clin Immunol*. 2014;10(9):1171–1184. <https://doi.org/10.1586/1744666X.2014.942288>.
- Galindo-Albarran A.O., Lopez-Portales O.H., Gutierrez-Reyna D.Y., Rodriguez-Jorge O., Sanchez-Villanueva J.A., Ramirez-Pliego O. et al. CD8+ T Cells from human neonates are biased toward an innate immune response. *Cell Rep*. 2016;17(8):2151–2160. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2016.10.056>.
- Thome J.J., Bickham K.L., Ohmura Y., Kubota M., Matsuoka N., Gordon C. et al. Early-life compartmentalization of human T cell differentiation and regulatory function in mucosal and lymphoid tissues. *Nat Med*. 2016;22(1):72–77. <https://doi.org/10.1038/nm.4008>.
- Holbrook B.C., D'Agostino Jr. R. B., Parks G.D., Alexander-Miller M.A. Adjuvanting an inactivated influenza vaccine with flagellin improves the function and quantity of the long-term antibody response in a nonhuman primate neonate model. *Vaccine*. 2016;34(39):4712–4717. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.08.010>.
- Мазанкова Л.Н., Рыбальченко О.В., Корниенко Е.А., Перловская С.Г. Пробиотики в педиатрии: за и против с позиции доказательной медицины. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2016;61(1):16–26. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2016-61-1-17-23>.
- Tao Y., Drabik K.A., Waypa T.S., Musch M.W., Alverdy J.C., Schneewind O. et al. Soluble factors from *Lactobacillus* GG activate MAPKs and induce cytoprotective heat shock proteins in intestinal epithelial cells. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2006;290(4):C1018–C1030. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00131.2005>.
- Licciardi P.V., Tang M.L. Vaccine adjuvant properties of probiotic bacteria. *Discov Med*. 2011;12(67):525–533. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22204769/>.
- De Vrese M., Rautenberg P., Laue C., Koopmans M., Herremans T., Schrezenmeier J. Probiotic bacteria stimulate virus-specific neutralizing antibodies following a booster polio vaccination. *Eur J Nutr*. 2005;44(7):406–413. <https://doi.org/10.1007/s00394-004-0541-8>.
- Davidson L.E., Fiorino A.M., Snyderman D.R., Hibberd P.L. *Lactobacillus* GG as an immune adjuvant for live-attenuated influenza vaccine in healthy

- adults: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Eur J Clin Nutr*. 2011;65(4):501–507. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2010.289>.
38. Segers M.E., Lebeer S. Towards a better understanding of *Lactobacillus rhamnosus* GG – host interactions. *Microb Cell Fact*. 2014;13(1 Suppl.):S7. <https://doi.org/10.1186/1475-2859-13-S1-S7>.
 39. Горелов А.В., Каннер Е.В., Максимов М.Л., Ермолаева А.С., Вознесенская А.А., Дадашева К.Н. Кишечная микробиота: современные доказательные данные эффективности применения *Lactobacillus rhamnosus* GG и *Bifidobacterium longum* в практике педиатра. *Медицинский совет*. 2018;(11):175–180. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-11-175-180>.
 40. Калужин О.В. Пробиотические штаммы лактобацилл как иммуномодуляторы: в фокусе – *Lactobacillus Rhamnosus* GG. *Медицинский совет*. 2017;(9):108–115. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-9-108-115>.
 41. Rocha-Ramírez L.M., Hernández-Chiñas U., Moreno-Guerrero S.S., Ramírez-Pacheco A., Eslava C.A. Probiotic Properties and Immunomodulatory Activity of *Lactobacillus* Strains Isolated from Dairy Products. *Microorganisms*. 2021;9(4):825. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9040825>.
 42. Корниенко Е.А., Дроздова С.Н., Серебряная Н.Б. Пробиотики как способ повышения эффективности эрадикации *Helicobacter pylori* у детей. *Фарматека*. 2005;(7):68–70. <https://pharmateka.ru/ru/archive/article/5998>.
 43. Mojangi N., Shahali Y., Dadar M. Immune modulatory capacity of probiotic lactic acid bacteria and applications in vaccine development. *Benef Microbes*. 2020;11(3):213–226. <https://doi.org/10.3920/bm2019.0121>.

References

1. Zverev V.V., Khaitov R.M. (eds.). *Vaccines and vaccinations: national guidelines*. Moscow: GEOTAR-Media; 2014. 640 p. (In Russ.) Available at: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970428665.html>.
2. Onischenko G.G., Ezhlova E.B., Melnikova A.A. Actual problems of vaccine prophylaxis in the Russian Federation. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii = Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2014;(1):9–19. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/aktualnye-problemy-vaktsinoprofilaktiki-v-rossiyskoy-federatsii/viewer>.
3. Kharseeva G.G., Tyukavkina S.Yu. Fundamentals basics. Assessment of artificial active immunity (material for preparing the lecture). *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obucheniye = Infectious Diseases: News, Opinions, Training*. 2020;9(3):106–118. (In Russ.). <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2020-9-3-106-118>.
4. del Giudice M.M., Leonardi S., Galdo F., Allegorico A., Filippelli M., Arrigo T. et al. Probiotics and Vaccination in Children. *J Vaccines Vaccin*. 2014;5(3):226. <https://doi.org/10.4172/2157-7560.1000226>.
5. Hagan T., Cortese M., Roupheal N., Boudreau C., Linde C., Maddur M.S. et al. Antibiotics-driven gut microbiome perturbation alters immunity to vaccines in humans. *Cell*. 2019;178(6):1313–1328.e13. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.08.010>.
6. de Jong S.E., Olin A., Pulendran B. The Impact of the Microbiome on Immunity to Vaccination in Humans. *Cell Host Microbe*. 2020;28(2):169–179. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.06.014>.
7. Macia L., Tan J., Vieira A.T., Leach K., Stanley D., Luong S. et al. Metabolite-sensing receptors GPR43 and GPR109A facilitate dietary fibre-induced gut homeostasis through regulation of the inflammasome. *Nat Commun*. 2015;6:6734. <https://doi.org/10.1038/ncomms7734>.
8. Al Nabhani Z., Dulauroy S., Marques R., Cousu C., Al Bounny N., Déjardin F. et al. A weaning reaction to microbiota is required for resistance to immunopathologies in the adult. *Immunity*. 2019;50(5):1276–1288.e5. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.02.014>.
9. An D., Oh S.F., Olszak T., Neves J.F., Avci F.Y., Erturk-Hasdemir D. et al. Sphingolipids from a symbiotic microbe regulate homeostasis of host intestinal natural killer T cells. *Cell*. 2014;156(1-2):123–133. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.11.042>.
10. Jiang W., Wang X., Zeng B., Liu L., Tardivel A., Wei H. et al. Recognition of gut microbiota by NOD2 is essential for the homeostasis of intestinal intraepithelial lymphocytes. *J Exp Med*. 2013;210(11):2465–2476. <https://doi.org/10.1084/jem.20122490>.
11. Atarashi K., Tanoue T., Ando M., Kamada N., Nagano Y., Narushima S. et al. Th17 cell induction by adhesion of microbes to intestinal epithelial cells. *Cell*. 2015;163(2):367–380. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.08.058>.
12. Kobayashi T., Voisin B., Kim D.Y., Kennedy E.A., Jo J.H., Shih H.Y. et al. Homeostatic control of sebaceous glands by innate lymphoid cells regulates commensal bacteria equilibrium. *Cell*. 2019;176(5):982–997.e16. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.12.031>.
13. Stacy A., Belkaid Y. Microbial guardians of skin health. *Science*. 2019;363(6424):227–228. <https://doi.org/10.1126/science.aat4326>.
14. Dickson R.P., Erb-Downward J.R., Martinez F.J., Huffnagle G.B. The microbiome and the respiratory tract. *Annu Rev Physiol*. 2016;78:481–504. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021115-105238>.
15. Sandler N.G., Douek D.C. Microbial translocation in HIV infection: causes, consequences and treatment opportunities. *Nat Rev Microbiol*. 2012;10(9):655–666. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2848>.
16. Uchimura Y., Fuhrer T., Li H., Lawson M.A., Zimmermann M., Yilmaz B. et al. Antibodies set boundaries limiting microbial metabolite penetration and the resultant mammalian host response. *Immunity*. 2018;49(3):545–559. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2018.08.004>.
17. Li F., Hao X., Chen Y., Bai L., Gao X., Lian Z. et al. The microbiota maintain homeostasis of liver-resident $\gamma\delta$ T-17 cells in a lipid antigen/CD1d-dependent manner. *Nat Commun*. 2017;7:13839. <https://doi.org/10.1038/ncomms13839>.
18. Kim M., Qie Y., Park J., Kim C.H. Gut microbial metabolites fuel host antibody responses. *Cell Host Microbe*. 2016;20(2):202–214. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2016.07.001>.
19. Zeng M.Y., Cicalapino D., Varadarajan S., Hellman J., Warren H.S., Cascalho M. et al. Gut microbiota-induced immunoglobulin G controls systemic infection by symbiotic bacteria and pathogens. *Immunity*. 2016;44(3):647–658. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2016.02.006>.
20. Williams W.B., Han Q., Haynes B.F. Cross-reactivity of HIV vaccine responses and the microbiome. *Curr Opin HIV AIDS*. 2018;13(1):9–14. <https://doi.org/10.1097/COH.0000000000000423>.
21. Trama A.M., Moody M.A., Alam S.M., Jaeger F.H., Lockwood B., Parks R. et al. HIV-1 envelope gp41 antibodies can originate from terminal ileum B cells that share cross-reactivity with commensal bacteria. *Cell Host Microbe*. 2014;16(2):215–226. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2014.07.003>.
22. Olin A., Henckel E., Chen Y., Lakshmikanth T., Pou C., Mikes J. et al. Stereotypic immune system development in newborn children. *Cell*. 2018;174(5):1277–1292.e14. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.06.045>.
23. Rampelli S., Candela M., Turroni S., Biagi E., Collino S., Franceschi C. et al. Functional metagenomic profiling of intestinal microbiome in extreme ageing. *Aging (Albany, NY)*. 2013;5(12):902–912. <https://doi.org/10.18632/aging.100623>.
24. Goldenberg J.Z., Lytvyn L., Steurich J., Parkin P., Mahant S., Johnston B.C. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(12):CD004827. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004827.pub4>.
25. Zimmermann P., Curtis N. The influence of probiotics on vaccine responses – A systematic review. *Vaccine*. 2018;36(2):207–213. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.08.069>.
26. Kwak J.Y., Lamoué-Smith E.S.N. Can probiotics enhance vaccine-specific immunity in children and adults? *Benef Microbes*. 2017;8(5):657–670. <https://doi.org/10.3920/bm2016.0147>.
27. Maidens C., Childs C., Przemska A., Dayel I.B., Yaqoob P. Modulation of vaccine response by concomitant probiotic administration. *Br J Clin Pharmacol*. 2013;75(3):663–670. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2012.04404.x>.
28. Zens K.D., Chen J.K., Farber D.L. Vaccine-generated lung tissue-resident memory T cells provide heterosubtypic protection to influenza infection. *JCI Insight*. 2016;1(10):e85832. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.85832>.
29. Basha S., Surendran N., Pichichero M. Immune responses in neonates. *Expert Rev Clin Immunol*. 2014;10(9):1171–1184. <https://doi.org/10.1586/1744666X.2014.942288>.
30. Galindo-Albarran A.O., Lopez-Portales O.H., Gutierrez-Reyna D.Y., Rodriguez-Jorge O., Sanchez-Villanueva J.A., Ramirez-Pliego O. et al. CD8+ T Cells from human neonates are biased toward an innate immune response. *Cell Rep*. 2016;17(8):2151–2160. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2016.10.056>.
31. Thome JJ., Bickham K.L., Ohmura Y., Kubota M., Matsuoka N., Gordon C. et al. Early-life compartmentalization of human T cell differentiation and regulatory function in mucosal and lymphoid tissues. *Nat Med*. 2016;22(1):72–77. <https://doi.org/10.1038/nm.4008>.
32. Holbrook B.C., D'Agostino Jr. R. B., Parks G.D., Alexander-Miller M.A. Adjuvanting an inactivated influenza vaccine with flagellin improves the function and quantity of the long-term antibody response in a nonhuman primate neonate model. *Vaccine*. 2016;34(39):4712–4717. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.08.010>.
33. Mazankova L.N., Rybalchenko O.V., Kornienko E.A., Perlovskaya S.G. Probiotics in pediatrics: Pros and cons in the context of evidence-based medicine. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Bulletin of*

- Perinatology and Pediatrics*. 2016;61(1):16–26. (In Russ.) <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2016-61-1-17-23>.
34. Tao Y., Drabik K.A., Waypa T.S., Musch M.W., Alverdy J.C., Schneewind O. et al. Soluble factors from *Lactobacillus* GG activate MAPKs and induce cytoprotective heat shock proteins in intestinal epithelial cells. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2006;290(4):C1018–1030. <https://doi.org/10.1152/ajp-cell.00131.2005>.
 35. Licciardi P.V., Tang M.L. Vaccine adjuvant properties of probiotic bacteria. *Discov Med*. 2011;12(67):525–533. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22204769/>
 36. De Vrese M., Rautenberg P., Laue C., Koopmans M., Herremans T., Schrezenmeir J. Probiotic bacteria stimulate virus-specific neutralizing antibodies following a booster polio vaccination. *Eur J Nutr*. 2005;44(7):406–413. <https://doi.org/10.1007/s00394-004-0541-8>.
 37. Davidson L.E., Fiorino A.M., Snyderman D.R., Hibberd P.L. *Lactobacillus* GG as an immune adjuvant for live-attenuated influenza vaccine in healthy adults: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Eur J Clin Nutr*. 2011;65(4):501–507. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2010.289>.
 38. Segers M.E., Lebeer S. Towards a better understanding of *Lactobacillus rhamnosus* GG – host interactions. *Microb Cell Fact*. 2014;13(1 Suppl.):S7. <https://doi.org/10.1186/1475-2859-13-S1-S7>.
 39. Gorelov A.V., Kanner E.V., Maximov M.L., Ermolaeva A.S., Voznesenskaya A.A., Dadasheva K.N. Intestinal microbiota: updated evidence-based data on the efficacy of *Lactobacillus rhamnosus* GG and *Bifidobacterium longum* in pediatric practice. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2018;11(1):175–180. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-11-175-180>.
 40. Kalyuzhin O.V. Probiotic strains of lactobacilli as immunomodulators: focus on *Lactobacillus Rhamnosus* GG. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2017;9(1):108–115. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-9-108-115>.
 41. Rocha-Ramírez L.M., Hernández-Chiñas U., Moreno-Guerrero S.S., Ramírez-Pacheco A., Eslava C.A. Probiotic Properties and Immunomodulatory Activity of *Lactobacillus* Strains Isolated from Dairy Products. *Microorganisms*. 2021;9(4):825. (In Russ.) Available at: <https://doi.org/10.3390/microorganisms9040825>.
 42. Kornienko E.A., Drozdova S.N., Serebryanaya N.B. Probiotics as a way to improve the effectiveness of the *Helicobacter pylori* eradication in children. *Farimateka = Pharmateca*. 2005;7(7):68–70. <https://pharmateka.ru/ru/archive/article/5998>.
 43. Mojgani N., Shahali Y., Dadar M. Immune modulatory capacity of probiotic lactic acid bacteria and applications in vaccine development. *Benef Microbes*. 2020;11(3):213–226. <https://doi.org/10.3920/bm2019.0121>.

Информация об авторах:

Каннер Екатерина Валерьевна, к.м.н., старший научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии, Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии; 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а; ekanner@mail.ru

Максимов Максим Леонидович, д.м.н., главный внештатный специалист – клинический фармаколог Министерства здравоохранения Республики Татарстан, заведующий кафедрой клинической фармакологии и фармакотерапии, Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 420012, Россия, Казань, ул. Булте-рова, д. 36; профессор кафедры фармакологии педиатрического факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; maksim_maksimov@mail.ru

Каннер Илья Дмитриевич, студент 3-го курса, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова; 119991, Россия, Москва, Ленинские горы, д. 1; dwilya4@mail.ru

Лапкин Никита Михайлович, студент 5-го курса, Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; nikita.n98@yandex.ru

Горелов Александр Васильевич, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе, Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии; 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а; профессор кафедры детских болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; crie@pcr.ru

Information about the authors:

Ekaterina V. Kanner, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Associate, Clinical Department of Infectious Pathology, Central Research Institute of Epidemiology; 3a, Novogireevskaya St., Moscow, 111123, Russia; ekanner@mail.ru

Maksim L. Maksimov, Dr. Sci. (Med.), Chief External Expert – Clinical Pharmacologist of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Head of Department of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy, Kasan State Medical Academy – Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 36, Butlerova St., Kazan, 420012, Russia; Professor of Department of Pharmacology, Faculty of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia; maksim_maksimov@mail.ru

Ilia D. Kanner, Student, Lomonosov Moscow State University; 1, Leninskie Gory, Moscow, 119991, Russia; dwilya4@mail.ru

Nikita M. Lapkin, Student, Yaroslavl State Medical University; 5, Revolyutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia

Aleksandr V. Gorelov, Corr. Member of RAS, PAH, Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Director for Research, Central Research Institute of Epidemiology; 3a, Novogireevskaya St., Moscow, 111123, Russia; Professor Department of Childhood Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bld. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Возможности комбинированных назальных препаратов в симптоматической терапии аллергического ринита у детей подросткового возраста

Е.П. Карпова, ORCID: 0000-0002-8292-9635, edoctor@mail.ru

Д.А. Тулупов✉, ORCID: 0000-0001-6096-2082, tulupov-rmapo@yandex.ru

Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

Резюме

Представлен обзор современных взглядов на проблему аллергического ринита (АР) у детей. Освещены современные данные об эпидемиологии АР и основных коморбидных состояниях. Было отмечено, что на подростковый возраст приходится пик заболеваемости АР. Несмотря на схожие клинические проявления АР у детей подросткового возраста, необходимо учитывать, что пациенты данной возрастной группы представляют собой уникальную популяцию с потребностями и восприятием проблем, отличными от таковых у взрослых и детей младшего возраста. Ментальное восприятие симптомов заболевания чаще более выражено у подростков, чем у иных возрастных групп. Это проявляется большим отрицательным влиянием как на режим сна и отдыха, так и на учебную активность и результаты экзаменов. Работа врача с пациентами данной возрастной группы требует максимально рационализированного подхода.

На основании данных последних согласительных документов оценена роль антигистаминных препаратов I и II поколений и интраназальных глюкокортикостероидов. Более подробно оценены возможности симптоматической терапии среднетяжелого и тяжелого течения АР с помощью назальных спреев на основе фиксированной комбинации интраназальных глюкокортикостероидов и антигистаминных препаратов. Рассмотрены имеющиеся данные клинических исследований применения назального спрея на основе фиксированной комбинации мометазона фуората и олопатадина. На основе изложенного материала сделано заключение, что назальный спрей фиксированной комбинации мометазона фуората и олопатадина является эффективным средством стартовой терапии среднетяжелого и тяжелого течения сезонного и круглогодичного АР у детей старше 12 лет. Подобные комбинированные препараты позволяют уменьшать выраженность симптомов АР при относительно низком риске развития нежелательных явлений.

Ключевые слова: аллергический ринит, дети, мометазона фуорат, олопатадин, назальный спрей

Для цитирования: Карпова Е.П., Тулупов Д.А. Возможности комбинированных назальных препаратов в симптоматической терапии аллергического ринита у детей подросткового возраста. *Медицинский совет.* 2021;(11):101–108. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-11-101-108>.

Конфликт интересов: статья опубликована при поддержке компании «Гленмарк». Это никак не повлияло на мнение авторов.

Possibilities of combined nasal drugs in symptomatic therapy of allergic rhinitis in adolescent children

Elena P. Karpova, ORCID: 0000-0002-8292-9635, edoctor@mail.ru

Denis A. Tulupov✉, ORCID: 0000-0001-6096-2082, tulupov-rmapo@yandex.ru

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

Abstract

This article provides an overview of current views on the problem of allergic rhinitis (AR) in children. Modern data on the epidemiology of AR and the main comorbid conditions are highlighted. It has been noted that adolescence is the peak incidence of AR. Despite the similar clinical manifestations of AR in adolescent children, it should be borne in mind that patients in this age group represent a unique population with needs and perceptions of problems that are different from those of adults and young children. Mental perception of the symptoms of the disease is more often more pronounced in adolescents than in other age groups. This manifests itself in a large negative impact on both sleep and rest patterns, as well as on learning activity and exam results. The work of a doctor with patients of this age group requires the most rationalized approach. Based on the data of the latest consensus documents, the role of I and II generation antihistamines, intranasal antihistamines and intranasal glucocorticosteroids was assessed. The possibilities of symptomatic therapy of symptomatic moderate and severe AR with the help of nasal sprays based on a fixed combination of intranasal glucocorticosteroids and antihistamines have been evaluated in more detail. The available data from clinical studies of the use of a nasal spray based on a fixed combination of mometasone furoate and olopatadine are reviewed. Based on the above material, it was concluded that nasal sprays of a fixed combination of mometasone furoate and olopatadine are effective means of starting therapy for moderate to severe seasonal and perennial AR in children over 12 years of age. Such combination drugs can reduce the severity of AR symptoms with a relatively low risk of developing adverse events.

Keywords: allergic rhinitis, children, mometasone furoate, olopatadine, nasal spray

For citation: Karpova E.P., Tulupov D.A. Possibilities of combined nasal drugs in symptomatic therapy of allergic rhinitis in adolescent children. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(11):101–108. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-11-101-108>.

Conflict of interest: This article was published with the support of Glenmark. This did not affect the opinion of the authors in any way.

ВВЕДЕНИЕ

Одним из самых распространенных хронических заболеваний верхнего отдела дыхательных путей является аллергический ринит (АР). Распространенность АР в странах с высоким уровнем дохода населения достигает 50%. В меньшей степени заболевание распространено в странах с развивающейся экономикой [1]. В России в зависимости от региона распространенность АР составляет 10–24% [2]. Независимо от уровня благосостояния населения и географического расположения во всех странах последние десятилетия отмечается стабильный рост заболеваемости АР [3].

АР – это заболевание, значительно снижающее качество жизни людей и достоверно повышающее риск развития ряда других респираторных патологий. Так, до 40% пациентов с АР в качестве сопутствующего заболевания имеют астму [1]. У 25% пациентов с АР выявляются назальные полипы, что в 4–5 раз больше, чем в общей популяции [4]. Экссудативный средний отит у пациентов с АР встречается в 16,5% случаев, что приблизительно в 2 раза превышает таковой показатель у пациентов без атопии [5]. АР негативно влияет и на качество жизни в целом, обуславливая появление у людей, страдающих данным заболеванием, таких состояний, как усталость, раздражительность, нервозность и депрессия [6]. У детей и подростков с АР отмечают существенное нарушение когнитивных способностей [1, 7, 8]. В одном из зарубежных исследований было показано, что дети, страдающие АР, пропускают до 1,5 млн школьных часов ежегодно, что оказывает выраженное отрицательное влияние на успеваемость в учебе и результаты экзаменов [7, 8].

Несмотря на схожие клинические проявления АР у детей подросткового возраста, необходимо учитывать, что пациенты данной возрастной группы представляют собой уникальную популяцию с потребностями и восприятием проблем, отличными от таковых у взрослых и детей младшего возраста. Ментальное восприятие симптомов заболевания у подростков чаще более выражено по сравнению с иными возрастными группами. Это проявляется большим отрицательным влиянием на режим сна и отдыха, на учебную активность и успеваемость в учебно-производственном процессе. Негативное влияние на когнитивные способности подростков, страдающих АР, обусловлено как низким качеством сна и отвлекающим воздействием симптомов заболевания во время бодрствования и обучения, так и депрессивными расстройствами, отмечающимися у пациентов с выраженными клиническими симптомами АР. Отрицательные результаты итоговых экзаменов и непоступление в выбранное учреждение

специализированного или высшего образования, которые достоверно чаще отмечаются у подростков, страдающих АР, имеют не только краткосрочный отрицательный эффект на эмоциональный фон пациентов, но и несут существенное негативное последствие для дальнейшей судьбы ребенка. Указанные моменты требуют максимально рационализированного подхода к работе с пациентами подросткового возраста, страдающими АР. Рекомендуемое медикаментозное лечение должно, с одной стороны, обеспечивать достижение наиболее быстрого и качественного контроля симптомов АР, с другой, быть максимально удобным. Не секрет, что выполняемость врачебных назначений в группе пациентов подросткового возраста уступает аналогичному показателю пациентов иных возрастных групп, что обуславливает необходимость не только максимально рационализированного подхода к выбору схемы медикаментозной терапии, но и пристального динамического наблюдения врача за пациентом [8].

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ И ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА

На сегодняшний день АР рассматривается как заболевание, не подлежащее полному излечению. Без полного устранения контакта с причинным аллергеном и триггерными факторами, что в большинстве случаев недостижимо, лечение данного заболевания позволяет лишь в той или иной степени контролировать проявление симптомов, улучшая самочувствие пациента. Лечение АР подразумевает комплексный подход, при этом необходимо учитывать течение, степень выраженности симптомов, индивидуальные социальные и психологические особенности пациента, сопутствующую патологию. В позиционных документах по проблеме АР выделяются следующие основные направления в лечении данного заболевания [1, 9, 10]:

- образовательные программы для пациента, направленные на уменьшение контакта пациента с причинно значимыми аллергенами, понимание характера заболевания и основные направления лечения, а также оптимизации процедур, направленных на элиминацию аллергенов;
- фармакотерапия;
- аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ);
- хирургическое лечение сопутствующей оториноларингологической патологии, усиливающей симптом назальной обструкции (при наличии показаний и отсутствии противопоказаний).

Основным специалистом, определяющим стратегию лечения пациента с АР, является врач-аллерголог-иммунолог. Только врач-аллерголог-иммунолог имеет право на проведение аллергопроб, без которых невоз-

можно подтвердить диагноз аллергического заболевания. Только в компетенции врача-аллерголога-иммунолога находится решение вопроса о проведении АСИТ – метода лечения, в ряде случаев позволяющего достичь длительной толерантности к большинству аллергенов, обеспечив тем самым продолжительную ремиссию в течении заболевания. Составление и реализация образовательных программ, направленных на оптимизацию быта пациента с аллергией для достижения минимального контакта с аллергенами и триггерными факторами, чаще всего осуществляется врачами-аллергологами-иммунологами [10].

Однако несмотря на ведущую роль аллерголога-иммунолога в лечении пациентов с АР, крайне сложно добиться оптимального результата без участия врачей общей практики и врачей-оториноларингологов. Большинство пациентов с жалобами на симптомы АР обращаются в первую очередь к участковому педиатру или терапевту. Учитывая схожесть симптоматики АР и риносинуситов, часть пациентов вначале обращаются за помощью к врачу-оториноларингологу. Кроме того, задачей врача-оториноларинголога является решение вопроса о лечении оториноларингологических осложнений АР и определение показаний к хирургическому лечению при наличии сопутствующей патологии. Под хирургическим лечением у пациентов с АР обычно подразумеваются вмешательства по поводу гипертрофии аденоидов (чаще у детей) и искривления носовой перегородки и/или аномалий строения нижней и средней носовой раковины (чаще у подростков и взрослых), т.е. состояний, обуславливающих стойкое, выраженное снижение функции носового дыхания. Нередким показанием к хирургическому лечению как у детей, так и у взрослых является полипозный риносинусит [1, 4].

Симптоматическая фармакотерапия АР – это задача, которая стоит перед врачом любой специальности, к которому обратился пациент с выраженными симптомами заболевания. Как врач-аллерголог-иммунолог, так и врач общей практики или врач-оториноларинголог должны дать пришедшему на прием пациенту с симптомами АР рекомендации, которые позволят в кратчайшие сроки купировать или уменьшить выраженность симптомов.

Определение как стратегии лечения пациента с АР в целом, так и фармакотерапии АР определяется целым рядом факторов. Выбор препарата стартовой терапии в первую очередь определяется характером и тяжестью течения заболевания, также учитывается лечение, которое получает пациент на момент обращения к врачу [11]. Пациентам с интермиттирующим течением АР любой тяжести, не получавшим на момент обращения к врачу никакой терапии, обычно рекомендуют один любой противоаллергический препарат (пероральные формы блокаторов H_1 -гистаминовых рецепторов II поколения, интраназальные антигистаминные препараты (АГП), пероральные формы антилейкотриеновых препаратов, интраназальные глюкокортикостероиды (ИнГКС) или комбинированные топические препараты) из имеющихся у пациента в домашней аптечке. При отсутствии у пациента подходящих лекарственных средств обычно

врач выписывает в качестве стартовой терапии пероральные формы блокаторов H_1 -гистаминовых рецепторов II поколения [1, 2, 9, 12].

Пациентам с интермиттирующим течением АР, получающим на момент обращения к врачу лечение противоаллергическими препаратами, и всем пациентам с персистирующим течением заболевания подбор стартового препарата и дальнейшая коррекция фармакотерапии проводятся согласно принципу ступенчатого подхода. Суть ступенчатого подхода к терапии АР сводится к подбору минимально достаточного лечения, позволяющего купировать/контролировать симптомы заболевания. Согласно последним российским клиническим рекомендациям, выделяют 4 степени фармакотерапии контроля симптомов АР. На 1 и 2-й ступенях терапии подразумевается назначение только одного противоаллергического препарата. 3-я ступень терапии сводится к комбинации ИнГКС с пероральными формами неседативных АГП, препаратами – антагонистами лейкотриеновых рецепторов или интраназальными формами АГП (в т.ч. комплексных препаратов на основе фиксированных комбинаций лекарственных веществ). 4-я ступень – это терапия пациентов с тяжелым течением заболевания в условиях специализированных отделений препаратами моноклональных антител.

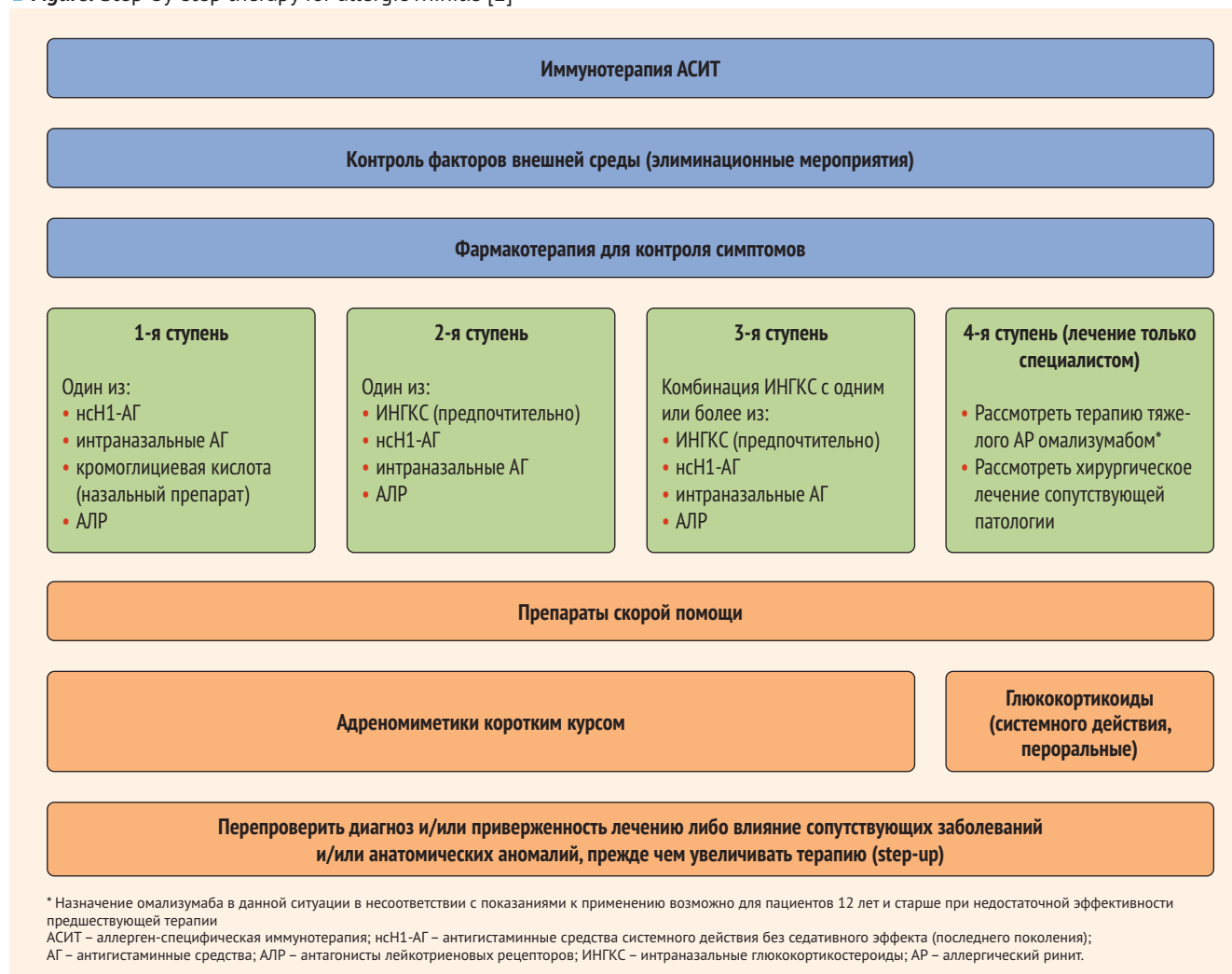
Обязательным условием любой фармакотерапии АР является динамический контроль врача за состоянием пациента. Оценка проводимого лечения проводится через 2–4 нед. При купировании симптомов АР и устранении контакта пациента с причинным аллергеном врачом может быть принято решение о прекращении медикаментозного лечения. При хорошем эффекте от проводимого лечения, но сохранении воздействия аллергена и/или триггерных факторов обычно рассматривается вопрос о понижении ступени терапии (step-down), например переходе с 3-й ступени, где пациент получал комбинацию двух препаратов, на 2-ю ступень с проведением терапии только одним препаратом. При отсутствии эффекта или ухудшении самочувствия пациента на фоне проводимого лечения при контрольном осмотре врач должен перепроверить диагноз и/или приверженность лечению либо влияние сопутствующих заболеваний и/или анатомических аномалий, прежде чем усилить терапию АР (step-up) (рис.) [2].

Параллельно терапии контроля симптомов АР пациенты всегда, даже в период ремиссии заболевания, должны соблюдать образ жизни и определенные повседневные правила, направленные на устранение/уменьшение контакта с причинным аллергеном и триггерными факторами. При наличии показаний и отсутствии противопоказаний врачом-аллергологом-иммунологом проводится АСИТ [1, 2, 9, 12].

ОТДЕЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА

Традиционно в выборе препаратов для фармакотерапии АР врачи чаще всего отдают предпочтение АГП

- **Рисунок.** Ступенчатая терапия аллергического ринита [2]
 ● **Figure.** Step-by-step therapy for allergic rhinitis [2]



(за исключением препаратов I поколения с выраженным седативным эффектом) и ИНГКС. Данный выбор как экспертов, так и практикующих врачей обусловлен возможностью воздействия на все симптомы АР (заложенность носа, выделения из носа, зуд в полости носа/чихание и глазные симптомы), более быстрым и сильным эффектом по сравнению с другими классами противоаллергических препаратов, применяемых в лечении АР, а также низким риском развития серьезных нежелательных явлений (НЯ) и фармакоэкономической доступностью данных классов препаратов [1].

Антигистаминные препараты

Блокаторы H_1 -гистаминовых рецепторов, или АГП, являются одной из самых старых групп лекарственных препаратов, используемых для лечения АР уже более 80 лет. Это первые лекарственные средства, использование которых для лечения аллергологической патологии получило научное обоснование [13, 14]. Существуют как топические (назальные и глазные), так и системные формы АГП. Системные формы АГП в клинической практике подразделяют на препараты I и II поколений. В основе этой классификации лежит их способность в терапев-

тической дозе вызывать седативный эффект. Препараты I поколения хорошо проникают через гематоэнцефалический барьер и взаимодействуют с H_1 -гистаминовыми рецепторами в коре головного мозга, обуславливая развитие седативного эффекта и блокируя физиологический эффект эндогенного гистамина. Являясь конкурентными антагонистами H_1 -рецепторов, АГП I поколения связываются с гистаминовыми рецепторами, но не вызывают их стимуляции, к тому же их связывание временно и обратимо. Однако сродство данных препаратов к H_1 -рецепторам недостаточно высоко, поэтому их необходимо вводить в высоких терапевтических дозах и несколько раз в сутки, что связано с коротким периодом полувыведения. В таких дозах они оказывают блокирующее действие в отношении рецепторов других физиологических медиаторов (холинорецепторов, адренорецепторов, рецепторов серотонина). К тому же при длительном применении этих препаратов происходит снижение терапевтического эффекта. Седативное действие подразумевает не только сонливость, но и влияние на тонкие функции мозга и психомоторную активность. Практически все АГП I поколения (дифенгидрамин, хлорпирарамин, клемастин, мебгидролин, прометазин, диметин-

ден, хифенадин) имеют разной степени выраженности седативный эффект, что ограничивает их применение у детей школьного возраста и взрослых. Некоторые из них (дифенгидрамин) могут оказывать парадоксальное влияние на центральную нервную систему, что проявляется в виде беспокойства, возбуждения, раздражительности. Кроме того, АГП I поколения не только блокируют H_1 -рецепторы, но и проявляют конкурентный антагонизм в отношении ацетилхолина на уровне нейрональных и нейромусcularных мускариновых рецепторов. Поэтому антагонисты мускариновых рецепторов могут вызывать такие побочные эффекты, как сухость во рту и слизистых оболочек носа, запор, тахикардия. К недостаткам АГП I поколения относится феномен тахифилаксии, требующий смены препарата каждые 7–10 дней [1, 13–15]. Вследствие перечисленных недостатков современными позиционными документами АГП I поколения не рекомендованы к применению в схемах терапии АР и строго противопоказаны при наличии у пациента бронхиальной астмы [2, 12, 15].

Помимо АГП I поколения уже более 20 лет широко используются препараты II поколения. Особенности АГП II поколения являются:

- высокая аффинность к H_1 -рецепторам;
- значительная длительность действия (до 24 ч);
- отсутствие блокады других типов рецепторов;
- низкая проходимость через гематоэнцефалический барьер в терапевтических дозах;
- хорошая всасываемость из желудочно-кишечного тракта;
- отсутствие инактивации препарата пищей;
- отсутствие тахифилаксии;
- отсутствие действия на слизистые оболочки, вызывающего их сухость, ухудшение отхождения мокроты [11, 13, 14].

Также в клинических исследованиях доказано уменьшение выраженности всех симптомов АР (ринореи, заложенности носа, чихания и зуда в носу) и аллергического конъюнктивита (слезотечение, зуд в глазах) на фоне применения АГП II поколения [15]. Данные клинические свойства позволяют считать АГП II поколения базовой терапией АР вне зависимости от степени тяжести [2].

АГП II поколения в зависимости от их фармакокинетики делятся на так называемые препараты-пролекарства (лоратадин, эбастин, терфенадин, астемизол, рупатадин) и активные формы (цетиризин, левоцетиризин, дезлоратадин, фексофенадин). Препараты-пролекарства, поступая в организм, подвергаются метаболизму, в результате чего образуются промежуточные и конечные метаболиты, которые и блокируют H_1 -рецепторы. Метаболизм чаще происходит в печени с помощью системы цитохрома Р-450. Вследствие патологии печени или приема препаратов, ингибирующих действие системы цитохрома Р-450 (макролидов, азольных противогрибковых препаратов), происходит накопление препарата в повышенной концентрации. Это представляет собой опасность, если у исходного соединения имеются нежелательные побочные свойства. Так, было доказано, что при приеме терфенадина и астемизола может проявляться кардио-

токсический эффект, вызывающий нарушения сердечного ритма и приводящий к опасным проявлениям в виде удлинения зубца QT и желудочковой аритмии (синдром веретенообразной тахикардии и синдром пируэта). Из-за зарегистрированных тяжелых случаев аритмий со смертельными исходами препараты терфенадина и астемизола были запрещены к применению в клинической практике [11, 13, 15].

Согласно последним международным и российским согласительным документам альтернативой пероральным формам неседативных АГП являются назальные формы антигистаминных препаратов. Интраназальные антигистаминные препараты могут назначаться в качестве монотерапии и в комбинации с другими препаратами. Особенностью данного класса препаратов является быстрое достижение терапевтического эффекта (в течение первых 30 мин) и высокий профиль безопасности (изредка пациенты отмечают сухость в полости носа) [2]. Отдельного внимания заслуживает олопатадин. Это селективный блокатор гистаминовых H_1 -рецепторов, относящийся к препаратам II поколения, также обладающий выраженными мембраностабилизирующими свойствами, ингибируя высвобождение медиаторов воспаления из тучных клеток. Благодаря синергизму антигистаминного и мембраностабилизирующего действия олопатадин оказывает выраженное противоаллергическое действие. При этом олопатадин не оказывает влияния на α -адренорецепторы, допаминовые рецепторы, $m1$ - и $m2$ -холинорецепторы, а также на серотониновые рецепторы. При местном применении на слизистой полости носа и конъюнктивы глаза олопатадин имеет крайне низкую системную биодоступность, оказывая лишь местное противоаллергическое действие [16]. До недавнего времени в России были зарегистрированы лишь препараты олопатадина в виде глазных капель. В 2021 г. в России был зарегистрирован первый назальный спрей, содержащий олопатадин в качестве одного из компонентов. По результатам одного сравнительного клинического исследования пациенты, получавшие в качестве лечения АР препараты азеластина и олопатадина, в большинстве случаев отдают предпочтение последнему, обосновывая свой выбор более «приятным послевкусием» после инсуффляции препарата [17].

Интраназальные глюкокортикостероиды

Более чем 40-летний клинический опыт применения ИнГКС доказал их высокую эффективность в купировании симптомов АР. При этом, имея силу эффекта, сравнимую с системными стероидными препаратами, ИнГКС обладают более высоким профилем безопасности [1, 4, 18]. Однако разные ИнГКС все же отличаются между собой по риску развития нежелательных побочных эффектов. И если местные побочные эффекты (сухость слизистой оболочки полости носа, носовые кровотечения, перфорация носовой перегородки) у всех ИнГКС развиваются с приблизительно одинаковой частотой, то риск развития системных побочных эффектов, зависящий от показателя системной биодоступности, отличается

у разных препаратов весьма существенно, особенно при длительном применении. Старые ИнГКС на основе беклометазона, будесонида или триамценолона, имеющие системную биодоступность от 34 до 46% при длительном применении, нередко подавляли функцию коры надпочечников, что при резкой отмене препарата приводило к регрессу ринологической симптоматики, а в тяжелых случаях – развитию симптомов надпочечниковой недостаточности [18, 19]. В педиатрической практике также было отмечено, что длительное применение «старых» ИнГКС приводило к замедлению роста детей. Препараты «нового» поколения ИнГКС, к которым относят флутиказона пропионат, флутиказона фураат, мометазона фураат и циклесонид, практически лишены вышеупомянутых нежелательных эффектов. Необходимо отметить, что, имея низкую системную биодоступность, препараты нового поколения ИнГКС отличаются высокой аффинностью к кортикостероидным рецепторам, что определяет их высокий клинический эффект в терапии АР, как минимум не уступающий препаратам «старого» поколения [18, 19]. Согласно результатам одного метаанализа немецких исследователей, лидером в сочетании «эффективность – безопасность» среди ИнГКС является назальный спрей мометазона фураата [20]. ИнГКС превосходят по силе действия антигистаминные средства системного действия по уменьшению выраженности заложенности носа. Также отмечено положительное действие ИнГКС на глазные симптомы у пациентов с АР в сочетании с аллергическим конъюнктивитом за счет торможения назоокулярного рефлекса [1, 2].

Несмотря на то что антигистаминные препараты (системные и топические) и ИнГКС являются основными и эффективными средствами контроля симптомов АР, многие пациенты не достигают эффекта в результате их применения в качестве монотерапии и прибегают к комбинированному применению различных препаратов [21]. Комбинация ИнГКС с пероральными антигистаминными препаратами не показала преимуществ перед монотерапией ИнГКС в отношении заложенности носа [12]. Оптимальной оказалась комбинация интраназальных антигистаминных препаратов и ИнГКС, которая за счет аддитивного действия обеспечивает быстрое наступление эффекта в отношении достижения и поддержания контроля всех симптомов АР, причем более выраженное по сравнению с монотерапией [21].

В 2021 г. в России зарегистрирован первый комбинированный препарат в виде назального спрея, в основе которого – фиксированная комбинация мометазона фураата и олопатадина. Данный факт немного уменьшает дефицит комбинированных назальных препаратов на основе фиксированной комбинации ИнГКС и АГП, представленных до текущего года в России лишь комбинированными препаратами мометазона и азеластина (разрешен к применению с 18 лет) и флутиказона и азеластина. Комбинированный препарат в виде назального спрея на основе мометазона фураата и олопатадина (Риалтрис) разрешен к применению у детей с 12 лет в качестве средства симптоматической терапии сезонно-

го (САР) и круглогодичного АР (КАР). Согласно результатам нескольких сравнительных рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований по применению назального спрея на основе фиксированной комбинации мометазона фураата и олопатадина в лечении САР у детей 12 лет и старше, 2-недельное использование данного препарата позволяет достоверно лучше купировать симптомы САР не только по сравнению с плацебо-контролем, но и в сравнении с пациентами, получавшими в качестве терапии монопрепараты мометазона и олопатадина. При этом частота развития НЯ в группе пациентов, получавших комбинированный назальный спрей, лишь незначительно превышала данный показатель в остальных группах [22, 23].

В одном из исследований продемонстрированы небольшие преимущества с точки зрения контроля симптомов САР при использовании препарата 2 раза в сутки (1 доза утром, 1 вечером) по сравнению с однократным введением суточной дозы (2 дозы в каждую половину носа 1 раз в день) [24]. Согласно одобренной инструкции режим применения фиксированной комбинации мометазона и олопатадина (Риалтрис) предполагает 2 впрыскивания в каждый носовой ход 2 раза в день у пациентов старше 12 лет. Несмотря на то, что на сегодняшний день в российских клинических рекомендациях рекомендовано использование назальных препаратов на основе фиксированной комбинации ИнГКС и АГП относительно короткими курсами (до 2 нед.) в качестве стартовой терапии среднетяжелого и тяжелого течения АР, имеются данные по продолжительному применению (в течение 52 нед.) назального препарата на основе фиксированной комбинации мометазона фураата и олопатадина в лечении КАР у взрослых и детей старше 12 лет.

Так, согласно результатам рандомизированного двойного слепого исследования в параллельных группах, включившего 601 пациента с КАР, использование назального препарата на основе фиксированной комбинации мометазона фураата и олопатадина имело достоверно более высокую эффективность в уменьшении симптомов заболевания по сравнению с плацебо-контролем при отсутствии достоверного различия с группами контроля по развитию НЯ [25].

Выводы

Таким образом, АР был и остается актуальной проблемой как современной аллергологии, так и педиатрии в целом. В настоящее время АР рассматривается не только как заболевание слизистой оболочки полости носа, но и как системное заболевание, имеющее большой перечень коморбидных состояний. Однако своевременная диагностика и дальнейшее ведение пациентов с АР согласно принципам, отраженным в современных клинических рекомендациях, в большинстве случаев позволяют определить прогноз заболевания как благоприятный [1, 2]. Назальный спрей на основе фиксированной комбинации ИнГКС и АГП (в частности, мометазона фураата и олопатадина) является эффективным средством стартовой тера-

пии среднетяжелого и тяжелого течения САР и КАР. Подобные комбинированные препараты позволяют уменьшать выраженность симптомов АР при относительно низком риске развития НЯ. С учетом возможности применения монопрепаратов назального спрея мометазона фуроата и олопатадина у детей младших возрастных групп существуют хорошие перспективы организации

и проведения клинических исследований по изучению эффективности и безопасности назальных спреев на основе фиксированной комбинации ИнГКС и АГП в лечении различных форм АР у детей младше 12 лет. 

Поступила / Received 01.06.2021

Поступила после рецензирования / Revised 15.06.2021

Принята в печать / Accepted 18.06.2021

Список литературы

- Bousquet J, Khaltaev N, Cruz A.A., Denburg J, Fokkens W.J., Togias A. et al.; World Health Organization; GA(2) LEN; AllerGen. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 Update (in collaboration with the World Health Organization, GA2LEN and AllerGen) *Allergy*. 2008;63(86 Suppl.): 8–160. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2007.01620.x>.
- Астафьева Н.Г., Баранов А.А., Вишнева Е.А., Дайхес Н.А., Жестков А.В., Ильина Н.И. и др. *Аллергический ринит: клинические рекомендации*. М.; 2020. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/261_1.
- Bousquet J., Anto J.M., Bachert C., Baiardini I., Bosnic-Anticevich S., Canonica G. W. et al. Allergic rhinitis. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6:95. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-00227-0>.
- Fokkens W., Lund V., Hopkins C., Hellings P.V., Kern R., Reitsma S. et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020;58(29 Suppl.):1–464. <https://doi.org/10.4193/Rhin20.600>.
- Caffarelli C., Savini E., Giordano S., Gianlupi G., Cavagni G. Atopy in children with otitis media with effusion. *Clin Exp Allergy*. 1998;28(5):591–596. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2222.1998.00284.x>.
- Canonica G.W., Bousquet J., Mullol J., Scadding G.K., Virchow J.C. A survey of the burden of allergic rhinitis in Europe. *Allergy*. 2007;62(85 Suppl.): 17–25. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2007.01549.x>.
- Aberg N., Sundell J., Eriksson B., Hesselmar B., Aberg B. Prevalence of allergic diseases in school children in relation to family history, upper respiratory infections, and residential characteristics. *Allergy*. 1996;51(4):232–237. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.1996.tb04598.x>.
- Blaiss M.S., Hammerby E., Robinson S., Kennedy-Martin T., Buchs S. The burden of allergic rhinitis and allergic rhinoconjunctivitis on adolescents: A literature review. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;121(1):43–52. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2018.03.028>.
- Roberts G., Xatzipsalti M., Borrego L.M., Custovic A., Halken S., Hellings P.W. et al. Paediatric rhinitis: position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*. 2013;68(9):1102–1116. <https://doi.org/10.1111/all.12235>.
- Абелевич М.М., Абдрахманова С.О., Астафьева Н.Г., Вавилова В.П., Гаращенко Т.И., Генпе Н.А. и др. *РАДАР. Аллергический ринит у детей: рекомендации и алгоритм при детском аллергическом рините*. 2-е изд. М.: Оригинал-макет; 2017. 80 с. Режим доступа: http://ipenan.ru/pediatrics/wp-content/uploads/2018/04/RADAR_20181.pdf.
- Bousquet J., Schünemann H.J., Togias A., Bachert C., Erhola M., Hellings P.W. et al. Next-generation Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) guidelines for allergic rhinitis based on Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) and real-world evidence. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145(1):70–80.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.06.049>.
- Ревакина В.А. Антигистаминные препараты в клинической практике. Дискуссионные вопросы. Взгляд врача на привычные препараты. *Лечащий врач*. 2010;(7). Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2010/07/15081966/>.
- Church M.K., Maurer M. Antihistamines. *Chem Immunol Allergy*. 2014;100: 302–310. <https://doi.org/10.1159/000359963>.
- González M.A., Estes K.S. Pharmacokinetic overview of oral second-generation H1 antihistamines. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 1998;36(5): 292–300. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9629995>.
- Ten Eick A.P., Blumer J.L., Reed M.D. Safety of antihistamines in children. *Drug Saf*. 2001;24(2):119–147. <https://doi.org/10.2165/00002018-200124020-00003>.
- Kaliner M.A., Oppenheimer J., Farrar J.R. Comprehensive review of olopatadine: the molecule and its clinical entities. *Allergy Asthma Proc*. 2010;31(2):112–119. <https://doi.org/10.2500/aap.2010.31.3317>.
- Meltzer E.O., Garadi R., Laforce C., Chadwick S.J., Berger W.E., Gross G. et al. Comparative study of sensory attributes of two antihistamine nasal sprays: olopatadine 0.6% and azelastine 0.1%. *Allergy Asthma Proc*. 2008;29(6):659–668. <https://doi.org/10.2500/aap.2008.29.3181>.
- Sastre J., Mosges R. Local and Systemic Safety of Intranasal Corticosteroids. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2012;22(1):1–12. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22448448>.
- Wolthers O.D. Relevance of pharmacokinetics and bioavailability of intranasal corticosteroids in allergic rhinitis. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov*. 2010;4(2):118–123. <https://doi.org/10.2174/187221310791163035>.
- Schafer T., Schnoor M., Wagenmann M., Klimek L., Bachert C. Therapeutic Index (TIX) for intranasal corticosteroids in the treatment of allergic rhinitis. *Rhinology*. 2011;49(3):272–280. <https://doi.org/10.4193/Rhino10.170>.
- Ненашева Н.М., Назарова Е.В., Терехова Е.П., Себекина О.В., Передельская М.Ю., Битиева Е.А. Эффективность и безопасность комбинированного препарата GSP 301 НС у пациентов с сезонным аллергическим ринитом: результаты российского многоцентрового рандомизированного открытого клинического исследования. *Практическая аллергология*. 2021;(1):66–77. https://doi.org/10.46393/2712-9667_2021_1_66-77.
- Gross G.N., Berman G., Amar N.J., Caracta C.F., Tantry S.K. Efficacy and safety of olopatadine-mometasone combination nasal spray for the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019;122(6):630–638.e3. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2019.03.017>.
- Hampel F.C., Pedinoff A.J., Jacobs R.L., Caracta C.F., Tantry S.K. et al. Olopatadine-mometasone combination nasal spray: Evaluation of efficacy and safety in patients with seasonal allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc*. 2019;40(4):261–272. <https://doi.org/10.2500/aap.2019.40.4225>.
- Andrews C.P., Mohar D., Salhi Y., Tantry S.K. Efficacy and safety of twice-daily and once-daily olopatadine-mometasone combination nasal spray for seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020;124(2):171–178.e2. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2019.11.007>.
- Segall N., Prenner B., Lumry W., Caracta C.F., Tantry S.K. Long-term safety and efficacy of olopatadine-mometasone combination nasal spray in patients with perennial allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc*. 2019;40(5):301–310. <https://doi.org/10.2500/aap.2019.40.4233>.

References

- Bousquet J, Khaltaev N, Cruz A.A., Denburg J, Fokkens W.J., Togias A. et al.; World Health Organization; GA(2) LEN; AllerGen. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 Update (in collaboration with the World Health Organization, GA2LEN and AllerGen) *Allergy*. 2008;63(86 Suppl.): 8–160. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2007.01620.x>.
- Astafieva N.G., Baranov A.A., Vishneva E.A., Daykhes N.A., Zhestkov A.V., Il'ina N.I. et al. *Allergic rhinitis: clinical guidelines*. Moscow; 2020. (In Russ.) Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/261_1.
- Bousquet J., Anto J.M., Bachert C., Baiardini I., Bosnic-Anticevich S., Canonica G. W. et al. Allergic rhinitis. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6:95. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-00227-0>.
- Fokkens W., Lund V., Hopkins C., Hellings P.V., Kern R., Reitsma S. et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020;58(29 Suppl.):1–464. <https://doi.org/10.4193/Rhin20.600>.
- Caffarelli C., Savini E., Giordano S., Gianlupi G., Cavagni G. Atopy in children with otitis media with effusion. *Clin Exp Allergy*. 1998;28(5):591–596. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2222.1998.00284.x>.
- Canonica G.W., Bousquet J., Mullol J., Scadding G.K., Virchow J.C. A survey of the burden of allergic rhinitis in Europe. *Allergy*. 2007;62(85 Suppl.): 17–25. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2007.01549.x>.
- Aberg N., Sundell J., Eriksson B., Hesselmar B., Aberg B. Prevalence of allergic diseases in school children in relation to family history, upper respira-

- tory infections, and residential characteristics. *Allergy*. 1996;51(4):232–237. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.1996.tb04598.x>.
8. Blaiss M.S., Hamnerby E., Robinson S., Kennedy-Martin T., Buchs S. The burden of allergic rhinitis and allergic rhinoconjunctivitis on adolescents: A literature review. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;121(1):43–52. e3. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2018.03.028>.
 9. Roberts G., Xatzipsalti M., Borrego L.M., Custovic A., Halken S., Hellings P.W. et al. Paediatric rhinitis: position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*. 2013;68(9):1102–1116. <https://doi.org/10.1111/all.12235>.
 10. Abalevich M.M., Abdrakhmanova S.O., Astafeva N.G., Vavilova V.P., Garashchenko T.I., Geppe N.A. et al. *RADAR. Allergic rhinitis in children: recommendations and algorithm for pediatric allergic rhinitis*. 2nd ed. Moscow: Original-maket; 2017. 80 p. (In Russ.) Available at: http://ipenant.ru/pediatrics/wp-content/uploads/2018/04/RADAR_20181.pdf.
 11. Bousquet J., Schünemann H.J., Togias A., Bachert C., Erhola M., Hellings P.W. et al. Next-generation Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) guidelines for allergic rhinitis based on Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) and real-world evidence. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145(1):70–80.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.06.049>.
 12. Revyakina V.A. Antihistamines in clinical practice. Discussion questions. A doctor's view of the usual drugs. *Lechashchi Vrach*. 2010;(7). (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2010/07/15081966/>.
 13. Church M.K., Maurer M. Antihistamines. *Chem Immunol Allergy*. 2014;100:302–310. <https://doi.org/10.1159/000359963>.
 14. González M.A., Estes K.S. Pharmacokinetic overview of oral second-generation H1 antihistamines. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 1998;36(5):292–300. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9629995>.
 15. Ten Eick A.P., Blumer J.L., Reed M.D. Safety of antihistamines in children. *Drug Saf*. 2001;24(2):119–147. <https://doi.org/10.2165/00002018-200124020-00003>.
 16. Kaliner M.A., Oppenheimer J., Farrar J.R. Comprehensive review of olopatadine: the molecule and its clinical entities. *Allergy Asthma Proc*. 2010;31(2):112–119. <https://doi.org/10.2500/aap.2010.31.3317>.
 17. Meltzer E.O., Garadi R., Laforce C., Chadwick S.J., Berger W.E., Gross G., et al. Comparative study of sensory attributes of two antihistamine nasal sprays: olopatadine 0.6% and azelastine 0.1%. *Allergy Asthma Proc*. 2008;29(6):659–668. <https://doi.org/10.2500/aap.2008.29.3181>.
 18. Sastre J., Mosges R. Local and Systemic Safety of Intranasal Corticosteroids. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2012;22(1):1–12. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22448448>.
 19. Wolthers O.D. Relevance of pharmacokinetics and bioavailability of intranasal corticosteroids in allergic rhinitis. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov*. 2010;4(2):118–123. <https://doi.org/10.2174/187221310791163035>.
 20. Schafer T., Schnoor M., Wagenmann M., Klimek L., Bachert C. Therapeutic Index (TIX) for intranasal corticosteroids in the treatment of allergic rhinitis. *Rhinology*. 2011;49(3):272–280. <https://doi.org/10.4193/Rhino10.170>.
 21. Nenasheva N.M., Nazarova E.V., Terekhova E.P., Sebekina O.V., Peredelskaya M.Yu., Bitiyeva E.A. Efficacy and safety of the combined preparation GSP 301 NS in patients with seasonal allergic rhinitis: results of a Russian multicenter randomized open clinical trial. *Prakticheskaya allergologiya = Practical Allergology*. 2021;(1):66–77. (In Russ.) https://doi.org/10.46393/2712-9667_2021_1_66-77.
 22. Gross G.N., Berman G., Amar N.J., Caracta C.F., Tantry S.K. Efficacy and safety of olopatadine-mometasone combination nasal spray for the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019;122(6):630–638.e3. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2019.03.017>.
 23. Hampel F.C., Pedinoff A.J., Jacobs R.L., Caracta C.F., Tantry S.K. et al. Olopatadine-mometasone combination nasal spray: Evaluation of efficacy and safety in patients with seasonal allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc*. 2019;40(4):261–272. <https://doi.org/10.2500/aap.2019.40.4223>.
 24. Andrews C.P., Mohar D., Salhi Y., Tantry S.K. Efficacy and safety of twice-daily and once-daily olopatadine-mometasone combination nasal spray for seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020;124(2):171–178.e2. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2019.11.007>.
 25. Segall N., Prenner B., Lumry W., Caracta C.F., Tantry S.K. Long-term safety and efficacy of olopatadine-mometasone combination nasal spray in patients with perennial allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc*. 2019;40(5):301–310. <https://doi.org/10.2500/aap.2019.40.4233>.

Информация об авторах:

Карпова Елена Петровна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой детской оториноларингологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; edocto@mail.ru

Тулупов Денис Андреевич, к.м.н., доцент кафедры детской оториноларингологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; tulupov-rmapo@yandex.ru

Information about the authors:

Elena P. Karpova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatric Otorhinolaryngology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; edocto@mail.ru

Denis A. Tulupov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatric Otorhinolaryngology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; tulupov-rmapo@yandex.ru

Современные иммунофармакологические возможности оценки свойства бензидамина для влияния на клетки врожденного и адаптивного иммунитета

А.Н. Казимирский^{1✉}, ORCID: 0000-0002-3079-4089, alnica10@mail.ru

Ж.М. Салмаси¹, ORCID: 0000-0001-8524-0019, profjms@yandex.ru

Г.В. Порядин¹, ORCID: 0000-0003-2010-3296, poryadin_GV@rsmu.ru

И.В. Кукус², ORCID: 0000-0003-1449-8711, ilyakukes@gmail.com

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

² Международная ассоциация клинических фармакологов и фармацевтов; 109147, Россия, Москва, ул. Малая Калитниковская д. 2, к. 1

Резюме

Введение. Учитывая развитие технологий и методик, сегодня крайне актуально продолжать изучение особенностей взаимодействия лекарственных препаратов, разработанных и внедренных в клиническую практику в 1960–1980-е гг., со звеньями иммунитета, находящимися в слизистой, так как многие из этих препаратов имеют местные лекарственные формы. Одним из таких препаратов является бензидамина гидрохлорид, зарегистрированный как нестероидный противовоспалительный препарат с расширенными фармакодинамическими свойствами.

Цель. Оценить влияние препарата бензидамина гидрохлорида на клетки врожденного и приобретенного иммунитета, находящиеся в слизистой, на модели *in vitro*.

Материалы и методы. В исследовании использовали клеточные фракции нейтрофилов, выделенные у пациентов с инфекционным воспалением. Стерильно выделенные из венозной крови больных нейтрофилы переносили в среду RPMI-1640, куда добавляли исследуемый фармакологический препарат и проводили инкубацию с клетками. Для обнаружения и подсчета нейтрофильных экстраклеточных ловушек использовали флуоресцентную микроскопию. Также в исследовании использовали клеточные фракции лимфоцитов, выделенные у пациентов с инфекционным воспалением. В работе применяли коммерческий препарат, содержащий бензидамина гидрохлорид – Тантум Верде (Angelini Pharma S.p.a., Италия).

Результаты и обсуждение. Бензидамин вызывает значительное ингибирование формирования нейтрофильных экстраклеточных ловушек. Это говорит о том, что в начале применения препарат способствует усилению антимикробного ответа организма, а затем по мере снижения концентрации демонстрирует классические противовоспалительные свойства. Также препарат усиливает структуру нейтрофильной экстраклеточной ловушки. Под влиянием бензидамина общее количество В-лимфоцитов испытывает тенденцию к нормализации. Эти данные позволяют сделать вывод о способности препарата ослаблять тяжесть воспалительного процесса, по-видимому, ингибируя действие воспалительных цитокинов.

Заключение. В ходе исследования *in vitro* показано, что бензидамина гидрохлорид (Тантум Верде) обладает иммуномодулирующими свойствами в отношении клеток врожденного иммунитета – нейтрофилов, и подтверждены его противовоспалительные свойства в отношении клеток адаптивного иммунитета – лимфоцитов.

Ключевые слова: нейтрофильные экстраклеточные ловушки, иммунитет, лимфоциты, бензидамин, иммуномодуляторы

Для цитирования: Казимирский А.Н., Салмаси Ж.М., Порядин Г.В., Кукус И.В. Современные иммунофармакологические возможности оценки свойства бензидамина для влияния на клетки врожденного и адаптивного иммунитета.

Медицинский совет. 2021;(11):111–117. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-11-111-117>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Modern immunopharmacological methods of discovering new properties of benzydamine by its influence on innate and adaptive immune cells

Alexander N. Kazimirskii^{1✉}, ORCID: 0000-0002-3079-4089, alnica10@mail.ru

Jean M. Salmasi¹, ORCID: 0000-0001-8524-0019, profjms@yandex.ru

Gennady V. Poryadin¹, ORCID: 0000-0003-2010-3296, poryadin_GV@rsmu.ru

Ilya V. Kukes², ORCID: 0000-0003-1449-8711, ilyakukes@gmail.com

¹ Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

² International Association of Clinical Pharmacologists and Pharmacists; 2, Bldg. 1, Malaya Kalitnikovskaya St., Moscow, 109147, Russia

Abstract

Introduction. Considering the development of technologies and techniques, it is highly relevant today to continue studying the features of interaction of drugs developed and introduced into clinical practice in the 1960s and 1980s with the elements of the immune system located in the mucosa, since many of these drugs have local dosage forms. One such drug is benzidamine hydrochloride, registered as a nonsteroidal anti-inflammatory drug with extended pharmacodynamic properties.

Objective. To evaluate the effect of benzidamine hydrochloride preparation on the cells of innate and acquired immunity located in the mucosa in an in vitro model.

Materials and Methods. Cell fractions of neutrophils isolated from patients with infectious inflammation were used in the study. Sterile isolated neutrophils from the venous blood of patients were transferred into RPMI-1640 medium, where the investigated pharmacological drug was added, and incubation with cells was performed. Fluorescence microscopy was used to detect and count neutrophil extracellular traps. Cell fractions of lymphocytes isolated from patients with infectious inflammation were also used in the study. A commercial drug containing benzidamine hydrochloride, Tantum Verde (Angelini Pharma S.p.a., Italy), was used in the study.

Results and discussion. Benzidamine causes significant inhibition of neutrophil extracellular trap formation. This suggests that at the beginning of application the drug enhances the antimicrobial response of the body, and then as the concentration decreases it demonstrates classic anti-inflammatory properties. The drug also enhances the neutrophil extracellular trap structure. The total number of B-lymphocytes tends to normalize under the effect of benzidamine. These data allow us to conclude about the ability of the drug to attenuate the severity of the inflammatory process, apparently by inhibiting the action of inflammatory cytokines.

Conclusion. In the course of the in vitro study it was shown that benzidamine hydrochloride (Tantum Verde) has immunomodulatory properties against innate immunity cells – neutrophils, and its anti-inflammatory properties against adaptive immunity cells – lymphocytes – were confirmed.

Keywords: neutrophil extracellular traps, immunity, lymphocytes, benzidamine, immunomodulators

For citation: Kazimirskii A.N., Salmasi J.M., Poryadin G.V., Kukes I.V. Modern immunopharmacological methods of discovering new properties of benzydamine by its influence on innate and adaptive immune cells. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(11):111–117. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-11-111-117>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Нейтрофильные экстраклеточные ловушки (Neutrophil Extracellular Traps, NET) возникают в результате высвобождения гранулярного и ядерного содержимого нейтрофилов во внеклеточное пространство в ответ на различные классы микроорганизмов, растворимые факторы и собственные модифицированные антигены организма. Нейтрофильные экстраклеточные ловушки состоят из деконденсированных волокон хроматина, покрытых антимикробными гранулярными и цитоплазматическими белками, такими как миелопероксидаза, эластаза нейтрофилов (NE) и α -дефензины. Центральным внутриклеточным событием образования NET является удаление гистонов пептидиларгининдезиминой 4 (PAD4) [1, 2].

Во многих исследованиях продемонстрировано, что образование NET является эффективным механизмом борьбы с вторгающимися микроорганизмами, поскольку недостаточность высвобождения NET или гидролиз основной нуклеотидной цепи NET бактериальными ДНКазами делает организм человека восприимчивым к инфекциям. Основная роль NET – предотвращение распространения микроорганизмов в организме.

Избыток образования NET имеет и обратную сторону. Патогенная роль избыточного образования NET была описана для многих воспалительных заболеваний человека как инфекционного, так и неинфекционного происхождения. Негативный эффект чрезмерного высвобождения NET особенно важен при заболеваниях легких, поскольку они могут легче формироваться в легочных альвеолах, вызывая их повреждение. Более того, NET

и связанные с ними молекулы способны напрямую вызывать гибель эпителиальных и эндотелиальных клеток. Массивное образование NET было зарегистрировано при нескольких легочных заболеваниях, включая бронхиальную астму, хроническую обструктивную болезнь легких, муковисцидоз, респираторно-синцитиальный вирусный бронхит, грипп, бактериальную пневмонию и туберкулез. В настоящее время общепринятым является мнение о том, что образование нейтрофильных экстраклеточных ловушек должно строго регулироваться для избегания повреждения тканей и избыточной гемокоагуляции [1].

Однако исследования больных с воспалительными заболеваниями различного происхождения показывают, что помимо общей численности существенно изменяется и морфологическая структура нейтрофильных экстраклеточных ловушек. Эти наблюдения заставили углубленно подойти к корректной оценке численности NET и потребовали разработки нового метода их регистрации, позволяющего регистрировать нативные нейтрофильные экстраклеточные ловушки.

Поверхностные рецепторы лимфоцитов представляют собой интегральные белки мембран, чувствительные к факторам микроокружения (цитокинам, белкам острой фазы, фармакологическим препаратам). Лимфоциты, будучи вовлечены во взаимодействие с антиген-презентирующими клетками и находясь под действием цитокинов, демонстрируют ряд изменений, направленных на распознавание и устранение патогенного фактора, отражая таким образом воспалительную реакцию клеток адаптивного звена иммунной системы.

Совокупные иммунные изменения в ходе развития ответной патологической реакции могут быть разделены по характеру влияний, действующих на лимфоциты. Введение фармакологического препарата в среду инкубации лимфоцитов позволяет выявить характерные для действующего вещества изменения экспрессии поверхностных рецепторов лимфоцитов, которые под влиянием совокупности действующих на них факторов могут быть подробно исследованы и быть полезными для оценки влияния фармакологического препарата на параметры адаптивного иммунитета.

Исследование экспрессии поверхностных рецепторов лимфоцитов позволяет обнаружить как воспалительные иммунологические изменения, так и их изменения под влиянием фармакологического препарата, что адекватно цели настоящего исследования.

Также острым остается вопрос фармакотерапии инфекционно-воспалительных заболеваний. Помимо системной антимикробной терапии, практикующий врач нуждается и в эффективной местной фармакотерапии. Если рассматривать заболевания, которые являются осложнениями ОРВИ, то на первое место выходит острый тонзиллофарингит, который в ряде случаев имеет тяжелую форму течения с формированием осложнений в виде паратонзиллита и паратонзиллярного абсцесса. Оба этих негативных процесса связаны с негативным поведением клеток иммунной системы, поэтому крайне актуальным является изучение возможности современных препаратов влиять и профилировать эти нежелательные процессы. К таким препаратам относится бензидамин гидрохлорид.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Общее для всех частей исследования

Пациенты. В работе использовали периферическую кровь 12 пациентов с различными инфекционно-воспалительными заболеваниями (абсцесс брюшной полости – аппендицит, панкреонекроз, калькулезный холецистит) в острый период с высокими показателями лейкоцитоза (10–12 тыс./мкл).

Статистическая обработка. С целью оценки достоверности регистрируемых изменений статистическую обработку полученных результатов проводили при большой выборке с помощью t-критерия Стьюдента, при малой выборке с ненормальным распределением, а также при сравнении попарно связанных вариантов – с применением непараметрического критерия Вилкоксона – Манна – Уитни.

Часть 1: изучение влияния бензидамина на клетки врожденного иммунитета

Препараты. Для модулирования формирования NET использовали бензидамин в различных концентрациях (от 15 до 0,15 мкг/мл). В части экспериментов в качестве препарата сравнения применяли диклофенак, который использовали в конечной концентрации 3 мкг/мл.

Получение клеточных фракций. В исследовании использовали клеточные фракции нейтрофилов. Венозную кровь (10 мл) больных помещали в силиконизированную пробирку с этилендиаминтетрауксусной кислотой (ЭДТА)

для предотвращения свертывания. Для выделения нейтрофилов из венозной крови, обработанной ЭДТА, кровь разводили в 2 раза натрий-фосфатным буферным раствором, pH 7,4, и наслаивали на двойной градиент плотности стерильных растворов фиколла-верографина. Плотность верхнего слоя градиента составляла 1,077, а нижнего – 1,095. После центрифугирования (1 600 об/мин, 30 мин) на границе между градиентами появлялось кольцо гранулоцитов с чистотой 98–100%, эритроциты при этом осаждались на дно пробирки. Кольцо нейтрофильных гранулоцитов отбирали, переносили в пробирки для центрифугирования, дважды отмывали от примесей фиколла буферным раствором, используя центрифугирование для осаждения клеток (1 200 об/мин, 15 мин). Стерильно выделенные нейтрофилы переносили в среду RPMI-1640 и использовали в экспериментах по культивированию. Жизнеспособность выделенных нейтрофилов составляла не менее 99%, которую определяли в тесте с 0,1%-м раствором трипанового синего.

Культивирование клеток крови с препаратами. К стерильно выделенным нейтрофилам добавляли исследуемый фармакологический препарат и проводили инкубацию с клетками в атмосфере 5%-го CO₂ при 37 °C во всех экспериментах. В пробе объемом 100 мкл, приготовленной на среде RPMI-1640, содержались нейтрофилы и исследуемый фармакологический препарат. Конечная концентрация в среде культивирования составляла 2 × 10⁵ клеток/мл.

Иммунофлюоресцентное окрашивание нейтрофильных экстраклеточных ловушек. Применялся авторский метод по патентной заявке RU2021104936. Для обнаружения и подсчета NET использовали флюоресцентную микроскопию. Для этого после окончания инкубации нейтрофилы помещали в лунки на предметном стекле, образованные наплавлением пленки Parafilm (Sigma) на стекло с отверстиями диаметром 5 мм. Стекло в лунках предварительно обрабатывали 0,1%-м поли-L-лизинном для увеличения адгезии клеток. Затем в каждую лунку вносили 10 мкл суспензии нейтрофилов из проб после культивирования. Для адгезирования нейтрофилов предметные стекла с нанесенной суспензией нейтрофилов помещали во влажную камеру и инкубировали в течение 30 мин при 37 °C. После окончания процедуры адгезии в лунки добавляли 10 мкл флюоресцентного красителя SYBR Green (Evrogen), и окрашенные пробы выдерживали в темноте в течение 10 мин при 37 °C. Для удаления излишков красителя предметные стекла с адгезированными нейтрофилами трижды промывали в натрий-фосфатном буферном растворе в течение 5 мин и микроскопировали под иммерсией. Среди 100 нейтрофилов подсчитывали количество NET. Результаты выражали в процентах как отношение количества NET к общему количеству нейтрофилов.

Часть 2: изучение влияния бензидамина на клетки адаптивного иммунитета

Получение клеточных фракций лимфоцитов. В исследовании использовали клеточные фракции лимфоцитов. Венозную кровь больных помещали в силиконизированную пробирку с ЭДТА для предотвращения свертывания.

Лимфоциты выделяли в одноступенчатом градиенте плотности по методу А. Вбум [3] в стерильных условиях. Кровь разводили 1 : 2 раствором 50 мМ натрий-фосфатным буферным раствором, pH 7,4, и наслаивали 10 мл разведенной крови на 3 мл раствора фикола-верографина с удельным весом 1,077 и центрифугировали 30 мин при 600 g. Мононуклеарные клетки, содержащиеся в интерфазе, осторожно собирали, переносили в силиконизированные пробирки и трижды отмывали ресуспендированием с последующим центрифугированием в 50 мМ натрий-фосфатным буферным раствором при 300 g в течение 10 мин. Клетки, предназначенные для определения исходной экспрессии CD-антигенов на лимфоцитах, ресуспендировали в буферном растворе с фосфатами, доводя до концентрации $2 \cdot 10^6$ клеток/мл, pH 7,4. Содержание лимфоцитов в клеточной взвеси определяли их визуальным подсчетом в камере Горяева. Жизнеспособность лимфоцитов, определяемая по прокрашиванию погибших клеток 0,1%-м раствором трипанового синего, составила не менее 98%.

Определение содержания в периферической крови и в культуре *in vitro* лимфоцитов, экспрессирующих поверхностные антигены. Определение содержания в периферической крови и в культуре *in vitro* лимфоцитов, экспрессирующих антигены CD3, CD4, CD8, CD16, CD20, CD72, CD38, CD25, CD71, HLA-DR, CD95, CD54, проводили с помощью моноклональных антител (ЛТ, РФ) в реакции непрямой иммунофлуоресценции. Для оценки исходной экспрессии поверхностных антигенов лимфоцитами периферической крови использовали взвесь клеток в среде RPMI-1640, pH 7,4.

Культивирование лимфоцитов с препаратом. К стерильно выделенным лимфоцитам добавляли исследуемый фармакологический препарат и проводили инкубацию с клетками в атмосфере 5%-го CO_2 при 37 °C в течение 2 ч во всех экспериментах. В пробе объема 100 мкл, приготовленной на среде RPMI-1640, содержались лимфоциты и исследуемый фармакологический препарат в необходимой концентрации. Конечная концентрация в среде культивирования составляла 2×10^5 клеток/мл.

Иммунофлуоресцентное окрашивание лимфоцитов. Для обнаружения и подсчета лимфоцитов использовали флуоресцентную микроскопию. Для этого после окончания инкубации лимфоциты помещали в лунки на предметном стекле, образованные наплавлением пленки Parafilm (Sigma) на стекло с отверстиями диаметром 5 мм. Стекло в лунках предварительно обрабатывали 0,1%-м поли-L-лизинном для увеличения адгезии клеток. Затем в каждую лунку вносили 10 мкл суспензии лимфоцитов из проб после культивирования клеток с препаратом. Адгезирование лимфоцитов на стекло проводили во влажной камере в течение 30 мин при 37 °C. После окончания процедуры адгезии в лунки добавляли 10 мкл раствора моноклональных антител. Препарат выдерживали в течение 30 мин при 4 °C, затем снова промывали 50 мМ натрий-фосфатным буферным раствором и вносили в лунки по 10 мкл рабочего раствора Fab-фрагментов антител мыши, меченых флюорохромом. Для связывания меченых Fab-фрагментов с моноклональными антителами, локализованными на поверхности лимфоцитов, препараты инкубировали 30 мин при +4 °C. После окончания

процедуры связывания препараты промывали охлажденным 50 мМ натрий-фосфатным буферным раствором и покрывали 20 мкл раствора глицерина с натрий-фосфатным буферным раствором (в соотношении 1 : 1). Препарат микроскопировали в водной иммерсионной системе с использованием люминесцентного микроскопа «Люам И-3».

Препараты. В работе применяли коммерческий препарат Тантум Верде в качестве источника бензидамина, который при инкубации с лимфоцитами использовали в конечной концентрации 15 мкг/мл.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Часть 1: изучение влияния бензидамина на клетки врожденного иммунитета

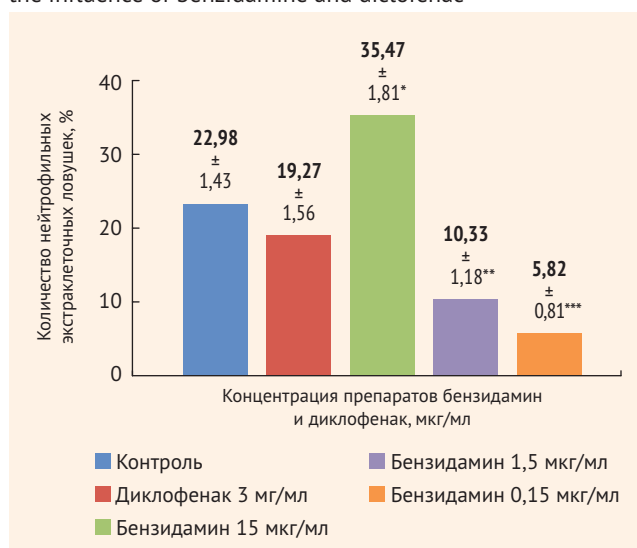
В исследовании проводили определение количества нейтрофильных экстраклеточных ловушек под влиянием препарата с классическим нестероидным противовоспалительным действием – диклофенака и препарата местной противовоспалительной и противомикробной терапии – бензидамина. Полученные результаты представлены на рис. 1.

Диклофенак ингибирует раскрытие NET при его использовании в оптимальной для человека концентрации 3 мкг/мл не более чем на 20%. Этот эффект обусловлен ингибированием NADPH-оксидазы под действием этого препарата. Формирование NET зависит от активности NADPH-оксидазы. В исследованиях на клеточной линии A549 установлена пропорциональная зависимость между активацией NADPH-оксидазы, которая играет ключевую роль в регуляции экспрессии COX-2/PGE(2) [4].

Под влиянием бензидамина в концентрации 15 мкг/мл формирование NET увеличивается на 20%. Бензидамин в низкой концентрации (0,15 мкг/мл) вызывает значительное ингибирование формирования NET (в 5 раз). Полученные результаты (рис. 1) демонстрируют выражен-

● **Рисунок 1.** Формирование нейтрофильных экстраклеточных ловушек под влиянием бензидамина и диклофенака

● **Figure 1.** Formation of neutrophil extracellular traps under the influence of benzydamine and diclofenac



Примечание. Результаты представлены как $M \pm m$ (Среднее $\pm$ ошибка среднего).
* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ (по сравнению с контролем).

ный двухфазный характер действия бензидамина в зависимости от его концентрации.

Прирост количества NET под влиянием высокой концентрации бензидамина (15 мкг/мл) может быть связан с активацией экспрессии рецепторов врожденного иммунитета (TLR). Это предположение базируется на ранее выявленной способности бензидамина активировать NADPH-оксидазу в активированных воспалением нейтрофилах, действуя в концентрации 15 мкг/мл.

Подавление формирования NET низкими концентрациями бензидамина может быть объяснено структурным сходством между активным центром молекулы бензидамина и функционально активной группой атомов в молекуле одного из мембранных липидов, являющегося физиологическим индуктором формирования NET [5]. Результаты этого раздела работы показывают перспективность сочетания классических нестероидных противовоспалительных препаратов с препаратами – конкурентными ингибиторами некоторых мембранных липидов [6].

После определения количества NET после инкубации с препаратами была оценена их морфологическая структура. Данные представлены на рис. 2.

Часть 2: изучение влияния бензидамина на клетки адаптивного иммунитета

В исследовании проводили определение изменения популяционного и субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови у пациентов с острым инфекционным воспалительным процессом под влиянием бензидамина. Результаты этого исследования в сопоставлении с показателями здоровых доноров приведены в табл.

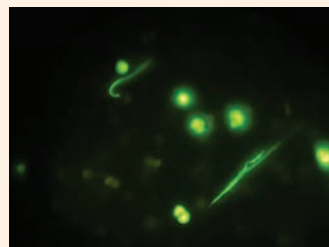
Особый интерес представляет анализ субпопуляции активированных NK-клеток (CD16+–лимфоцитов). Их количество невелико у здоровых доноров и составляет $4,78 \pm 0,52\%$. У пациентов с инфекционным воспалением их количество возрастает до уровня $8,99 \pm 1,30\%$, а под влиянием бензидамина их численность имеет тенденцию к нормализации, приближаясь к уровню здоровых доноров: $6,84 \pm 0,67\%$. Полученные результаты свидетельствуют о способности бензидамина понижать цитотоксичность субпопуляции активированных NK-клеток.

Оценивать процесс разрешения воспаления возможно по поведению В-лимфоцитов. Общее количество В-лимфоцитов (CD20+–клеток) у больных с острым инфекционным воспалением закономерно увеличивается до уровня $18,66 \pm 1,01\%$ ($p < 0,05$) по сравнению с контрольным уровнем здоровых доноров: $10,11 \pm 0,41\%$. Под влиянием бензидамина общее количество В-лимфоцитов имеет тенденцию к нормализации и составляет $14,69 \pm 0,96\%$.

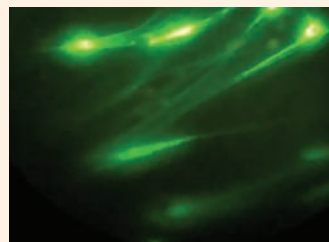
Отдельное внимание следует уделить функциональному маркеру лимфоцитов CD54 (ICAM-1), уровень которого коррелирует с тяжестью воспалительного процесса, поскольку экспрессия CD54 индуцируется цитокинами, такими как интерлейкин-1 β и фактор некроза опухоли- α [7]. У пациентов с острым инфекционным процессом количество CD54+–клеток закономерно увеличивается почти в два раза по сравнению уровнем здоровых доноров ($10,37 \pm 0,42\%$ у больных и $5,49 \pm 0,98\%$ у здоро-

● **Рисунок 2.** Морфологическая структура нейтрофильных экстраклеточных ловушек

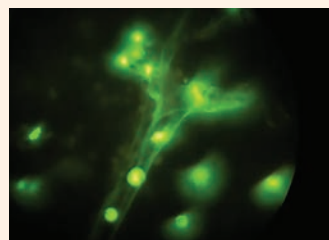
● **Figure 2.** Morphological structure of neutrophil extracellular traps



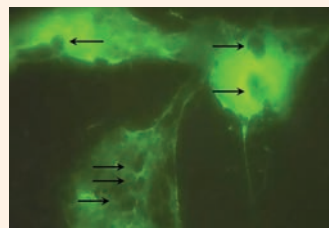
Тип 1: одиночная форма. Исходная морфология NET при инфекционном воспалении без стимуляции препаратом. Характеристика морфологии: форма NET в виде одиночных волокон ДНК, которые, скорее всего, не способны к захвату гибнущих клеток и патогенов, а также к сжатию с последующим фагоцитозом.



Тип 2: разветвленная структура, вариант 1. Раскрытие NET без влияния лекарственного препарата. Образующиеся сети тонкие.



Тип 2: разветвленная структура, вариант 2. Бензидамин в концентрации 15 мкг/мл увеличивает количество NET и изменяет структуру сети, преобразуя одиночные волокна ДНК в разветвленную структуру нейтрофильной сети, усиливая ее антимикробный эффект для благоприятного течения воспалительного процесса.



Тип 3: захват нейтрофильной ловушкой *Staphylococcus aureus*. NET, стимулированная бензидамином в концентрации 15 мкг/мл, захватывает патоген (отмечен стрелками).

вых доноров). Бензидамин значительно подавляет экспрессию рецептора CD54, практически нормализуя этот показатель: $3,16 \pm 0,21\%$. Эти данные позволяют сделать вывод о способности бензидамина ослаблять тяжесть воспалительного процесса, по-видимому, ингибируя действие воспалительных цитокинов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Актуальность проведенного исследования определяется клиническим значением местной противовоспалительной терапии при инфекционно-воспалительных процессах и оценки способности этой фармакотерапии оказывать провоспалительные каскады. Одно из ведущих мест в борьбе с инфекционным воспалительным процессом отводится NET. С одной стороны, NET необходимы для уничтожения патогена, с другой – их длительная и чрезмерная активация может приводить к поражению тканей, в частности к формированию таких осложнений, как паратонзиллит или паратонзиллярный абсцесс [8, 9].

● **Таблица.** Популяционный и субпопуляционный составы лимфоцитов периферической крови больных острым инфекционным воспалением под влиянием бензидамина в сравнении со здоровыми донорами, %

● **Table.** Population and subpopulation composition of peripheral blood lymphocytes of patients with acute infectious inflammation under the influence of benzydamine compared with healthy donors, %

Маркеры лимфоцитов	Здоровые доноры (n = 20)	Больные, контроль (n = 6)	Бензидамин, 15 мкг/мл
Т-лимфоциты			
CD3	66,63 ± 1,99	62,75 ± 2,02	57,22 ± 2,63*
CD4	37,78 ± 1,65	31,59 ± 1,12	33,14 ± 1,18
CD8	26,18 ± 0,96	23,63 ± 1,18	24,32 ± 1,10
NK-клетки			
CD16	12,88 ± 0,82	13,12 ± 0,88	10,87 ± 0,66
CD56	4,78 ± 0,52	8,99 ± 1,30	6,84 ± 0,67
В-лимфоциты			
CD20	10,11 ± 0,41	18,66 ± 1,01	14,69 ± 0,96*
CD72	9,39 ± 0,80	5,41 ± 0,34	4,10 ± 0,29
CD38	7,33 ± 0,52	5,71 ± 0,52	5,24 ± 0,41
Активационные маркеры лимфоцитов			
CD23	5,41 ± 0,61	9,16 ± 1,12	10,68 ± 0,61
CD25	6,09 ± 0,40	8,84 ± 0,86	11,30 ± 0,54*
CD71	6,30 ± 0,43	11,34 ± 0,63	10,52 ± 0,65
HLA-DR	11,68 ± 0,52	11,85 ± 1,10	13,18 ± 0,63
CD95	4,66 ± 0,38	9,33 ± 0,69	8,81 ± 1,14
CD54, ICAM-1	5,49 ± 0,98	10,37 ± 0,42	3,16 ± 0,21**

Примечание. Результаты представлены как M ± m (Среднее ± ошибка среднего).
* – p < 0,05, ** – p < 0,01 (по сравнению с контролем).

В результате исследования были получены новые данные о дозозависимой способности бензидамина влиять на поведение NET. В исходных концентрациях препарат оказывает стимулирующее действие в отношении NET, что повышает активность антимикробного звена

врожденного иммунитета, например в отношении клинически значимого *Staphylococcus aureus*.

При этом, исходя из фармакокинетических свойств препарата, после проникновения в очаг воспаления в течение некоторого времени его концентрация снижается, что меняет результат воздействия бензидамина на NET. С уменьшением концентрации бензидамина проявляются его противовоспалительные качества: он ограничивает активность NET, а значит, предотвращает нежелательные последствия для организма. В итоге полученные данные указывают на дозозависимый иммуномодулирующий эффект бензидамина.

Другим важнейшим звеном антимикробной системы организма является адаптивный иммунитет. Наиболее значимыми иммунными клетками, относящимися к адаптивному иммунитету, являются Т-лимфоциты. Полученные в ходе исследования данные говорят о выраженном противовоспалительном действии бензидамина на адаптивную систему иммунитета за счет изменений в популяционном составе лимфоцитов, изначально активированных в ходе воспалительной реакции.

Так, например, в NK-клеточном звене иммунной системы наблюдается тенденция к нормализации численности субпопуляции активированных NK-клеток (CD56+клеток), что указывает на противовоспалительный характер действия препарата. Другой маркер острого воспаления – CD54: его высокий уровень напрямую коррелирует с тяжестью воспалительного процесса. В ходе исследования показано, что бензидамин снижает количество лимфоцитов, экспрессирующих рецептор CD54, а значит, он снижает остроту и выраженность воспалительного процесса.

Также следует обратить внимание и на тот факт, что, несмотря на выявленные иммуномодулирующие свойства бензидамина в отношении иммунных клеток как врожденного, так и адаптивного иммунитета, препарат сохраняет высокий профиль безопасности. Ведь ранее было продемонстрировано, что Тантум Верде не обладает цитотоксическим действием в отношении этих клеток в сравнении, например, с другими лекарственными средствами, имеющими схожие показания к применению [9].

Поступила / Received 21.04.2021

Поступила после рецензирования / Revised 11.05.2021

Принята в печать / Accepted 12.05.2021

Список литературы

- Porto B.N., Stein R.T. Neutrophil Extracellular Traps in Pulmonary Diseases: Too Much of a Good Thing? *Front Immunol.* 2016;7:311. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00311>.
- Liu T., Wang F.P., Wang G., Mao H. Role of Neutrophil Extracellular Traps in Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Chin Med J (Engl.)*. 2017;130(6):730–736. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.201608>.
- Böyum A. Isolation of mononuclear cells and granulocytes from human blood. Isolation of monuclear cells by one centrifugation, and of granulocytes by combining centrifugation and sedimentation at 1 g. *Scand J Clin Lab Invest Suppl.* 1968;97:77–89. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4179068/>.
- Schuetz J., Schuetz H., Oberoi R., Koch A.K., Pretzer S., Luchtefeld M. et al. NADPH Oxidase NOX2 Mediates TLR2/6-Dependent Release of GM-CSF from Endothelial Cells. *FASEB J.* 2017;31(6):2612–2624. <https://doi.org/10.1096/fj.201600729R>.
- Ma R., Xie R., Yu C., Si Y., Wu X., Zhao L. et al. Phosphatidylserine-Mediated Platelet Clearance by Endothelium Decreases Platelet Aggregates and Procoagulant Activity in Sepsis. *Sci Rep.* 2017;7(1):4978. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-04773-8>.
- Порядин Г.В., Салмаси Ж.М., Кукес И.В., Казимирский А.Н., Данилов А.Б., Лазарева Н.Б., Данилов А.Б. Современные знания о воспалительных заболеваниях различной локализации и этиологии: новые возможности фармакотерапии. *Фарматека.* 2020;27(14):37–46. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/39783>.
- Mitachi T., Kouzui M., Maruyama R., Yamashita K., Ogata S., Kojima H., Itagaki H. Some Non-Sensitizers Upregulate CD54 Expression by Activation of the NLRP3 Inflammasome in THP-1 Cells. *J Toxicol Sci.* 2019;44(3):213–224. <https://doi.org/10.2131/jts.44.213>.
- Порядин Г.В., Салмаси Ж.М., Казимирский А.Н. Механизм действия бензидамина на локальное инфекционное воспаление. *Фарматека.* 2018;13(366):76–83. <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2018.13.76-83>.
- Салмаси Ж.М., Казимирский А.Н., Антонова Е.А., Порядин Г.В. Влияние препаратов местной антимикробной терапии на свойства клеток врожденного и адаптивного иммунитета. *Медицинский совет.* 2019;8(7):76–82. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-8-76-82>.

References

1. Porto B.N., Stein R.T. Neutrophil Extracellular Traps in Pulmonary Diseases: Too Much of a Good Thing? *Front Immunol.* 2016;7:311. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00311>.
2. Liu T., Wang F.P., Wang G., Mao H. Role of Neutrophil Extracellular Traps in Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Chin Med J (Engl)*. 2017;130(6):730–736. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.201608>.
3. Böyum A. Isolation of mononuclear cells and granulocytes from human blood. Isolation of mononuclear cells by one centrifugation, and of granulocytes by combining centrifugation and sedimentation at 1 g. *Scand J Clin Lab Invest Suppl.* 1968;97:77–89. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4179068/>.
4. Schuett J., Schuett H., Oberoi R., Koch A.K., Pretzer S., Luchtefeld M. et al. NADPH Oxidase NOX2 Mediates TLR2/6-Dependent Release of GM-CSF from Endothelial Cells. *FASEB J.* 2017;31(6):2612–2624. <https://doi.org/10.1096/fj.201600729R>.
5. Ma R., Xie R., Yu C., Si Y., Wu X., Zhao L. et al. Phosphatidylserine-Mediated Platelet Clearance by Endothelium Decreases Platelet Aggregates and Procoagulant Activity in Sepsis. *Sci Rep.* 2017;7(1):4978. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-04773-8>.
6. Poryadin G.V., Salmasi J.M., Kukes I.V., Kazimirskii A.N., Danilov A.N., Lazareva N.B., Danilov A.B. Modern Knowledge about Inflammatory Diseases of Various Localization and Etiology: New Possibilities of Pharmacotherapy. *Farmateka = Pharmateca.* 2020;27(14):37–46. (In Russ.) Available at: <https://pharmateka.ru/ru/archive/article/39783>.
7. Mitachi T., Kouzui M., Maruyama R., Yamashita K., Ogata S., Kojima H., Itagaki H. Some Non-Sensitizers Upregulate CD54 Expression by Activation of the NLRP3 Inflammasome in THP-1 Cells. *J Toxicol Sci.* 2019;44(3):213–224. <https://doi.org/10.2131/jts.44.213>.
8. Poryadin G.V., Salmasi J.M., Kazimirsky A.N. The Mechanism of Benzydamine Action on Local Infectious Inflammation. *Farmateka = Pharmateca.* 2018;13(366):76–83. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2018.13.76-83>.
9. Salmasi J.M., Kazimirskii A.N., Antonova E.A., Poryadin G.V. Evaluation of Influence Several Drugs with Local Antimicrobial Activity against Local Immunity Cells. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2019;8(7):76–82. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-8-76-82>.

Информация об авторах:

Казимирский Александр Николаевич, д.б.н., доцент, ведущий научный сотрудник отдела молекулярных технологий, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; alnica10@mail.ru

Салмаси Жан Мустафаевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патофизиологии и клинической патофизиологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; profjms@yandex.ru

Порядин Геннадий Васильевич, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор кафедры патофизиологии и клинической патофизиологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; poryadin_GV@rsmu.ru

Кукес Илья Владимирович, к.м.н., лауреат гранта Президента РФ, врач – клинический фармаколог, врач-иммунолог, руководитель научно-клинического отдела, Международная ассоциация клинических фармакологов и фармацевтов; 109147, Россия, Москва, ул. Малая Калитниковская д. 2, к. 1; ilyakukes@gmail.com

Information about the authors:

Alexander N. Kazimirskii, Dr. Sci. (Biol.), Associate Professor, Leading Researcher, Department of Molecular Technologies, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; alnica10@mail.ru

Jean M. Salmasi, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pathophysiology and Clinical Pathophysiology, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; profjms@yandex.ru

Gennady V. Poryadin, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Pathophysiology and Clinical Pathophysiology, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; poryadin_GV@rsmu.ru

Ilya V. Kukes, Cand. Sci. (Med.), Laureate of the Grant of the President of the Russian Federation, Clinical Pharmacologist, Immunologist, Head of the Scientific and Clinical Department, International Association of Clinical Pharmacologists and Pharmacists; 2, Bldg. 1, Malaya Kalitnikovskaya St., Moscow, 109147, Russia; ilyakukes@gmail.com

Клиническое наблюдение повторной аноректопластики у ребенка с ректовестибулярной фистулой, осложненной гигантским мегаректумом

Е.А. Окулов, ORCID: 0000-0002-0132-5662, shark.evgen@yandex.ru

А.В. Доценко, ORCID: 0000-0003-0671-7910, dotsent1990@yandex.ru

Е.Ю. Дьяконова, ORCID: 0000-0002-8563-6002, dyakonova@nczd.ru

А.А. Гусев, ORCID: 0000-0002-2029-7820, drgusev@yandex.ru

С.П. Яцык✉, ORCID: 0000-0001-6966-1040, makadamia@yandex.ru

Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей; 119991, Россия, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1

Резюме

Введение. Аноректальные мальформации составляют одну из наиболее многочисленных групп проктологической патологии у детей. Частота встречаемости составляет 1 на 5 000 живых новорожденных. Для уточнения анатомо-топографических особенностей порока и выявления сопутствующих пороков развития (пресакральные объемные образования, патология дистальных отделов спинного мозга) применяют УЗИ промежности, дистальную колонографию, МРТ органов малого таза и крестцово-копчиковой области. В статье представлен клинический случай оперативного лечения девочки 11 лет, первично оперированной по поводу аноректальной мальформации с ректовестибулярным свищем в грудном возрасте. В послеоперационном периоде на протяжении 10 лет родителями практически не проводилась реабилитационная терапия. Указанные факторы привели к стойкой декомпенсации нижних отделов кишки в виде гигантского мегаректума, что потребовало повторной аноректопластики с резекцией патологически расширенных отделов кишечной трубки. В статье представлено описание повторной операции с интраоперационной электромиоидентификацией мышц промежности, данные катamnестического наблюдения через 9 мес. после повторной аноректопластики с инструментальными методами диагностики (ирригография, функциональное исследование запирательного аппарата прямой кишки).

Обсуждение. Данное клиническое наблюдение иллюстрирует осложнения, возникшие после хирургического лечения аноректальной мальформации с ректовестибулярным свищем. Отсутствие интраоперационной электромиоидентификации мышц при первичной аноректопластике нередко приводит к эктопии неоануса относительно центра мышечного центра промежности. Это обстоятельство явилось одной из причин стойких хронических запоров, возникших в послеоперационном периоде.

Заключение. Использование в ходе первичной проктопластики электромиостимуляции для достоверного определения топики сфинктерно-леваторного комплекса является обязательной. Длительная последовательная реабилитация в послеоперационном периоде, включающая бужирование неоануса, обеспечение регулярной полноценной дефекации, проведение физиотерапевтического лечения, а также регулярное катamnестическое обследование в условиях стационара также является неотъемлемой частью лечения.

Ключевые слова: аноректальная мальформация, вестибулярная фистула, аноректопластика, осложнение хирургического лечения, мегаректум, колопроктология детского возраста, повторная операция, ирригография, функциональное исследование запирательного аппарата прямой кишки

Для цитирования: Окулов Е.А., Доценко А.В., Дьяконова Е.Ю., Гусев А.А., Яцык С.П. Клиническое наблюдение повторной аноректопластики у ребенка с ректовестибулярной фистулой, осложненной гигантским мегаректумом. *Медицинский совет*. 2021;(11):118–123. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-11-118-123>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Case report of repeated anorectoplasty in a child with a rectovestibular fistula complicated by a giant megarectum

Evgenij A. Okulov, ORCID: 0000-0002-0132-5662, shark.evgen@yandex.ru

Aleksey V. Dotsenko, ORCID: 0000-0003-0671-7910, dotsent1990@yandex.ru

Elena I. Dyakonova, ORCID: 0000-0002-8563-6002, dyakonova@nczd.ru

Aleksey A. Gusev, ORCID: 0000-0002-2029-7820, drgusev@yandex.ru

Sergey P. Yatsyk✉, ORCID: 0000-0001-6966-1040, makadamia@yandex.ru

National Medical Research Center for Children's Health; 2, Bldg. 1, Lomonosovsky Ave., Moscow, 119991, Russia

Abstract

Introduction. Anorectal malformations are one of the most numerous groups of proctologic pathology in children. The incidence is 1 per 5,000 live births. Perineal ultrasound, distal colostography, and MRI of the pelvic organs and sacrococcygeal region are used to clarify the anatomico-topographic features of the malformation and identify concomitant malformations (presacral masses, distal spinal cord pathology). This article presents a clinical case of surgical treatment of an 11-year-old girl who underwent primary surgery for anorectal malformation with rectovestibular fistula in infancy. In the postoperative period for 10 years, the parents practically did not carry out rehabilitation therapy. These factors led to persistent decompensation of the lower intestine in the form of a giant megarectum, which required repeated anorectoplasty with resection of pathologically dilated parts of the intestinal tube. The article presents description of the repeated surgery with intraoperative electromyoidentification of the perineal muscles, data of follow-up 9 months after the repeated anorectoplasty with instrumental diagnostic methods (irrigography, functional study of the closing apparatus of the rectum).

Discussion. This clinical observation illustrates complications following surgical treatment of anorectal malformation with rectovestibular fistula. Lack of intraoperative electromyoidentification of the muscles during primary anorectoplasty often resulted in ectopia of the neoanus relative to the center of the perineal muscle center. This circumstance was one of the causes of persistent chronic constipation in the postoperative period.

Conclusion. The use of electromyostimulation during primary proctoplasty for reliable determination of the sphincter-levator complex topography is mandatory. Long sequential rehabilitation in the postoperative period including neoanus bougienage, provision of regular full defecation, physiotherapeutic treatment, as well as regular follow-up examination in the in-patient department is also an integral part of the treatment.

Keywords: anorectal malformation, vestibular fistula, anorectoplasty, complication of surgical treatment, megarectum, coloproctology of childhood, repeated operation, irrigography, functional study of the obturator apparatus of the rectum

For citation: Okulov E.A., Dotsenko A.V., Dyakonova E.I., Gusev A.A., Yatsyk S.P. Case report of repeated anorectoplasty in a child with a rectovestibular fistula complicated by a giant megarectum. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(11):118–123. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-11-118-123>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Аноректальные мальформации составляют одну из наиболее многочисленных групп проктологической патологии у детей. Частота встречаемости составляет 1 на 5 000 живых новорожденных [1].

Диагностика рассматриваемого порока (ректовезибулярная фистула) в большинстве случаев не вызывает трудностей и осуществляется при первичном визуальном осмотре после рождения.

Для уточнения анатомо-топографических особенностей порока и выявления сопутствующих пороков развития (пресакральные объемные образования, патология дистальных отделов спинного мозга) применяют УЗИ промежности, дистальную колонографию, МРТ органов малого таза и крестцово-копчиковой области [2, 3].

Объем и сроки хирургической коррекции определяются вариантом порока и возможностью адекватного опорожнения кишки. При узком наружном отверстии свища либо при выявлении сопутствующих пороков развития в течение первых суток жизни выполняется колостомия. Оперативная коррекция основного порока в таком случае осуществляется в возрасте 1–3 мес. [1, 4].

При адекватном опорожнении кишки через свищ возможна одноэтапная оперативная коррекция на 1–2-м мес. жизни. Допустимо также наложение защитной колостомы одновременно с аноректопластикой. Интраоперационно обязательно использование электромиостимулятора для

низведения кишки в центр мышечно-леваторного комплекса [1, 5]. После аноректопластики обязательным условием является длительное бужирование неоануса с постепенным увеличением размера бужа для предотвращения стенозирования неоануса [2].

Необходимо диспансерное наблюдение хирурга с целью разработки тактики дальнейшей реабилитации, направленной на восстановление и поддержание эвакуационной функции толстой кишки, а также улучшение кишечного держания и окончательного становления гигиенических навыков [1, 4].

Представляем клинический случай повторного оперативного лечения ребенка с аноректальной мальформацией с ректовезибулярным свищом.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Девочка Е. в марте 2019 г. в возрасте 11 лет поступила в хирургическое отделение с диагнозом «Каловый завал, мегаректум, хронический толстокишечный стаз, декомпенсированное течение. Состояние после переднесагитальной проктопластики по поводу аноректальной мальформации с ректовезибулярным свищом».

В анамнезе диагноз установлен при рождении. В возрасте 1 года 4 мес. ребенок был оперирован переднесагитальным доступом без наложения защитной колостомы. Операция была выполнена без использования электромиостимулятора. Послеоперационный

период протекал без особенностей. В межгоспитальный период отмечались жалобы на отсутствие самостоятельной дефекации. Реабилитационная терапия на протяжении 10 лет не проводилась в связи с особенностями социального статуса (ребенок из неблагополучной семьи). Консервативная терапия (слабительные препараты) давала временный непостоянный эффект. Неполная дефекация осуществлялась только на фоне эпизодических очистительных клизм.

При поступлении отмечались жалобы на слабость, тошноту, эпизодическую рвоту, боли в животе, отсутствие стула на фоне очистительных клизм. При осмотре ребенка: живот вздут, перитонеальной симптоматики нет, в нижних отделах пальпируется визуально расширенная петля кишки, заполненная каловыми массами каменной плотности. При детальном осмотре промежности неоанус открывается кпереди от должного места на 1,5 см, приоткрыт за счет выстояния слизистой по передней полуокружности. Периаанальная область загрязнена каловыми массами, передняя спайка промежности заметно укорочена (рис. 1).

При пальцевом ректальном исследовании тонус наружного сфинктера значительно снижен, неоанус проходим для бужа №22. Сразу за сфинктером определяется каловый камень, заполняющий прямую кишку. При произвольном сокращении наружного сфинктера определяется ослабленное нециркулярное сокращение по задней полуокружности и отсутствие сокращения по передней полуокружности неоануса.

Под аппаратно-масочным наркозом было выполнено удаление калового камня. После подготовки ребенка курсом очистительных клизм и слабительных препаратов выполнена ирригография: сигмовидная и прямая кишка резко расширены в диаметре до 11 см (в прямой проекции), сигмовидная кишка удлинена с образованием

дополнительной петли, гаустрация сглажена. Опорожнение неполное. После опорожнения в боковой проекции ампула прямой кишки расширена до 8,5 см, рельеф имеет грубую складчатость (рис. 2).

Учитывая стойкие запоры в послеоперационном периоде, неэффективность консервативной терапии, клинически определенное расположение неоануса вне центра сфинктерно-леваторного комплекса, рентгенологические признаки мегаректума и мегадолихосигмы, а также крайне низкий реабилитационный потенциал, принято решение о необходимости повторной операции.

После подготовки проведена операция: брюшно-промежностная резекция сигмовидной и прямой кишки, аносфинктеролеваторопластика с формированием колоанального анастомоза, двустольная сигмостомия, дренирование брюшной полости (рис. 3, 4).

Протокол операции: выполнена нижняя срединная лапаротомия. В рану предлежит расширенная петля сигмовидной кишки диаметром до 13 см и мышечной стенкой до 6 мм, с продольной складчатостью, характерной для аноректальных пороков развития и мегадолихосигмы в стадии декомпенсации. Установлено, что нижние отделы, включая прямую кишку, имеют схожие характеристики. Дистальные отделы толстой кишки признаны нефункциональными. Принято решение об экстирпации дистальных отделов толстой кишки. Антеградно мобилизована и экстирпирована на границе верхней и средней трети сигмовидная кишка, экстирпирована прямая кишка в пределах мышечной стенки. Далее со стороны промежности экстирпация завершена. С помощью электромиостимулятора определен центр наружного сфинктера, находившийся кзади от имеющегося неоануса. Выполнена леваторопластика и предуготован анальный канал, через который кишка низведена на промежность, где выполнена аносфинктеропластика (рис. 5).

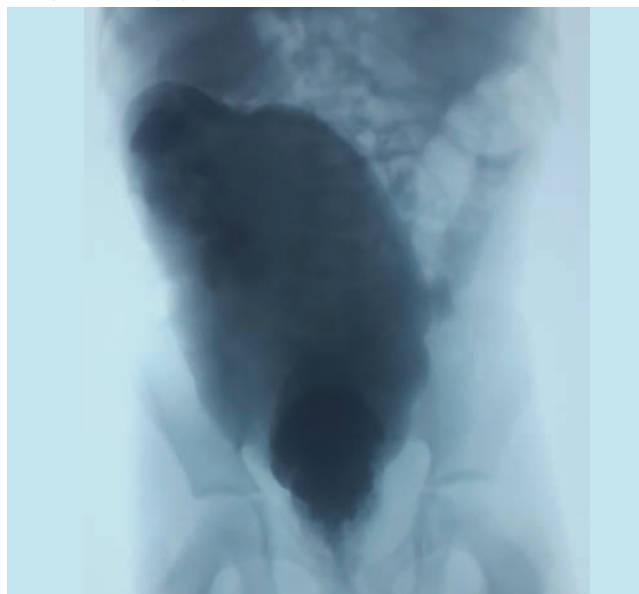
● **Рисунок 1.** Вид промежности перед повторной аноректопластикой

● **Figure 1.** View of the perineum before repeat anorectoplasty



● **Рисунок 2.** Ирригография перед повторной аноректопластикой

● **Figure 2.** Irrigography before repeat anorectoplasty



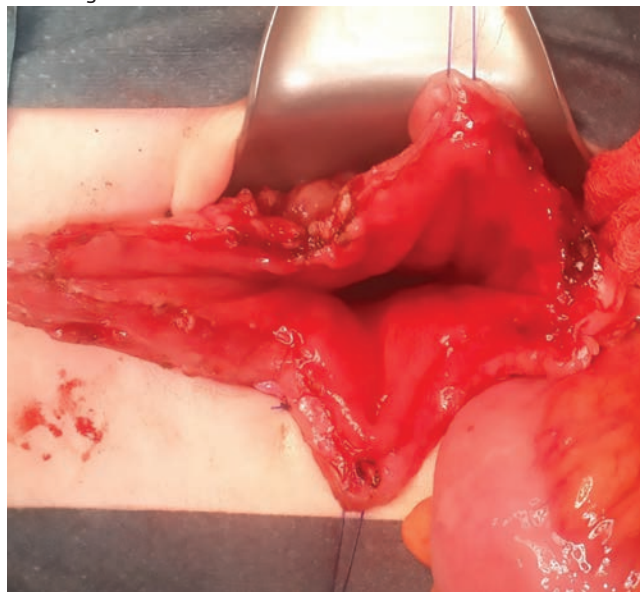
● **Рисунок 3.** Интраоперационная картина: выраженно расширенный ректосигмоидный отдел

● **Figure 3.** Intraoperative image: markedly dilated rectosigmoid region



● **Рисунок 4.** Интраоперационная картина: выраженно расширенный ректосигмоидный отдел

● **Figure 4.** Intraoperative image: markedly dilated rectosigmoid region



Со стороны промежности восстановлена целостность переходной складки брюшины, ушито «окно» в брыжейке. В малый таз и ретроректально установлен силиконовый дренаж, выведенный через контрапертуру справа. Наложена двустольная сигмостома в левом мезогастррии. Лапаротомная рана послойно ушита, косметический шов на кожу.

Послеоперационный период протекал гладко. Перед выпиской сняты швы в области промежности. Заживление проходило первичным натяжением. При калибровочном бужировании неоанус свободно проходит для бужа №14. Выписана в удовлетворительном состоянии.

В межгоспитальный период ребенок получал бужирование до бужа №20.

В сентябре 2019 г. девочка госпитализирована в плановом порядке для закрытия колостомы.

При осмотре промежности: спайка промежности достаточной длины. Неоанус открывается в анальной ямке, сомкнут, опрятен. Анальный рефлекс определяется, снижен. При пальцевом ректальном исследовании тонус наружного сфинктера циркулярный, несколько снижен. Буж №20 проходит свободно. При произвольном сокращении наружного сфинктера определяется циркулярное сокращение неоануса (рис. 6).

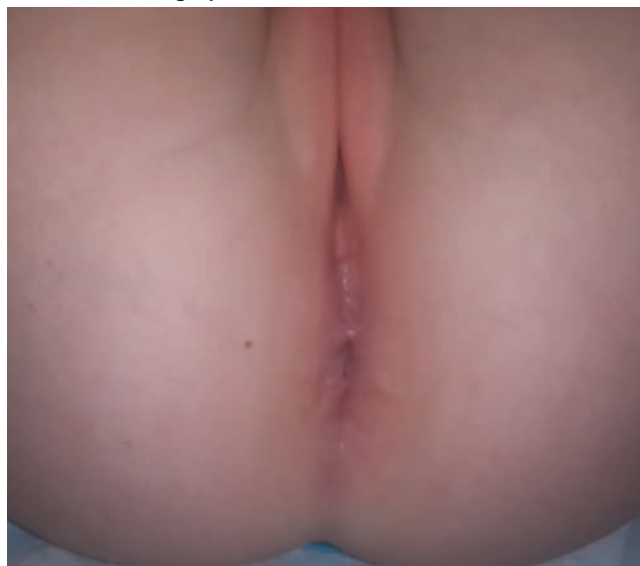
● **Рисунок 5.** Вид промежности после повторной аноректопластики

● **Figure 5.** View of the perineum after repeat anorectoplasty



● **Рисунок 6.** Вид промежности при катamnестическом обследовании через 6 мес. после операции

● **Figure 6.** View of the perineum at follow-up examination 6 months after surgery



● **Рисунок 7.** Ирригография при катamnестическом обследовании через 6 мес. после операции

● **Figure 7.** Irrigography at follow-up examination 6 months after surgery



В рамках предоперационного обследования выполнена ирригография: *per rectum* с помощью шприца введено 200 мл бариевой взвеси. Толстая кишка выполнена до нисходящих отделов, расположена обычно. «Неоампула» сформирована достаточно, не расширена, контуры четкие, неровные. Аноректальный угол удовлетворительный. Позыв на акт дефекации после введения 100 мл контрастного вещества. Опорожнение полное (рис. 7).

Таким образом, результат предыдущего хирургического вмешательства признан удовлетворительным и 05.09.2019 выполнено закрытие колостомы. Послеоперационный период протекал гладко, выписана в удовлетворительном состоянии.

В декабре 2019 г. ребенок госпитализирован для катamnестического обследования. В межгоспитальный период проводилась гимнастика, направленная на усиление мышц таза (упражнения Кегеля), курсы эндоректальной стимуляции аноректальной области, контроль за регулярным опорожнением путем проведения очистительных клизм. У ребенка отмечался ежедневный самостоятельный стул достаточным объемом, периодическое каломазание.

Местный статус аналогичен статусу при последней госпитализации. При комплексном сфинктерометрическом исследовании запирающего аппарата прямой кишки тонус анальных сфинктеров и суммарная сократительная способность анальных сфинктеров несколько снижены. Рефлекторная реакция на пробу с повышением внутрибрюшного давления снижена. Утомляемость мышц наружного сфинктера повышена. При натуживании косвенные признаки диссинергической дефекации отсутствуют. Спонтанная активность внутреннего сфинктера 44%. За время госпитализации ребенку был проведен курс физиотерапевтического лечения и лечебной физкультуры. Выписана в удовлетворительном состоянии.

ОБСУЖДЕНИЕ

Данное клиническое наблюдение иллюстрирует осложнения, возникшие после хирургического лечения аноректальной мальформации с ректовестибулярным свищом.

Отсутствие интраоперационной электромиоидентификации мышц при первичной аноректопластике нередко приводит к эктопии неоануса относительно центра мышечного центра промежности. Это обстоятельство явилось одной из причин стойких хронических запоров, возникших в послеоперационном периоде.

Вторым, не менее важным фактором, приведшим к необходимости повторной операции, явилось полное отсутствие послеоперационной реабилитации. Контроль адекватности опорожнения, очистительные клизмы, прием слабительных препаратов, катamnестическое обследование обязательны в послеоперационном периоде и позволяют избежать стойких запоров и, как следствие, декомпенсированного мегаректума.

Длительное скопление плотных каловых масс большого объема в прямой кишке и редкий твердый стул, по нашему мнению, оказывают несомненное негативное действие на переднюю порцию сфинктерно-леваторного комплекса и усугубляют ее истончение.

Итогом вышеназванных факторов стали декомпенсированный мегаректум и мегадолихосигма, а также полное расхождение передней порции сфинктерно-леваторного комплекса. По результатам клинического осмотра и проведенного обследования было принято решение о необходимости повторной аносфинктеролеваторопластики и резекции сигмовидной и прямой кишки под защитой колостомы.

При обследовании в катamnезе через 1 год после закрытия колостомы отмечена регулярная удовлетворительная дефекация, расположение неоануса в центре сфинктерно-леваторного комплекса, удовлетворительно сформированная неоампула.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании настоящего клинического наблюдения, а также исходя из нашего опыта использование в ходе первичной проктопластики электромиостимуляции для достоверного определения топики сфинктерно-леваторного комплекса является обязательным.

Длительная последовательная реабилитация в послеоперационном периоде, включающая бужирование неоануса, обеспечение регулярной полноценной дефекации, проведение физиотерапевтического лечения, а также регулярное катamnестическое обследование в условиях стационара также являются неотъемлемой частью лечения.

Соблюдение данных условий обеспечивает удовлетворительный функциональный послеоперационный результат хирургического лечения пациентов с аноректальными пороками развития и позволяет избежать инвалидизации, а также в конечном итоге обеспечивает максимальную социализацию индивидуума.



Поступила / Received 10.03.2021
Поступила после рецензирования / Revised 25.03.2021
Принята в печать / Accepted 01.04.2021

Список литературы / References

1. Levitt M.A., Peña A. Anorectal malformations. *Orphanet J Rare Dis.* 2007;2:33. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-2-33>.
2. Peña A., Levitt M.A. Chapter 101. Anorectal Malformations. In: Grosfeld J.L., O'Neill J.A. Jr., Coran A.G., Fonkalsrud E.W., Caldamone A.A. (eds.). *Pediatric Surgery*. 6th ed. Elsevier; 2006, pp. 1566–1589. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-02842-4.50104-2>.
3. Thomeer M.G., Devos A., Lequin M., De Graaf N., Meeussen C.J.H.M., Meradji M. et al. High resolution MRI for preoperative work-up of neonates with an anorectal malformation: a direct comparison with distal pressure colostography/fistulography. *Eur Radiol.* 2015;25(12):3472–3479. <https://doi.org/10.1007/s00330-015-3786-0>.
4. Ленюшкин А.И., Комиссаров И.А. *Педиатрическая колопроктология*. СПб.: СПбГПМА; 2008. 448 с. Режим доступа: <https://search.rsl.ru/record/01001568291>.
Leniushkin A.I., Komissarov I.A. *Pediatric coloproctology*. St Petersburg: St Petersburg State Pediatric Medical Academy; 2008. 448 p. (In Russ.) Available at: <https://search.rsl.ru/record/01001568291>.
5. Georgeson K.E., Inge T.H., Albanese C.T. Laparoscopically assisted anorectal pull-through for high imperforate anus – a new technique. *J Pediatr Surg.* 2000;35(6):927–930. <https://doi.org/10.1053/jpsu.2000.6925>.

Информация об авторах:

Окулов Евгений Алексеевич, к.м.н., ведущий научный сотрудник, Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей; 119991, Россия, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1; shark.evgen@yandex.ru

Доценко Алексей Владимирович, младший научный сотрудник, Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей; 119991, Россия, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1; dotsent1990@yandex.ru

Дьяконова Елена Юрьевна, д.м.н., главный научный сотрудник, Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей; 119991, Россия, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1; dyakonova@nczd.ru

Гусев Алексей Андреевич, к.м.н., ведущий научный сотрудник, Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей; 119991, Россия, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1; drgusev@yandex.ru

Яцык Сергей Павлович, чл.- корр. РАН, профессор, д.м.н., руководитель Института детской хирургии, Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей; 119991, Россия, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1; makadamia@yandex.ru

Information about the authors:

Evgeniy A. Okulov, Cand. Sci. (Med.), Lead Researcher, National Medical Research Center for Children's Health; 2, Bldg. 1, Lomonosovsky Ave., Moscow, 119991, Russia; shark.evgen@yandex.ru

Aleksey V. Dotsenko, Research Assistant, National Medical Research Center for Children's Health; 2, Bldg. 1, Lomonosovsky Ave., Moscow, 119991, Russia; dotsent1990@yandex.ru

Elena I. Dyakonova, Dr. Sci. (Med.), Chief Researcher, National Medical Research Center for Children's Health; 2, Bldg. 1, Lomonosovsky Ave., Moscow, 119991, Russia; dyakonova@nczd.ru

Aleksey A. Gusev, Cand. Sci. (Med.), Lead Researcher, National Medical Research Center for Children's Health; 2, Bldg. 1, Lomonosovsky Ave., Moscow, 119991, Russia; drgusev@yandex.ru

Sergey P. Yatsyk, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, National Medical Research Center for Children's Health; 2, Bldg. 1, Lomonosovsky Ave., Moscow, 119991, Russia; makadamia@yandex.ru

Деформация миокарда левого желудочка и электрокардиографические изменения у детей с гипертрофической кардиомиопатией

Н.Ю. Черных¹, ORCID: 0000-0003-2014-4012, chernykh-nauka@mail.ru

А.А. Тарасова², ORCID: 0000-0002-8033-665X, tarasova-aa@yandex.ru

О.С. Грознова¹, ORCID: 0000-0002-7511-3240, ogroznova@gmail.com

И.М. Шигабеев³, beat@live.ru

¹ Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева; 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2

² Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

³ Национальный исследовательский технологический университет «МИСиС»; 119049, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 4

Резюме

Введение. Гипертрофическая кардиомиопатия – одно из самых распространенных заболеваний миокарда у детей. Между тем взаимосвязь показателей деформации миокарда и электрокардиографических изменений, их диагностическое значение для детей с гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП) остаются недостаточно хорошо изученными.

Цель. Провести анализ взаимосвязи показателей деформации миокарда левого желудочка и электрокардиографии у детей с гипертрофической кардиомиопатией.

Материалы и методы. Обследован 61 пациент с асимметричной формой гипертрофической кардиомиопатией в возрасте от 7 до 17 лет. Из них с необструктивной формой – 45 (73,8%) детей, с обструктивной формой – 16 (26,2%) детей. Проводилась электрокардиография и суточное мониторирование по Холтеру. При эхокардиографии в режиме 2D speckle tracking определялись показатели глобальной продольной, радиальной, циркулярной деформаций миокарда левого желудочка и их скорости.

Результаты. У детей с гипертрофической кардиомиопатией изучены электрокардиографические признаки гипертрофии (отклонение электрической оси влево, преобладание зубца R в отведении I, V₆ над зубцом S, преобладание зубца S в отведении V₁ над зубцом R) и ишемии миокарда (инверсия зубца T и снижение сегмента ST в отведениях I, II, V₅, V₆), нарушения ритма и проводимости (желудочковая экстрасистолия, атриовентрикулярная блокада I степени, расширение комплекса QRS в отведениях V₁-V₃, неполная блокада передней левой ветви пучка Гиса, увеличение продолжительности терминальной активации), которые достоверно преобладали при обструктивной форме по сравнению с необструктивной формой. Установлено снижение глобальной продольной, радиальной, циркулярной деформаций миокарда левого желудочка и их скоростей, достоверно более выраженное в группе с обструктивной формой гипертрофической кардиомиопатией. Выявлены обратные корреляционные связи между показателями деформации и ЭКГ-признаками гипертрофии и ишемии миокарда, нарушениями проводимости, более выраженные между параметрами продольной деформации и электрокардиографии с достоверным преобладанием при обструктивной форме заболевания.

Выводы. У детей с обструктивной формой гипертрофической кардиомиопатии по сравнению с необструктивной формой отмечаются достоверно более выраженные признаки гипертрофии и ишемии миокарда, нарушений ритма и проводимости на электрокардиографии и при суточном мониторировании по Холтеру.

Ключевые слова: дети, гипертрофическая кардиомиопатия, скорость деформации миокарда, 2D speckle tracking, эхокардиография, электрокардиография

Для цитирования: Черных Н.Ю., Тарасова А.А., Грознова О.С., Шигабеев И.М. Деформация миокарда левого желудочка и электрокардиографические изменения у детей с гипертрофической кардиомиопатией. *Медицинский совет.* 2021;(11):124–132. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-11-124-132>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Left ventricular myocardial strain and electrocardiographic changes in children with hypertrophic cardiomyopathy

Nadezhda Yu. Chernykh¹, ORCID: 0000-0003-2014-4012, chernykh-nauka@mail.ru

Alla A. Tarasova², ORCID: 0000-0002-8033-665X, tarasova-aa@yandex.ru

Olga S. Groznova¹, ORCID: 0000-0002-7511-3240, ogroznova@gmail.com

Ilya M Shigabev³, beat@live.ru

¹ Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics; 2, Taldomskaya St., Moscow, 125412, Russia

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

³ National University of Science and Technology "MISIS"; 4, Leninskiy Prospekt, Moscow, 119049, Russia

Abstract

Introduction. Hypertrophic cardiomyopathy is one of the most common diseases of the myocardium in children. Meanwhile, the relationship between indicators of strain and electrocardiographic changes, their diagnostic significance for children with hypertrophic cardiomyopathy remains an insufficiently well-studied issue.

Purpose. To analyze the relationship between indicators of strain of the left ventricular and ECG in children with hypertrophic cardiomyopathy (HCM).

Materials and methods. Have been examined 61 patients with an asymmetric form of hypertrophic cardiomyopathy aged from 7 to 17 years. Of these, 45 (73.8%) children with nonobstructive form, 16 (26.2%) children with obstructive form. Electrocardiography (ECG) and 24-hour Holter monitoring ECG had performed. The parameters of global longitudinal, radial and circular of the left ventricular myocardial strain and their rates had determined by echocardiography in the 2D speckle tracking mode

Results. In children with HCM, ECG signs of hypertrophy were studied (deviation of the electrical axis to the left, the predominance of the R wave in lead I, V_6 over the S wave, the predominance of the S wave in lead V_1 over the R wave) and myocardial ischemia (inversion of the T wave and a decrease in the ST segment in the leads I, II, V_5 , V_6), rhythm and conduction disorders (ventricular extrasystole, degree I atrioventricular block, expansion of the QRS complex in leads V_1 - V_3 , incomplete blockade of the anterior left branch of the His bundle, increased duration of terminal activation), which significantly prevailed in obstructive form versus non-obstructive form. A decrease in the global longitudinal, radial, circular strain of the left ventricular myocardium and their rates had found, which had significantly more pronounced in the group with obstructive HCM. Inverse correlations had found between the parameters of strain and ECG-signs of hypertrophy and myocardial ischemia, conduction disorders, more pronounced between the parameters of longitudinal strain and ECG with a significant predominance in the obstructive form of the disease.

Conclusions. In children with obstructive HCM, compared with the non-obstructive form, there have significantly more pronounced signs of myocardial hypertrophy and ischemia, rhythm and conduction disorders on the ECG and with 24-hour Holter monitoring ECG.

Keywords: children, hypertrophy cardiomyopathy, strain rate, 2D speckle tracking, echocardiography, electrocardiogram

For citation: Chernykh N.Yu., Tarasova A.A., Groznova O.S., Shigabiev I.M. Left ventricular myocardial strain and electrocardiographic changes in children with hypertrophic cardiomyopathy. *Meditinskiiy sovet = Medical Council*. 2021;(11):124–132. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-11-124-132>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) является вторым по распространенности заболеванием миокарда у детей [1, 2]. В качестве рутинных, общедоступных методов обследования у детей с ГКМП следует отметить электрокардиографические методы, которые широко используются для выявления вероятности риска кардиогенных жизнеугрожающих состояний при данном заболевании [1, 3]. Электрокардиографические изменения при ГКМП достаточно многообразные и отражают в основном гипертрофию различных отделов сердца, нарушения метаболизма миокарда, ритма и проводимости [3–5]. Наиболее часто встречающиеся изменения электрокардиограммы (ЭКГ) у детей с ГКМП следующие: тенденция к брадикардии, гипертрофия левого желудочка, феномен WPW, глубокий зубец Q, вторичное удлинение интервала QT, блокада ножек пучка Гиса, расширение комплекса QRS [3–5]. Нередко определяются признаки электрической нестабильности миокарда (инверсия сегмента ST, наличие поздних потенциалов желудочков, изменение вариабельности ритма) [2]. При суточном мониторингировании ЭКГ по Холтеру выявляются различные нарушения ритма и проводимости, которые, наряду с инфарктоподобными изменениями и удлинением интервала QT, являются факторами неблагоприятного прогноза в детском возрасте [1, 2, 6].

Несмотря на возможность регистрации ряда очень выраженных изменений, стандартная ЭКГ не является высокоспецифичным методом обследования у детей

с ГКМП. Это недостаточно валидный метод для прицельного скрининга ГКМП в детской популяции [3, 7]. Следует учитывать, что оценка функции миокарда по стандартной ЭКГ у детей очень обобщена, учет сегментарной локализации затруднителен [3, 4, 7]. Индивидуальные особенности расположения сердца в грудной клетке и их изменение на фоне роста ребенка создают дополнительные погрешности даже при проведении ЭКГ-картирования. По ЭКГ у детей с ГКМП оценить взаимосвязь ишемических нарушений с функцией миокарда можно лишь косвенно в связи с морфофункциональными особенностями детского сердца [2, 3, 7].

На современном этапе развития ультразвуковой диагностики большой интерес представляет выявление связи между электрографическими и ультразвуковыми показателями ишемии и гипертрофии миокарда. На сегодняшний день к наиболее чувствительным неинвазивным методам оценки ранних субклинических нарушений систолической функции миокарда относится методика 2D speckle tracking, позволяющая определять показатели глобальной продольной, радиальной, циркулярной деформаций (strain) миокарда и их скоростей (strain rate) [8–12]. Кроме того, данный метод позволяет оценивать деформацию отдельно в каждом сегменте миокарда, что делает его значительно более чувствительным в выявлении ранних нарушений сократимости, чем ЭКГ [8, 9, 11].

Связь между показателями ЭКГ и деформацией миокарда в основном изучена во взрослой популяции. У взрослых пациентов с аортальным стенозом были выяв-

лены обратные корреляционные связи между ЭКГ-критериями гипертрофии левого желудочка, такими как индексы Корнельского ($r = -0,338$) и Губнера ($r = -0,281$), и длительностью интервала QRS ($r = -0,225$), отражающего деполаризацию миокарда, и глобальной продольной систолической деформацией [13]. При острой ишемии миокарда при депрессии сегмента ST и инверсии зубца T во II, III, aVF и переднелатеральных (V_3 - V_6) отведениях, указывающих на инфаркт миокарда без подъема сегмента ST или нестабильную стенокардию, отмечалось снижение продольной деформации ниже 20% в аналогичных сегментах миокарда [14]. У пациентов с идиопатической блокадой левой ножки пучка Гиса с сохраненной фракцией выброса левого желудочка и отсутствием инфаркта миокарда в анамнезе, по сравнению с группой здоровых добровольцев, было обнаружено достоверное снижение глобальной продольной деформации ($-14,6 \pm 3,98\%$ и $-18,4 \pm 3,1\%$, $p = 0,0006$) и глобальной деформации миокарда левого желудочка по окружности на уровне базальных отделов ($-7,02 \pm 4,40\%$ и $-10,6 \pm 4,18\%$, $p = 0,0075$) [15].

У детей с ГКМП степень гипертрофии левого желудочка, оцененная на ЭКГ по критериям Соколова (сумма глубины зубца S в V_1 или V_2 и высоты зубца R в V_5 или V_6), а также депрессия сегмента ST достоверно коррелировали со снижением продольной деформации миокарда в базальном отделе межжелудочковой перегородки ($r = -0,77$, $p < 0,01$ и $r = -0,76$, $p < 0,01$ соответственно) и со скоростью деформации ($r = -0,66$, $p < 0,01$ и $r = -0,68$, $p < 0,01$ соответственно) [16].

Несмотря на независимую прогностическую значимость, ЭКГ-критерии ишемии и гипертрофии миокарда не всегда являются отражением данных изменений миокарда, установленных при ультразвуковом исследовании сердца [2, 17, 18]. ЭКГ-признаки указывают не столько на начальные патологические процессы в миокарде, сколько на более поздние, глобальные изменения в результате хронической перегрузки давлением, в частности, когда развивается выраженный интерстициальный фиброз в тканях миокарда. Для начальной стадии фиброза миокарда характерно повышение жесткости и изменение кинетики в отдельных сегментах и слоях, в результате чего происходит сначала нарушение диастолической, а затем и систолической функции левого желудочка. При постоянной перегрузке давлением патологические процессы в миокарде начинаются задолго до развития выраженной гипертрофии и ишемии, которые регистрируются на ЭКГ. Только когда усиливаются процессы фиброза внутри миокарда, приводящие к значительному повышению жесткости миокарда и снижению кинетики, происходит нарушение процессов реполяризации, что удается зарегистрировать на ЭКГ [4, 5, 19].

Поиск взаимосвязи между ЭКГ-параметрами и деформацией миокарда труден тем, что не всегда возможно корректно проводить измерение деформации у детей при различных нарушениях ритма и проводимости. Это связано со сложностью обработки и анализа данных методом 2D speckle tracking в детском возрасте. Программный анализ оценки деформации четко привязан к определен-

ному сердечному циклу на ЭКГ и заложенным алгоритмам. При изменении частоты или длительности сердечного цикла меняется и алгоритм оценки данных, что порой может привести к ошибке в измерениях деформации [20]. Остается до конца неизученной связь деформации миокарда и ЭКГ, изменений у детей с ГКМП.

Цель исследования: провести анализ взаимосвязи показателей деформации миокарда левого желудочка и ЭКГ у детей с гипертрофической кардиомиопатией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследуемую группу был включен 61 пациент с ассиметричной формой первичной ГКМП в возрасте от 7 до 17 лет (медиана = 12 лет): 14 (22,9%) девочек, 47 (77,1%) мальчиков. С неструктурной формой ГКМП было обследовано 45 (73,8%) детей, с обструктивной формой – 16 (26,2%) детей. Обструкция определялась на уровне выходного тракта левого желудочка с градиентом давления 30–50 мм рт. ст. как в покое, так и при нагрузочном тесте. Латентных форм выявлено не было. Для выявления латентных форм сердечной недостаточности и определения функционального класса (ФК) по классификации NYHA, степени нарушения кровообращения (НК) по классификации В.Х. Василенко, Н.Д. Стражеско, Г.Ф. Ланга был проведен тест с 6-минутной ходьбой.

Электрокардиографическое исследование выполнялось на 6-канальном компьютерном электрокардиографе Fukuda Cardio Max 4010 (Япония) в 12 стандартных отведениях с целью выявления признаков ишемии и гипертрофии миокарда, нарушений сердечного ритма, проводимости, процессов реполяризации желудочков. Был проведен расчет длительности интервалов QRS и QT от начала зубца Q до окончания зубца S или T соответственно. В качестве выявления дополнительных ЭКГ-критериев электрической нестабильности миокарда выполнялось ЭКГ высокого разрешения на аппарате KARDi+ЭКГ BP фирмы «МКС» (Россия) по методике Simson M с применением системы трех ортогональных отведений по Франку, с регистрацией и дальнейшим усредненным анализом от 100 до 400 ЭКГ-комплексов.

Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру проводилось на мониторе Cardio day GE 1.1 (США). Исследование осуществлялось в течение 18–24 ч с обязательным периодом ночного сна, 2–3 эпизодами форсированной физической нагрузки (подъем по лестнице). По результатам суточного мониторинга оценивались: минимальная, максимальная, среднедневная, средненочная, среднесуточная частота сердечных сокращений (ЧСС), циркадный профиль ритма, оценивались нарушения ритма сердца в течение всего времени мониторирования, максимальная пауза ритма сердца относительно возрастной нормы, продолжительность интервалов QT, QTc на минимальной и максимальной ЧСС, вариабельность ритма сердца.

Ультразвуковое исследование сердца выполнялось на аппарате Artida фирмы Canon (Япония) по стандартной методике с использованием матричного датчика с диапазоном частот 4–6 МГц [21]. Оценка глобальной

систолической функции производилась офлайн в режиме 2D speckle tracking [20]. Определялись глобальная продольная, циркулярная и радиальная деформации миокарда и скорости деформации в 12 сегментах базального и среднего отделов левого желудочка.

Для измерения продольной деформации использовались апикальные двух- и четырехкамерные позиции, позицию по длинной оси левого желудочка (рис. 1).

Для оценки радиальной и циркулярной деформации применяли парастеральные позиции по короткой оси левого желудочка на уровне створок и папиллярных мышц митрального клапана (рис. 2).

Параллельно осуществлялась запись электрокардиограммы. Все дети имели частоту сердечных сокращений и частоту дыхания в пределах релевантных значений. Анализ интегральных кривых деформации миокарда в момент систолы проводился программным обеспечением COR в автоматическом и полуавтоматическом режимах от зубца R на электрокардиограмме в трех сердечных циклах с получением среднего результата.

Статистический анализ выполнялся в программной среде статистического модуля программы R (Окленд, Новая Зеландия) в интеграции SPSS 16.0 (SPSS, Chicago, USA). Распределение качественных (номинальных) переменных сравнивалось при помощи критерия хи-квадрат с поправкой Йейтса. Достоверность различий уточнялась с помощью критерия Стьюдента. Проводился корреляционно-регрессионный анализ, определялся коэффициент сопря-

женности Пирсона. Для оценки силы связи двух качественных переменных в малых группах определяли значения таких мер связи, как коэффициент контингенции и F-критерий Фишера. Оценка корреляционных связей между парами количественных признаков осуществлялась с использованием непараметрического рангового коэффициента Спирмена (r). Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости p принимался равным и меньше 0,05. Результаты представлены в виде $M \pm SD$, где M – среднее арифметическое, SD – среднеквадратичное отклонение, медианы Me , минимального и максимального значений ($\min - \max$) [22].

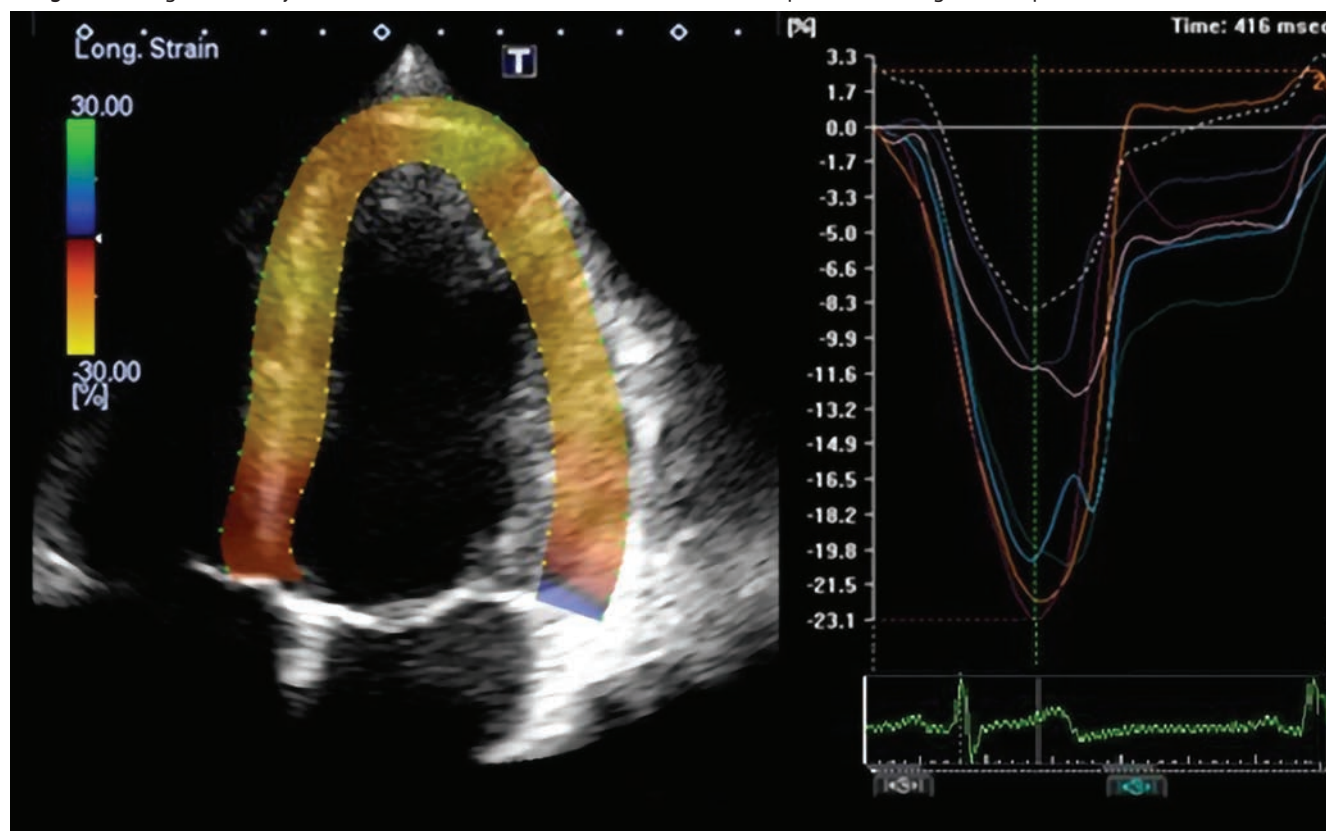
РЕЗУЛЬТАТЫ

При оценке частоты сердечных сокращений было выявлено, что у детей с необструктивной формой ГКМП достоверно преобладали показатели в пределах возрастных значений ($p = 0,031$), у пациентов с обструктивной формой заболевания – брадикардия ($p = 0,034$) (табл. 1). Характерное преобладание брадикардии при обструкции левого желудочка, вероятнее всего, связано с усилением оттока и увеличением градиента давления в каротидном синусе, а также с возможным нарушением Са-каналов и АТФ-связывающих структур, что приводит к уменьшению частоты сердечных сокращений [5, 23].

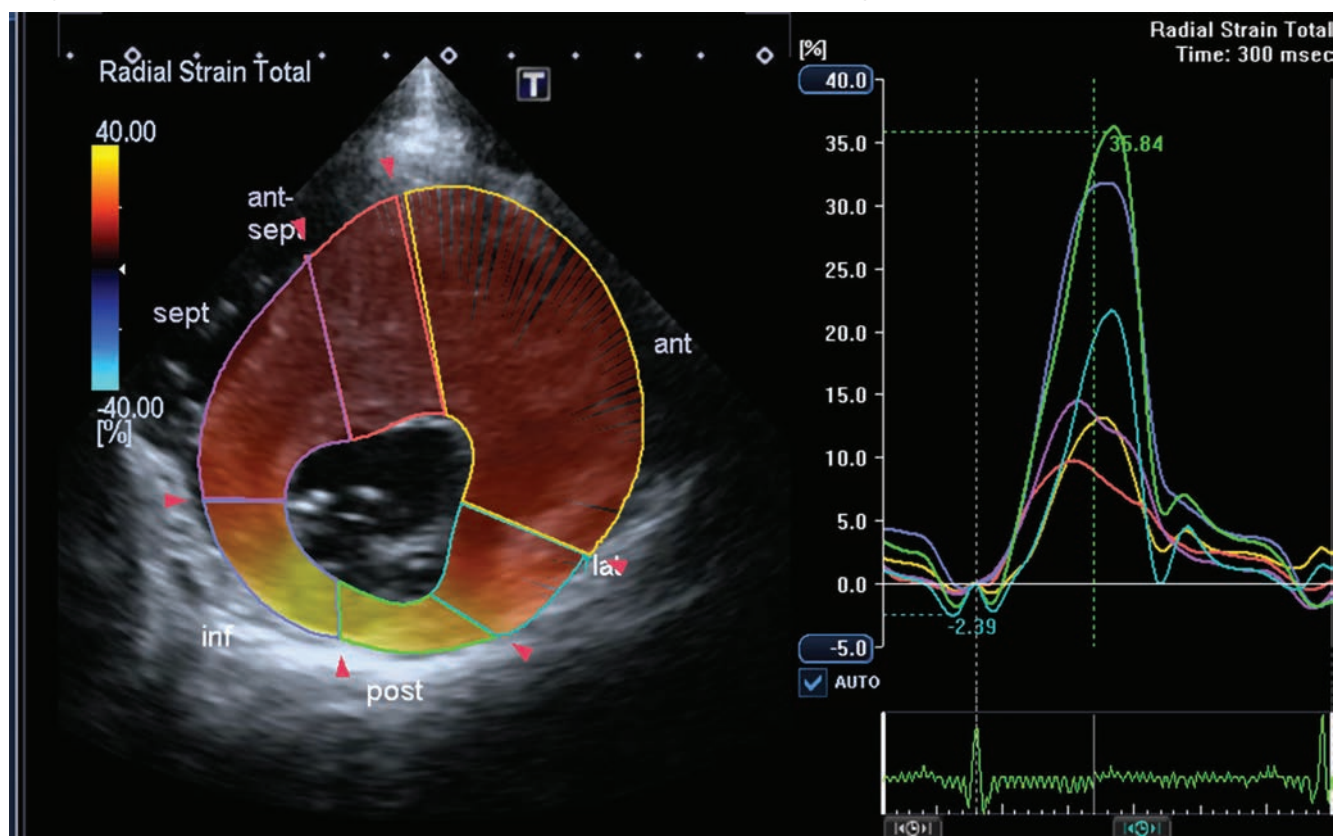
Кроме того, у детей с обструктивной формой ГКМП, по сравнению с необструктивной формой, были получе-

● **Рисунок 1.** Продольная деформация миокарда левого желудочка в режиме 2D speckle-tracking. Апикальная четырехкамерная позиция

● **Figure 1.** Longitudinal myocardial deformation of the left ventricle in 2D speckle-tracking mode. Apical four-chamber view



- **Рисунок 2.** Радиальная деформация миокарда левого желудочка в режиме 2D speckle tracking
- **Figure 2.** Radial deformation of left ventricular myocardium in 2D speckle tracking mode



ны статистически значимые отличия ЭКГ-признаков гипертрофии миокарда, таких как отклонение электрической оси влево ($p = 0,019$), преобладание зубца R в отведении I, V_6 над зубцом S ($p = 0,0397$), преобладание зубца S в отведении V_1 над зубцом R ($p = 0,0397$); признаков ишемии миокарда – инверсия зубца T ($p = 0,01$) и снижение сегмента ST ($p = 0,018$) в отведениях I, II, V_5 , V_6 , а также различных нарушений ритма и проводимости, к которым относились желудочковая экстрасистолия ($p = 0,024$), атриовентрикулярная блокада I степени ($p = 0,05$), расширение комплекса QRS в отведениях V_1 - V_3 ($p = 0,01$), неполная блокада передней левой ветви пучка Гиса ($p = 0,033$), увеличение продолжительности терминальной активации ($p = 0,029$). Такие нарушения, как глубокий зубец Q в отведениях V_1 - V_3 , атриовентрикулярная блокада II степени, феномен WPW, выявление эпсилон волны (eV) в отведениях V_1 - V_3 , были отмечены только у детей с обструктивной формой ГКМП (табл. 2). Полученные результаты отражают более выраженные

признаки гипертрофии, ишемии миокарда, нарушений ритма и проводимости у детей с обструктивной формой ГКМП по сравнению с необструктивной формой.

При анализе суточного мониторингирования ЭКГ по Холтеру у детей с обструктивной формой ГКМП, по сравнению с необструктивной формой, были получены статистически значимые отличия нарушений ритма и проводимости, таких как желудочковая экстрасистолия ($p = 0,024$), атриовентрикулярная блокада I степени ($p = 0,05$); повышение вариабельности ритма сердца ($p = 0,034$) и снижение циркадного профиля ($p = 0,034$). Статистически значимых различий между изменением интервала QT в двух группах не было. Вторичное удлинение интервала отмечалось у детей с выраженной гипертрофией миокарда (в 3–7 сегментах) на фоне приема β -адреноблокаторов. Атриовентрикулярная блокада II степени, феномен WPW, паузы ритма ≥ 3000 msec были отмечены только у детей с обструктивной формой ГКМП (табл. 3). Результаты свидетельствуют о выраженной электрической нестабильности

- **Таблица 1.** Частота сердечных сокращений у детей с ГКМП
- **Table 1.** Heart rate in children with HCMP

ЧСС (уд/мин)	Необструктивная форма (n = 45)		Обструктивная форма (n = 16)		Значимость различий, p
	n	%	n	%	
В пределах возрастных значений	40*	88,88	2	12,5	0,031
Брадикардия	5	11,11	14*	87,5	0,047

Примечание: * – достоверность различий при $p < 0,05$.

● **Таблица 2.** Электрокардиографические показатели у детей с ГКМП (n = 61)

● **Table 2.** Electrocardiographic indices in children with HCM (n = 61)

Показатели	Необструктивная форма (n = 45)		Обструктивная форма (n = 16)		Значимость различий, p
	n	%	n	%	
Признаки гипертрофии миокарда					
Отклонение электрической оси влево (высокий R в I, II, aVL)	14	37,78	16*	100	0,019
Преобладание зубца R в отведении I, V6 над зубцом S	26	57,78	16*	100	0,0397
Преобладание зубца S в отведении V1 над зубцом R	26	57,78	16*	100	0,0397
Смещение переходной зоны влево	36	80	16*	100	0,019
Признаки ишемии миокарда					
Инверсия зубца T в отведениях I, II, V5, V6	5	11,11	14*	87,5	0,01
Снижение сегмента ST в отведениях I, II, V5, V6	5	11,11	16*	100	0,018
Глубокий зубец Q в V1-V3	–	–	2	12,5	–
Признаки нарушения внутрижелудочковой проводимости и процессов деполяризации					
Расширение комплекса QRS в отведениях V1-V3	5	11,11	14*	87,5	0,01
Выявление эpsilon волны (eW) в отведениях V1-V3	–	–	4	25	–
Неполная блокада передней левой ветви пучка Гиса	6	13,33	12*	75	0,033
Дополнительные ЭКГ-критерии (ЭКГ высокого разрешения)					
Выявление поздних желудочковых потенциалов	1	2,22	6	37,5	0,081
Продолжительность терминальной активации (более 55 мсек)	4	8,88	10*	62,5	0,029

Примечание: * – достоверность различий при $p \leq 0,05$.

● **Таблица 3.** Электрокардиографические показатели по данным суточного мониторинга по Холтеру у детей с ГКМП (n = 61)

● **Table 3.** Electrocardiographic indices according to daily Holter monitoring in children with HCM (n = 61)

Показатели	Необструктивная форма (n = 45)		Обструктивная форма (n = 16)		Значимость различий, p
	n	%	n	%	
Признаки нарушения ритма					
Желудочковая экстрасистолия	4	8,88	9*	56,25	0,024
Паузы ритма ≥ 3000 мсек	–	–	2	12,5	–
Признаки нарушения предсердно-желудочковой проводимости					
Атриовентрикулярная блокада I степени	5	11,11	9*	56,25	0,05
Атриовентрикулярная блокада II степени	–	–	3	18,75	–
Феномен WPW	–	–	1	6,25	–
Изменение интервала QT					
Вторичное удлинение интервала QT (>450 мсек)**	5	31,25	8	50	0,069
Вариабельность ритма сердца					
Повышение вариабельности ритма сердца	5	11,11	14*	87,5	0,034
Снижение циркадного профиля (менее 1,32)	5	11,11	14*	87,5	0,034

Примечание: * – достоверность различий при $p \leq 0,05$; ** – после приема препаратов, ассоциированных с удлинением интервала QT.

миокарда желудочков, постепенном вовлечении проводящей системы в патологический процесс, развитии вегетативно-дегенеративных изменений сердца у детей с обструктивной формой ГКМП [6].

Показатели глобальной продольной деформации и ее скорости были снижены в обеих группах в 100% случаев, что, по-видимому, было связано с нарушением сократимости гипертрофированных сегментов миокарда. Снижение глобальной радиальной и циркулярной деформаций, их скоростей наблюдалось у всех детей с обструктивной формой ГКМП и у 39 (86,6%) пациентов с необструктивной формой. При этом отмечалось статистически значимое отличие всех показателей деформации и их скоростей у детей с необструктивной формой ГКМП по сравнению с обструктивной формой, что отражало более выраженные изменения сократительной функции миокарда при обструктивной форме заболевания (табл. 4). Значительное снижение деформации отмечалось при выраженной гипертрофии миокарда (в 3–7 сегментах). Это связано

с тем, что при гипертрофии миокарда происходит дисбаланс между потребностью в кислороде и доставкой, превышающий резерв коронарного кровотока, что, в свою очередь, приводит к регионарной ишемии.

Корреляционный анализ взаимосвязи между параметрами глобальной деформации миокарда и ЭКГ показал, что у детей с обструктивной формой ГКМП, по сравнению с необструктивной формой, отмечались статистически значимые умеренные обратные связи между продольной деформацией и ее скоростью и ЭКГ-признаками гипертрофии (преобладание зубца R над S в отведениях I, V₆; преобладание зубца S над зубцом R в отведении V₁; смещение переходной зоны влево), ишемии миокарда (инверсия зубца T и снижение сегмента ST в I, II, V₅, V₆-отведениях; глубокий зубец Q в V₁-V₃), нарушения проводимости (расширение комплекса QRS в отведениях V₁-V₃, неполная блокада передней левой ветви пучка Гиса) (табл. 5).

При оценке взаимосвязи показателей глобальной радиальной деформации миокарда с ЭКГ-изменениями

● **Таблица 4.** Показатели систолической функции левого желудочка у детей с ГКМП (n = 61)

● **Table 4.** Left ventricular systolic function indices in children with HCMP (n = 61)

Показатели (релевантные значения)	Необструктивная форма ГКМП (n = 45)			Обструктивная форма ГКМП (n = 16)			Значимость различий p
	M ± σ	Медиана	Мин. – макс. значения	M ± σ	Медиана	Мин. – макс. значения	
Продольная деформация (20%)	-11,06 ± 6,42	-10,44*	-9,33–18,4	-10,13 ± 6,07	-8,24	-0,49–14,42	0,002
Скорость продольной деформации (0,68с-1)	-0,59 ± 0,13	-0,61*	-0,46–0,66	-0,36 ± 0,23	-0,35	-0,22–0,61	0,0025
Радиальная деформация (20%)	19,44 ± 14,5	19,14*	8,44–39,6	15,10 ± 11,2	13,42	0,89–18,1	0,003
Скорость радиальной деформации (1,08с-1)	1,01 ± 0,11	1,02*	0,82–2,77	0,94 ± 0,41	0,87	0,65–1,02	0,002
Циркулярная деформация (20%)	-17,25 ± 13,4	-18,11*	-8,9–33,5	-11,62 ± 9,11	-12,29	-0,69–16,2	0,016
Скорость циркулярной деформации (0,74с-1)	-0,65 ± 0,14	-0,56*	-0,12 ± -1,4	-0,51 ± 0,21	-0,48	-0,32–0,71	0,011

Примечание: * – достоверность различий при p ≤ 0,05.

● **Таблица 5.** Коэффициенты корреляции (r) между показателями глобальной деформации левого желудочка и электрокардиографическими изменениями у детей с ГКМП (n = 61)

● **Table 4.** Correlation coefficients (r) between global left ventricular deformation indices and electrocardiographical changes in children with HCMP (n = 61)

Показатели	Преобладание зубца R в отведении I, V ₆ над зубцом S		Преобладание зубца S в отведении V ₁ над зубцом R		Смещение переходной зоны влево		Инверсия зубца T в отведениях I, II, V ₅ , V ₆		Снижение сегмента ST в отведениях I, II, V ₅ , V ₆		Глубокий зубец Q в V ₁ -V ₃		Расширение комплекса QRS в отведениях V ₁ -V ₃		Неполная блокада передней левой ветви пучка Гиса	
	НФ (n = 45)	ОФ (n = 16)	НФ (n = 45)	ОФ (n = 16)	НФ (n = 45)	ОФ (n = 16)	НФ (n = 45)	ОФ (n = 16)	НФ (n = 45)	ОФ (n = 16)	НФ (n = 45)	ОФ (n = 16)	НФ (n = 45)	ОФ (n = 16)	НФ (n = 45)	ОФ (n = 16)
Продольная деформация, (%)	-0,34	-0,51* (p = 0,009)	-0,34	-0,50* (p = 0,009)	-0,39	-0,44* (p = 0,004)	-0,42	-0,54* (p = 0,018)	-0,48	-0,61* (p = 0,019)	-0,14	-0,44* (p = 0,004)	-0,24	-0,42* (p = 0,003)	-0,49	-0,53* (p = 0,017)
Скорость продольной деформации, (с-1)	-0,29	-0,49* (p = 0,007)	-0,29	-0,42* (p = 0,003)	-0,36	-0,45* (p = 0,005)	-0,46	-0,59* (p = 0,021)	-0,46	-0,60* (p = 0,023)	-0,16	-0,46* (p = 0,006)	-0,29	-0,43* (p = 0,003)	-0,48	-0,53* (p = 0,017)
Радиальная деформация, (%)	0,42	-0,54	0,42	-0,49	-0,33	-0,38	-0,31	-0,46* (p = 0,006)	-0,39	-0,59* (p = 0,021)	-0,12	-0,41* (p = 0,002)	-0,30	-0,48* (p = 0,008)	-0,29	-0,41* (p = 0,002)
Скорость радиальной деформации (с-1)	0,39	-0,44	0,41	-0,48	-0,34	-0,38	-0,32	-0,44* (p = 0,004)	-0,31	-0,63* (p = 0,024)	-0,15	-0,39	-0,26	-0,46* (p = 0,004)	-0,24	-0,39
Циркулярная деформация, (%)	-0,32	-0,39	-0,33	-0,45* (p = 0,005)	-0,33	-0,39	-0,29	-0,42	-0,24	-0,56* (p = 0,018)	-0,14	-0,48* (p = 0,007)	-0,24	-0,41* (p = 0,002)	-0,21	-0,38
Скорость циркулярной деформации, (с-1)	-0,31	-0,41	-0,29	-0,44* (p = 0,004)	-0,35	-0,39	-0,29	-0,43	-0,26	-0,58* (p = 0,022)	-0,13	-0,47* (p = 0,006)	-0,26	-0,40	-0,22	-0,37

Примечание: * – достоверность различий при p ≤ 0,05. НФ – неструктивная форма ГКМП; ОФ – обструктивная форма.

отмечались обратные умеренные связи с их достоверным преобладанием в группе с обструктивной формой ГКМП по признакам ишемии миокарда и нарушения проводимости. При этом между показателями радиальной деформации и такими ЭКГ-признаками гипертрофии миокарда, как преобладание зубца R над S в отведениях I, V₆ и преобладание зубца S над зубцом R в отведении V₁ у детей с необструктивной формой заболевания, были выявлены прямые умеренные корреляционные связи, у пациентов с обструктивной формой – обратные связи. Связи между показателями глобальной циркулярной деформации миокарда и ЭКГ были обратными, умеренными, с достоверным преобладанием в группе с обструктивной формой ГКМП по таким признакам, как преобладание зубца S над зубцом R в отведении V₁; снижение сегмента ST в I, II, V₅, V₆-отведениях; глубокий зубец Q в V₁-V₃; расширение комплекса QRS в отведениях V₁-V₃ (табл. 5).

В целом проведенный корреляционный анализ отражает более выраженную связь показателей продольной деформации миокарда с ЭКГ-изменениями, по сравнению с показателями радиальной и циркулярной деформации, с достоверным преобладанием в группе детей с обструктивной формой ГКМП, т. к. структурные изменения миокарда с более выраженным нарушением целостности волокон присутствуют в более гипертрофированных сегментах.

ВЫВОДЫ

У детей с обструктивной формой ГКМП по сравнению с необструктивной формой отмечаются достоверно более выраженные признаки гипертрофии и ишемии миокарда, нарушений ритма и проводимости на ЭКГ и при суточном мониторингировании по Холтеру.

Глобальная продольная, радиальная, циркулярная деформация миокарда и их скорости достоверно ниже при обструктивной форме заболевания по сравнению с необструктивной формой. Показатели глобальной продольной деформации являются более чувствительными по сравнению с радиальной и циркулярной деформацией в оценке сократительной функции миокарда.

У детей с ГКМП наблюдаются обратные корреляционные связи между показателями деформации и ЭКГ-признаками гипертрофии и ишемии миокарда, нарушениями проводимости, которые более выражены между параметрами продольной деформации и ЭКГ при сравнении с показателями радиальной и циркулярной деформации с достоверным преобладанием в группе с обструктивной формой ГКМП.

Поступила / Received 05.05.2021
Поступила после рецензирования / Revised 20.05.2021
Принята в печать / Accepted 25.05.2021

Список литературы

- Elliott PM, Anastakis A, Borger M.A., Borggreffe M., Cecchi F., Charron Ph. et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy. The Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2014;36(39):2735–2739. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu284>.
- Леонтьева И.В., Макарова В.А. Гипертрофическая кардиомиопатия у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2013;58(5): 23–34. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/gipertroficheskaya-kardiomiopatiya-u-detej/viewer>.
- Гутхайль Х., Линдигер А. *ЭКГ детей и подростков.* М.: ГЭОТАР-Медиа; 2012. 256 с. Режим доступа: <https://medknigaservis.ru/wp-content/uploads/2019/09/Q0122367.pdf>.
- Голдбергер А.Л. *Клиническая электрокардиография. Наглядный подход.* М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. 328 с.
- Макаров Л.М. *ЭКГ в педиатрии.* 3-е изд. М.: Медпрактика-М; 2013. 696 с.
- Макаров Л.М. *Холтеровское мониторирование.* 3-е изд. М.: Медпрактика-М; 2008. 456 с. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=19497124>.
- Грознова О.С., Леонтьева И.В., Полякова А.В. Современные методы обследования больных гипертрофической кардиомиопатией. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2014;59(4):24–27. Режим доступа: <https://www.ped-perinatology.ru/jour/article/view/51>.
- Алехин М.Н. Клиническое использование показателей продольной систолической деформации левого желудочка сердца. *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* 2017;4(1):101–111. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=32400424>.
- Галагузда М.М., Домницкая Т.М., Зеленикин М.М., Кулагина Т.Ю., Никифоров В.С., Сандриков В.А. (ред.). *Клиническая эхокардиография.* 5-е изд. М.: Логосфера; 2019. 1352 с. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=39219498>.
- Павлюкова Е.Н., Терешенкова Е.К., Карпов Р.С. Деформация в продольном направлении и по окружности, ротация, скручивание и раскручивание левого желудочка у пациентов с асимметричной гипертрофией левого желудочка. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2014;29(3):55–62. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2014-29-3-11-20>.
- Черных Н.Ю., Грознова О.С., Довгань М.И., Подольский В.А. Изменение деформации миокарда как ранний маркер миокардиальной дисфункции при гипертрофической кардиомиопатии у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2016;61(5):70–74. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2016-61-5-70-74>.
- de Korte C.L., Nillesen M.M., Saris A.E., Lopata R.G., Thijssen J.M., Kapusta L. New developments in paediatric cardiac functional ultrasound imaging. *J Med Ultrason.* 2014;41(3):279–290. <https://doi.org/10.1007/s10396-013-0513-9>.
- Чумакова О.С., Типтева Т.А., Алехин М.Н., Затеищikov Д.А. Отражение ранней систолической дисфункции миокарда левого желудочка на электрокардиограмме у больных с аортальным стенозом. *Кардиология.* 2015;55(12):42–48. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25133652>.
- Carey M.G., Ponivas S.J., Pelter M.M. Differentiating ST-Segment Strain Pattern from Acute Ischemia. *Am J Crit Care.* 2006;15(3):321–322. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16632776>.
- Павлюкова Е.Н., Кужель Д.А. Скручивание левого желудочка при идиопатической блокаде левой ножки пучка Гиса. *Российский кардиологический журнал.* 2017;7(1):121–124. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2017-7-121-124>.
- Ganane J., Mertens L., Eidem B.W., Claus P., D'hooge J., Havemann L.M. et al. Regional myocardial deformation in children with hypertrophic cardiomyopathy: morphological and clinical correlations. *Eur Heart J.* 2007;28(23):2886–2894. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm444>.
- Васюк Ю.А. (ред.). *Руководство по функциональной диагностике в кардиологии: современные методы и клиническая интерпретация.* М.: Практическая медицина; 2012. 162 с. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=19563855>.
- Pewsnor D., Ju Ni P., Egger M., Battaglia M., Sundström J., Bachmann L.M. Accuracy of electrocardiography in diagnosis of left ventricular hypertrophy in arterial hypertension: systematic review. *BMJ.* 2007;335:711. <https://doi.org/10.1136/bmj.39276.636354.AE>.
- Weidemann F., Herrmann S., Stork S., Niemann M., Frantz S., Lange V. et al. Impact of myocardial fibrosis in patients with symptomatic severe aortic stenosis. *Circulation.* 2009;120:577–584. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.108.847772>.
- Voigt J.U., Pedrizzetti G., Lysyansky P., Marwick T.H., Houle H., Baumann R. et al. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015;16(1):1–11. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeu184>.
- Mitchell C., Rahko P.S., Blauwet L.A., Canaday B., Finstuen J.A., Foster M.C. et al. Guidelines for performing a comprehensive transthoracic echocardiographic examination in adults: recommendations from the american society of echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2019;32(1):1–64. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2018.06.004>.
- Леонов В.П. (ред.). *Как описать статистику в медицине.* М.: Практическая медицина; 2016. 480 с.
- Biswas A., Roza A., Das S., Kapoor M., Jayarajan R., Verma A. et al. Loss of function mutation in the P2X7, a ligand-gated ion channel gene associated with hypertrophic cardiomyopathy. *Purinergic Signal.* 2019;15(2): 205–210. <https://doi.org/10.1007/s11302-019-09660-7>.

- Elliott P.M., Anastasakis A., Borger M.A., Borggrefe M., Cecchi F., Charron Ph. et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy. The Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2014;36(39):2735–2739. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu284>.
- Leontyeva I.V., Makarova V.A. Hypertrophic cardiomyopathy in children. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2013;58(5):23–34. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/gipertroficheskaya-kardiomiopatiya-u-detey/viewer>.
- Gutheil H., Lindinger A., Gass M., Hessling G., Singer H. *EKG im Kindes- und Jugendalter.* Stuttgart, Germany: Georg Thieme Verlag KG; 2009.
- Goldberger A.L. *Clinical electrocardiography. A visual approach.* Moscow: GEOTAR-Media; 2009. 328 p. (In Russ.)
- Makarov L.M. *ECG in pediatric care.* 3rd. Moscow: Medpraktika-M; 2013. 696 p. (In Russ.)
- Makarov L.M. *Holter monitoring.* 3rd. Moscow: Medpraktika-M; 2008. 456 p. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=19497124>.
- Groznova O.S., Leontyeva I.V., Polyakova A.V. *Current examination methods in patients with hypertrophic cardiomyopathy.* *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2014;59(4):24–27. (In Russ.) Available at: <https://www.ped-perinatology.ru/jour/article/view/51>.
- Alekhn M.N. Clinical application of longitudinal systolic deformation indicators in the heart left ventricle. *Kremlevskaya meditsina. Klinicheskiy vestnik = Kremlin Medicine Journal.* 2017;4(4):101–111. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=32400424>.
- Galagudza M.M., Domnitskaya T.M., Zelenikin M.M., Kulagina T.Yu., Nikiforov V.S., Sandrikov V.A. (ed.). *Clinical Echocardiography.* 5th ed. Moscow: Logosfera; 2019. 1352 p. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=39219498>.
- Pavlyukova E.N., Tereshenkova K.K., Karpov R.S. Global longitudinal and circumferential strain, rotation, twist and untwist of the left ventricle in patients with asymmetric left ventricular hypertrophy. *Sibirskiy zhurnal klinicheskoy i jeksperimental'noy mediciny = The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2014;29(3):55–62. (In Russ.) <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2014-29-3-11-20>.
- Chernykh N.Yu., Groznova O.S., Dovgan M.I., Podolsky V.A. A change in myocardial deformity as an early marker for myocardial dysfunction in children with hypertrophic cardiomyopathy. *Rossiyskiy Vestnik perinatologii i Pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2016;61(5):70–74. (In Russ.) <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2016-61-5-70-74>.
- de Korte C.L., Nillesen M.M., Saris A.E., Lopata R.G., Thijssen J.M., Kapusta L. New developments in paediatric cardiac functional ultrasound imaging. *J Med Ultrason.* 2014;41(3):279–290. <https://doi.org/10.1007/s10396-013-0513-9>.
- Chumakova O.S., Tipteva T.A., Alekhin M.N., Zateyshchikov D.A. Early systolic dysfunction of left ventricular myocardium is reflected on electrocardiogram of patients with aortic stenosis. *Kardiologiya = Cardiology.* 2015;55(12):42–48. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25133652>.
- Carey M.G., Ponivas S.J., Pelter M.M. Differentiating ST-Segment Strain Pattern from Acute Ischemia. *Am J Crit Care.* 2006;15(3):321–322. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16632776/>.
- Pavlyukova E.N., Kuzhel D.A. Left ventricle torsion in an idiopathic his left bundle branch block. *Rossiyskiy kardiologicheskij zhurnal = Russian Journal of Cardiology.* 2017;7(7):121–124. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2017-7-121-124>.
- Ganame J., Mertens L., Eidem B.W., Claus P., D'hooge J., Havemann L.M. et al. Regional myocardial deformation in children with hypertrophic cardiomyopathy: morphological and clinical correlations. *Eur Heart J.* 2007;28(23):2886–2894. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm444>.
- Vasyuk Yu.A. (ed.). *Manual on functional diagnostics in cardiology: modern methods and clinical interpretation.* Moscow: Practical Medicine; 2012. 162 p. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=19563855>.
- Pewsnor D., Ju Ni P., Egger M., Battaglia M., Sundström J., Bachmann L.M. Accuracy of electrocardiography in diagnosis of left ventricular hypertrophy in arterial hypertension: systematic review. *BMJ.* 2007;335:711. <https://doi.org/10.1136/bmj.39276.636354.AE>.
- Weidemann F., Herrmann S., Stork S., Niemann M., Frantz S., Lange V. et al. Impact of myocardial fibrosis in patients with symptomatic severe aortic stenosis. *Circulation.* 2009;120:577–584. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.108.847772>.
- Voigt J.U., Pedrizzetti G., Lysyansky P., Marwick T.H., Houle H., Baumann R. et al. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015;16(1):1–11. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeu184>.
- Mitchell C., Rahko P.S., Blauwet L.A., Canaday B., Finstuen J.A., Foster M.C. et al. Guidelines for performing a comprehensive transthoracic echocardiographic examination in adults: recommendations from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2019;32(1):1–64. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2018.06.004>.
- Leonov V.P. (ed.). *How to present statistics in medicine.* Moscow: Practical Medicine; 2016. 480 p. (In Russ.)
- Biswas A., Roza A., Das S., Kapoor M., Jayarajan R., Verma A. et al. Loss of function mutation in the P2X7, a ligand-gated ion channel gene associated with hypertrophic cardiomyopathy. *Purinergic Signal.* 2019;15(2):205–210. <https://doi.org/10.1007/s11302-019-09660-7>.

Информация об авторах:

Черных Надежда Юрьевна, врач-консультант консультативно-диагностического отделения, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева; 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2; chernykh-nauka@mail.ru
Тарасова Алла Алексеевна, д.м.н., профессор, профессор кафедры лучевой диагностики детского возраста, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; tarasova-aa@yandex.ru
Грознова Ольга Сергеевна, д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела детской кардиологии и аритмологии, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева; 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2; ogroznova@gmail.com
Шигабеев Илья Маратович, магистрант кафедры инженерной кибернетики, Национальный исследовательский технологический университет «МИСиС»; 119049, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 4; beat@live.ru

Information about the authors:

Nadezhda Yu. Chernykh, Consultant Physician of the Consultative and Diagnostic Unit, Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics; 2, Taldomskaya St., Moscow, 125412, Russia; chernykh-nauka@mail.ru
Alla A. Tarasova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Pediatric Radiological Diagnostics, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; tarasova-aa@yandex.ru
Olga S. Groznova, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Department of Pediatric Cardiology and Arrhythmology, Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics; 2, Taldomskaya St., Moscow, 125412, Russia; ogroznova@gmail.com
Ilya M. Shigabeev, Graduate Student of the Department of Engineering Cybernetics, National University of Science and Technology "MISIS"; 4, Leninskiy Prospekt, Moscow, 119049, Russia; beat@live.ru

Описание клинического случая сочетания целиакии и ихтиоза у девочки

А.Т. Камилова✉, ORCID: 0000-0003-1695-0978, okamilova@yahoo.com

С.И. Геллер, ORCID: 0000-0002-1210-6633, gellersvetlana123@gmail.com

Х.Т. Убайходжаева, ms.hilolahon@gmail.com

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии; 100179, Республика Узбекистан, Ташкент, ул. 2-й Чимбай, проезд Талант, д. 3

Резюме

Введение. Целиакия, или чувствительная к глютену энтеропатия, может быть определена как постоянная непереносимость глиадинов пшеницы и других проламинов злаков в слизистой оболочке тонкой кишки у генетически восприимчивых людей. Клиническая картина заболевания часто может вводить в заблуждение, поскольку она сильно варьирует у различных пациентов, что приводит к задержке диагностики. Приведен анализ клинического случая ребенка с целиакией и приобретенным ихтиозом.

Результаты. Заболевание до установления окончательного диагноза имело тяжелое течение за счет гастроинтестинальных и дерматологических нарушений. С 1,5-летнего возраста у ребенка начались частые диареи, вздутие живота, по поводу чего девочку неоднократно госпитализировали в стационар по месту жительства. Однако эффекта от проводимых лечебных мероприятий не было, к тому же присоединились другие симптомы, такие как рвота, периферические отеки, дефицит роста и веса, выраженное шелушение кожи. Диагноз окончательно подтвержден в возрасте 2,5 лет после проведения теста на антитела к тканевой трансглутаминазе IgA (50-кратное превышение относительно нормы). При генетическом исследовании обнаружены аллели генов, отвечающих за предрасположенность к целиакии. Результаты биопсии слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки – признаки атрофии, лимфоидной инфильтрации, соответствующие поражению тонкой кишки по классификации Marsh III. Микроскопическое исследование кожи – гиперкератоз со снижением зернистого слоя. На основе полученных данных был поставлен диагноз: *Целиакия, активная фаза, тяжелое течение, осложненная белково-энергетической недостаточностью тяжелой степени, синдромом экссудативной энтеропатии, анемией 2-й ст., сопутствующий диагноз: приобретенный ихтиоз.* Девочке была назначена безглютеновая диета, проведена симптоматическая медикаментозная терапия. В динамике состояние улучшилось. Через 6 мес. при повторном визите гастроинтестинальная и кожная симптоматика отсутствовали, физическое развитие соответствовало возрасту.

Выводы. Классическая форма целиакии обычно проявляется несколькими основными симптомами, такими как диарея, боль в животе, потеря веса и дефицит питательных веществ. В данной статье мы хотели рассказать о редком сочетании целиакии с ихтиозом. Следовательно, практикующие врачи должны быть насторожены при сочетании кожных и гастроинтестинальных симптомов, которые могут быть проявлением аутоиммунного заболевания кишечника.

Ключевые слова: целиакия, мальабсорбция, дерматит, дети, ихтиоз, диарея

Для цитирования: Камилова А.Т., Геллер С.И., Убайходжаева Х.Т. Описание клинического случая сочетания целиакии и ихтиоза у девочки. *Медицинский совет.* 2021;(11):134–139. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-11-134-139>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Description of a clinical case of combination of celiac disease and ichthyosis in a girl

Altinoy T. Kamilova✉, ORCID: 0000-0003-1695-0978, okamilova@yahoo.com

Svetlana I. Geller, ORCID: 0000-0002-1210-6633, gellersvetlana123@gmail.com

Xilola T. Ubaykhodjaeva, ms.hilolahon@gmail.com

Republican Specialized Scientific Practical Medical Center of Pediatrics; 3, Talant Proezd, 2 Chimbay Street, Tashkent, 100179, Uzbekistan

Abstract

Introduction. Celiac disease, or gluten-sensitive enteropathy, can be defined as a persistent intolerance of wheat gliadins and other cereal prolamines in the small intestinal mucosa of genetically susceptible individuals. The clinical picture of the disease can often be misleading because it varies greatly from patient to patient, resulting in delayed diagnosis. To analyze the clinical case of a child with celiac disease and acquired ichthyosis.

Results. The disease, until a final diagnosis was established, had a severe course due to gastrointestinal and dermatological disorders. From the age of 1.5 years, the child had frequent diarrhea, bloating, which is why she was repeatedly hospitalized in the hospital at the place of residence. However, there was no effect from the ongoing therapeutic measures, and other symptoms such as vomiting, peripheral edema, deficiency of height and weight, and severe peeling of the skin joined in. The diagnosis was finally confirmed at the age of 2.5 years after the test for antibodies to tissue transglutaminase IgA (fifty-fold excess relative to the norm). A genetic study revealed alleles of genes responsible for predisposition to celiac disease. The results of a biopsy of the mucous membrane of the duodenum had signs of atrophy, lymphoid infiltration, corresponding to a lesion of the small intestine according to the classification Marsh III. Microscopic examination of the skin – hyperkeratosis with a decrease in the granular layer.

On the basis of the obtained data, the diagnosis was made: Celiac disease, active phase, severe course, complicated by protein-energy insufficiency severe degree, exudative enteropathy syndrome, 2 degree anemia, concomitant diagnosis: acquired ichthyosis. The girl was prescribed a gluten-free diet, and symptomatic drug therapy was carried out. In dynamics, the condition has improved. After 6 months, at the second visit, gastrointestinal and skin symptoms were absent, physical development was age-appropriate.

Conclusions. The classic form of celiac disease usually manifests itself with several major symptoms, such as diarrhea, abdominal pain, weight loss, and nutritional deficiencies. In this article we wanted to talk about a rare combination of celiac disease with ichthyosis, therefore, practitioners should be wary of a combination of skin and gastrointestinal symptoms.

Keywords: celiac disease, malabsorption, dermatitis, children, ichthyosis, diarrhea

For citation: Kamilova A.T., Geller S.I., Ubaykhodjaeva X.T. Description of a clinical case of combination of celiac disease and ichthyosis in a girl. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(11):134–139. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-11-134-139>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Целиакия, или чувствительная к глютену энтеропатия, может быть определена как постоянная непереносимость глиадинов пшеницы и других проламинов злаков в слизистой оболочке тонкой кишки у генетически восприимчивых людей. Основное проявление расстройства состоит в характерных, хотя и неспецифических поражениях тонкой кишки, которые ухудшают усвоение питательных веществ и улучшаются при удалении ответственных злаков. Тем не менее клиническая картина заболевания часто может вводить в заблуждение, поскольку она сильно варьирует у различных пациентов, что приводит к задержке диагностики. Клинические признаки заболевания включают как типичные (диарея, отставание в физическом развитии, анемия), так и атипичные проявления (поражения костей, повышение уровня ферментов печени, задержка роста) [1–4].

Отсутствие своевременного лечения пациентов с целиакией, рефрактерные формы заболевания могут вызвать серьезные осложнения, включая рак толстой кишки, Т-клеточную лимфому или постоянную и тяжелую диарею [5, 6].

Пациенты с целиакией чаще страдают от других иммуноопосредованных расстройств по сравнению с другими людьми. В основном это заболевания щитовидной железы, кожи и сахарный диабет 1-го типа [7, 8]. Это может быть частично объяснено возможным распространением адаптивного иммунного ответа на другие ткани, первоначально запущенного в желудочно-кишечном тракте [7–9].

Кожные проявления, связанные с целиакией, известны недостаточно, кроме герпетиформного дерматита, являющегося частым спутником заболевания [10]. Однако появляется все больше доказательств, подтверждающих связь между целиакией и различными кожными заболеваниями. В 2006 г. P. Humbert et al. [11] была предложена классификация кожных заболеваний, связанных с целиакией. Авторы делят их на 4 категории: аутоиммунные, аллергические, воспалительные и разные (табл. 1).

Иммунопатогенез кожных поражений, связанных с целиакией, очень широк. Наиболее вероятное объяснение заключается в повышении кишечной проницаемости с прямым токсическим эффектом глиадина на поверхность кишечного эпителия, что дает возможность прохож-

дения глютенных пептидов в кровоток и провоцирует появление различных воспалительных или аутоиммунных процессов, которые могут повлиять на любой орган или ткань [12–15].

В одном из последних обзоров описываются различные кожные проявления, которые были связаны с целиакией у взрослых: крапивница, атопический дерматит, псориаз, розацеа, афтозный стоматит, очаговая алопеция, кожный васкулит [16]. Однако описание ихтиоза авторами не представлено. В доступной литературе мы нашли 1 случай описания сочетания целиакии с ихтиозом [17]. Авторы описывают случай 29-летней женщины с пластинчатым шелушением на животе, в субмаммарных складках и на конечностях. В последние годы женщина не страдала ни от расстройств кишечника, ни от сухости кожи. Лабораторные тесты выявили высокие значения паратгормона и высокий уровень антиэндомизальных антител. Общая костно-минеральная плотность составляла около 78% от нормального уровня. Образец слизистой двенадцатиперстной кишки показал полную атрофию ворсинок. Биопсия кожи показала приобретенный ихтиоз, имитирующий ихтиоз вульгарный. Была назначена безглютеновая диета, фолиевая кислота и витамин D. Через шесть месяцев после регрессии вторичного гиперпаратиреоза было достигнуто значительное улучшение кожных симптомов.

Ихтиоформные дерматозы состоят из гетерогенной группы наследственных расстройств, все из которых характеризуются накоплением большого количества чешуек на кожной поверхности, но причина ассоциации с целиакией до сих пор неизвестна.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Приводим собственное наблюдение сочетания целиакии с ихтиозом.

Больная Ш., 2 года 4 мес., обратилась в отдел гастроэнтерологии РСНПМЦ педиатрии с жалобами, со слов матери, на частый жидкий, водянистый стул 6 раз в сутки, вздутие живота, отеки на конечностях и на веках, кожные высыпания на теле и конечностях, снижение веса, повышенный аппетит, беспокойство и раздражительность.

Из анамнеза: ребенок от второй беременности, вторых родов. Беременность протекала на фоне токсикоза.

● **Таблица 1.** Достоверность доказательств связи между целиакией и кожными заболеваниями
 ● **Table 1.** Reliability of the evidence on the association between celiac disease and skin diseases

Механизм	Заболевания, имеющие связь с целиакией	Относительный риск развития целиакии по сравнению с общей или контрольной группой (референс)	Случайная ассоциация (спорадические сообщения о случаях)
Аутоиммунные заболевания			- Очаговая алопеция - Кожный васкулит - IgA-линейный дерматоз - Дерматомиозит - Витилиго - Красная волчанка - Склероатрофический лишай
Аллергические заболевания	Крапивница Хроническая крапивница Атопический дерматит	Отношение рисков: 1,51 (ДИ = 1,36–1,68) Отношение рисков: 1,92 (ДИ = 1,48–2,48) Отношение шансов: 3,17 (ДИ = 1,02–9,82)	Узловая почесуха
Воспалительные			- Эритема узловатая - Красный отрубевидный волосистой лишай - Эритродермия - Стойкая возвышающаяся эритема - Некротическая мигрирующая эритема - Болезнь Мухи – Габермана
Иммуноопосредованные	Псориаз	Отношение рисков: 1,72 (ДИ = 1,54–1,92) Отношение шансов: 1,44 (ДИ = 1,40–1,92) Отношение шансов: 3,09 (ДИ = 1,92–4,97) Антиглиадиновые IgA Отношение шансов: 2,36 (ДИ = 1,15–4,83)	
Другие заболевания	Афтозный стоматит Розацеа	Отношение шансов: 3,79 (ДИ = 2,67–5,39) Отношение рисков: 1,46 (ДИ = 1,11–1,93)	- Кожный амилоидоз - Кольцевая эритема - Частичная липодистрофия - Генерализованный приобретенный эластоз - Ихтиоз - Поперечная лейкокония - Гипертрихоз

Брак неродственный. Роды протекали без осложнений. Девочка родилась физиологическим путем на 38-й нед. гестации с весом 3 200 г, длиной тела 54 см. К груди приложена сразу. До 6 мес. мать кормила только грудным молоком, затем на протяжении 7 мес. давала адаптированную молочную смесь, в возрасте 13 мес. начали кормить молочной манной кашей, печеньем и пшеничным хлебом.

Первый раз в возрасте 19 мес. появился частый жидкий стул до 6 раз в сутки, вздутие живота. Были назначены ферментные препараты поджелудочной железы и пробиотики. После этого девочке стало на короткое время лучше, стул нормализовался, но живот не уменьшился в размерах. С этого времени у девочки стул нарушался каждый месяц, к тому же добавлялась и периодическая рвота. В возрасте 27 мес. (2 года 3 мес.) на конечностях и на теле появилась сыпь, которая шелушилась, а также отеки на стопах и вокруг век. Со слов матери, девочка потеряла около килограмма веса.

При осмотре состояние тяжелое, 8 кг (дефицит веса – 3СО), рост 84 см, дефицит – 2СО, МРИ – 3СО по критериям ВОЗ [18]. Девочка очень вялая, раздражена. Подкожно-жировая клетчатка развита слабо, мышечный тонус снижен. Кожа сухая, видны участки десквамации на верхних и нижних конечностях, животе. Шелушение крупнопластинчатое, чешуйки коричневого цвета, блестящие, напоминающие мозаику (рис. 1, 2).

Явные отеки на руках, на веках и на ногах. Полость рта – чистая, слизистая розовая, язык влажный, глоссит, в углах рта заеды. Аппетит повышенный. Периферические лимфатические узлы не увеличены, подвижные. Мышечный тонус сохранен. Костная система без деформации. Молочные зубы полностью прорезались. Повышенного потоотделения не наблюдалось. Дыхание не учащено, без участия вспомогательной мускулатуры, ЧДД – 36 в минуту, однако был влажный кашель. В легких аускультативно жесткое дыхание. Сердцебиение ритмичное, тоны приглушены, выслушивался систолический шум на верхушке. Пульс 126 в минуту. Живот увеличен в объеме, вздут, симметричный, сосудистая сеть была не видна, участвует в акте дыхания (рис. 3).

При пальпации мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены. Стул 5–6 раз в сутки, жидкий. Мочеиспускание свободное.

Был проведен ряд лабораторных и инструментальных исследований: (Hb – 88 г/л, Eг – $3,4 \cdot 10^{12}/л$). В биохимическом анализе отмечалась выраженная гипопропротеинемия и гипоальбуминемия (общий белок – 42 г/л, альбумин – 17 г/л), повышение активности трансаминаз: АЛТ – 56 ммоль/л, АСТ – 109 ммоль/л, остальные показатели без патологии (мочевина – 3,7 ммоль/л, креатинин – 41 ммоль/л, ЛДГ – 264 Е/л, ЩФ – 264 Е/л).

Антитела к тканевой трансглутаминазе Ig A (579,2 Е/мл при норме < 10 Е/мл). Гуморальное звено Ig A 1,33 г/л – норма.

● **Рисунок 1.** Характер высыпаний и отеки на нижней конечности
● **Figure 1.** Pattern of rashes and swelling on the lower extremities



● **Рисунок 2.** Характер высыпаний на нижних конечностях
● **Figure 2.** Pattern of rashes on lower extremities



● **Рисунок 3.** Увеличение живота и сыпь на нем
● **Figure 3.** Abdominal distention and abdominal rash



Генетический анализ: HLA 2-го класса: DQA1*0201*0501, DRB1*07*11, DQB1*02*0301.

Результат биопсии: Слизистая оболочка двенадцатиперстной кишки деформирована, в ней ворсинки неравномерной длины и толщины, покровный эпителий ворсинок уплощенной и десквамированной формы, среди них встречается множество бокаловидных клеток. Крипты несколько расширены, энтероциты в состоянии умеренной активности и с воспалительной дисплазией. Собственная соединительнотканная пластинка инфильтрирована лимфоидными и плазматическими клетками, местами формирует лимфоидные фолликулы. Отмечается наличие очагов межэпителиальной лимфоидной инфильтрации. В подслизистом слое отмечается гиперплазия дуоденальных желез. Морфометрия: Длина ворсинок 134 мкм, глубина крипт 369 мкм, соотношение В/К – 0,36. Лимфоидная инфильтрация собственной оболочки – 148. Описанная картина соответствует морфологическим изменениям тонкой кишки по Marsh III [19].

Общий анализ мочи – белок (0,033%), лейкоциты – 6–7/1, оксалаты+. Удельный вес 1012 г/л.

В анализе кала жирные кислоты, слизь в большом количестве.

На УЗИ органов пищеварения отмечалась расширение петель кишечника, утолщение стенок кишечника с большим количеством химуса, перистальтика ускорена.

Девочка была проконсультирована дерматологом и генетиком, был поставлен диагноз: *приобретенный ихтиоз*. Микроскопическое исследование кожи – гиперкератоз со снижением зернистого слоя.

Клинический диагноз: Целиакия, активная фаза, тяжелое течение. Осложнение: Белково-энергетическая недостаточность тяжелой степени. Синдром экссудативной энтеропатии. Анемия 2-й ст. Сопутствующий диагноз: *приобретенный ихтиоз*.

Больная была переведена на безглютеновое питание. Из медикаментов получала нифуроксазид в связи с нали-

чием слизи в стуле в большом количестве, клиникой синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке, что проявлялось длительной диареей и выраженным вздутием живота. Для устранения симптомов экссудативной диареи использовались подкожные инъекции октреотида ацетата [20], кроме того, были назначены верошпирон, сульфат цинка, наружно-детский крем.

Пациентка находилась на лечении в нашем отделении на протяжении 10 дней, в течение данного периода состояние девочки улучшилось: она стала активной, начала ходить, беспокойство уменьшилось. Отеков нет. Частота стула сократилась до трех раз в сутки, стул принял оформленный характер, прибавка веса составила 700 г. Матери были даны дальнейшие рекомендации по ведению ребенка.

Девочка была осмотрена через 6 мес. За указанный период на фоне аглютеновой диеты она прибавила в весе 5 кг и выросла на 10 см, т. е. имеющаяся до этого белково-энергетическая недостаточность была полностью устранена (*табл. 2*). На коже также была отмечена положительная динамика, высыпания и шелушение отсутствовали. Частота стула не превышала возрастную норму, а в общем

● **Таблица 2.** Динамика изменений основных лабораторных показателей

● **Table 2.** Dynamics of changes in the main laboratory parameters

	При поступлении	После лечения	Через 6 мес.
Нб, г/л	88	112	110
Общий белок, г/л	42	52	78
Альбумин, г/л	17	23	38
АЛТ	56	41	30
АСТ	109	48	28
Глюкоза	2,7	4,5	5,1

анализе крови и кала не было зафиксировано каких-либо отклонений (рис. 4).

Письменное информированное согласие было получено от матери пациентки на использование материалов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Целиакия – это аутоиммунная, хроническая, глютен-зависимая энтеропатия у генетически предрасположенных людей, которая характеризуется атрофией ворсинок с гиперплазией крипт и воспалением слизистой оболочки тонкой кишки. При целиакии наблюдается нарушение всасывания в кишечнике и субтотальная или тотальная атрофия кишечных ворсинок. Улучшение состояния возможно после начала безглютеновой диеты. Классическая форма целиакии имеет несколько симптомов, таких как диарея, боль в животе, потеря веса и дефицит питательных веществ, особенно железа, фолата, кальция и витамина D. Тем не менее существует большое разнообразие внекишечных клинических проявлений, включая анемию, неврологические, психические и аффективные расстройства, признаки гипоспленизма (тельца Хауэлла – Джолли и тромбоцитоз) и другие аутоиммунные заболевания [21].

Все ихтиозоподобные дерматиты делятся на 2 группы: наследственный ихтиоз и приобретенный. Приобретенный ихтиоз – это ненаследственное кожное забо-

Рисунок 4. Состояние кожных покровов после начала безглютеновой диеты

Figure 4. Skin condition after starting a gluten-free diet



левание, характеризующееся сухой, грубой кожей с выраженным шелушением, затрагивающим значительные участки тела. В большинстве микроскопических исследований при приобретенном ихтиозе наблюдается гиперкератоз с уменьшенным или отсутствующим зернистым слоем. Приобретенный ихтиоз часто ассоциируется с системными заболеваниями и дефицитом питательных веществ в форме либо тяжелой белково-энергетического недостаточности, либо дефицита витаминов [17].

Как видно из приведенного нами клинического случая, наблюдалась поэтапная манифестация симптомов целиакии: диарея, вздутие живота, выраженный синдром мальабсорбции. Результатом микро- и макроэлементной недостаточности у пациентки, возможно, стало появление ихтиоза.

Таким образом, в данной статье мы хотели рассказать о редком сочетании целиакии с ихтиозом. Проведение скрининговых методов диагностики целиакии должно быть включено в обследование каждого пациента с кожными заболеваниями. Практикующие врачи должны быть насторожены, если у пациента наблюдаются как кожные, так и гастроинтестинальные симптомы, которые могут быть проявлением аутоиммунного поражения кишечника.

Поступила / Received 07.01.2021
Поступила после рецензирования / Revised 20.01.2021
Принята в печать / Accepted 02.02.2021

Список литературы / References

- Al-Toma A., Volta U., Auricchio R., Castillejo G., Sanders D.S., Cellier Ch. et al. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *United European Gastroenterology J.* 2019;7(5):583–613. <https://doi.org/10.1177/2050640619844125>.
- Doyev R., Cohen S., Ben-Tov A., Weintraub Y., Amir A., Galai T. et al. Ultra-short Celiac Disease Is a Distinct and Milder Phenotype of the Disease in Children. *Dig Dis Sci.* 2019;64(1):167–172. <https://doi.org/10.1007/s10620-018-5323-x>.
- Singh P., Arora A., Strand T.A., Leffler D.A., Catassi C., Green P.H. et al. Global prevalence of celiac disease: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018;16(6):823–836.e2. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.06.037>.
- Камилова А.Т., Абдузхаттарова З.М., Пазилова С.А., Бахтиярова Н.А. Фенотипические признаки целиакии у детей узбекской популяции. Материалы 11 Международного Славяно-Балтийского научного форума «Санкт-Петербург – Гастро-2009». *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга.* 2009;(2–3):333–335.
- Камилова А.Т., Абдузхаттарова З.М., Пазилова С.А., Бахтиярова Н.А. Phenotypic signs of celiac disease in children of the Uzbek population. Materials of the 11th International Slavic-Baltic Scientific Forum “St Petersburg – Gastro-2009”. *Gastroenterologiya Sankt-Peterburga = Gastroenterology of St Petersburg.* 2009;(2–3):333–335. (In Russ.).
- Hughey J.J., Ray B.K., Lee A.R., Voorhees K.N., Kelly C.P., Schuppan D. Self-reported dietary adherence, disease-specific symptoms, and quality of life are associated with healthcare provider follow-up in celiac disease. *BMC Gastroenterol.* 2017;17(1):156. <https://doi.org/10.1186/s12876-017-0713-7>.
- Камилова А.Т., Умарназарова З.Е. Клинико-анамнестические, микробиологические и гистоморфологические особенности рефрактерной целиакии у детей. *Вопросы детской диетологии.* 2013;(4):21–25. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20340762>.
- Камилова А.Т., Умарназарова З.Е. Clinico-anamnestic, microbiological and histomorphological specificities of refractory coeliac disease in children. *Voprosy detskoj dietologii = Nutrition.* 2013;(4):21–25. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20340762>.
- Ciccone A., Gabrieli D., Cardinale R., Di Ruscio M., Vernia F., Stefanelli G. et al. Metabolic Alterations in Celiac Disease Occurring after Following a Gluten-Free Diet. *Digestion.* 2019;100(4):262–268. <https://doi.org/10.1159/000495749>.
- Hietikko M., Hervonen K., Salmi T., Ilus T., Zone J.J., Kaukinen K. et al. Disappearance of epidermal transglutaminase and IgA deposits from the papillary dermis of patients with dermatitis herpetiformis after a long-term gluten-free diet. *Br J Dermatology.* 2018;178(3):198–201. <https://doi.org/10.1111/bjd.15995>.
- Ludvigsson J.F., Murray J.A. Epidemiology of Celiac Disease. *Gastroenterol Clin North Am.* 2019;48(1):1–18. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2018.09.004>.
- Reunala T., Salmi T.T., Hervonen K., Kaukinen K., Collin P. Dermatitis Herpetiformis: A Common Extraintestinal Manifestation of Coeliac Disease. *Nutrients.* 2018;10(5):602. <https://doi.org/10.3390/nu10050602>.
- Humbert P., Pelletier F., Dreno B., Puzenat E., Aubin F. Gluten intolerance and skin diseases. *Eur J Dermatol.* 2006;16(1):4–11. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16436335>.
- Nurminen S., Kivela L., Huhtala H., Kaukinen K., Kurppa K. Extraintestinal manifestations were common in children with coeliac disease and were

- more prevalent in patients with more severe clinical and histological presentation. *Acta Paediatr.* 2019;108(4):681–687. <https://doi.org/10.1111/apa.14324>.
13. Ludvigsson J.F., Lindelöf B., Rashtak S., Rubio-Tapia A., Murray J.A. Does urticaria risk increase in patients with celiac disease? A large population-based cohort study. *Eur J Dermatol.* 2013;23(5):681–687. <https://doi.org/10.1684/ejd.2013.2158>.
 14. Egeberg A., Griffiths C.E.M., Mallbris L., Gislason G.H., Skov L. The association between psoriasis and coeliac disease. *Br J Dermatol.* 2017;177(6):329–330. <https://doi.org/10.1111/bjd.15684>.
 15. Leffler D.A., Green P.H., Fasano A. Extraintestinal manifestations of coeliac disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015;12(10):561–567. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2015.131>.
 16. Rodrigo L., Beteta-Gorriti V., Alvarez N., Gómez de Castro C., de Dios A., Palacios L., Santos-Juanes J. Cutaneous and Mucosal Manifestations Associated with Celiac Disease. *Nutrients.* 2018;10(7):800. <https://doi.org/10.3390/nu10070800>.
 17. Menni S., Boccardi D., Brusasco A. Ichthyosis revealing coeliac disease. *Eur J Dermatol.* 2000;10(5):398–399. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10882952/>.
 18. WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age. *Acta Paediatr Suppl.* 2006;450:76–85. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2006.tb02378.x>.
 19. Marsh M.N., Johnson M., Rostami K. Mucosal histopathology in celiac disease: a rebuttal of Oberhuber's sub-division of Marsh III. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench.* 2015;8(2):99–109. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4403022/>.
 20. Al Sinani S., Rawahi Y.A., Abdoon H. Octreotide in Hennekam syndrome-associated intestinal lymphangiectasia. *World J Gastroenterol.* 2012;18(43):6333–6337. <https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i43.6333>.
 21. van Gils T., Nijeboer P., van Waesberghe J.H.T., MH Coupé V., Janssen K., Zegers J.A. et al. Splenic volume differentiates complicated and non-complicated celiac disease. *United European Gastroenterol J.* 2017;5(3):374–379. <https://doi.org/10.1177/2050640616663571>.

Информация об авторах:

Камилова Алтиной Турсуновна, д.м.н., профессор, руководитель отдела гастроэнтерологии и нутрициологии, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии; 100179, Республика Узбекистан, Ташкент, ул. 2-й Чимбай, проезд Талант, д. 3; okamilova@yahoo.com

Геллер Светлана Игоревна, младший научный сотрудник отдела гастроэнтерологии и нутрициологии, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии; 100179, Республика Узбекистан, Ташкент, ул. 2-й Чимбай, проезд Талант, д. 3; gellersvetlana123@gmail.com

Убайходжаева Хилола Турапходжаевна, врач-ординатор отделения гастроэнтерологии, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии; 100179, Республика Узбекистан, Ташкент, ул. 2-й Чимбай, проезд Талант, д. 3; ms.hilolahon@gmail.com

Information about authors:

Altinoy T. Kamilova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Gastroenterology, Republican Specialized Scientific Practical Medical Center of Pediatrics; 3, Talant Proezd, 2 Chimbay St., Tashkent, 100179, Uzbekistan; okamilova@yahoo.com

Svetlana I. Geller, Junior Researcher in Department of Gastroenterology, Republican Specialized Scientific Practical Medical Center of Pediatrics; 3, Talant Proezd, 2 Chimbay St., Tashkent, 100179, Uzbekistan; gellersvetlana123@gmail.com

Xilola T. Ubaykhodjaeva, Physician in Department of Gastroenterology, Republican Specialized Scientific Practical Medical Center of Pediatrics; 3, Talant Proezd, 2 Chimbay St., Tashkent, 100179, Uzbekistan; ms.hilolahon@gmail.com

Артериит Такаясу у длительно лихорадящего ребенка. Дифференциальный диагноз. Разбор клинического случая

Н.А. Чегодаева¹, Е.Б. Ольхова^{1,2}, О.В. Зайцева², Н.А. Савицкая¹, Э.Э. Локшина²✉, elokshina@yandex.ru, И.И. Хмелькова¹, Н.Р. Шамратова¹, Т.Ю. Беляева¹

¹ Детская городская клиническая больница святого Владимира; 107014, Россия, Москва, ул. Рубцовско-Дворцовая, д. 1/3

² Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

Резюме

Артериит Такаясу – это хронический гранулематозный артериит с преимущественным поражением аорты и ее основных ветвей. Встречается как в молодом, так и в детском возрасте, манифестирует в возрасте от 10 до 30 лет, преобладают пациенты женского пола. В статье представлен клинический случай артериита Такаясу у ребенка с длительной лихорадкой.

Клинический случай. Девочка Е. 10 лет была госпитализирована с жалобами на эпизоды повышения температуры до фебрильных цифр в течение последних двух месяцев, также отмечалась слабость, боль в спине. Наблюдается эндокринологом с 2015 г. с диагнозом «Задержка роста. Задержка физического развития. Диффузные изменения щитовидной железы, эутиреоз». С 2020 г. наблюдается с диагнозом «Конституциональная незрелость». Отмечена склонность к запорам. Наблюдается у аллерголога с atopическим дерматитом, установлена пищевая и респираторная аллергия. К моменту госпитализации девочка болела в течение двух месяцев. За этот период зафиксированы четыре эпизода лихорадки со скудными катаральными проявлениями. Диагностический поиск шел в различных направлениях, исключались инфекционные, системные, онкологические заболевания. Эхографическая картина была типична и высокоспецифична для болезни Такаясу. При дообследовании было выявлено и изменение чревного ствола в виде сужения его просвета. В результате проведенного клинико-лабораторного и инструментального обследования установлен клинический диагноз «Неспецифический аортоартериит, III тип, острая фаза, стенозирующий вариант, активность 1–3-й степени с поражением правой и левой общей сонных артерий, чревного ствола». Данное клиническое наблюдение демонстрирует трудности в постановке диагноза из-за разнообразия клинических форм и отсутствия специфических маркеров заболевания. От дебюта болезни до постановки клинического диагноза пациента проходит в среднем полтора года. Однако отсутствие терапии в течение длительного периода может оказать решающее значение на неблагоприятный исход заболевания.

Ключевые слова: артериит Такаясу, неспецифический аортоартериит, длительная лихорадка, дети

Для цитирования: Чегодаева Н.А., Ольхова Е.Б., Зайцева О.В., Савицкая Н.А., Локшина Э.Э., Хмелькова И.И., Шамратова Н.Р., Беляева Т.Ю. Артериит Такаясу у длительно лихорадящего ребенка. Дифференциальный диагноз. Разбор клинического случая. *Медицинский совет.* 2021;(11):140–147. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-11-140-147>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Takayasu's arteritis in a child with prolonged fever. Differential diagnosis. Clinical case analysis

Nina A. Chegodaeva¹, Elena B. Olkhova^{1,2}, Olga V. Zaytseva², Natalia A. Savitskaya¹, Evelina E. Lokshina²✉, elokshina@yandex.ru, Irina I. Khmelkova¹, Nataliia R. Shamratova¹, Tatiana Yu. Belyaeva¹

¹ Children's State Hospital of St. Vladimir; 1/3 Rubtsovsko-Dvortsovaya St., Moscow, 107014, Russia

² Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia

Abstract

Takayasu's arteritis is a chronic granulomatous arteritis with predominant involvement of the aorta and its main branches. It occurs both in youth and childhood, manifests between the ages of 10 and 30 years, female patients predominate. This article presents a clinical case of Takayasu's arteritis in a child with prolonged fever. Clinical case. A 10-year-old girl E. was hospitalized with complaints of febrile fever episodes during the last two months; weakness and back pain were also noted. Observed by an endocrinologist since 2015 with a diagnosis of "Stunted growth. Delayed physical development. Diffuse changes of the thyroid gland, euthyroidism". Since 2020 has been observed with the diagnosis "Constitutional immaturity". A tendency toward constipation was noted. Observed by an allergist with atopical dermatitis, food and respiratory allergies were diagnosed. By the time of hospitalization, the girl had been ill for two months. During this period, four episodes of fever with scanty catarrhal manifestations were recorded. The diagnostic search went in different directions, infectious, systemic and oncological diseases were excluded. The echographic pattern was typical and highly specific for Takayasu's arteritis. Additional examination also revealed changes in the celiac trunk in the form of narrowing of its lumen. Clinical diagnosis «Non-specific aortoarteritis, type III, acute phase, ste-

notic variant, grade 1–3 activity with lesions of the right and left common carotid arteries and the celiac trunk» was made as a result of clinical, laboratory and instrumental examination. This clinical observation demonstrates the difficulty in making a diagnosis due to the variety of clinical forms and the absence of specific disease markers. It takes on average a year and a half from disease debut to clinical diagnosis of the patient. However, lack of therapy over a long period can be crucial for an adverse outcome of the disease.

Keywords: Takayasu's arteritis, nonspecific aortoarteritis, prolonged fever, children

For citation: Chegodaeva N.A., Olkhova E.B., Zaytseva O.V., Savitskaya N.A., Lokshina E.E., Khmelkova I.I., Shamratova N.R., Belyaeva T.Yu. Takayasu's arteritis in a child with prolonged fever. Differential diagnosis. Clinical case analysis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(11):140–147. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-11-140-147>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Неспецифический аортоартериит (артериит Такаясу) – это гранулематозное воспаление аорты и ее основных ветвей. При неспецифическом аортоартериите (НАА) поражаются артерии эластического и мышечно-эластического типа, при этом наиболее часто – подключичные и сонные артерии (70–90%), реже – дуга и нисходящая часть аорты, почечные и легочные артерии (30–50%), еще реже – брюшная аорта, чревный ствол, мезентериальные, общие подвздошные и коронарные артерии (10–30%) [1–3].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Артериит Такаясу чаще диагностируется у молодых женщин азиатского происхождения. Уровень заболеваемости варьирует от 0,3 до 40 на 1 млн в зависимости от региона [4–6]. Данные о заболеваемости НАА в Российской Федерации отсутствуют. При этом соотношение между женщинами и мужчинами составляет 6–9:1 [7, 8]. Заболеваемость НАА у детей составляет 2,6 на 1 млн [9–12]. По данным коллег из Сеченовского университета, у детей от 3 до 17 лет соотношение девочек и мальчиков составляет 10:1 [13, 14]. Большинство пациентов НАА находятся в возрасте от 10 до 30 лет. В целом артериит Такаясу – это болезнь молодых женщин.

ЭТИОЛОГИЯ

Этиология заболевания неизвестна. Есть данные о генетической предрасположенности и связи заболевания с HLA Bw52, Dw12, DR2 и DQw (в японской популяции). Полагают, что генетическая предрасположенность выражается в несостоятельности иммунных процессов [12–16].

ПАТОГЕНЕЗ

В основе патогенеза НАА лежит процесс клеточно-опосредованного иммунного воспаления в стенке сосуда (по данным гистологии Т- и реже В-лимфоциты, макро-

фаги, гранулоциты и другие клетки инфильтрируют стенку сосудов) с выделением воспалительных цитокинов, отложением ЦИК в сосудистой стенке, что приводит к повреждению эндотелиоцитов, деструкции внутренней эластической мембраны, пролиферации эндотелия с утолщением интимы и формированием пристеночных тромбов. Эти процессы идут в острой стадии системного воспаления, выявляют такие клинические симптомы, как лихорадка, боли в шеи, груди и спине. На поздних стадиях заболевания отмечается продуктивная реакция и происходит активная клеточная пролиферация с формированием гранулем из макрофагов, эпителиоидных, гигантских и плазматических клеток, лимфоцитов, развивается склероз стенки сосуда вплоть до полной облитерации. Выраженные гемодинамические нарушения в регионе кровоснабжения пораженного сосуда развиваются при стенозе просвета артерии более 70%. В процессе воспаления в меди и интима сосудов происходят процессы неоваскуляризации. Это способствует дальнейшему прогрессированию воспаления и окклюзии сосудов. Окклюзионная фаза наступает через несколько недель или лет и характеризуется симптомами ишемии, появлением тяжелой гипертензии, причиной которой является развитие атипичной коарктации аорты, потеря эластичности сосудов, недостаточность аортального клапана из-за аортита и стеноз почечных артерий. Инсульт, проходящая ишемическая атака и внезапная слепота могут быть вызваны тромбозом церебральных артерий. Со стороны кожи основным проявлением заболевания является узловатая эритема¹ [17–20].

КЛИНИКА

Клиническая картина НАА зависит от стадии, степени активности воспалительного процесса и объема поражения.

Существует несколько классификаций НАА. В настоящее время чаще используют классификацию с выделением пяти типов заболевания [21, 22], основанную на дан-

¹ Hom C., Jung L.K. (ed.). *Pediatric Takayasu Arteritis*. Available at: <https://emedicine.medscape.com/article/1007566-overview#a4>.

ных, получаемых в результате ангиографического исследования (Takayasu Conference, 1994 г.):

- тип 1 – ветви дуги аорты;
- тип 2а – восходящая аорта, дуга аорты и ее ветви;
- тип 2б – тип 2а + грудная нисходящая аорта;
- тип 3 – грудная нисходящая аорта, брюшная аорта и/или почечные артерии;
- тип 4 – брюшная аорта и/или почечные артерии;
- тип 5 – тип 2б + тип 4.

Если в патологический процесс вовлечены легочные и/или венечные артерии, то к установленному типу заболевания добавляют соответствующие указания.

Первыми проявлениями НАА чаще всего бывают слабость, повышение температуры до фебрильных или субфебрильных цифр, боли в суставах и мышцах, потеря веса. На этом этапе болезни просвет артерий полностью сохранен, поэтому эта стадия называется «стадия сохранного пульса». Острая фаза заболевания продолжается от нескольких недель до нескольких лет. Эта фаза болезни у детей гораздо чаще, чем у взрослых, протекает с признаками активного воспаления: отмечается лихорадка, потеря веса, ознобы, на коже полиморфная сыпь, узловая эритема, беспокоят миалгии, артралгии. Патогномичный признак НАА в острой фазе – боль в проекции пораженного сосуда (сонных артерий, брюшной аорты и др.), что не встречается при других заболеваниях. Боль в области сосудов шеи называется каротидиния, возможна ее иррадиация в нижнюю челюсть и область сосцевидного отростка. Может отмечаться торакальная аорталгия – боль жгучего характера в межлопаточной области, абдоминальная аорталгия – боль в животе, могут отмечаться боли в пояснице.

При прогрессировании воспалительного процесса и образовании гемодинамически значимого стеноза появляются симптомы, свидетельствующие об ишемии органов и тканей. Например, при сужении сонных артерий пациенты жалуются на головокружение, головные боли, нарушения зрения, а при стенозе подключичных артерий – на слабость и онемение рук. У таких пациентов часто бывает ослаблен пульс на лучевой артерии, разница между систолическим артериальным давлением (АД) на левой и правой руке составляет более 10 мм рт. ст. В связи с тем, что стенка аорты и крупных артерий воспалены, деформированы, стенозированы, при аускультации выслушивается шум над сонными, подключичными артериями, брюшным отделом аорты, бедренными артериями.

При развитии ишемии тонкой или толстой кишки возникают боли в животе и диарея. Вовлечение почечных артерий может приводить к развитию злокачественной гипертензии. При длительном течении болезни Такаясу это осложнение развивается у 30–50% больных. Что же касается больных с неповрежденными почечными артериями, то причиной повышения АД у них может служить снижение барорецепторного ответа каротидного синуса, образование коарктаций аорты, ишемия головного мозга. Описаны единичные случаи развития гломерулонефритов и гломерулопатий, амилоидоза

почек; разнообразные типы поражения тонкой и толстой кишки, а также легких [23].

Больные с НАА чаще всего погибают от хронической сердечной недостаточности, которая развивается вследствие злокачественной артериальной гипертензии, аортальной недостаточности, коронарита, миокардита, расслоения и разрыва аневризмы аорты.

Учитывая клиническое течение и большую вариабельность проявлений заболевания, диагностика болезни Такаясу является непростой задачей, и диагноз кажется очевидным только при ретроспективном взгляде. К сожалению, диагностика этого заболевания иногда занимает годы. Прогноз же для жизни пациентов тем лучше, чем раньше поставлен диагноз и начата терапия.

ДИАГНОСТИКА

Диагностические критерии НАА у детей (Eular/Printo/PreS, 2010 г.):

- 1) синдром отсутствия пульса: асимметрия пульса на конечностях, отсутствие пульса на одной или двух лучевых или других артериях;
- 2) несоответствие АД: разница систолического АД на правой и левой конечности >10 мм рт. ст.;
- 3) патологические сосудистые шумы: грубые шумы, определяемые при аускультации над сонными, подключичными, бедренными артериями, брюшной аортой;
- 4) синдром артериальной гипертензии: развитие стойкого повышения АД >95 -го перцентиля по росту;
- 5) увеличение СОЭ (стойкое повышение СОЭ >20 мм/ч) или С-реактивного белка (СРБ) выше нормы.

Кроме того, выделяют т. н. 10 флагов болезни Такаясу:

1. Каротидиния – синдром, характеризующийся длительными ноющими болями в половине шеи (как правило, ее верхней части), иногда распространяющимися на область глазницы, половину лица, нижнюю челюсть, ушную область.
2. Гипертензия.
3. Стенокардия.
4. Головокружение и синкопальные состояния.
5. Перемежающаяся хромота.
6. Отсутствие или слабость периферического пульса.
7. Разница систолического АД на правой и левой конечности >10 мм рт. ст.
8. Инсульт.
9. Аортальная регургитация.
10. Узловая эритема.

По данным лабораторной диагностики, в острой фазе заболевания отмечают анемию, ускорение СОЭ, повышение СРБ. Специфических маркеров, позволяющих заподозрить НАА, не существует.

С помощью ангиографии можно выявить стенозы артерий, окклюзии, аневризмы в сосудах большого и среднего калибра, но с помощью этого исследования можно визуализировать только просвет сосуда. Ангиография не несет никакой информации о состоянии сосудистой стенки, поэтому, в случае если стенка воспа-

лена, а стенотического или окклюзивного поражения сосуда нет, данный метод будет малоинформативен для диагностики НАА.

Компьютерно-томографическая ангиография дает довольно полную анатомическую характеристику структурных изменений аорты и ее ветвей.

Магнитно-резонансная ангиография может выявить утолщение стенок сосуда и усиление контрастности.

УЗИ-доплерография дает возможность оценить состояние височных, сонных, подмышечных и бедренных артерий, а также линейную скорость кровотока, но с помощью этого метода невозможно оценить состояние грудной аорты.

МРТ-, КТ-, УЗИ-исследования помогают визуализировать не только просвет сосуда, но также утолщение, отек стенок сосудов, которые являются ранними воспалительными признаками.

18-ФДГ-ПЭТ-КТ – самый чувствительный тест на раннее воспаление сосудов. В основе его лежит повышенное потребление глюкозы макрофагами. Это неинвазивный метод, который измеряет 18-фтордезоксиглюкозу, накапливающуюся в гиперметаболических, активированных, воспалительных клетках, инфильтрирующих сосуды, и предоставляет довольно полную информацию об объеме поражения. Однако изменения, выявляемые при ПЭТ-КТ, не являются специфическими для васкулита и будут выявляться также и при атеросклерозе.

Таким образом, МРТ и КТ, УЗИ, доплерография, ПЭТ-КТ могут помочь в ранней диагностике НАА, до формирования сужения просвета сосуда. Ангиография же показывает только вторичные изменения и для ранней диагностики НАА является непригодным методом [24–28].

Наиболее простым и наименее дорогостоящим методом диагностики, конечно, является УЗИ.

Продолжаются активные поиски биомаркера, который продуцировался бы локально в сосудистой стенке и свидетельствовал бы о сосудистом воспалении. Пентраксин-3 избыточно экспрессируется в эндотелиальных и гладкомышечных клетках, моноцитах и макрофагах, которые являются компонентами сосудистой стенки, и, возможно, может служить одним из маркеров сосудистого воспаления. Еще одним исследуемым маркером являются матриксные металлопротеиназы (ММП), ферменты, выделяющиеся макрофагами при активном воспалении. Уже известно более 20 представителей семейства ММП. ММП-2 и ММП-9, в отличие от других типов металлопротеиназ, локализируются преимущественно в стенке артерий, и уровень обоих этих металлопротеиназ избирательно повышается в сыворотке при деструкции сосудистой стенки [29].

ЛЕЧЕНИЕ

Принципы терапии разрабатывались длительно и включали в себя применение антибиотиков, антикоагулянтов, противомаларийных препаратов. В последующем было доказано отсутствие эффекта данной терапевтической тактики. В настоящее время в основе лечения НАА

лежит длительное лечение глюкокортикостероидами и цитостатиками (основным является метотрексат) в активной фазе заболевания. При развитии сосудистого стеноза и окклюзии сосудов в фазе ремиссии применяется хирургическое лечение для восстановления адекватного кровотока и предупреждения осложнений.

ПРОГНОЗ

Прогноз заболевания нельзя назвать благоприятным. Несмотря на то что на сегодняшний день 10-летняя выживаемость пациентов составляет 90%, развитие осложнений значительно ухудшает качество жизни пациентов.

Ниже представлено описание клинического случая артериита Такаясу у девочки, находившейся под нашим наблюдением.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Девочка Е. 10 лет была госпитализирована в педиатрическое отделение ГБУЗ «Детская городская клиническая больница святого Владимира» 13.02.2021 г. с жалобами на эпизоды повышения температуры до фебрильных цифр в течение последних двух месяцев, последний подъем температуры с 07.02. Также отмечает слабость, боль в спине.

Из анамнеза жизни известно: ребенок от первой беременности, протекавшей без особенностей, первых срочных, самопроизвольных родов. Вес при рождении 2 910 г, рост 50 см. Апгар 8/9 баллов. Регулярный осмотр специалистами проводился в декретированные сроки. Наблюдается эндокринологом с 2015 г. с диагнозом «Задержка роста. Задержка физического развития. Диффузные изменения щитовидной железы, эутиреоз». С 2020 г. наблюдается с диагнозом «Конституциональная незрелость». Отмечена склонность к запорам. Наблюдается у аллерголога с atopическим дерматитом, установлена пищевая и респираторная аллергия. Вакцинация в соответствии с национальным календарем; Диаскинтест (осень 2020 г.) – отрицательный.

Перенесенные заболевания: ОРВИ 1–2 раза в год, ветряная оспа в 2010 г.; травм и операций не было.

Семейный анамнез: у отца – ожирение, сахарный диабет, у матери – эпизоды повышения артериального давления, бабушка по материнской линии – рак головного мозга, умерла в возрасте 61 года, у дедушки – аденома простаты. О родителях по отцовской линии информации нет.

Из анамнеза заболевания известно: больна с 16.12.2020 г., в течение 6 дней отмечалось повышение температуры до 38,0 °С, боль при открывании глаз, неяркая пятнистая сыпь на коже лица, туловища и конечностей. Мама связывала появление сыпи с шипучей конфетой, которую девочка растворила в воде и выпила. Сыпь купирована на фоне приема хлоропирамина гидрохлорида.

17.01.2021 г. – вновь повышение температуры тела до 38,5 °С, общая слабость, боль в горле, увеличение под-

челюстных лимфоузлов. Данный симптомокомплекс был расценен как ОРВИ, назначена противовирусная терапия (имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты). Мазок на SARS-COV-2 отрицательный. К 20.01.2021 г. температура нормализовалась. Со слов девочки, с 17.01 стали беспокоить боли в спине (травму исключили).

С 25.01 отмечают повторный подъем температуры до 38,5 °С, слабость. Педиатром поставлен диагноз «Острый тонзиллит», назначена антибактериальная терапия (амоксциллин). На фоне проводимого лечения состояние с улучшением, с 28.01.2021 г. температура и самочувствие нормализовались, сохранялась небольшая астения.

С 02.02.2021 г. появление сыпи на лице, спине, туловище и конечностях с умеренным зудом (после употребления гранатового сока?). На фоне приема цетиризина сыпь купирована.

С 07.02.2021 г. – вновь повышение температуры до 39 °С, с 09.02.2021 г. назначена антибактериальная терапия (джозамицин).

13.02.2021 г. ребенок госпитализирован в многопрофильный городской стационар в связи с отсутствием эффекта от получаемого лечения, усилением боли в спине (со слов девочки, ей было очень больно лежать на спине), выраженной слабостью, снижением аппетита.

Таким образом, к моменту госпитализации девочка болела в течение двух месяцев. За этот период зафиксированы 4 эпизода лихорадки со скудными катаральными проявлениями. Со слов мамы и девочки, отсутствовали изменения со стороны стула, не было кашля, насморка, не отмечены артралгии, локальная припухлость, гиперемия или болезненность в области суставов.

При поступлении в стационар 13.02.21 г. состояние средней тяжести, выражены симптомы интоксикации, температура 37,4 °С. Ребенок пониженного питания (рост 133 см, вес 24,7 кг, ИМТ 14 кг/м²), адинамичен, из-за болей в спине не может лежать, полусидит в кровати, т. к. в горизонтальном положении боль усиливается. Цвет кожных покровов сероватый, сыпи нет. Лимфатические узлы: увеличены подчелюстные, больше справа, до 1,5 см, однородной консистенции, болезненные, подвижные. Слизистые розовые, зев незначительно гиперемирован. Мышечный тонус в норме. Суставы не изменены, движения во всех суставах безболезненны, в полном объеме. При пальпации остистых отростков отмечается умеренная болезненность (дискомфорт) в грудном и поясничном отделе позвоночника, а также дискомфорт при пальпации межреберных промежутков с обеих сторон. Грудная клетка правильной формы, аускультативно дыхание проводится во все отделы, везикулярное, хрипов нет. ЧД – 20 в минуту. Область сердца не изменена. Границы относительной сердечной тупости в пределах нормы. Тоны сердца звучные, ритм правильный, тахикардия. ЧСС 112 в минуту. АД на руках: правая рука 90/56 мм рт. ст., левая рука 93/60 мм рт. ст. АД на ногах – правая нога 115/70 мм рт. ст., левая нога 117/72 мм рт. ст. Живот мягкий, отмечается умеренная болезненность в эпигастальной, околопупочной и левой отделах живота. Печень, селе-

зенка не увеличены. Стул оформленный. Мочеиспускание не нарушено. Очаговой симптоматики и менингеальных знаков нет.

Диагностический поиск шел в различных направлениях, исключались инфекционные, системные, онкологические заболевания.

По результатам проведенного лабораторного обследования выявлена нормохромная, нормоцитарная анемия – гемоглобин 105–98 г/л, ускорение СОЭ до 54–75 мм/ч. Уровень лейкоцитов – 9–12 × 10⁹/л. Отмечался умеренный нейтрофильный сдвиг лейкоцитарной формулы до 77%.

В клиническом анализе мочи – непостоянное изменение осадка в виде умеренной эритроцитурии.

В биохимическом анализе крови – повышение СРБ 181–208 мг/л, снижение сывороточного железа до 1,6 ммоль/л при нормальных уровнях ферритина и трансферрина.

Показатели азотистого, липидного, углеводного обмена, гаптоглобин, КФК, КФК-МВ, уровень иммуноглобулинов G, M, A, C3 и C4 – в пределах возрастной нормы. Прокальцитонин (ПКТ) – отрицательный. Онкомаркеры (alfa-Fetoprotein, б-ХГЧ) – отрицательные.

Проведено иммунологическое обследование для исключения аутоиммунных заболеваний соединительной ткани, васкулита – патологии не выявлено.

По данным коагулограммы отмечалось повышение фибриногена до 6 г/л, Д-димер не повышен, прямая и непрямая реакции Кумбса – отрицательные.

Гормональные исследования щитовидной железы для исключения тиреоидита – патология не выявлена.

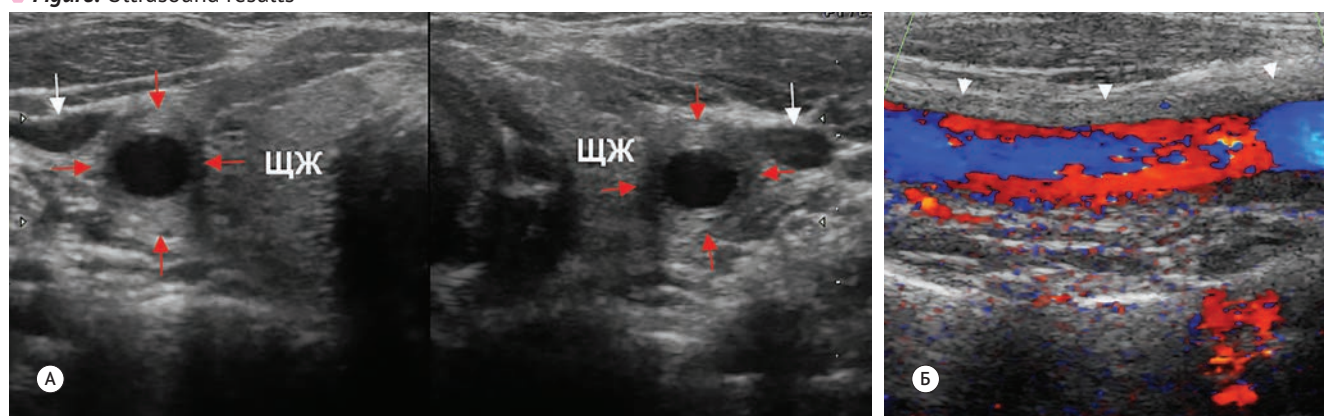
Проводилось обследование с целью исключения инфекционной патологии (ВЭБ, *Herpes zoster*, *Herpes simplex* 1-го и 2-го типа, *CMV*, *Herpes* 6-го типа, *Chlamydia* и *Mycoplasma pneumonia*, кишечные инфекции, малярия, гепатиты, ВИЧ). Выявлены положительные титры *IgM* и *IgG Varicella zoster*, отрицательный *IgA Varicella zoster*, положительные антитела *IgM* и *IgG* к ВЭБ-инфекции. Трехкратный посев крови на стерильность, посев мочи роста не дал. Ребенок консультирован инфекционистом, убедительных данных за течение герпес-вирусной инфекции нет.

Проведена биопсия костного мозга для исключения онкогематологического процесса. Клеточность пунктата – количество миелокариоцитов снижено (примесь периферической крови). Присутствует гемофагоцитоз лимфоцитов. Размеры ростка в пределах нормы за счет сегментоядерных нейтрофилов. Лимфоидный росток расширен и составляет 24,6% (N 4,3–13,7%). Эритроидный росток сужен и составляет 4,6% (N 14,5–26,5%). Тромбоцитопоз – особенности морфологии 1 на 250 клеток. Отшнуровка есть.

Инструментальное обследование: УЗИ органов брюшной полости – гепатоспленомегалия с реактивными изменениями паренхимы селезенки, печени. УЗИ почек – реактивные изменения, УЗИ малого таза, МВП, щитовидной железы – без патологии; рентгенография пояснично-крестцового и грудного отделов позвоночника, МРТ грудного и пояснично-крестцового отделов позвоночника,

Рисунок. Результаты УЗИ

Figure. Ultrasound results



А – поперечный скан (реконструкция в режиме 2 полей): утолщение стенок ОСА (стрелки) с обеих сторон, белыми стрелками показаны яремные вены;
Б – продольный скан, утолщенная стенка ОСА показана стрелками
ЩЖ – щитовидная железа

МРТ головного мозга, КТ органов грудной полости – патологии не выявлено. ЭКГ, ЭхоКГ без патологии.

Осмотры специалистов: окулиста, оториноларинголога, невролога – патологии со стороны органов зрения, ЛОР-органов, нервной системы не выявили.

Состояние ребенка осталось довольно тяжелым за счет ежедневной лихорадки с повышением до 38,2–39,4 °C каждые 12 ч, а также за счет интоксикационного синдрома: сниженный аппетит, вялость, выраженные боли в пояснице, появились жалобы на боль в области боковой поверхности шеи справа, угла нижней челюсти справа. Через 2 нед. нахождения в стационаре у ребенка при аускультации был выявлен шум на сонных артериях и в проекции брюшного отдела аорты. На 15-е сут. госпитализации ребенку повторно проведено УЗИ. Отрицательная динамика по сравнению с УЗИ, выполненным две недели назад, отсутствовала. Сохранялась минимальная гепатомегалия и реактивные изменения со стороны селезенки. Изменений со стороны щитовидной железы не выявлено, отмечалось незначительное увеличение лимфоузлов шеи без признаков острого воспаления и изменений перифокальных тканей. Однако при осмотре левой общей сонной артерии (ОСА) было выявлено муфтообразное утолщение стенки на всем протяжении артерии. Исследование было расширено, а также выполнено УЗИ ОСА с обеих сторон, их ветвей (наружной и внутренней сонных артерий (НСА и ВСА соответственно)), подключичных и плечевых артерий. Выявлено двустороннее симметричное поражение ОСА с утолщением комплекса интима-медиа до 2–2,5 мм на всем протяжении ОСА. Изменений стенок НСА, ВСА, подключичных и плечевых артерий не выявлено. Просвет ОСА был проходим на всем протяжении, составлял около 3,5–4 мм, признаков нарушения проходимости сосудов не было. Яремные вены с обеих сторон оставались интактны (рис.).

Эхографическая картина была типична и высокоспецифична для болезни Такаясу. При дообследовании было выявлено и изменение чревного ствола в виде сужения его просвета.

Таким образом, в результате проведенного клинко-лабораторного и инструментального обследования был установлен клинический диагноз «Неспецифический аортоартериит, III тип, острая фаза, стенозирующий вариант, активность 1–3-й степени с поражением правой и левой общей сонных артерий, чревного ствола». Для дальнейшего лечения девочка переведена в ревматологическое отделение Университетской детской клинической больницы Сеченовского университета, где ей проводится терапия, соответствующая клиническим рекомендациям данного заболевания, на фоне которой отмечается положительная динамика в течении болезни.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Отсутствие специфических признаков болезни Такаясу делает ее диагностику трудной задачей, особенно в педиатрической практике. На первом этапе диагностического поиска это «диагноз исключения». Однако врачам-педиатрам необходимо иметь настороженность в плане наличия неспецифического аортоартериита у пациентов с лихорадкой неясного генеза в сочетании с неспецифическими маркерами воспаления. В этих случаях в план обследования целесообразно включить аускультацию сосудистых шумов и при необходимости УЗИ сосудов, а также измерение АД на верхних и нижних конечностях. Так, в представленном нами клиническом случае, если бы аускультация была проведена при первичном осмотре ребенка, диагноз болезни Такаясу можно было бы заподозрить, безусловно, раньше. Своевременное проведение УЗИ сосудов является наиболее простым средством инструментального обследования, позволяющим заподозрить течение аортоартериита. При отсутствии изменений по УЗИ необходимо проведение КТ и МРТ для диагностики аортоартериита. ПЭТ-КТ является еще более информативным методом исследования, но его доступность в условиях городских стационаров значительно ниже. MC

Поступила / Received 20.05.2021
Поступила после рецензирования / Revised 05.06.2021
Принята в печать / Accepted 10.06.2021

1. Покровский А.В., Кунцевич Г.И., Зотиков А.Е., Бурцева Е.А. Структурно-функциональные изменения стенки артерий и клинические проявления неспецифического аортоартериита. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2009;15(1):7–16. Режим доступа: <http://www.angiologysurgery.org/magazine/2009/1/1.htm>.
2. Numano F. The story of Takayasu arteritis. *Rheumatology*. 2002;41(1):103–106. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/41.1.103>.
3. Бокерия Л.А., Покровский А.В., Абугов С.А., Алякин Б.Г., Аракелян В.С., Белов Ю.В. и др. *Аортоартериит неспецифический у взрослых: клинические рекомендации*. М.; 2016. 28 с. Режим доступа: http://www.fesmu.ru/SITE/files/editor/file/fpk_pps/rv13.pdf.
4. Watts R., Al-Taiar A., Mooney J., Scott D., Macgregor A. The epidemiology of Takayasu arteritis in the UK. *Rheumatology*. 2009;48(8):1008–1011. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kep153>.
5. Zaldivar Villon M.L.F., de la Rocha J.A.L., Espinoza L.R. Takayasu Arteritis: Recent Developments. *Curr Rheumatol Rep*. 2019;21(9):45. <https://doi.org/10.1007/s11926-019-0848-3>.
6. Toshihiko N. Current status of large and small vessel vasculitis in Japan. *Int J Cardiol*. 1996;54(2):91–98. [https://doi.org/10.1016/S0167-5273\(96\)88777-8](https://doi.org/10.1016/S0167-5273(96)88777-8).
7. Hedna V.S., Patel A., Bidari S., Elder M., Hoh B.L., Yachnis A., Waters M.F. Takayasu's Arteritis: is it a reversible disease? Case report and literature review. *Surg Neurol Int* 2012;3:132. Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3513843>.
8. Кривошеев О.Г., Смитенко И.О. Артериит Такаюсу. *Медицинский вестник*. 2010;(3). Режим доступа: <https://lib.medvestnik.ru/articles/Arteriit-Takayasu.html>.
9. Tullus K., Marks S.D. Vasculitis in children and adolescents: clinical presentation, etiopathogenesis, and treatment. *Paediatr Drugs*. 2009;11(6):375–380. <https://doi.org/10.2165/11316120-000000000-00000>.
10. Jain S., Sharma N., Singh S., Bali H.K., Kumar L., Sharma B.K. Takayasu arteritis in children and young Indians. *Int J Cardiol*. 2000;75(1):153–157. [https://doi.org/10.1016/S0167-5273\(00\)00180-7](https://doi.org/10.1016/S0167-5273(00)00180-7).
11. Kerr G.S., Hallahan C.W., Giordano J., Leavitt R.Y., Fauci A.S., Rottem M., Hoffman G. Takayasu arteritis. *Ann Intern Med*. 1994;120(11):919–929. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-120-11-199406010-00004>.
12. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Алексеева Е.И., Лыскина Г.А., Валиева С.И., Бзарова Т.М., Слепцова Т.В. *Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с неспецифическим аортоартериитом*. М.; 2015. 23 с. Режим доступа: <http://astgmu.ru/wp-content/uploads/2018/10/DETYAM-S-NESPETSIFICHESKIM-AORTOARTERIITOM.pdf>.
13. Tenne H.A., Подчерняева Н.С., Лыскина Г.А. (ред.). *Руководство по детской ревматологии*. М.: GEOTAR-Media; 2011. 720 с.
14. Лыскина Г.А., Костина Ю.О. Неспецифический аортоартериит у детей: клиническая картина, проблемы диагностики. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2016;4(95):143–150. Режим доступа: https://pediatra-journal.ru/files/upload/mags/353/2016_4_4680.pdf.
15. Terao C., Yoshifuji H., Mimori T. Recent advances in Takayasu arteritis. *Int J Rheum Dis*. 2014;17(3):238–247. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.12309>.
16. Saruhan-Direskeneli G., Hughes T., Aksu K., Keser G., Coit P., Aydin S.Z. et al. Identification of multiple genetic susceptibility loci in Takayasu arteritis. *Am J Hum Genet*. 2013;93(2):298–305. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2013.05.026>.
17. Hoyer B.F., Mumtaz I.M., Loddenkemper K., Bruns A., Sengler C., Hermann K.-G. et al. Takayasu arteritis is characterised by disturbances of B cell homeostasis and responds to B cell depletion therapy with rituximab. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(1):75–79. <http://doi.org/10.1136/ard.2011.153007>.
18. Gedalia A., Cuchacovich R. Systemic vasculitis in childhood. *Curr Rheumatol Rep*. 2009;11(6):402–409. <https://doi.org/10.1007/s11926-009-0059-4>.
19. Salvarani C., Magnani L., Catano M.G., Pipitone N., Versari A., Dardani L. et al. Rescue treatment with tocilizumab for Takayasu arteritis resistant to TNF- α blockers. *Clin Exp Rheumatol*. 2012; 30(1 Suppl):90–93. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22410150>.
20. Hoyer B.F., Mumtaz I.M., Loddenkemper K., Bruns A., Sengler C., Hermann K.G. et al. Takayasu arteritis is characterised by disturbances of B cell homeostasis and responds to B cell depletion therapy with rituximab. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(1):75–79. <http://doi.org/10.1136/ard.2011.153007>.
21. Hata A., Noda M., Moriaki R., Numano F. Angiographic findings of Takayasu arteritis: new classification. *Int J Cardiol*. 1996;54(2):155–163. [https://doi.org/10.1016/S0167-5273\(96\)02813-6](https://doi.org/10.1016/S0167-5273(96)02813-6).
22. Moriaki R., Noda M., Yajima M., Sharma B.K., Numano F. Clinical manifestations of Takayasu arteritis in India and Japan – new classification of angiographic findings. *Angiology*. 1997;48(5):369–379. <https://doi.org/10.1177/000331979704800501>.
23. Keser G., Aksu K., Direskeneli H. Takayasu arteritis: an update. *Turk J Med Sci*. 2018;48(4):681–697. Available at: <https://journals.tubitak.gov.tr/medical/issues/sag-18-48-4/sag-48-4-1-1804-136.pdf>.
24. Arend W.P., Michel B.A., Bloch D.A., Hunder G.G., Calabrese L.H., Edworthy S.M. et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum*. 1990;33(8):1129–1134. <https://doi.org/10.1002/art.1780330811>.
25. Watts R., Al-Taiar A., Mooney J., Scott D., Macgregor A. The epidemiology of Takayasu arteritis in the UK. *Rheumatology*. 2009;48(8):1008–1011. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kep153>.
26. Sharma B.K., Jain S., Suri S., Numano F. Diagnostic criteria for Takayasu arteritis. *Int J Cardiol*. 1996;54(2):141–147. [https://doi.org/10.1016/S0167-5273\(96\)88783-3](https://doi.org/10.1016/S0167-5273(96)88783-3).
27. Ozen S., Pistorio A., Iusan S.M., Bakkaloglu A., Herlin T., Brik R. et al. EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch–Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: Final classification criteria. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(5):798–806. <http://doi.org/10.1136/ard.2009.116657>.
28. Гончарова Н.С., Самохвалова М.В., Пахомов А.В., Зверев Д.А., Моисеева О.М. Артериит Такаюсу. Обзор литературы. *Артериальная гипертензия*. 2013;19(6):478–486. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/arteriit-takayasu-obzor-literatury/viewer>.
29. Молотыгин Д.Г. Пентраксин-3 как маркер воспаления у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. В: Молотыгин Д.Г., Рынач П.И., Кудрик Е.А. (ред.). *Хронічні неінфекційні захворювання: заходи профілактики і боротьби з ускладненнями: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю*. Харків, 5 листопада 2015 р. Харків: НАМН України, ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України»; 2015. С. 177. Режим доступа: <http://repo.knmu.edu.ua/handle/123456789/11715>.

References

1. Pokrovskii A.V., Kuntsevich G.I., Zotikov E.A., Burtseva E.A. Structural-and-functional alterations in the arterial wall and clinical manifestations of nonspecific aortoarteritis. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya = Angiology and Vascular Surgery*. 2009;15(1):7–16. Available at: <http://www.angiologysurgery.org/magazine/2009/1/1.htm>.
2. Numano F. The story of Takayasu arteritis. *Rheumatology*. 2002;41(1):103–106. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/41.1.103>.
3. Bokeriya L.A., Pokrovskiy A.V., Abugov S.A., Alekyan B.G., Arakelyan V.S., Belov Yu.V. et al. *Nonspecific aortoarteritis in adults: clinical guidelines*. Moscow; 2016. 28 p. (In Russ.) Available at: http://www.fesmu.ru/SITE/files/editor/file/fpk_pps/rv13.pdf.
4. Watts R., Al-Taiar A., Mooney J., Scott D., Macgregor A. The epidemiology of Takayasu arteritis in the UK. *Rheumatology*. 2009;48(8):1008–1011. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kep153>.
5. Zaldivar Villon M.L.F., de la Rocha J.A.L., Espinoza L.R. Takayasu Arteritis: Recent Developments. *Curr Rheumatol Rep*. 2019;21(9):45. <https://doi.org/10.1007/s11926-019-0848-3>.
6. Toshihiko N. Current status of large and small vessel vasculitis in Japan. *Int J Cardiol*. 1996;54(2):91–98. [https://doi.org/10.1016/S0167-5273\(96\)88777-8](https://doi.org/10.1016/S0167-5273(96)88777-8).
7. Hedna V.S., Patel A., Bidari S., Elder M., Hoh B.L., Yachnis A., Waters M.F. Takayasu's Arteritis: is it a reversible disease? Case report and literature review. *Surg Neurol Int* 2012;3:132. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3513843>.
8. Krivosheev O.G., Smitenko I.O. Takayasu's arteritis. *Meditsinskiy vestnik*. 2010;(3). (In Russ.) Available at: <https://lib.medvestnik.ru/articles/Arteriit-Takayasu.html>.
9. Tullus K., Marks S.D. Vasculitis in children and adolescents: clinical presentation, etiopathogenesis, and treatment. *Paediatr Drugs*. 2009;11(6):375–380. <https://doi.org/10.2165/11316120-000000000-00000>.
10. Jain S., Sharma N., Singh S., Bali H.K., Kumar L., Sharma B.K. Takayasu arteritis in children and young Indians. *Int J Cardiol*. 2000;75(1):153–157. [https://doi.org/10.1016/S0167-5273\(00\)00180-7](https://doi.org/10.1016/S0167-5273(00)00180-7).
11. Kerr G.S., Hallahan C.W., Giordano J., Leavitt R.Y., Fauci A.S., Rottem M., Hoffman G. Takayasu arteritis. *Ann Intern Med*. 1994;120(11):919–929. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-120-11-199406010-00004>.
12. Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Alekseeva E.I., Lyskina G.A., Valieva S.I., Bzarova T.M., Sleptsova T.V. *Federal clinical guidelines for medical care for children with nonspecific aortoarteritis*. Moscow; 2015. 23 p. (In Russ.) Available at: <http://astgmu.ru/wp-content/uploads/2018/10/DETYAM-S-NESPETSIFICHESKIM-AORTOARTERIITOM.pdf>.
13. Geppe N.A., Podchernyaeva N.S., Lyskina G.A. (eds.). *A guide to pediatric rheumatology*. Moscow: GEOTAR-Media; 2011. 720 p. (In Russ.)

14. Lyskina G.A., Kostina Y.O. Non-specific aortoarteritis in children: clinical picture, diagnostic problems. *Journal "Pediatrics" named after G.N. Speransky*. 2016;4(95):143–150. Available at: https://pediatricjournal.ru/files/upload/mags/353/2016_4_4680.pdf.
15. Terao C., Yoshifuji H., Mimori T. Recent advances in Takayasu arteritis. *Int J Rheum Dis*. 2014;17(3):238–247. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.12309>.
16. Saruhan-Direskeneli G., Hughes T., Aksu K., Keser G., Coit P., Aydin S.Z. et al. Identification of multiple genetic susceptibility loci in Takayasu arteritis. *Am J Hum Genet*. 2013;93(2):298–305. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2013.05.026>.
17. Hoyer B.F., Mumtaz I.M., Loddenkemper K., Bruns A., Sengler C., Hermann K.G. et al. Takayasu arteritis is characterised by disturbances of B cell homeostasis and responds to B cell depletion therapy with rituximab. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(1):75–79. <http://doi.org/10.1136/ard.2011.153007>.
18. Gedalia A., Cuchacovich R. Systemic vasculitis in childhood. *Curr Rheumatol Rep*. 2009;11(6):402–409. <https://doi.org/10.1007/s11926-009-0059-4>.
19. Salvarani C., Magnani L., Catanoso M.G., Pipitone N., Versari A., Dardani L. et al. Rescue treatment with tocilizumab for Takayasu arteritis resistant to TNF- α blockers. *Clin Exp Rheumatol*. 2012; 30(1 Suppl):90–93. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22410150>.
20. Hoyer B.F., Mumtaz I.M., Loddenkemper K., Bruns A., Sengler C., Hermann K.G. et al. Takayasu arteritis is characterised by disturbances of B cell homeostasis and responds to B cell depletion therapy with rituximab. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(1):75–79. <http://doi.org/10.1136/ard.2011.153007>.
21. Hata A., Noda M., Moriaki R., Numano F. Angiographic findings of Takayasu arteritis: new classification. *Int J Cardiol*. 1996;54(2):155–163. [https://doi.org/10.1016/S0167-5273\(96\)02813-6](https://doi.org/10.1016/S0167-5273(96)02813-6).
22. Moriaki R., Noda M., Yajima M., Sharma B.K., Numano F. Clinical manifestations of Takayasu arteritis in India and Japan – new classification of angiographic findings. *Angiology*. 1997;48(5):369–379. <https://doi.org/10.1177/000331979704800501>.
23. Keser G., Aksu K., Direskeneli H. Takayasu arteritis: an update. *Turk J Med Sci*. 2018;48(4):681–697. Available at: <https://journals.tubitak.gov.tr/medical/issues/sag-18-48-4/sag-48-4-1-1804-136.pdf>.
24. Arend W.P., Michel B.A., Bloch D.A., Hunder G.G., Calabrese L.H., Edworthy S.M. et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum*. 1990;33(8):1129–1134. <https://doi.org/10.1002/art.1780330811>.
25. Watts R., Al-Taiar A., Mooney J., Scott D., Macgregor A. The epidemiology of Takayasu arteritis in the UK. *Rheumatology*. 2009;48(8):1008–1011. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kep153>.
26. Sharma B.K., Jain S., Suri S., Numano F. Diagnostic criteria for Takayasu arteritis. *Int J Cardiol*. 1996;54(2):141–147. [https://doi.org/10.1016/S0167-5273\(96\)88783-3](https://doi.org/10.1016/S0167-5273(96)88783-3).
27. Ozen S., Pistorio A., Iusan S.M., Bakkaloglu A., Herlin T., Brik R. et al. EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch–Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: Final classification criteria. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(5):798–806. <http://doi.org/10.1136/ard.2009.116657>.
28. Goncharova N.S., Samokhvalova M.V., Pakhomov A.V., Zverev D.A., Moiseeva O.M. Takayasu arteritis: a review. *Arterial'naya gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2013;19(6):478–486. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/ariterii-takayasu-obzor-literatury/viewer>.
29. Molot'yagin D.G. Pentraxin-3 as a marker of inflammation in patients with cardiovascular diseases. In: Molot'yagin D.G., Rynchak P.I., Kudrik E.A. (ed.). *Chronic non-infectious diseases: prevention and control of complications: proceedings of the scientific-practical conference with international participation*. Kharkov, November 5, 2015 Kharkov: NAMS of Ukraine, State University "National Institute of Therapy named after L.T. Malaya AMS of Ukraine"; 2015, pp. 177. (In Russ.) Available at: <http://repo.knmu.edu.ua/handle/123456789/11715>.

Информация об авторах:

Чегодаева Нина Андреевна, врач-педиатр, Детская городская клиническая больница святого Владимира; 107014, Россия, Москва, ул. Рубцовско-Дворцовая, д. 1/3; ORCID: 0000-0001-8118-3512; ninaglag@mail.ru

Ольхова Елена Борисовна, д.м.н., профессор кафедры лучевой диагностики, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; заведующая отделением ультразвуковой диагностики, Детская городская клиническая больница святого Владимира; 107014, Россия, Москва, ул. Рубцовско-Дворцовая, д. 1/3; ORCID: 0000-0003-3757-8001; elena-olchova@bk.ru

Зайцева Ольга Витальевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; ORCID: 0000-0003-3426-3426; olga6505963@yandex.ru

Савицкая Наталья Александровна, к.м.н., заведующая педиатрическим отделением, Детская городская клиническая больница святого Владимира; 107014, Россия, Москва, ул. Рубцовско-Дворцовая, д. 1/3; ORCID: 0000-0002-5806-191X; nata-savick@mail.ru

Локшина Эвелина Эдуардовна, к.м.н., профессор кафедры педиатрии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; ORCID: 0000-0001-6006-7846; elokshina@yandex.ru

Хмелькова Ирина Игоревна, врач-педиатр, Детская городская клиническая больница святого Владимира; 107014, Россия, Москва, ул. Рубцовско-Дворцовая, д. 1/3; ORCID: 0000-0001-8468-3192; ira-khmelkova@yandex.ru

Шамратова Наталия Ринатовна, врач-педиатр, Детская городская клиническая больница святого Владимира; 107014, Россия, Москва, ул. Рубцовско-Дворцовая, д. 1/3; ORCID: 0000-0001-9330-3542; shamratova92@gmail.com

Беляева Татьяна Юрьевна, заместитель главного врача по лечебной работе, Детская городская клиническая больница святого Владимира; 107014, Россия, Москва, ул. Рубцовско-Дворцовая, д. 1/3; ORCID: 0000-0002-5277-9808; dgkbsv@zdrav.mos.ru

Information about the authors:

Nina A. Chegodaeva, Pediatrician, Children's State Hospital of St. Vladimir; 1/3 Rubtsovsko-Dvortsovaya St., Moscow, 107014, Russia; ORCID: 0000-0001-8118-3512; ninaglag@mail.ru

Elena B. Olkhova, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Radiation Diagnostics, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; Head of the Department of Ultrasound Diagnostics, Children's State Hospital of St. Vladimir; 1/3 Rubtsovsko-Dvortsovaya St., Moscow, 107014, Russia; ORCID: 0000-0003-3757-8001; elena-olchova@bk.ru

Olga V. Zaytseva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatrics, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; ORCID: 0000-0003-3426-3426; olga6505963@yandex.ru

Natalia A. Savitskaya, Cand. Sci. (Med.), Head of the Pediatric Department, Children's State Hospital of St. Vladimir; 1/3 Rubtsovsko-Dvortsovaya St., Moscow, 107014, Russia; ORCID: 0000-0002-5806-191X; nata-savick@mail.ru

Evelina E. Lokshina, Cand. Sci. (Med.), Professor of the Department of Pediatrics, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; ORCID: 0000-0001-6006-7846; elokshina@yandex.ru

Irina I. Khmelkova, Pediatrician, Children's State Hospital of St. Vladimir; 1/3 Rubtsovsko-Dvortsovaya St., Moscow, 107014, Russia; ORCID: 0000-0001-8468-3192; ira-khmelkova@yandex.ru

Natalia R. Shamratova, Pediatrician, Children's State Hospital of St. Vladimir; 1/3 Rubtsovsko-Dvortsovaya St., Moscow, 107014, Russia; ORCID: 0000-0001-9330-3542; shamratova92@gmail.com

Tatiana Yu. Belyaeva, Deputy Chief Physician for Clinical Work, Children's State Hospital of St. Vladimir; 1/3 Rubtsovsko-Dvortsovaya St., Moscow, 107014, Russia; ORCID: 0000-0002-5277-9808; dgkbsv@zdrav.mos.ru

Инфекции мочевых путей и витамин D: перспективы использования в профилактике и лечении

И.Н. Захарова¹✉, zakharova-rmapo@yandex.ru, А.Н. Цуцаева^{2,3}, С.В. Долбня^{2,3}, В.А. Курьянинова^{2,4,5}, Л.Я. Климов², А.К. Минасян², Д.В. Бобрышев², А.И. Ерёменко²

¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

² Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310

³ Краевая детская клиническая больница; 355029, Россия, Ставрополь, ул. Семашко, д. 3

⁴ Городская детская клиническая больница имени Г.К. Филиппского; 355002, Россия, Ставрополь, ул. Пономарева, д. 5

⁵ Международный медицинский центр «СОГАЗ»; 191186, Россия, Санкт-Петербург, ул. М. Конюшенная, д. 8

Резюме

Инфекции мочевых путей являются общей глобальной проблемой врачей разных специальностей, включая терапевтов, педиатров, нефрологов и урологов. На сегодняшний день инфекция мочевых путей занимает одно из ведущих мест среди бактериальных инфекций как во взрослой, так и в детской популяциях. Основным видом терапии и профилактики рецидивирующих инфекций мочевых путей является использование препаратов с антибактериальным эффектом – антибиотиков, уросептиков. Актуальной проблемой в современной медицинской практике является возрастающая антибиотикорезистентность, что требует разработки новых подходов к терапии и профилактике, в т. ч. и инфекций мочевых путей. В последние годы особое внимание уделяется изучению полиморфизма гена рецептора витамина D (VDR) как возможного фактора риска, обуславливающего предрасположенность к ряду инфекционных и неинфекционных заболеваний. Обнаружено более 200 полиморфизмов гена VDR, четыре из которых – FokI, BsmI, ApaI и TaqI – особенно распространены. Различные аллели VDR могут вызывать небольшие изменения в функциях рецептора, что может повлиять на устойчивость или восприимчивость к определенной инфекции. В обзоре представлены данные современных исследований, демонстрирующих взаимосвязь между обеспеченностью витамином D и развитием, частотой рецидивирования и характером течения инфекций мочевых путей. В одном из исследований доказано, что витамин D усиливает опосредованное кателицидином антибактериальное действие эпителиальных клеток мочевого пузыря. Также продемонстрированы известные на сегодняшний день механизмы защиты витамина D от инфекций мочевых путей, включая его влияние на компоненты врожденной иммунной системы.

Ключевые слова: инфекции мочевых путей, витамин D, дефицит витамина D, дети, беременные, антимикробные пептиды

Для цитирования: Захарова И.Н., Цуцаева А.Н., Долбня С.В., Курьянинова В.А., Климов Л.Я., Минасян А.К., Бобрышев Д.В., Ерёменко А.И. Инфекции мочевых путей и витамин D: перспективы использования в профилактике и лечении. *Медицинский совет.* 2021;(11):148–155. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-11-148-155>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Urinary tract infections and vitamin D: prospects for use in prevention and treatment

Irina N. Zakharova¹✉, zakharova-rmapo@yandex.ru, Anna N. Tsutsaeva^{2,3}, Svetlana V. Dolbnya^{2,3}, Victoriya A. Kuryaninova^{2,4,5}, Leonid Ya. Klimov², Artyom K. Minasyan², Dmitry V. Bobryshev², Anna I. Eryomenko²

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

² Stavropol State Medical University; 310, Mir St., Stavropol, 355017, Russia

³ Regional Children's Clinical Hospital; 3, Semashko St., Stavropol, 355029, Russia

⁴ Philippskiy City Children's Clinical Hospital; 5, Ponomarev St., Stavropol, 355002, Russia

⁵ SOGAZ International Medical Center; 8, M. Konyushennaya St., St Petersburg, 191186, Russia

Abstract

Urinary tract infections are a common global problem among physicians of various specialties, including therapists, pediatricians, nephrologists and urologists. Today UTI is one of the leading bacterial infections in both adult and child populations. The main type of therapy and prevention of recurrent UTI is the use of drugs with an antibacterial effect (antibiotics, uroseptics). An urgent problem in modern medical practice is the increasing antibiotic resistance, which requires the development of new approaches to therapy and prevention, including UTI.

In recent years, special attention has been paid to the study of vitamin D receptor (VDR) gene polymorphisms as a possible risk factor determining the predisposition to a number of infectious and noninfectious diseases. More than 200 polymorphisms of the VDR gene have been identified, four of which – FokI, BsmI, ApaI, and TaqI – are particularly common. Different VDR alleles can cause small changes in receptor function, which can affect resistance or susceptibility to a particular infection.

The review presents data from modern studies demonstrating the relationship between vitamin D supply and development,

the frequency of recurrence and the nature of the course of UTI. In one study, vitamin D has been shown to enhance the cathelicidin-mediated antibacterial action of bladder epithelial cells. It also demonstrated the currently known defense mechanisms of vitamin D against urinary tract infections, including its effect on components of the innate immune system.

Key words: urinary tract infections, vitamin D, vitamin D deficiency, children, pregnant women, antimicrobial peptides

For citation: Zakharova I.N., Tsutsaeva A.N., Dolbnya S.V., Kuryaninova V.A., Klimov L.Ya., Minasyan A.K., Bobryshev D.V., Eryomenko A.I. Urinary tract infections and vitamin D: prospects for use in prevention and treatment. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(11):148–155. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-11-148-155>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Инфекция мочевых путей (ИМП) является одной из ведущих бактериальных инфекций, требующих значительных финансовых затрат. По данным исследователей из США, ИМП ежегодно затрагивает более 150 млн чел. во всем мире [1]. Хотя большинство пациентов имеют лишь различные дизурические симптомы, Центр по контролю и профилактике заболеваний США (CDC) сообщает, что ежегодно от ИМП погибает 13 000 пациентов [2]. По данным отечественного эпидемиологического исследования, распространенность ИМП на территории России составляет около 1 000 случаев на 100 000 населения в год [3].

В детской популяции ИМП по распространенности среди бактериальных инфекций уступает лишь среднему отиту. Недоношенные и новорожденные с очень низкой массой тела (менее 1 500 г) заметно чаще заболевают ИМП (2,9% и 4–25% соответственно) по сравнению с доношенными младенцами (0,7%) [4]. Первый пик заболеваемости характерен для детей первого года жизни, при этом в данной возрастной группе ИМП чаще встречается у мальчиков, чем у девочек. Затем эпидемиология ИМП изменяется: симптоматическая ИМП в 10–20 раз чаще встречается у девочек дошкольного возраста по сравнению с мальчиками той же возрастной группы [5]. В подростковом возрасте частота ИМП у девочек составляет почти 3%, у мальчиков – около 1% [5, 6].

Во взрослой популяции ИМП гораздо чаще встречается у женщин, при этом установлено, что около 50% лиц женского пола, вероятно, будут иметь хотя бы один эпизод ИМП в течение жизни, включая эпизоды гестационного пиелонефрита, и они примерно в 6 раз чаще, чем мужчины, заболевают ИМП [7, 8]. Хотя большинство ИМП поддаются стандартной терапии, почти у 30% пациентов отмечаются рецидивы, а у более 20% – множественные рецидивы [9].

ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ ИНФЕКЦИЙ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ

Основным средством терапии ИМП по-прежнему являются антибактериальные препараты. Во многих случаях низкие дозы антибиотиков и уросептиков используют для длительной профилактики рецидивирующих ИМП, но при этом появляется все больше доказательств, что данная стратегия является малоэффективной и приводит к повышению устойчивости бактерий к антибиотикам [10, 11].

В условиях нарастающей антибиотикорезистентности, формирования новых факторов устойчивости микроорганизмов приобретает актуальность проблема создания новых стратегий лечения и профилактики инфекций мочевых путей.

На сегодняшний день имеется немало доказательств влияния витамина D на снижение неинфекционной и инфекционной заболеваемости [12, 13]. Многочисленные исследования демонстрируют роль оптимальной обеспеченности витамином D в предотвращении развития таких глобально значимых инфекционных заболеваний, как туберкулез, грипп, COVID-19, ВИЧ-инфекция, вирусные гепатиты и др. [14–18].

В последние несколько лет активно изучается влияние витамина D на развитие инфекций мочевых путей как одной из наиболее распространенных бактериальных инфекций в мире, что может стать предпосылкой возможного использования препаратов витамина D в качестве одного из средств адъювантной терапии для профилактики и лечения ИМП.

РОЛЬ ВИТАМИНА D

В исследовании с участием 40 женщин с ИМП и 35 женщин группы контроля в возрасте от 17 до 52 лет было выявлено, что обеспеченность витамином D женщин группы контроля была значительно выше по сравнению с больными пациентками: $24,08 \pm 11,95$ нг/мл и $11,09 \pm 7,57$ нг/мл соответственно ($p < 0,001$) [19].

В другом исследовании также изучалась связь между обеспеченностью витамином D и ИМП среди беременных женщин [20]. В группу исследования вошли 97 беременных женщин с симптоматической ИМП и 90 здоровых беременных женщин группы контроля. Дефицит витамина D (менее 20 нг/мл) был диагностирован в 85,7% случаев среди пациенток с ИМП и 52,2% – в контрольной группе. Уровни витамина D в сыворотке крови были значительно ниже у беременных в группе с ИМП по сравнению с контрольной группой ($12,7 \pm 5,9$ нг/мл и $26,05 \pm 10,37$ нг/мл соответственно; $p < 0,001$). У беременных с острым пиелонефритом уровень витамина D в сыворотке крови был значительно ниже, чем у женщин с циститом ($p < 0,05$). Уровень витамина D в сыворотке < 20 нг/мл был единственным фактором, связанным с ИМП, после поправки на все факторы, влияющие на модели множественной бинарной логистической регрессии (AdjOR = 3,67; 95% ДИ:

1,19–6,24; $p < 0,001$). Таким образом, женщины с дефицитом витамина D подвержены повышенному риску ИМП во время беременности.

Продemonстрирована также взаимосвязь между дефицитом витамина D и ИМП у детей. В исследовании, включавшем 238 детей в возрасте от 1 до 12 мес., из которых 132 имели первый эпизод ИМП и 106 были здоровы, авторы установили, что обеспеченность детей с ИМП витамином D была достоверно ниже по сравнению с контрольной группой: $29,1 \pm 9,6$ нг/мл и $38,6 \pm 12,4$ нг/мл соответственно ($p < 0,001$). Также установлено, что концентрация $25(\text{OH})\text{D} < 20$ нг/мл была связана с увеличением вероятности ИМП (ОР 5,619; 95% ДИ: 1,469–21,484; $p = 0,012$). Прием витамина D ассоциировался со сниженной вероятностью ИМП (ОР = 0,298; 95% ДИ 0,150–0,591; $p = 0,001$) [21].

В аналогичном исследовании с участием 70 детей с ИМП и 70 детей группы контроля в возрасте от 1 мес. до 12 лет также показано, что у детей с ИМП уровень витамина D существенно ниже по сравнению со здоровыми детьми ($p = 0,01$) [22].

Продemonстрировано влияние обеспеченности витамином D на тяжесть течения ИМП. В исследовании М. Tekin et al. установлено, что дети с острым пиелонефритом имели существенно более низкие показатели статуса витамина D по сравнению с пациентами с ИМП нижних отделов ($8,6 \pm 2,8$ нг/мл и $14,2 \pm 3,0$ нг/мл соответственно, $p < 0,001$) [23].

Метаанализ, опубликованный в 2019 г. и включающий 9 исследований с участием 1 921 пациента, из которых 580 составляли больные ИМП, показал, что недостаточность витамина D была связана со значительно повышенным риском ИМП (ОР 3,01; 95% ДИ: 2,31–3,91). Также была установлена связь между ИМП и дефицитом витамина D у детей (ОР = 4,78; 95% ДИ: 3,08–7,44; $p < 0,001$). В целом данный метаанализ показал значительную связь между недостаточностью витамина D и повышенным риском ИМП, особенно у детей [24].

Исследование Y.E. Kwon et al. на 410 пациентах демонстрирует, что дефицит витамина D является независимым фактором риска развития ИМП после трансплантации почки. Авторы пришли к выводу, что врач может предсказать частоту инфекционных осложнений после трансплантации почки, измерив уровень $25(\text{OH})\text{D}$ в сыворотке. Наблюдение за пациентами после трансплантации

почек в течение 7 лет показало, что заболеваемость ИМП была значительно выше у пациентов с дефицитом витамина D (52 пациента, 30,4%) по сравнению с пациентами с нормальным статусом витамина D (40 пациентов, 16,7%) ($p = 0,001$) [25].

На сегодняшний день остается малоизученным вопрос об участии витамина D в патогенезе ИМП.

В целом продemonстрировано, что при инфицировании мочевых путей экспрессия рецепторов к витамину D (VDR) клетками уротелия значительно увеличивается. Так, в исследовании О. Hertting et al. экспериментальные мыши C57BL/6 были инфицированы уропатогенной *E. coli* CFT073. Авторы показали, что со временем после инфицирования уротелия *E. coli* увеличивается количество рецепторов витамина D (рис. 1, адаптирован из [26]).

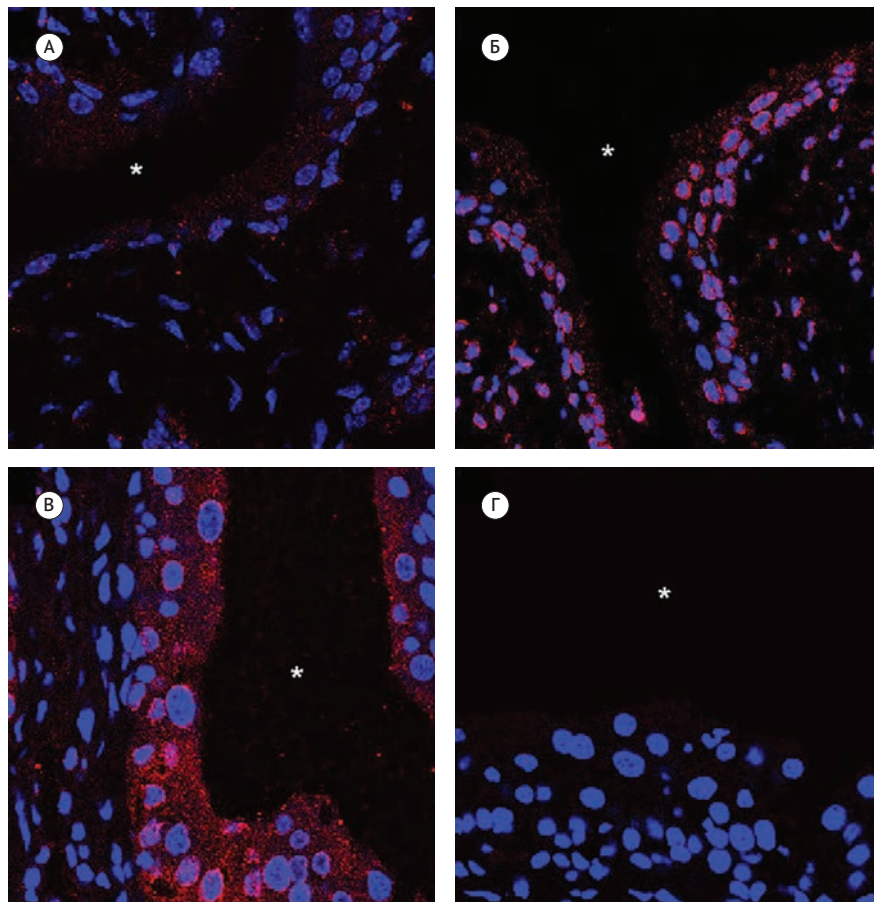
Помимо этого, авторы установили, что у мышей, дефицитных по витамину D, при инфицировании мочевых путей *E. coli* CFT073 образует различные по структуре колонии, чего не наблюдалось при оптимальной обеспеченности витамином D [26].

В последние годы особое внимание уделяется изучению полиморфизма гена рецептора витамина D (VDR) как

● **Рисунок 1.** Изменение количества рецепторов витамина D при инфицировании мочевых путей мышей уропатогенными штаммами *E. coli*

А – через 14 ч, Б – через 24 ч, В – через 48 ч, Г – контроль. Красный цвет – VDR, синий цвет – ядра клеток, * – просвет мочевого пузыря.

● **Figure 1.** Changes in the number of vitamin D receptors during infection of the urinary tract of mice with uropathogenic strains of *E. coli*



возможного фактора риска, обуславливающего предрасположенность к ряду инфекционных и неинфекционных заболеваний. Обнаружено более 200 полиморфизмов гена VDR, четыре из которых – FokI, BsmI, ApaI и TaqI – особенно распространены. Различные аллели VDR могут вызывать небольшие изменения в функциях рецептора, что может повлиять на устойчивость или восприимчивость к определенной инфекции [27].

В исследовании S. Aslan et al. была получена значительная разница между группами с полиморфизмом FokI ($p = 0,001$): для генотипа ff риск ИМП был значительно увеличен ($p < 0,01$) – в 3,94 раза (OR = 3,94; 95% ДИ: 1,71–9,09). Выявление полиморфизма ApaI было значительно чаще в контрольной группе ($p < 0,01$), что оценивалось как защитный фактор. При сравнении генотипа TaqI между группами не было статистически значимой разницы, но для генотипов Tt и tt был выявлен минимально повышенный риск ИМП. Результаты этого исследования показывают, что полиморфизм гена VDR может иметь важное значение для восприимчивости к ИМП [28].

Достаточно изученной является иммунная функция витамина D [29, 30]. Множество исследователей полагает, что антибактериальная роль витамина D при ИМП связана с продукцией антимикробных пептидов (АМП), таких как кателицидин (LL-37) и β -дефензины, которые, в свою очередь, влияют на синтез цитокинов и подавление воспаления. АМП являются первичным эффектором врожденной иммунной системы, выполняя роль естественных антибиотиков. Они экспрессируются иммунными и эпителиальными клетками. В организме млекопитающих обнаружены два основных семейства АМП: кателицидины и дефензины [31].

АМП также экспрессируются клетками мочевого тракта. Из нескольких описанных семейств дефензинов клетками уротелия синтезируются β 1- и β 2-дефензины, при этом β 1-дефензины синтезируются конститутивно, а синтез β 2-дефензином индуцируется в ответ на инфекционный процесс. Кателицидин LL-37 синтезируется в основном клетками проксимального канальца и уротелия почечной лоханки и мочеточника. Синтез LL-37 является конститутивным и индуцибельным [32].

И кателицидин, и дефензины взаимодействуют с микробной цитоплазматической мембраной, что приводит к ее лизису [31]. В добавление к антимикробной активности АМП ингибируют образование биопленок и модулируют различные иммунные процессы [33, 34]. Важно отметить, что витамин D является известным индуктором синтеза как кателицидина человека, так и β -дефензинов [31, 35].

В недавнем исследовании, проведенном на базе отделения детской нефрологии Каролинской университетской больницы (Стокгольм) с участием 76 детей с ИМП и 44 здоровых детей в возрасте до трех лет, были описаны возможные защитные механизмы витамина D. Несмотря на то что в Швеции все дети до двух лет бесплатно обеспечиваются государством препаратами витамина D, 25 (21%) обследованных детей имели его недостаточный уровень. Уровни кальцидиола сыворотки отри-

цательно коррелировали с возрастом ($r = -0,316$, $p < 0,0001$). Помимо этого, в группе пациентов с ИМП авторы обнаружили значительно более низкие уровни витамина D в сыворотке ($p < 0,0001$), кателицидина в плазме ($p < 0,0001$) и β 2-дефензина ($p < 0,0001$) по сравнению со здоровой группой. Авторы также показали, что сывороточные уровни 25(OH)D3 положительно коррелировали с уровнями кателицидина в плазме ($r = 0,260$, $p < 0,01$), но в то же время корреляции между кальцидиолом сыворотки и β 2-дефензинами получено не было. При этом уровни кателицидина и β 2-дефензина отрицательно коррелировали с возрастом ($r = -0,268$; $r = -0,245$; $p < 0,01$) аналогично уровню витамина D [36].

Другое исследование, проведенное на 36 больных ИМП и 38 здоровых детях, показало, что дети с дефицитом витамина D не могут повысить уровень кателицидина в моче во время эпизода ИМП. Так, авторы показали, что пациенты с оптимальной обеспеченностью витамином D имели более высокий уровень кателицидина в моче, чем пациенты с его недостаточностью: $262,5 \pm 41,1$ нг/мл и $168 \pm 31,6$ нг/мл ($p = 0,001$) соответственно [37].

Показано, что витамин D способен индуцировать синтез кателицидина клетками уротелия мочевого пузыря [38]. Обследованы 28 здоровых женщин, которым были назначены препараты витамина D в суточной дозе 2 000 МЕ. Контроль обеспеченности витамином D проводился на 6-й и 12-й неделях приема препаратов витамина D. Также при контрольных визитах проводилась биопсия слизистой оболочки мочевого пузыря для исследования экспрессии кателицидина. Логично, что прием препаратов витамина D способствовал увеличению концентраций кальцидиола сыворотки у обследованных женщин: с 68,5 нмоль/л до 104,5 нмоль/л через 6 нед. ($p = 0,001$) и до 117 нмоль/л через 12 нед. ($p = 0,01$). При этом авторы не получили корреляции между уровнями кальцидиола и кателицидина в сыворотке до лечения и через 6 или 12 нед. после него.

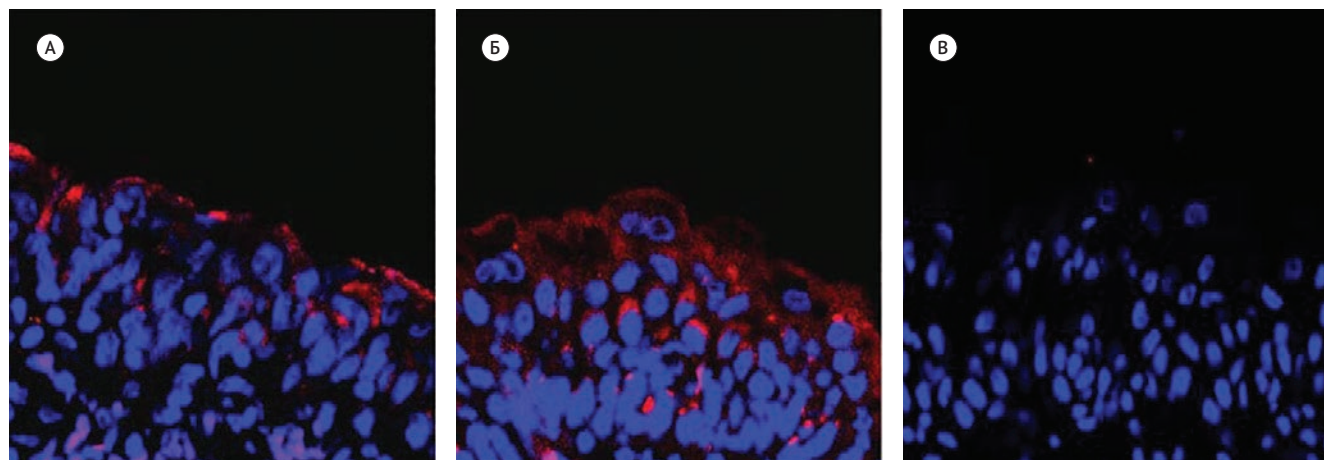
Лечение витамином D само по себе не увеличивало мРНК кателицидина или уровень АМП в ткани мочевого пузыря. Однако исследование биоптатов мочевого пузыря, взятых до и после приема добавок, инфицированных *E. coli* CFT073 *ex vivo*, показало увеличение экспрессии гена CAMP (гена, ответственного за синтез LL-37) по сравнению с биоптатами до приема препаратов витамина D ($p = 0,05$). Точно так же наблюдалось увеличение экспрессии белка кателицидина при инфицировании ($p = 0,05$).

Показанные на рис. 2 (адаптирован из [38]) образцы тканей взяты у одного и того же пациента до (рис. 2А) и после (рис. 2Б) 12 нед. лечения препаратами витамина D. Кателицидин локализован в уротелии, связан с крупными зонтичными клетками, расположенными ближе всего к просвету мочевого пузыря. Окрашивание без первичных антител служит отрицательным контролем (рис. 2Б).

Авторы также оценили антибактериальные свойства обработанных кальцитриолом клеток по сравнению с необработанными от штамма UPEC (уропатогенная *E. coli*) CFT073. В результате было установлено, что супернатант (жидкость над преципитатом при реакции

● **Рисунок 2.** Биоптаты мочевого пузыря, исследованные посредством иммунофлуоресцентного анализа

● **Figure 2.** Bladder biopsy samples examined by immunofluorescence analysis



А – до лечения препаратами витамина D, Б – после 12 недель лечения препаратами витамина D, В – отрицательный контроль. Красный цвет – кателицидин, синий цвет – ядро клетки.

осаждения) эпителиальных клеток мочевого пузыря, обработанных $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ снизил рост *E. coli* CFT073 на 44%. Таким образом, авторы доказали, что витамин D усиливает опосредованное кателицидином антибактериальное действие эпителиальных клеток мочевого пузыря [38].

В соответствии с вышесказанным поддержание достаточного уровня витамина D у детей разных возрастных групп представляется чрезвычайно важным и с точки зрения повышения сопротивляемости детского организма к инфекциям мочевых путей.

Для восполнения суточной потребности в витамине D у детей применяется нативная форма витамина D – витамин D_3 (холекальциферол). В практике используются различные формы выпуска холекальциферола: масляный и водный растворы, таблетки, капсулы, которые могут быть зарегистрированы в качестве как лекарственных средств, так и биологически активных добавок к пище (БАД). Отдельный интерес представляет форма выпуска витамина D для детей с рождения – БАД Детримакс® Бэби. Появление в арсенале врачей-неонатологов холекальциферола с дозой 200 МЕ в 1 капле позволяет адекватно подобрать индивидуальную дозу витамина D для маловесных, недоношенных и доношенных новорожденных. Чистый состав без сахара, подсластителей, ароматизаторов, красителей и других добавок позволяет широко применять Детримакс® Бэби у всех категорий детей, в т. ч.

у склонных к развитию аллергических реакций. Флакон обеспечен специальным помповым дозатором, который позволяет очень точно оттитровать необходимую дозу, что особенно важно для удовлетворения ежедневной потребности в витамине D у маловесных и рожденных раньше срока детей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Имеющиеся на сегодняшний день данные о влиянии обеспеченности витамином D на различные неинфекционные и инфекционные заболевания все больше расширяют возможность его использования в профилактике и лечении. Учитывая данные современных исследований, описанных выше, а также понимание механизмов защитных эффектов витамина D в отношении ИМП, можно сделать вывод о положительном влиянии оптимального статуса витамина D на риски развития ИМП. Дальнейшее изучение влияния различных профилактических и лечебных доз препаратов витамина D сделает возможным разработку схем для лечения и профилактики острых и рецидивирующих инфекций мочевых путей у взрослых и детей с использованием препаратов витамина D.

Поступила / Received 25.01.2021
Поступила после рецензирования / Revised 15.02.2021
Принята в печать / Accepted 25.02.2021

Список литературы

- Khoshnood S., Heidary M., Mirnejad R., Bahramian A., Sedighi M., Mirzaei H. Drug-Resistant Gram-Negative Uropathogens: A Review. *Biomed Pharmacother.* 2017;94:982–994. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.08.006>.
- Kumar M.S., Das A.P. Emerging Nanotechnology Based Strategies for Diagnosis and Therapeutics of Urinary Tract Infections: A Review. *Adv Colloid Interface Sci.* 2017;249:53–65. <https://doi.org/10.1016/j.cis.2017.06.010>.
- Рафальский В.В., Моисеева Е.М. Эпидемиология неосложненных внебольничных инфекций мочевыводящих путей в Российской Федерации. *Вестник урологии.* 2018;6(2):30–37. <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2018-6-2-30-37>.
- Korbel L., Howell M., Spencer J.D. The clinical diagnosis and management of urinary tract infections in children and adolescents. *Paediatr Int Child Health.* 2017;37(4):273–279. <https://doi.org/10.1080/20469047.2017.1382046>.
- Захарова И.Н., Османов И.М., Касьянова А.Н. Лечение инфекции мочевых путей у детей: что мы имеем на сегодняшний день? Обзор мировых и российских рекомендаций. *Педиатрия. Consilium Medicum.* 2019;(2):20–25. <https://doi.org/10.26442/26586630.2019.2.190502>.
- Spencer J.D., Schwaderer A., McHugh K., Hains D.S. Pediatric urinary Tract Infections: An Analysis of Hospitalizations, Charges, and Costs in the USA. *Pediatrics Nephrol.* 2010;25(12):2469–2475. <https://doi.org/10.1007/s00467-010-1625-8>.
- McLellan L.K., Hunstad D.A. Urinary Tract Infection: Pathogenesis and Outlook. *Trends Mol Med.* 2016;22(11):946–957. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2016.09.003>.
- Best J., Kitlowski A.D., Ou D., Bedolla J. Diagnosis and Management of Urinary Tract Infections in the Emergency Department. *Emerg Med Pract.*

- 2014;16(7):1–23. Available at: <https://www.ebmedicine.net/topics/hepatic-renal-genitourinary/urinary-tract-infection>.
9. Flower A., Wang L.Q., Lewith G., Liu J.P., Li Q. Chinese Herbal Medicine for Treating Recurrent Urinary Tract Infections in Women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(6):CD010446. Available at: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010446.pub2>.
 10. Brandström P., Hansson S. Long-Term, Low-Dose Prophylaxis against Urinary Tract Infections in Young Children. *Pediatr Nephrol*. 2015;30(3):425–432. <https://doi.org/10.1007/s00467-014-2854-z>.
 11. Захарова И.Н., Касьянова А.Н. Рациональная антибактериальная терапия инфекции мочевых путей у детей: новый взгляд с учетом данных об антибиотикорезистентности. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2019;(4):45–50. <https://doi.org/10.26442/26586630.2019.4.190746>.
 12. Баранов А.А., Тугельян В.А., Мошетова Л.К. Национальная программа «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции». М.: ПедиатрЪ; 2018. 96 с.
 13. Захарова И.Н., Климов Л.Я., Касьянова А.Н., Курьянинова В.А., Долбня С.В., Горелов А.В. и др. Взаимосвязь инфекционной заболеваемости и недостаточности витамина D: современное состояние проблемы. *Инфекционные болезни*. 2018;16(3):69–78. <http://doi.org/10.20953/1729-9225-2018-3-69-78>.
 14. Iftikhar R., Kamran S.M., Qadir A., Haider E., Bin Usman H. Vitamin D Deficiency in Patients with Tuberculosis. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2013;23(10):780–783. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24169384/>.
 15. Bergman P., Lindh A.U., Björkhem-Bergman L., Lindh J.D. Vitamin D and Respiratory Tract Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS ONE*. 2013;8:e65835. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0065835>.
 16. Hoan N.X., Khuyen N., Binh M.T., Giang D.P., Van Tong H., Hoan P.Q. et al. Association of Vitamin D Deficiency with Hepatitis B Virus – Related Liver Diseases. *BMC Infect Dis*. 2016;16(1):507. <https://doi.org/10.1186/s12879-016-1836-0>.
 17. Theodorou M., Sersté T., Van Gossum M., Dewit S. Factors Associated with Vitamin D Deficiency in a Population of 2044 HIV-Infected Patients. *Clin Nutr*. 2014;33(2):274–279. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2013.04.018>.
 18. Meltzer D.O., Best T.J., Zhang H., Vokes T., Arora V., Solway J. Association of Vitamin D Status and Other Clinical Characteristics with COVID-19 Test Results. *JAMA Netw Open*. 2020;3(9):e2019722. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.19722>.
 19. Ali S.B., Perdawood D., Abdulrahman R., Al Farraj D.A., Alkubaisi N.A. Vitamin D Deficiency as a Risk Factor for Urinary Tract Infection in Women at Reproductive Age. *Saudi J Biol Sci*. 2020;27(11):2942–2947. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2020.08.008>.
 20. Haghdoust S., Pazandeh F., Darvish S., Khabazkhoob M., Huss R., Lak T.B. Association of Serum Vitamin D Levels and Urinary Tract Infection in Pregnant Women: A Case Control Study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2019;243:51–56. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2019.10.015>.
 21. Yang J., Chen G., Wang D., Chen M., Xing C., Wang B. Low Serum 25-Hydroxyvitamin D Level and Risk of Urinary Tract Infection in Infants. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(27):e4137. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000004137>.
 22. Mahyar A., Ayazi P., Safari S., Dalirani R., Javadi A., Esmaeily S. Association between Vitamin D and Urinary Tract Infection in Children. *Korean J Pediatr*. 2018;61(3):90–94. <https://doi.org/10.3345/kjp.2018.61.3.90>.
 23. Tekin M., Konca C., Celik V., Almis H., Kahramaner Z., Erdemir A. et al. The Association between Vitamin D Levels and Urinary Tract Infection in Children. *Horm Res Paediatr*. 2015;83(3):198–203. <https://doi.org/10.1159/000370046>.
 24. Deng Q.F., Chu H., Wen Z., Cao Y.S. Vitamin D and Urinary Tract Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Clin Lab Sci*. 2019;49(1):134–142. Available at: <http://www.anncinlabsci.org/content/49/1/134.long>.
 25. Kwon Y.E., Kim H., Oh H.J., Park J.T., Han S.H., Ryu D.R. Vitamin D Deficiency Is an Independent Risk Factor for Urinary Tract Infections after Renal Transplants. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(9):e594. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000594>.
 26. Hertting O., Lühje P., Sullivan D., Aspenström P., Brauner A. Vitamin D-Deficient Mice Have More Invasive Urinary Tract Infection. *PLoS ONE*. 2017;12(7):e0180810. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180810>.
 27. Бухалко М.А., Скрипченко Н.В., Скрипченко Е.Ю., Имянитов Е.Н. Значение полиморфизма гена рецептора витамина D гена в патологии человека. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2017;62(6):23–28. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2017-62-6-23-28>.
 28. Aslan S., Akil I., Aslan G., Onay H., Özyurt B.C., Ozkinay F. Vitamin D receptor Gene Polymorphism in Children with Urinary Tract Infection. *Pediatr Nephrol*. 2012;27(3):417–421. <https://doi.org/10.1007/s00467-011-2000-0>.
 29. Захарова И.Н., Мальцев С.В., Заплатников А.Л., Климов Л.Я., Пампура А.Н., Курьянинова В.А. и др. Влияние витамина D на иммунный ответ организма. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2020;(2):29–37. <https://doi.org/10.26442/26586630.2020.2.200238>.
 30. Захарова И.Н., Климов Л.Я., Касьянова А.Н., Курьянинова В.А., Долбня С.В., Иванова А.В. и др. Современные представления об иммунотропных эффектах витамина D. *Вопросы практической педиатрии*. 2019;14(1):7–17. <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2019-1-7-17>.
 31. Захарова И.Н., Климов Л.Я., Касьянова А.Н., Ягупова А.В., Курьянинова В.А., Долбня С.В. и др. Роль антимикробных пептидов и витамина D в формировании противoinфекционной защиты. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2017;96(4):171–179. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2017-96-4-171-179>.
 32. Захарова И.Н., Османов И.М., Климов Л.Я., Касьянова А.Н., Курьянинова В.А., Лупан И.Н. Роль антимикробных пептидов в защите от инфекций мочевых путей. *Медицинский совет*. 2019;(2):143–150. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-2-143-150>.
 33. Overhage J., Campisano A., Bains M., Torfs E.C., Rehm B.H., Hancock R.E. Human Host Defense Peptide LL-37 Prevents Bacterial Biofilm Formation. *Infect Immun*. 2008;76(9):4176–4182. <https://doi.org/10.1128/IAI.00318-08>.
 34. Kai-Larsen Y., Lühje P., Chromek M., Peters V., Wang X., Holm A. et al. Uropathogenic Escherichia Coli Modulates Immune Responses and Its Curli Fimbriae Interact with the Antimicrobial Peptide LL-37. *PLoS Pathog*. 2010;6(7):e1001010. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1001010>.
 35. Захарова И.Н., Цуцаева А.Н., Климов Л.Я., Курьянинова В.А., Долбня С.В., Заплатников А.Л. и др. Витамин D и продукция дефензинов у детей раннего возраста. *Медицинский совет*. 2020;(1):158–169. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-1-158-169>.
 36. Georgieva V., Kamolovit W., Herthelius M., Lühje P., Brauner A., Chromek M. Association between Vitamin D, Antimicrobial Peptides and Urinary Tract Infection in Infants and Young Children. *Acta Paediatr*. 2019;108(3):551–556. <https://doi.org/10.1111/apa.14499>.
 37. Övünç Hacıhamdioğlu D., Altun D., Hacıhamdioğlu B., Çekmez F., Aydemir G., Kul M. et al. The Association between Serum 25-Hydroxyvitamin D Level and Urine Cathelicidin in Children with a Urinary Tract Infection. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2016;8(3):325–329. <https://doi.org/10.4274/jcrpe.2563>.
 38. Hertting O., Holm Å., Lühje P., Brauner H., Dyrda R., Jonasson A.F. et al. Vitamin D Induction of the Human Antimicrobial Peptide Cathelicidin in the Urinary Bladder. *PLoS ONE*. 2010;5(12):e15580. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0015580>.

References

1. Khoshnood S., Heidary M., Mirnejad R., Bahramian A., Sedighi M., Mirzaei H. Drug-Resistant Gram-Negative Uropathogens: A Review. *Biomed Pharmacother*. 2017;94:982–994. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.08.006>.
2. Kumar M.S., Das A.P. Emerging Nanotechnology Based Strategies for Diagnosis and Therapeutics of Urinary Tract Infections: A Review. *Adv Colloid Interface Sci*. 2017;249:53–65. <https://doi.org/10.1016/j.cis.2017.06.010>.
3. Rafalsky V.V., Moiseeva E.M. Epidemiology of Uncomplicated Outpatient Urinary Tract Infections in the Russian Federation. *Vestnik urologii = Urology Bulletin*. 2018;62(2):30–37. (In Russ.) <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2018-6-2-30-37>.
4. Korbel L., Howell M., Spencer J.D. The clinical diagnosis and management of urinary tract infections in children and adolescents. *Paediatr Int Child Health*. 2017;37(4):273–279. <https://doi.org/10.1080/20469047.2017.1382046>.
5. Zakharova I.N., Osmanov I.M., Kasjanova A.N. Treatment of Urinary Tract Infections in Children: Current Perspectives and Situation. Overview of Global and Russian Recommendations. *Pediatrya. Consilium Medicum = Pediatrics. Consilium Medicum*. 2019;(2):20–25. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/26586630.2019.2.190502>.
6. Spencer J.D., Schwaderer A., McHugh K., Hains D.S. Pediatric urinary Tract Infections: An Analysis of Hospitalizations, Charges, and Costs in the USA. *Pediatrics Nephrol*. 2010;25(12):2469–2475. <https://doi.org/10.1007/s00467-010-1625-8>.
7. McLellan L.K., Hunstad D.A. Urinary Tract Infection: Pathogenesis and Outlook. *Trends Mol Med*. 2016;22(11):946–957. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2016.09.003>.
8. Best J., Kitlowski A.D., Ou D., Bedolla J. Diagnosis and Management of Urinary Tract Infections in the Emergency Department. *Emerg Med Pract*. 2014;16(7):1–23. Available at: <https://www.ebmedicine.net/topics/hepatic-renal-genitourinary/urinary-tract-infection>.
9. Flower A., Wang L.Q., Lewith G., Liu J.P., Li Q. Chinese Herbal Medicine for Treating Recurrent Urinary Tract Infections in Women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(6):CD010446. Available at: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010446.pub2>.

10. Brandström P, Hansson S. Long-Term, Low-Dose Prophylaxis against Urinary Tract Infections in Young Children. *Pediatr Nephrol*. 2015;30(3):425–432. <https://doi.org/10.1007/s00467-014-2854-z>.
11. Zakharova I.N., Kasjanova A.N. Rational Antibacterial Therapy of Urinary Tract Infections in Children: A New Opinion Based on Antibiotic Resistance Data. *Pediatrics. Consilium Medicum = Pediatrics. Consilium Medicum*. 2019;4(4):45–50. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/26586630.2019.4.190746>.
12. Baranov A.A., Tutelyan V.A., Moshetova L.K. *National Program "Vitamin D Deficiency in Children and Adolescents of the Russian Federation: Modern Approaches to Correction"*. Moscow: Pediatr; 2018. 96 p. (In Russ.).
13. Zakharova I.N., Klimov L.Ya., Kasyanova A.N., Kuryaninova V.A., Dolbnya S.V., Gorelov A.V. et al. Interrelationships between the Incidence of Infectious Diseases and Vitamin D Deficiency: the Current State of the Problem. *Infektsionnyye bolezni = Infectious Diseases*. 2018;16(3):69–78. (In Russ.) <http://doi.org/10.20953/1729-9225-2018-3-69-78>.
14. Iftikhar R., Kamran S.M., Qadir A., Haider E., Bin Usman H. Vitamin D Deficiency in Patients with Tuberculosis. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2013;23(10):780–783. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24169384/>.
15. Bergman P., Lindh A.U., Björkhem-Bergman L., Lindh J.D. Vitamin D and Respiratory Tract Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS ONE*. 2013;8:e65835. <https://doi.org/10.1136/bmj.i65835>.
16. Hoan N.X., Khuyen N., Binh M.T., Giang D.P., Van Tong H., Hoan P.Q. et al. Association of Vitamin D Deficiency with Hepatitis B Virus – Related Liver Diseases. *BMC Infect Dis*. 2016;16(1):507. <https://doi.org/10.1186/s12879-016-1836-0>.
17. Theodorou M., Sersté T., Van Gossum M., Dewit S. Factors Associated with Vitamin D Deficiency in a Population of 2044 HIV-Infected Patients. *Clin Nutr*. 2014;33(2):274–279. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2013.04.018>.
18. Meltzer D.O., Best T.J., Zhang H., Vokes T., Arora V., Solway J. Association of Vitamin D Status and Other Clinical Characteristics with COVID-19 Test Results. *JAMA Netw Open*. 2020;3(9):e2019722. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.19722>.
19. Ali S.B., Perdawood D., Abdulrahman R., Al Farraj D.A., Alkubaisi N.A. Vitamin D Deficiency as a Risk Factor for Urinary Tract Infection in Women at Reproductive Age. *Saudi J Biol Sci*. 2020;27(11):2942–2947. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2020.08.008>.
20. Haghdoust S., Pazandeh F., Darvish S., Khabazkhoob M., Huss R., Lak T.B. Association of Serum Vitamin D Levels and Urinary Tract Infection in Pregnant Women: A Case Control Study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2019;243:51–56. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2019.10.015>.
21. Yang J., Chen G., Wang D., Chen M., Xing C., Wang B. Low Serum 25-Hydroxyvitamin D Level and Risk of Urinary Tract Infection in Infants. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(27):e4137. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000004137>.
22. Mahyar A., Ayazi P., Safari S., Dalirani R., Javadi A., Esmaeily S. Association between Vitamin D and Urinary Tract Infection in Children. *Korean J Pediatr*. 2018;61(3):90–94. <https://doi.org/10.3345/kjp.2018.61.3.90>.
23. Tekin M., Konca C., Celik V., Almis H., Kahramaner Z., Erdemir A. et al. The Association between Vitamin D Levels and Urinary Tract Infection in Children. *Horm Res Paediatr*. 2015;83(3):198–203. <https://doi.org/10.1159/000370046>.
24. Deng Q.F., Chu H., Wen Z., Cao Y.S. Vitamin D and Urinary Tract Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Clin Lab Sci*. 2019;49(1):134–142. Available at: <http://www.annclinlabsci.org/content/49/1/134.long>.
25. Kwon Y.E., Kim H., Oh H.J., Park J.T., Han S.H., Ryu D.R. Vitamin D Deficiency Is an Independent Risk Factor for Urinary Tract Infections after Renal Transplants. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(9):e594. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000594>.
26. Hertting O., Lühje P., Sullivan D., Aspenström P., Brauner A. Vitamin D-Deficient Mice Have More Invasive Urinary Tract Infection. *PLoS ONE*. 2017;12(7):e0180810. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180810>.
27. Bukhalko M.A., Skripchenko N.V., Skripchenko E.Yu., Imanyitov E.N. Significance of Gene Polymorphism of Vitamin D Receptor in Human Pathology. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2017;62(6):23–28. (In Russ.) <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2017-62-6-23-28>.
28. Aslan S., Akil I., Aslan G., Onay H., Ozyurt B.C., Ozkinay F. Vitamin D receptor Gene Polymorphism in Children with Urinary Tract Infection. *Pediatr Nephrol*. 2012;27(3):417–421. <https://doi.org/10.1007/s00467-011-2000-0>.
29. Zakharova I.N., Maltsev S.V., Zaplatnikov A.L., Klimov L.Ya., Pampura A.N., Kuryaninova V.A. et al. Influence of Vitamin D on the Immune Response of the Organism. *Pediatrics. Consilium Medicum = Pediatrics. Consilium Medicum*. 2020;2(2):29–37. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/26586630.2020.2.200238>.
30. Zakharova I.N., Klimov L.Ya., Kasyanova A.N., Kuryaninova V.A., Dolbnya S.V., Ivanova A.V. et al. Modern Conception about Vitamin D Immunotropic Effects. *Voprosy prakticheskoy pediatrii = Clinical Practice in Pediatrics*. 2019;14(1):7–17. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2019-1-7-17>.
31. Zakharova I.N., Klimov L.Ya., Kasyanova A.N., Yagupova A.V., Kuryaninova V.A., Dolbnya S.V. et al. The role of antimicrobial peptides and vitamin D in the formation of anti-infectious protection. *Pediatrics. Zhurnal im. G.N. Speranskogo = Pediatrics. G.N. Speranskij Journal*. 2017;96(4):171–179. (In Russ.) <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2017-96-4-171-179>.
32. Zakharova I.N., Osmanov I.M., Klimov L.Y., Kasyanova A.N., Kuryaninova V.A., Lupan I.N. The role of antimicrobial peptides in defending the urinary tract against infections. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;2(2):143–150. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-2-143-150>.
33. Overhage J., Campisano A., Bains M., Torfs E.C., Rehm B.H., Hancock R.E. Host Defense Peptide LL-37 Prevents Bacterial Biofilm Formation. *Infect Immun*. 2008;76(9):4176–4182. <https://doi.org/10.1128/IAI.00318-08>.
34. Kai-Larsen Y., Lühje P., Chromek M., Peters V., Wang X., Holm A. et al. Uropathogenic Escherichia Coli Modulates Immune Responses and Its Curli Fimbriae Interact with the Antimicrobial Peptide LL-37. *PLoS Pathog*. 2010;6(7):e1001010. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1001010>.
35. Zakharova I.N., Tsutsayeva A.N., Klimov L.Y., Kuryaninova V.A., Dolbnya S.V., Zaplatnikov A.L. et al. Vitamin D and Defensins Production in Infants. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;1(1):158–169. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-1-158-169>.
36. Georgieva V., Kamolovit W., Herthelius M., Lühje P., Brauner A., Chromek M. Association between Vitamin D, Antimicrobial Peptides and Urinary Tract Infection in Infants and Young Children. *Acta Paediatr*. 2019;108(3):551–556. <https://doi.org/10.1111/apa.14499>.
37. Övünç Hacıhamdioğlu D., Altun D., Hacıhamdioğlu B., Çekmez F., Aydemir G., Kul M. et al. The Association between Serum 25-Hydroxyvitamin D Level and Urine Cathelicidin in Children with a Urinary Tract Infection. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2016;8(3):325–329. <https://doi.org/10.4274/jcrpe.2563>.
38. Hertting O., Holm Å., Lühje P., Brauner H., Dyrda R., Jonasson A.F. et al. Vitamin D Induction of the Human Antimicrobial Peptide Cathelicidin in the Urinary Bladder. *PLoS ONE*. 2010;5(12):e15580. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0015580>.

Информация об авторах:

Захарова Ирина Николаевна, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, заведующая кафедрой педиатрии имени Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; ORCID: 0000-0003-4200-4598; zakharova-rmapo@yandex.ru

Цуцаева Анна Николаевна, к.м.н., ассистент кафедры факультетской педиатрии, Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; врач-педиатр, Краевая детская клиническая больница; 355029, Россия, Ставрополь, ул. Семашко, д. 3; ORCID: 0000-0002-9524-8724; a.nicolaevnakasjanova@yandex.ru

Долбня Светлана Викторовна, к.м.н., доцент кафедры факультетской педиатрии, Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; врач педиатр, Краевая детская клиническая больница; 355029, Россия, Ставрополь, ул. Семашко, д. 3; ORCID: 0000-0002-2056-153X; svet-lana.dolbnya@yandex.ru

Курьянинова Виктория Александровна, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики детских болезней, Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; врач-гастроэнтеролог, Городская детская клиническая больница имени Г.К. Филлипского; 355002, Россия, Ставрополь, ул. Пономарева, д. 5; врач-гастроэнтеролог, Международный медицинский центр «СОГАЗ»; 191186, Россия, Санкт-Петербург, ул. М. Конюшенная, д. 8; ORCID: 0000-0002-0731-7153; vichkak@mail.ru

Климов Леонид Яковлевич, к.м.н., доцент, заведующий кафедрой факультетской педиатрии, Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; ORCID: 0000-0001-7248-1614; klimov_leo@mail.ru

Минасян Артём Камоевич, аспирант кафедры факультетской педиатрии, Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; ORCID: 0000-0001-7519-8646; artem.minasyan@inbox.ru

Бобрышев Дмитрий Викторович, к.м.н., начальник Центра персонализированной медицины научно-инновационного объединения, Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; ORCID: 0000-0002-3947-4786; bobryshevrg@yandex.ru

Ерёменко Анна Ильинична, студент педиатрического факультета, Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; ORCID: 0000-0002-2490-654X; annaieremenko@mail.ru

Information about the authors:

Irina N. Zakharova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honoured Doctor of the Russian Federation, Head of the G.N. Speransky Department of Pediatrics, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; ORCID: 0000-0003-4200-4598; zakharova-rmapo@yandex.ru

Anna N. Tsutsaeva, Assistant of the Department of Faculty Pediatrics, Stavropol State Medical University; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia; Pediatrician, Regional Children's Clinical Hospital; 3, Semashko St., Stavropol, 355029, Russia; ORCID: 0000-0002-9524-8724; a.nicolaevnakasjanova@yandex.ru

Svetlana V. Dolbnya, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor of the Department of Pediatrics, Stavropol State Medical University; 310, Mir St., Stavropol, 355017, Russia; Pediatrician, Regional Children's Clinical Hospital; 3, Semashko St., Stavropol, 355029, Russia; ORCID: 0000-0002-2056-153X; svet-lana.dolbnya@yandex.ru

Victoriya A. Kuryaninova, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor of the Department of Propaedeutics of Children's Diseases, Stavropol State Medical University; 310, Mir St., Stavropol, 355017, Russia; Gastroenterologist, Philippskiy City Children's Clinical Hospital; 5, Ponomarev St., Stavropol, 355002, Russia; Gastroenterologist, SOGAZ International Medical Center; 8, M. Konyushennaya St., St Petersburg, 191186, Russia; ORCID: 0000-0002-0731-7153; vichkak@mail.ru

Leonid Ya. Klimov, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor, Head of the Department of Pediatrics, Stavropol State Medical University; 310, Mir St., Stavropol, 355017, Russia; ORCID: 0000-0001-7248-1614; klimov_leo@mail.ru

Artyom K. Minasyan, Postgraduate Student of the Department of Faculty Pediatrics, Stavropol State Medical University; 310, Mir St., Stavropol, 355017, Russia; ORCID: 0000-0001-7519-8646; artem.minasyan@inbox.ru

Dmitry V. Bobryshev, Cand. Sci. (Med.), Head of the Center for Personalized Medicine of the Scientific and Innovative Association, Stavropol State Medical University; 310, Mir St., Stavropol, 355017, Russia; ORCID: 0000-0002-3947-4786; bobryshevrg@yandex.ru

Anna I. Eryomenko, Student of the Pediatric Faculty, Stavropol State Medical University; 310, Mir St., Stavropol, 355017, Russia; ORCID: 0000-0002-2490-654X; annaieremenko@mail.ru

Кишечная микробиота и иммунитет. Возможности мультиштаммовых пробиотиков в коррекции иммунного статуса у детей

Т.А. Чеботарева, ORCID: 0000-0002-6607-3793, t_sheina@mail.ru

Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28

Резюме

На основании анализа зарубежных и российских научных исследований представлены современные данные о роли кишечной микробиоты в становлении иммунитета и изменениях ее качественного состава при формировании различных заболеваний. Так, например, снижение или отсутствие *Helicobacter pylori* ассоциировано с бронхиальной астмой и рефлюкс-эзофагитом в детском возрасте, при псориазе отмечено изменение соотношения *Firmicutes/Actinobacteria*, а при ожирении – *Bacteroidetes/Firmicutes* в желудочно-кишечном тракте, воспалительные заболевания кишечника сопровождаются увеличением содержания *Enterobacteriaceae*, функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта – ростом бактерий рода *Veillonella*. В статье показаны механизмы влияния микробиоты желудочно-кишечного и респираторного трактов на снижение частоты повторных инфекций путем индукции генов противовирусной защиты, что в исследованиях терапии пробиотиками подтверждено значимыми клиническими эффектами. Приводится обсуждение преимуществ мультиштаммовых пробиотиков, оказывающих всестороннее воздействие на кишечную микробиоту. Важность включения пробиотических штаммов в комплексную терапию острых респираторных инфекций подтверждена исследованиями, доказавшими их положительное влияние на иммунитет ребенка, снижение тяжести болезни и частоты осложнений и рецидивов. Результаты современных научных исследований доказывают значимость оптимального соотношения пробиотических штаммов в комбинации лакто- и бифидобактерий, а также их штаммоспецифичность. В статье представлены сведения о синбиотике, созданном с использованием инновационной защитной технологии каждой микрогранулы саше, включающем комбинацию 9 пробиотических штаммов лакто- и бифидобактерий. Присутствие в составе пребиотического компонента фруктоолигосахарида усиливает действие пробиотической составляющей.

Ключевые слова: кишечная микробиота, пребиотики, пробиотики, синбиотики, иммунитет

Для цитирования: Чеботарева Т.А. Кишечная микробиота и иммунитет. Возможности мультиштаммовых пробиотиков в коррекции иммунного статуса у детей. *Медицинский совет*. 2021;(11):156–164. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-11-156-164>.

Конфликт интересов: Статья подготовлена при поддержке АО «АЛИУМ», которому была предоставлена возможность ознакомиться с предварительной версией этой публикации на предмет фактической точности. При этом автор несет полную ответственность за окончательное содержание и интерпретацию.

Intestinal microbiota and immunity. Possibilities of multistrain probiotics in the correction of immune status in children

Tatiana A. Chebotareva, ORCID: 0000-0002-6607-3793, t_sheina@mail.ru

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia

Abstract

On the basis of the analysis of foreign and Russian scientific studies the current data on the role of the intestinal microbiota in the formation of immunity and changes in its qualitative composition in the formation of various diseases are presented: For example, a decrease or absence of *Helicobacter pylori* is associated with bronchial asthma and reflux esophagitis in childhood, a change in *Firmicutes/Actinobacteria* ratio in psoriasis, and *Bacteroidetes/Firmicutes* ratio in the gastrointestinal tract in obesity, inflammatory bowel diseases are accompanied by an increase in *Enterobacteriaceae*, functional disorders of the gastrointestinal tract by a growth of *Veillonella* bacteria. The article shows the mechanisms of influence of the microbiota of the gastrointestinal and respiratory tracts on reducing the frequency of repeated infections by induction of antiviral defense genes, which in studies of probiotic therapy is confirmed by significant clinical effects. A discussion of the benefits of multistrain probiotics with comprehensive effects on the intestinal microbiota is provided. The importance of including probiotic strains in the complex therapy of acute respiratory infections is confirmed by the studies proving their positive effect on the child's immunity, reducing the severity of the disease and the frequency of complications and relapses. The results of modern scientific research prove the importance of the optimal ratio of probiotic strains in the combination of lacto- and bifidobacteria, as well as their strain specificity. The article presents information on a synbiotic created using an innovative protective technology of each sachet microgranule including a combination of 9 probiotic strains of lacto- and bifidobacteria. The presence of fructooligosaccharide in the prebiotic component enhances the effect of the probiotic component.

Keywords: intestinal microbiota, prebiotics, probiotics, synbiotics, immunity

For citation: Chebotareva T.A. Intestinal microbiota and immunity. Possibilities of multistrain probiotics in the correction of immune status in children. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(11):156–164. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-11-156-164>.

Conflict of interest: This article was prepared with the support of ALIUM JSC, which was given the opportunity to review a preliminary version of this publication for factual accuracy. The author takes full responsibility for the final content and interpretation.

ВВЕДЕНИЕ

Изучение пробиотиков и их действия на организм человека началось сравнительно недавно, и во многом этому способствовала необходимость поиска мер борьбы с иммуноопосредованными заболеваниями: аллергическими, аутоиммунными, хроническими воспалительными заболеваниями, ожирением. В наше время получены убедительные научные данные о влиянии кишечной микробиоты (КМ) на развитие иммунитета. Нарушение иммунного ответа, связанное с нарушенной колонизацией кишечника, изменением количественного и качественного состава микробиома, может способствовать росту заболеваемости и значимому снижению качества жизни детей.

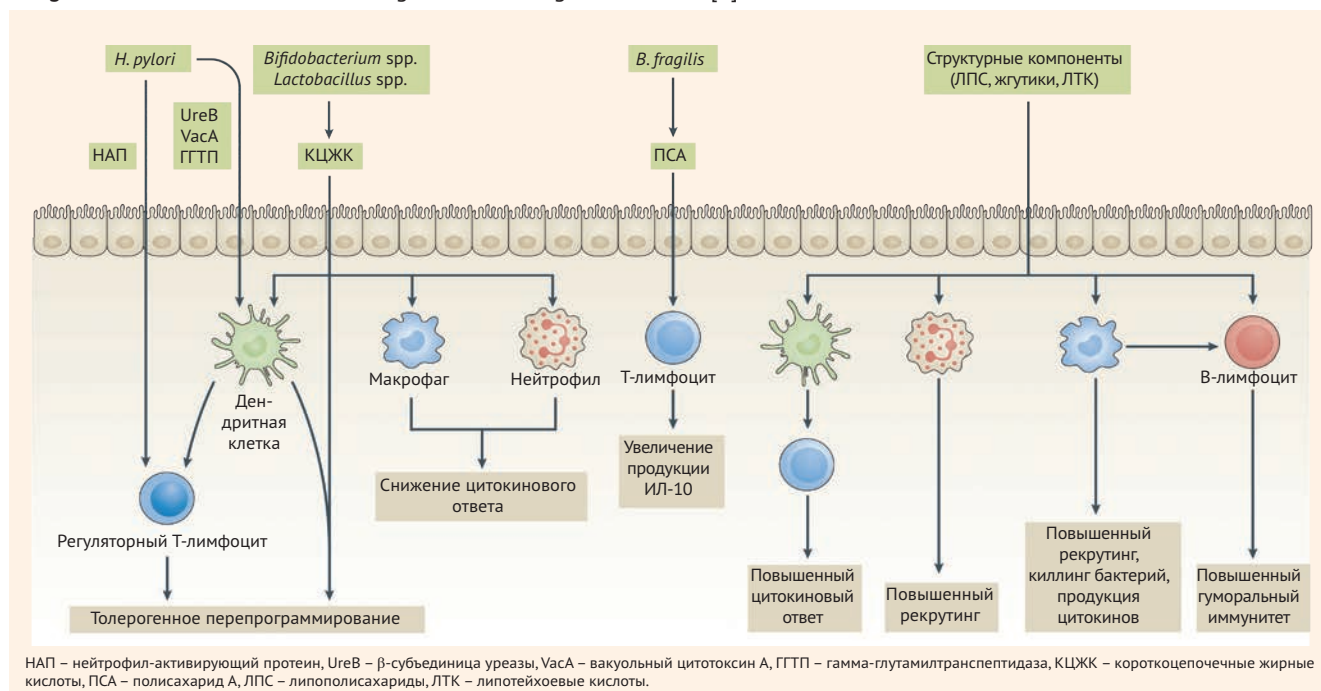
РОЛЬ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ В ФОРМИРОВАНИИ ИММУНИТЕТА

Исследование микробиома человека является одним из важных научных достижений XXI в. Обнаружено, что в организме человека самый широкий спектр микроорганизмов обитает в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ). Применение современных молекулярно-биологических технологий, включая секвенирование полных геномов микробиоты, позволило получить достаточно полные представления о числе, генетической неоднородности

и сложности микробиома кишечника. КМ – эволюционно сложившаяся совокупность микроорганизмов, сбалансированная экосистема, в которой бактерии находятся в динамическом равновесии, формируя микробные ассоциации, занимающие определенную экологическую нишу. Выявлена тесная взаимосвязь КМ и иммунной системы человека. Микрофлора влияет на формирование местного иммунитета, обеспечивая колонизационную резистентность в содружестве с ингибиторами микробной адгезии, продуктами секретов, муцином, лизоцимом, лактоферрином, лактопероксидазой, интерфероном, функцией мерцательного эпителия и др. Бактериальные комменсалы являются важным многофункциональным компонентом естественной антиинфекционной защиты и обеспечивают множество иммунных эффектов, что подтверждено в современных исследованиях: регуляция развития центральных и периферических органов иммунной системы, стимуляция фагоцитарной активности макрофагов, стимуляция выработки интерферона, регуляция синтеза цитокинов, стимуляция синтеза иммуноглобулинов, регуляция функциональной активности Т- и В-лимфоцитов [1]. Доказано, что КМ воздействует на рецепторы врожденного иммунитета, что лежит в основе модулирования дифференцировки Т-лимфоцитов, обеспечивая укрепление противоинфекционной защиты в ЖКТ и за его пределами (рис. 1) [2].

● **Рисунок 1.** Механизмы иммунной регуляции микробиоты кишечника [2]

● **Figure 1.** Mechanisms of immune regulation of the gut microbiota [2]



КМ, включающая бактерии, вирусы и грибы, играет ключевую роль в физиологии и поддержании гомеостаза. Интерес к изучению микробиоценоза человека обусловлен тем, что влияние многих средовых факторов, характерных для современной цивилизации, приводит к изменениям в эволюционно выработанной системе взаимоотношений между организмом хозяина и КМ (рис. 2) [3].

НАРУШЕНИЕ СОСТАВА КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ И РАЗВИТИЕ ИММУНОПОСРЕДОВАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

В настоящее время имеются доказательства того, что изменение состава КМ связано с развитием целого ряда заболеваний, в частности аллергических, иммунопатологических состояний и др. [2, 3]. Так, например, присутствие *H. pylori* снижает риск бронхиальной астмы и рефлюкс-эзофагита в детском возрасте; при псориазе отмечено увеличение соотношения *Firmicutes/Actinobacteria*, а при ожирении – снижение соотношения *Bacteroidetes/Firmicutes* в ЖКТ. Воспалительные заболевания кишечника сопровождаются увеличением содержания *Enterobacteriaceae*, функциональные нарушения ЖКТ – увеличением роста бактерий рода *Veillonella*.

В исследованиях на животных моделях с целью изучения эффектов и взаимосвязей дефектов в КМ с болезнями показано, что уменьшение количественного и качественного состава КМ у мышей приводит к нарушению иммунного ответа и ухудшает исходы после бактериальных или вирусных инфекций [4, 5]. Ректальное введение фрагментов бактерий (лигандов толл-лайн рецепторов – TLR) мышам восстанавливает сниженный противовирусный иммунный ответ и устойчивость к интраназальному заражению вирусом гриппа А, что подтверждает передачу стимулирующих противoinфекционную защиту сигналов,

полученных в нижних отделах ЖКТ, в слизистые оболочки других биотопов, в частности в респираторный тракт [6]. Это демонстрирует выраженное влияние на иммунитет, которое КМ оказывает не только непосредственно в своем месте базирования, но и в других органах и системах.

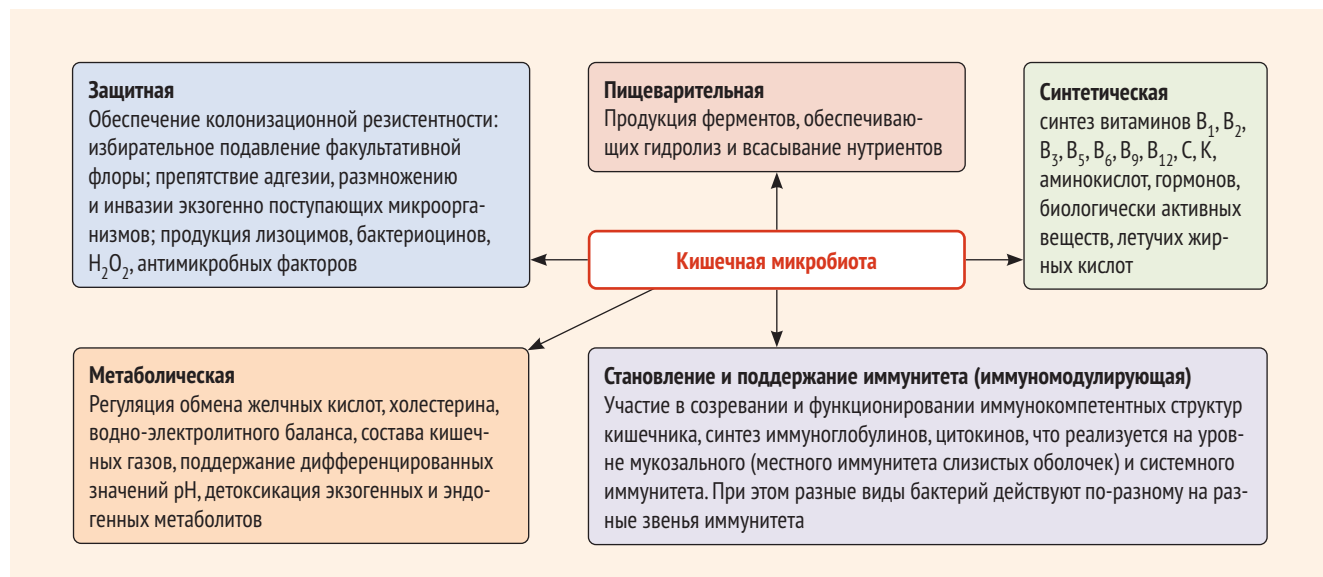
ОСЬ «КИШЕЧНИК – ЛЕГКИЕ»

Заболевания органов ЖКТ и дыхательной системы связаны друг с другом. Так, до 50% взрослых с воспалительными заболеваниями кишечника и 33% пациентов с синдромом раздраженного кишечника имеют сопутствующие поражения легких, даже при отсутствии в анамнезе острых или хронических респираторных заболеваний [7, 8]. Обратная связь также присутствует: у людей с бронхиальной астмой обнаруживаются как функциональные, так и структурные нарушения слизистой кишечника, а у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) – повышенная кишечная проницаемость [9, 10]. Новые экспериментальные и эпидемиологические данные указывают на решающее перекрестное взаимодействие между КМ и легкими, которое было названо осью «кишечник – легкие» (рис. 3) [2]. Точные механизмы, лежащие в основе оси, пока что изучены не до конца, но новые данные появляются очень быстро.

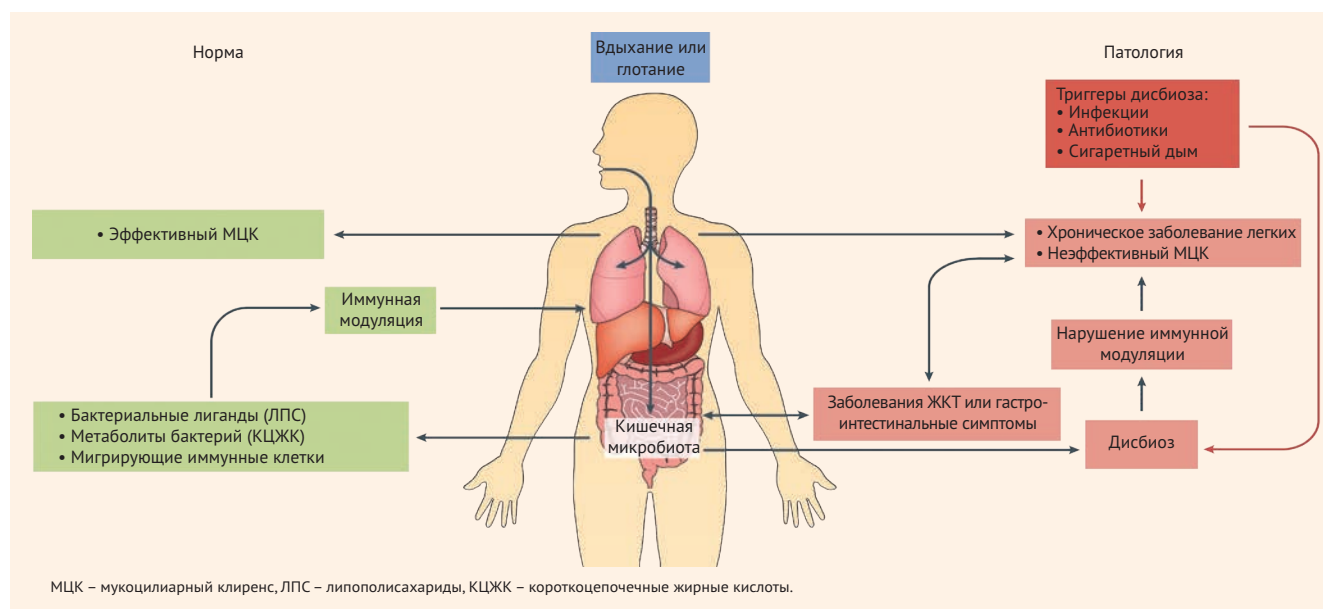
Несмотря на то что микробиота дыхательных путей численно меньше КМ, она имеет тот же основной микробный тип и относительную численность, хотя и с важными нюансами: микробиота легких у здорового человека может быть переходящей из-за постоянных контактов с микробами окружающей среды. При эффективном сдерживании этого натиска мукозальным иммунитетом человека создаются условия для кратковременной контаминации. Микробные сообщества органов дыхания и кишечника совпадают по доминирующим микроорганизмам: *Streptococcus*, *Veillonella*, *Prevotella*,

● **Рисунок 2.** Роль кишечной микробиоты в поддержании здоровья человека сложно недооценить ввиду многообразия выполняемых ею функций [3]

● **Figure 2.** The role of the gut microbiota in maintaining human health is difficult to underestimate because of the variety of functions it performs [3]



- **Рисунок 3.** Принципы взаимодействия кишечника и легких в норме и при патологии [2]
 ● **Figure 3.** Principles of gut-lung interaction in norm and pathology [2]



Bacteroides, Bifidobacterium. При респираторных заболеваниях микробиота легких, вероятно, становится устойчивой и может быть как причиной, так и следствием заболевания, образуя петлю патологической обратной связи. Бактериальные компоненты и метаболиты в кишечнике и легких обладают способностью модулировать системный и местный иммунитет, при этом определенные таксоны могут влиять на патогенез заболеваний дыхательной системы, таких как астма, ХОБЛ и респираторные инфекции. Негативные факторы окружающей среды и образа жизни, такие как загрязнители, сигаретный дым, прием антибиотиков и диета, влияют на риск заболевания, что, вероятно, обусловлено также изменением состава микробиоты респираторного тракта и ЖКТ, хотя механизмы этих патогенетически значимых эффектов пока остаются неизвестными.

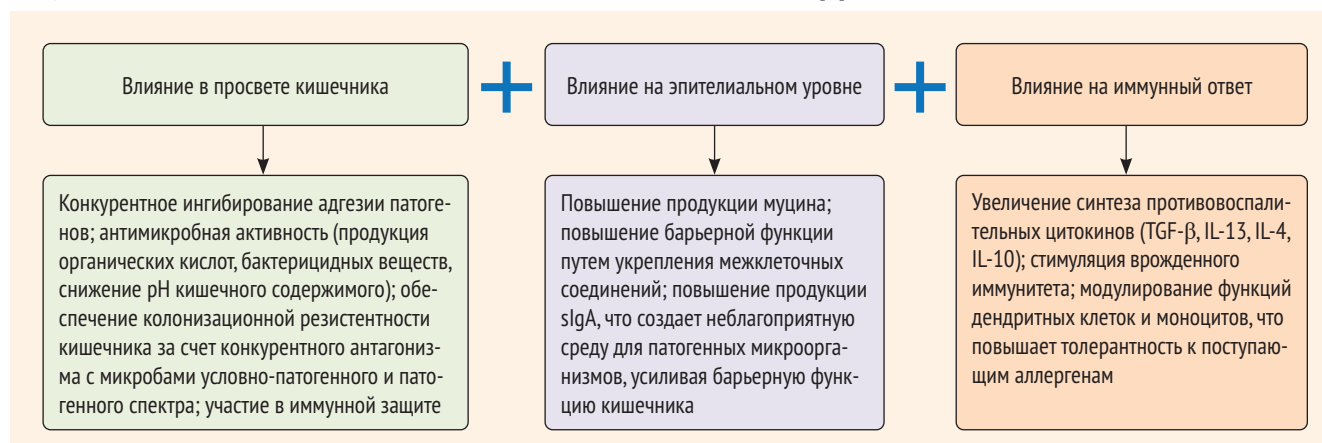
ЛЕЧЕБНАЯ РОЛЬ ПРОБИОТИКОВ

Обобщая экспериментальные и клинические данные, можно отметить значимое влияние пробиотиков на функ-

циональное состояние эпителиальных клеток, ответ Т-клеток, действие дендритных клеток. За счет этого достигаются повышение целостности эпителиального барьера, модуляция сигнальных путей взаимодействия КМ и клеток кишечника в сторону снижения процессов воспаления, индукция толерогенных дендритных клеток, снижающих уровень продукции провоспалительных цитокинов и повышающих продукцию регуляторных цитокинов.

Важным передаточным звеном, через который опосредуются противовоспалительные эффекты бифидо- и лактобактерий, становятся короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК). Под влиянием КЦЖК дендритные клетки перепрограммируются в более толерантную сторону, снижается выработка провоспалительных цитокинов макрофагами и нейтрофилами. Таким образом, синбиотическая КМ вносит ощутимый вклад в формирование и модулирование иммунного ответа в кишечнике (рис. 4) [3].

- **Рисунок 4.** Основные механизмы противовоспалительного действия пробиотиков [3]
 ● **Figure 4.** The main mechanisms of the anti-inflammatory effect of probiotics [3]



В настоящее время результаты исследований по терапевтическим эффектам применения пробиотиков у детей свидетельствуют об уменьшении частоты и улучшении исходов респираторных инфекций [11–13]. Предполагается следующий механизм действия пробиотиков: вещества, выделяемые ими, через системный кровоток попадают в легкие и выступают в роли сигнальных молекул, запускающих иммунный ответ. Кроме того, активированные в кишечнике иммунные клетки попадают в легкие через лимфатическую систему, плюс активируется передача сигналов по системе интерферонов и активаторов транскрипции 1, которые участвуют в индукции генов противовирусной защиты (рис. 5) [14].

ПРОБИОТИКИ В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Учитывая тесное взаимодействие органов оси «кишечник – легкие», влияющей на работу многих аспектов иммунной системы, целесообразно считать кишечный дисбиоз проблемой не только и не столько микробиологической, сколько иммунологической. Изменения КМ как следствие неправильного питания или диеты, болезни или медицинского вмешательства, такого как прием антибиотиков, связаны с измененными иммунными реакциями и гомеостазом дыхательных путей [15]. Этот подход нашел отражение и в медицинской практике, например, в педиатрии при выборе тактики лечения часто болеющих детей, на долю которых приходится до 75% всех случаев острых респираторных инфекций (ОРИ) у детей.

Расширение арсенала эффективных и безопасных средств для профилактики респираторных инфекций у данной категории детей в период повышенной заболеваемости является актуальной проблемой [16].

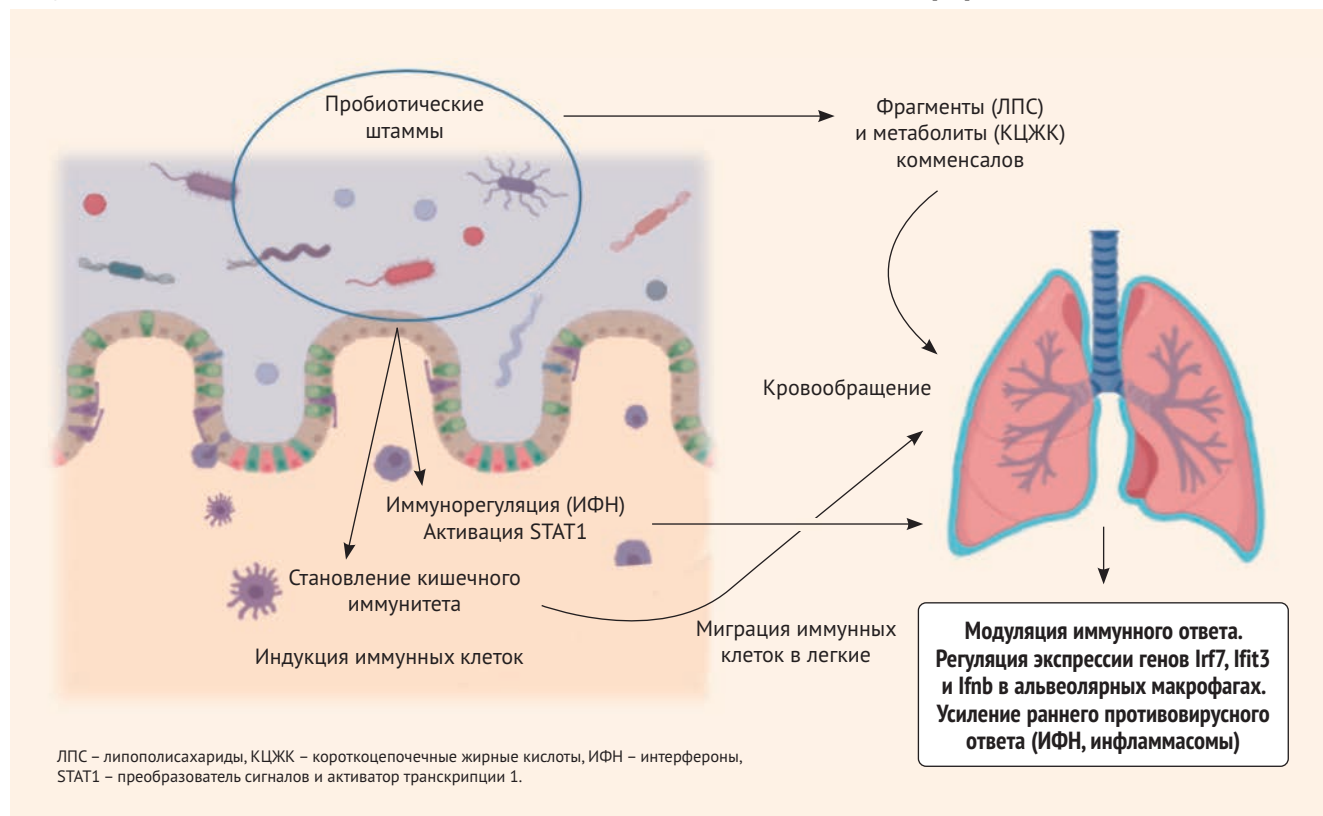
Несмотря на то что пероральные пробиотики в настоящее время не являются частью какого-либо конкретного протокола лечения и профилактики ОРИ, удалось накопить убедительную доказательную базу, свидетельствующую о позитивных эффектах применения некоторых пробиотиков в коррекции иммунного статуса.

В последние годы все большую популярность приобретают мультиштаммовые и мультиспециевые пробиотики, поскольку они оказывают комплексное воздействие на КМ. В исследованиях было показано, что мультиштаммовые пробиотики, в состав которых входят лактобациллы (*Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus acidophilus*) и бифидобактерии (*Bifidobacterium lactis*, *Bifidobacterium bifidum*), способствовали снижению выраженности симптомов ОРИ у детей (уменьшалась частота и тяжесть течения заболевания по сравнению с плацебо), уменьшению заболеваемости и сокращению продолжительности болезни (рис. 6–8) [16–18].

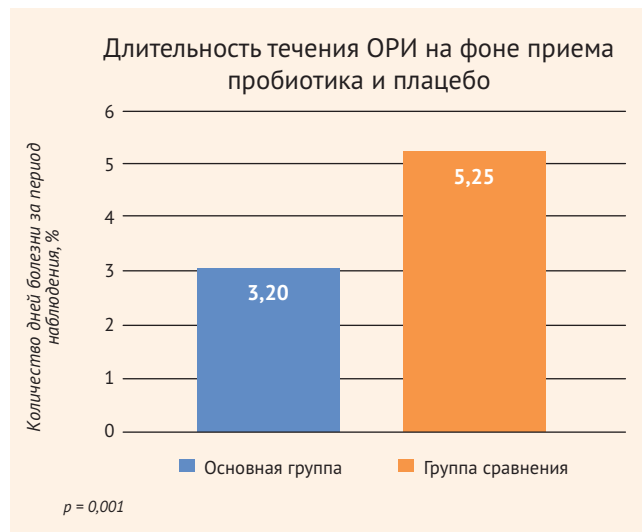
Использование пробиотических средств в качестве дополнительной терапии при различных состояниях практикуется весьма широко, в т. ч. обсуждается их возможный благотворный эффект при лечении пациентов с COVID-19 [19]. Однако следует отметить, что из возможных направлений применения пробиотиков при COVID-19 только их назначение во время и (или) после

● **Рисунок 5.** Влияние пробиотиков на иммунный ответ при вирусных инфекциях органов дыхания [14]

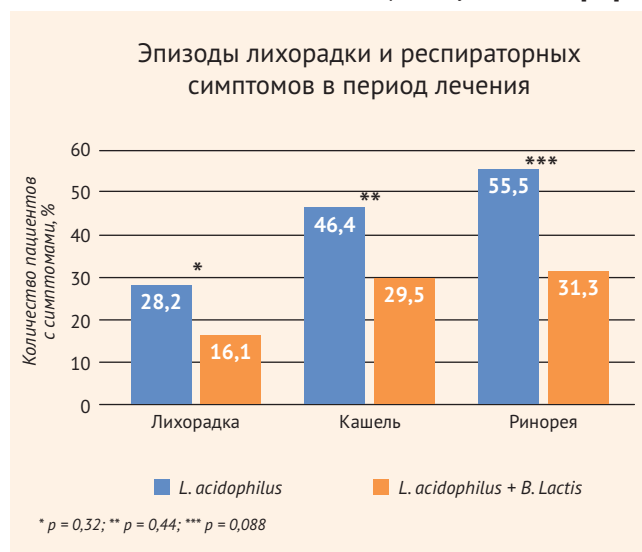
● **Figure 5.** The effect of probiotics on the immune response in viral respiratory infections [14]



- **Рисунок 6.** Мультипробиотик уменьшает длительность течения острых респираторных инфекций по сравнению с плацебо [16]
- **Figure 6.** Multiprobiotic reduces duration of acute respiratory infections compared to placebo [16]



- **Рисунок 8.** Мультипробиотик превосходит моноштаммовый пробиотик по эффективности при использовании у детей с острыми респираторными инфекциями [18]
- **Figure 8.** Multiprobiotic outperforms mono-strain probiotic when used in children with acute respiratory infections [18]

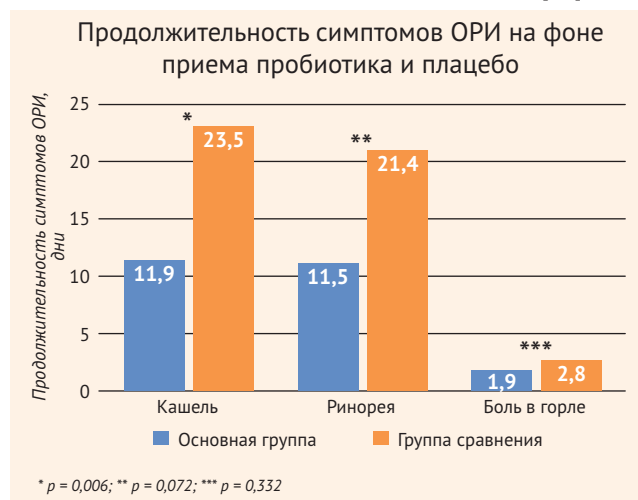


антибактериальной терапии для профилактики и лечения различных побочных эффектов имеет более чем убедительную доказательную базу. Как правило, в качестве пробиотиков используются препараты, содержащие различные виды и штаммы бифидо- и лактобактерий (в т. ч. *B. bifidum*, *L. plantarum*) [19, 20] (рис. 9).

ШИРОКИЙ ВИДОВОЙ СОСТАВ КАК ПРЕИМУЩЕСТВО МУЛЬТИПРОБИОТИКОВ

К мультиштаммовым пробиотическим средствам, включающим бактерии с доказанными свойствами и используемым в медицинской практике с лечебно-профилактической целью, относится синбиотик Максилак® Бэби – композиция

- **Рисунок 7.** Мультипробиотик сокращает продолжительность симптомов острых респираторных инфекций по сравнению с плацебо [17]
- **Figure 7.** Multiprobiotic reduces the duration of symptoms of acute respiratory Infections compared to placebo [17]



из 9 штаммов известных пробиотиков в высокой концентрации 10^9 КОЕ (в т. ч. *LGG*, *B. longum*, *B. bifidum*) и пребиотического компонента¹ (табл. 1).

Как было показано, по эффективности мультипробиотик превосходит моноштаммовые [18]. Это достигается за счет взаимодействия штаммов в комбинации. Хорошо известно, что штаммы, принадлежащие к родам *Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Streptococcus*, *Bifidobacterium* и *Propionibacterium*, демонстрируют симбиотические взаимоотношения [21]. Смешанные штаммы пробиотиков дополняют действия друг друга на организм человека, т. е. проявляют синергические свойства [21] (табл. 2). Таким образом, синбиотик имеет преимущества по сравнению с моноштаммовыми пробиотиками.

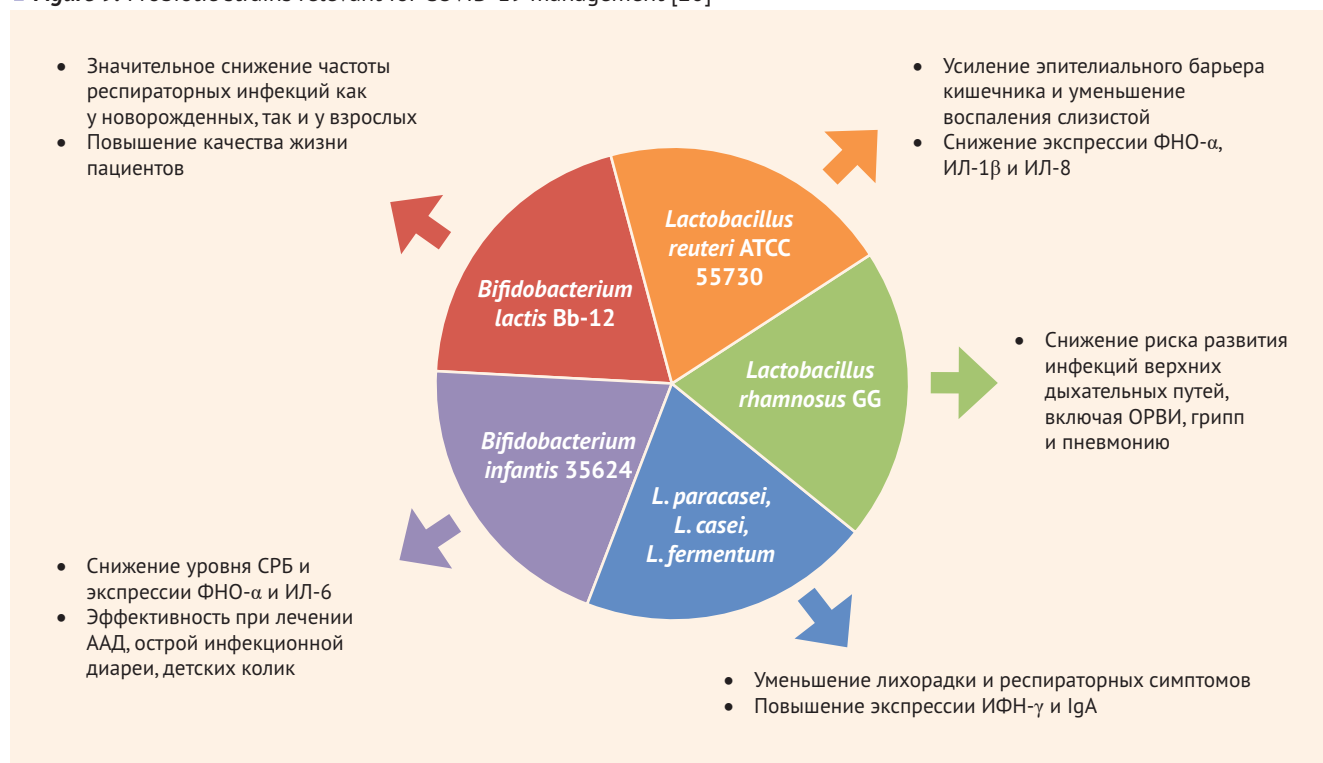
Синбиотики представляют собой комбинацию пребиотиков и пробиотиков. Пробиотические бактерии (лакто- и бифидобактерии), входящие в состав пробиотических средств, – живые микроорганизмы, при применении которых в терапевтических количествах происходит восстановление структуры нормальной микрофлоры с последующей стабилизацией отдельных функций организма. Сами пробиотические бактерии – это представители нормальной микрофлоры, которые способны оказывать положительное влияние на физиологические, биохимические и иммунологические функции макроорганизма, характер изменения которых зависит как от определенного вида и штамма бактерии, так и от индивидуальных особенностей самого организма-хозяина.

Пробиотические штаммы разделяются на три вида: кисломолочные (например, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus bulgaricus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus fermentum*, *Streptococcus thermophilus* и др.), донорские (*Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium adolescentis*, *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Lactobacillus gasseri*,

¹ Листок-вкладыш к БАД Максилак® Бэби. СГР № АМ.01.07.01.003.Р.000079.09.19 от 05.09.2019.

● **Рисунок 9.** Пробиотические штаммы, имеющие значение для управления COVID-19 [20]

● **Figure 9.** Probiotic strains relevant for COVID-19 management [20]



● **Таблица 1.** Состав синбиотика Максилак® Бэби [21]

● **Table 1.** Composition of Maxilac® Baby synbiotic [21]

Состав	Кол-во на саше (1,5 г)	Средняя/рекомендуемая суточная потребность (РСП*)
Активные компоненты	$\geq 1 \times 10^9$ КОЕ**	
Пробиотические микроорганизмы		
<i>Lactobacillus acidophilus</i> LA-14	$1,11 \times 10^8$ КОЕ	
<i>Lactobacillus casei</i> LC-11	$1,11 \times 10^8$ КОЕ	
<i>Lactobacillus paracasei</i> Lpc-37	$1,11 \times 10^8$ КОЕ	
<i>Lactobacillus plantarum</i> Lp-115	$1,11 \times 10^8$ КОЕ	
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	$1,11 \times 10^8$ КОЕ	
<i>Lactobacillus salivarius</i> Ls-33	$1,11 \times 10^8$ КОЕ	
Всего	$0,7 \times 10^9$ КОЕ	$5 \times 10^7 - 5 \times 10^9$ КОЕ
<i>Bifidobacterium lactis</i> Bl-04	$1,11 \times 10^8$ КОЕ	
<i>Bifidobacterium bifidum</i> Bb-02/Lactis	$1,11 \times 10^8$ КОЕ	
<i>Bifidobacterium longum</i> Bl-05	$1,11 \times 10^8$ КОЕ	
Всего	$0,3 \times 10^9$ КОЕ	$5 \times 10^8 - 5 \times 10^{10}$ КОЕ
Пребиотический компонент		
Фруктоолигосахариды	0,5 г	5 г
Вспомогательные компоненты		
Мальтодекстрин (наполнитель)	0,85 г	–
Диоксид кремния (разрыхлитель)	0,1 г	–

● **Таблица 2.** Различия между моноштаммовыми и мультиштаммовыми пробиотиками [22]

● **Table 2.** Differences between monostrain and multistrain probiotics [22]

Моноштаммовый пробиотик	Мультиштаммовый пробиотик
Особенности колонизации	
- Выживаемость зависит от свойств определенного штамма. - Штамм должен самостоятельно преодолеть все стрессовые барьеры ЖКТ	Разные штаммы с индивидуальными характеристиками имеют больше шансов на колонизацию: - понижение антагонистической активности эндогенной микрофлоры против чувствительных штаммов; - создание оптимального pH; - создание анаэробной ниши; - повышение адгезии бактерий
Влияние на организм	
Ограничено свойствами штамма	Усилено вследствие сочетания свойств штаммов: - аддитивный эффект специфических свойств штамма (колонизация различных ниш); - синергические эффекты различных штаммов (общий пробиотический эффект может быть более выражен, чем сумма отдельных стимулирующих эффектов); - положительные взаимоотношения между штаммами, увеличивающими их биологическую активность; - симбиоз между разными штаммами (обмен метаболитами и т.д.)

Enterococcus faecium, *Enterococcus salivarius*) и антагонисты (*Bacillus subtilis*, *Saccharomyces boulardii*) [22].

Кисломолочные штаммы угнетают гнилостную и условно-патогенную флору за счет выработки молочной кислоты. Донорские штаммы обладают свойством адгезироваться на слизистой оболочке ЖКТ, нормализуя при этом состав муцинового слоя и модулируя иммунный ответ. Антагонисты не являясь представителями нормальной микрофлоры человека, они не адгезируются на слизистой кишечника, проходят ЖКТ в неизмененном виде, проявляя при этом антагонизм в отношении патогенной и условно-патогенной флоры [23, 24].

Эффективность пробиотических средств и их позитивное влияние на иммунную систему во многом обусловлены штаммоспецифичностью, их оптимальным сочетанием и количеством. Рациональная комбинация 9 пробиотических штаммов лакто- и бифидобактерий, которые являются представителями молочнокислых и донорских видов пробиотиков с пребиотическим компонентом (фруктоолигосахаридами), представляет собой не только комплекс штаммов, способный нормализовать микрофлору кишечника, но и компонент, способный стимулировать их рост.

Клинические эффекты штаммов, представленных в составе синбиотика Максилак, продемонстрированы в ряде исследований. Так, комбинация *L. rhamnosus* GG, *L. acidophilus* La-5 и *B. lactis* BB-12 показала профилактическую роль в развитии антибиотик-ассоциированной диареи (ААД) [25].

При применении детской молочной смеси у детей в возрасте до 10 мес., обогащенной *L. reuteri* и *B. lactis* BB-12, было зарегистрировано достоверно меньше эпизодов лихорадки ($p = 0,001$; BB-12 и *L. reuteri* против плацебо) [26].

Комбинация штаммов *Bifidobacterium bifidum*, *B. ongum*, *B. infantis* и *Lactobacillus rhamnosus* показала позитивное действие на эрадикацию *H. pylori*, а также снижение частоты возникновения нежелательных явлений антибактериальной терапии, включая развитие болезни, ассоциированной *C. difficile* [27–29].

Приведенная доказательная база клинической эффективности применения пробиотических штаммов явилась основанием их включения в рекомендации рабочей

группы Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN) Working Group for Probiotics/Prebiotics при атопии и ААД у детей [30, 31], а также Латиноамериканского консенсуса детских врачей (2015), который установил необходимость применения комбинации *B. bifidum* и *S. hermophilus* в целях снижения риска развития нозокомиальной диареи у детей [32, 33].

Максилак® Бэби изготавливается с применением инновационной защитной технологии каждой микрогранулы саше. Синбиотик применяется в режиме 1 саше в день у детей с первых дней жизни до 2 лет, 2 саше в день – у детей от 2 лет. Производится европейской компанией Labomarg в соответствии со стандартами GMP и ISO 9001. В состав синбиотика включены фруктоолигосахариды – пребиотический компонент с выраженными бифидогенными свойствами, который служит питательной средой для нормальной микрофлоры. Фруктоолигосахариды не адсорбируются и не гидролизуются в ЖКТ, устойчивы к действию агрессивных факторов, способствуют защите пробиотических штаммов, увеличивая продолжительность их нахождения в ЖКТ и создавая тем самым благоприятную среду для их активности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, штаммы, входящие в состав синбиотика Максилак® Бэби, продемонстрировали свое позитивное влияние на лечение ОРИ, снижение риска их возникновения у часто болеющих детей, а также на процессы восстановления микрофлоры при многих заболеваниях и состояниях, ассоциированных с ее нарушением (ААД, кишечные инфекции, атопический дерматит и др.), что позволяет говорить о возможности применения данного комплекса у детей с рождения. Он содержит оптимальное количество пробиотических штаммов, технология производства которых обеспечивает их безопасность при применении пациентами детского возраста.

Поступила / Received 01.06.2021

Поступила после рецензирования / Revised 15.06.2021

Принята в печать / Accepted 17.06.2021

Список литературы / References

1. Калюжин В. Возможности использования пробиотиков для укрепления противомикробной защиты в свете иммуногомеостатической роли микробиоты. *Эффективная фармакотерапия*. 2013;(27):12–25. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21404766>.
2. Kalyuzhin O.V. Probiotics for anti-infectious protection in context of immunomeostatic role of microbiota. *Ehffektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy*. 2013;(27):12–25. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21404766>.
3. Budden K.F., Gellatly S.L., Wood D.L.A., Cooper M.A., Morrison M., Hugenholtz P., Hansbro P.M. Emerging pathogenic links between microbiota and the gut-lung axis. *Nat Rev Microbiol*. 2017;15(1):55–63. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2016.142>.
4. Оганезова И.А. Кишечная микробиота и иммунитет: иммуномодулирующие эффекты *Lactobacillus rhamnosus* GG. *PMJ*. 2018;(9):39–44. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/pediatric/Kishechnaya_mikrobiota_iimmunitet_immunomoduliruyuschie_effekty_Lactobacillus_rhamnosus_GG/
5. Oganезова I.A. Intestinal microbiota and immunity: immunomodulatory effects of *Lactobacillus rhamnosus* GG. *RMZh = RMJ*. 2018;(9):39–44. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/pediatric/Kishechnaya_mikrobiota_iimmunitet_immunomoduliruyuschie_effekty_Lactobacillus_rhamnosus_GG/
6. Schuijt T.J., Lankelma J.M., Scicluna B.P., de Sousa e Melo F., Roelofs J.J.T.H., de Boer J.D. et al. The gut microbiota plays a protective role in the host defence against pneumococcal pneumonia. *Gut*. 2016;65(4):575–583. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-309728>.
7. Fagundes C.T., Amaral F.A., Vieira A.T., Soares A.C., Pinho V., Nicoli J.R. et al. Transient TLR activation restores inflammatory response and ability to control pulmonary bacterial infection in germfree mice. *J Immunol*. 2012;188(3):1411–1420. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1101682>.
8. Ichinohe T., Pang I.K., Kumamoto Y., Peaper D.R., Ho J.H., Murray T.S., Iwasaki A. Microbiota regulates immune defense against respiratory tract influenza A virus infection. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108(13):5354–5359. <https://doi.org/10.1073/pnas.1019378108>.
9. Yazar A., Atis S., Konca K., Pata C., Akbay E., Calikoglu M., Hafta A. Respiratory symptoms and pulmonary functional changes in patients with irritable

- bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(5):1511–1516. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2001.03748.x>.
8. Keely S, Talley NJ, Hansbro PM. Pulmonary-intestinal cross-talk in mucosal inflammatory disease. *Mucosal Immunol*. 2012;5(1):7–18. <https://doi.org/10.1038/mi.2011.55>.
 9. Rutten E.P.A., Lenaerts K., Buurman W.A., Wouters E.F.M. Disturbed intestinal integrity in patients with COPD: effects of activities of daily living. *Chest*. 2014;145(2):245–252. <https://doi.org/10.1378/chest.13-0584>.
 10. Vieira W.A., Pretorius E. The impact of asthma on the gastrointestinal tract (GIT). *J Asthma Allergy*. 2010;3:123–130. <https://doi.org/10.2147/JAA.S10592>.
 11. Luoto R, Ruuskanen O, Waris M, Kalliomäki M, Salminen S, Isolauri E. Prebiotic and probiotic supplementation prevents rhinovirus infections in preterm infants: a randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(2):405–413. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.08.020>.
 12. Jespersen L, Tarnow L, Eskesen D, Morberg C.M., Michelsen B., Bügel S. et al. Effect of *Lactobacillus paracasei* subsp. *paracasei*, L. casei 431 on immune response to influenza vaccination and upper respiratory tract infections in healthy adult volunteers: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Am J Clin Nutr*. 2015;101(6):1188–1196. <https://doi.org/10.3945/ajcn.114.103531>.
 13. King S, Glanville J, Sanders M.E., Fitzgerald A., Varley D. Effectiveness of probiotics on the duration of illness in healthy children and adults who develop common acute respiratory infectious conditions: a systematic review and meta-analysis. *Br J Nutr*. 2014;112(1):41–54. <https://doi.org/10.1017/S0007114514000075>.
 14. Shahbazi R., Yasavoli-Sharahi H., Alsadi N., Ismail N., Matar C. Probiotics in Treatment of Viral Respiratory Infections and Neuroinflammatory Disorders. *Molecules*. 2020;25(21):4891. <https://doi.org/10.3390/molecules25214891>.
 15. Zhang J., Garrett S., Sun J. Gastrointestinal symptoms, pathophysiology, and treatment in COVID-19. *Genes Dis*. 2021;8(4):385–400. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2020.08.013>.
 16. Pregliasco F., Anselmi G., Fonte L., Giussani F., Schieppati S., Soletti L. A new chance of preventing winter diseases by the administration of synbiotic formulations. *J Clin Gastroenterol*. 2008;42(3 Suppl., Pt. 2):S224–S233. <https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e31817e1c91>.
 17. Garaiova I., Muchová J., Nagyová Z., Wang D., Li J.V., Országhová Z. et al. Probiotics and vitamin C for the prevention of respiratory tract infections in children attending preschool: a randomised controlled pilot study. *Eur J Clin Nutr*. 2015;69(3):373–379. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2014.174>.
 18. Leyer G.J., Li S., Mubasher M.E., Reifer C., Ouweh A.C. Probiotic effects on cold and influenza-like symptom incidence and duration in children. *Pediatrics*. 2009;124(2):e172–e179. <https://doi.org/10.1542/peds.2008-2666>.
 19. Авдеев С.Н., Адамян Л.В., Алексеева Е.И., Багненко С.Ф., Баранов А.А., Баранова Н.Н. и др. *Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 11 (07.05.2021)*. М., 2021. 225 с. Режим доступа: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=392173>. Avdeev S.N., Adamyan L.V., Alekseeva E.I., Bagnenko S.F., Baranov A.A., Baranova N.N. et al. *Interim Guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 11 (07.05.2021)*. Moscow; 2021. 225 p. (In Russ.) Available at: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=392173>.
 20. Singh K., Rao A. Probiotics: A potential immunomodulator in COVID-19 infection management. *Nutr Res*. 2021;87:1–12. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2020.12.014>.
 21. Урсова Н.И. Терапевтический потенциал современных пробиотиков. *Педиатрическая фармакология*. 2013;10(2):46–56. <https://doi.org/10.15690/pf.v10i2.644>.
 - Урсова Н.И. Therapeutic potential of modern probiotics. *Pediatricheskaya farmakologiya = Pediatric Pharmacology*. 2013;10(2):46–56. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/pf.v10i2.644>.
 22. Плоскирева А.А. У каждого штамма свой эффект, или Предназначение пробиотиков. *Участковый педиатр*. 2018;(2):16–17. Режим доступа: https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/uchastkovyy-pediatr-gazeta/up2018/up2018_2/u-kazhdogo-shtamma-svoy-effekt-ili-prednaznachenie-probiotikov/ Ploskireva A.A. Each strain has its own effect, or Mission of probiotics. *Uchastkovyy pediatr = District Pediatrician*. 2018;(2):16–17. (In Russ.) Available at: https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/uchastkovyy-pediatr-gazeta/up2018/up2018_2/u-kazhdogo-shtamma-svoy-effekt-ili-prednaznachenie-probiotikov/
 23. Salminen S., Isolauri E., Salminen E. Clinical use of probiotics for stabilizing the gut mucosal barrier: successful strains and future challenges. *Antonie Van Leeuwenhoek*. 1996;70(2–4):347–358. <https://doi.org/10.1007/BF00359541>.
 24. Яблокова Е.А., Горелов А.В. Пробиотики: современный инструмент в руках клинициста. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2018;(4):59–62. Режим доступа: https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/pediatrya-consilium-medicum/ped2018/ped2018_4/probiotiki-sovremennyy-instrument-v-rukakh-klinitsista/ Yablokova E.A., Gorelov A.V. Probiotics are a modern tool for a clinician. *Pediatrya. Consilium Medicum = Pediatrics Consilium Medicum*. 2018;(4):59–62. (In Russ.) Available at: https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/pediatrya-consilium-medicum/ped2018/ped2018_4/probiotiki-sovremennyy-instrument-v-rukakh-klinitsista/
 25. Blaabjerg S., Artzi D.M., Aabenhus R. Probiotics for the Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhea in Outpatients – A Systematic Review and Meta-Analysis. *Antibiotics*. 2017;6(4):21. <https://doi.org/10.3390/antibiotics6040021>.
 26. Weizman Z., Asli G., Alsheikh A. Effect of a probiotic infant formula on infections in child care centers: comparison of two probiotic agents. *Pediatrics*. 2005;115(1):5–9. <https://doi.org/10.1542/peds.2004-1815>.
 27. Lv Z., Wang B., Zhou X., Wang F., Xie Y., Zheng H., Lv N. Efficacy and safety of probiotics as adjuvant agents for *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis. *Exp Ther Med*. 2015;9(3):707–716. <https://doi.org/10.3892/etm.2015.2174>.
 28. Tong J.L., Ran Z.H., Shen J., Zhang C.X., Xiao S.D. Meta-analysis: the effect of supplementation with probiotics on eradication rates and adverse events during *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;25(2):155–168. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2006.03179.x>.
 29. Wang Z.H., Gao Q.Y., Fang J.Y. Meta-analysis of the efficacy and safety of *Lactobacillus*-containing and *Bifidobacterium*-containing probiotic compound preparation in *Helicobacter pylori* eradication therapy. *J Clin Gastroenterol*. 2013;47(1):25–32. <https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e318266f6cf>.
 30. Hojsak I., Fabiano V., Pop T.L., Goulet O., Zuccotti G.V., Çokuğraş F.C. et al. Guidance on the use of probiotics in clinical practice in children with selected clinical conditions and in specific vulnerable groups. *Acta Paediatr*. 2018;107(6):927–937. <https://doi.org/10.1111/apa.14270>.
 31. Szajewska H., Canani R.B., Guarino A., Hojsak I., Indrio F., Kolacek S. et al. Probiotics for the Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhea in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016;62(3):495–506. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001081>.
 32. Bustos S.P., Chamorro J.F.V. Probióticos en diarrea aguda, asociada a anti-bióticos y nosocomial: evidencia en pediatría. *Revista Colombiana De Gastroenterología*. 2018;33(1):41–48. <https://doi.org/10.22516/25007440.230>.
 33. Cruchet S., Furnes R., Maruy A., Hebel E., Palacios J., Medina F. et al. The use of probiotics in pediatric gastroenterology: a review of the literature and recommendations by Latin-American experts. *Paediatr Drugs*. 2015;17(3):199–216. <https://doi.org/10.1007/s40272-015-0124-6>.

Информация об авторе:

Чеботарева Татьяна Александровна, д.м.н., профессор кафедры детских инфекционных болезней, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; e-mail: t_sheina@mail.ru

Information about the author:

Tatiana A. Chebotareva, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Pediatric Infectious Diseases, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia

Становление детской кардиологической службы Гродненщины и ее современное состояние. Анализ шестидесятилетней деятельности

Н.В. Томчик✉, ORCID: 0000-0002-1334-7578, nv.tomchyk@gmail.com

Н.С. Парамонова, ORCID: 0000-0003-4823-7819, pulmon@bk.ru

Гродненский государственный медицинский университет; 230009, Республика Беларусь, Гродно, ул. Горького, д. 80

Резюме

Введение. В сравнительно молодой науке детской кардиологии за последние годы сделан огромный прорыв: повысились трудоемкость и сложность современных диагностических технологий, широко используются интервенционные методы лечения. Современная детская кардиология охватывает широкий спектр болезней: от патологии внутриутробного периода, такой как врожденные пороки сердца и сосудов, фиброэластоз, различные аритмии, до приобретенных заболеваний, представленных артериальной гипер- и гипотензией, системными васкулитами, вегетативной дисфункцией, ювенильным ревматоидным артритом.

Цель исследования. Продемонстрировать важные этапы становления детской кардиологической службы Гродненщины за шестидесятилетний период, провести оценку ее современного состояния и проанализировать динамику уровня заболеваемости болезнями сердца и сосудов у детей за 2005–2019 гг. в этом регионе.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное исследование за период 1960–2019 гг. с использованием статистических данных: отчет главного внештатного детского кардиолога, отчет о медицинской помощи детям за 2005–2019 гг., аналитические и конъюнктурные отчеты, обзоры и справки главных врачей и горпедиатров.

Результаты. Проанализирована шестидесятилетняя деятельность детской кардиологической службы Гродненщины. Установлено, что в течение последних 15 лет наблюдался ежегодный рост общей заболеваемости болезнями системы кровообращения (классы I00–I99 МКБ-10), в то время как снижалась первичная заболеваемость: с 331,06 до 265,63 на 100 тыс. детского населения. Общая заболеваемость врожденными пороками сердца за последние 15 лет характеризовалась незначительным снижением: с 916,40 по 800,16 случаев на фоне стабилизации показателя уровня первичной заболеваемости.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют об организованной работе диагностического, госпитального, диспансерного и профилактического этапов оказания помощи детям с кардиоваскулярной патологией.

Ключевые слова: дети, детская кардиология, заболеваемость, болезни системы кровообращения, пороки сердца

Для цитирования: Томчик Н.В., Парамонова Н.С. Становление детской кардиологической службы Гродненщины и ее современное состояние. Анализ шестидесятилетней деятельности. *Медицинский совет.* 2021;(11):166–173. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-11-166-173>.

Благодарность: Авторы выражают признательность организатору и отличнику здравоохранения Республики Беларусь, ветерану труда, врачу-педиатру Ирине Романовне Ровба за возможность использования в публикации архивного материала.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Important aspects of the development of the children's cardiological services of the Grodno region. Analysis of sixty years of activity

Natalia V. Tomchyk✉, ORCID: 0000-0002-1334-7578, nv.tomchyk@gmail.com

Nella S. Paramonova, ORCID: 0000-0003-4823-7819, pulmon@bk.ru

Grodno State Medical University, 80, Gorkiy St., Grodno, 230009, Republic of Belarus

Abstract

Introduction. The relatively young science of pediatric cardiology has made enormous breakthroughs in recent years: the labor intensity and complexity of modern diagnostic techniques have increased, and interventional methods of treatment are widely used. Modern pediatric cardiology covers a wide range of diseases: from intrauterine pathology, such as congenital heart and vascular defects, fibroelastosis, various arrhythmias, to acquired diseases represented by arterial hyper- and hypotension, systemic vasculitis, autonomic dysfunction, juvenile rheumatoid arthritis.

Purpose. To demonstrate the important stages of the development of the children's cardiological service in Grodno region over a sixty-year period, assess its current state and analyze the dynamics of the incidence rate of children's heart and vascular diseases during 2005–2019 in this region.

Material and methods. During the period of 1960–2019 a retrospective research was carried out using the statistics: report of the chief substitute pediatric cardiologist, report of medical treatment for children during 2005–2019, analytical and conjunctral reports, reviews and references of chief doctors and local pediatricians.

Results and discussion. The sixty-years of activity of the children's cardiological service in Grodno region were analyzed. It was found that over the past 15 years there has been an annual increase in the overall incidence of diseases of the circulatory system (classes I00-I99 ICD 10), while the primary incidence decreased from 331.06 to 265.63 per 100,000 of the child population. The overall incidence of congenital heart defects over the past 15 years was characterized by a low decrease from 916.40 to 800.16 cases against the stabilization of the primary incidence rate.

Conclusion. The obtained results indicate the well-organized work of the diagnostic, hospital, dispensary and prophylactic stages of medical assistance to children with cardiovascular pathology.

Keywords: children, pediatric cardiology, morbidity, diseases of the circulatory system, heart defects

For citation: Tomchyk N.V., Paramonova N.S. Important aspects of the development of the children's cardiological services of the Grodno region. Analysis of sixty years of activity. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(11):166–173. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-11-166-173>.

Acknowledgments: The authors are grateful to the organizer and excellent worker of public health of the Republic of Belarus, veteran of labor, pediatrician Irina Romanovna Rovba for the opportunity to use archival material in the publication.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Проблема патологии сердца и сосудов у детей на протяжении многих десятилетий актуальна как для здравоохранения Республики Беларусь (РБ), так и в мире в целом [1]. Это связано с высокой распространенностью, частым развитием осложнений в случае отсутствия адекватной терапии, увеличением числа лиц с хроническим течением [1–4]. Кроме того, известно, что большинство сердечно-сосудистых патологий у взрослых нередко закладывается в детском возрасте, имея в этот период минимальные проявления или бессимптомное течение [1, 4–11]. Все это свидетельствует о необходимости своевременного выявления, лечения и профилактики патологии сердца и сосудов в детстве [1].

Благодаря накопленному многолетнему опыту врачей и ученых в XX в. в педиатрии выделился самостоятельный раздел детской кардиологии, а уже внутри его появились детская аритмология, перинатальная кардиология, детская спортивная кардиология, детская ревматология и др. В сравнительно молодой детской кардиологии за последние годы сделан огромный прорыв: повысились трудоемкость и сложность современных диагностических технологий, широко используются интервенционные методы лечения [12–18]. Современная детская кардиология охватывает широкий спектр болезней: от патологии внутриутробного периода, такой как врожденные пороки сердца и сосудов, фиброэластоз, различные аритмии, до приобретенных заболеваний, представленных артериальной гипер- и гипотензией, системными васкулитами, вегетативной дисфункцией, ювенильным ревматоидным артритом и др. [17, 19–24].

В последние несколько десятилетий широкое использование высокоспециализированного оборудования углубило представление о генезе многих кардиоревматологических заболеваний, позволило установить связь между патологией сердца и сосудов у детей и их родителей, что способствовало активной разработке новых методов их профилактики. Усовершенствовалась междисциплинарная система взаимодействий с генетиками [17, 24–26].

Становление детской кардиологии в РБ как самостоятельной медицинской дисциплины связано с такими

талантливыми учеными, как Р.Э. Мазо, Л.Г. Кажарская, Л.М. Беляева, которые воспитали большую школу специалистов. Научные достижения в этой области в настоящее время продолжают исследователи И.М. Чижевская, А.М. Чичко, И.К. Хрусталева, С.М. Король, Н.А. Максимович, В.В. Строгий, А.В. Сикорский. Важную роль в развитии и совершенствовании кардиологической помощи детям Гродненщины сыграли талантливые организаторы здравоохранения и ученые, такие как Ф.А. Богданович, В.М. Белозерцев, Р.А. Часнойть, И.А. Ославский, В.И. Удаых, Е.А. Жвалева, В.Л. Григорьева, Е.Г. Баранова, Л.В. Евец, М.П. Шейбак, С.А. Ляликов, Н.А. Максимович, Н.С. Парамонова, В.А. Бойко, И.Ф. Макарова, Т.А. Лашковская.

Таким образом, сфера интересов современной детской кардиологии – это не только изучение причин и механизмов возникновения болезней, клинических проявлений, своевременной диагностики и лечения, а также разработка эффективных методов профилактики, направленных на снижение неблагоприятных демографических и социальных последствий, обусловленных пролонгированием большинства кардиоревматологических патологий во взрослую жизнь человека.

Цель работы – продемонстрировать важные этапы становления детской кардиологической службы Гродненщины за шестидесятилетний период, провести оценку современного ее состояния и проанализировать динамику уровня заболеваемости болезнями сердца и сосудов у детей за 2005–2019 гг. в этом регионе.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено ретроспективное исследование за период 1960–2019 гг. В работе были использованы статистические данные: отчет о медицинской помощи детям (форма 1-дети (Минздрав РБ) за 2005–2019 гг., отчет главного внештатного детского кардиолога управления здравоохранения Гродненской области, аналитические и конъюнктурные отчеты, обзоры и справки главных врачей и горпедиатров. Выполнен сравнительный анализ уровня и структуры заболеваемости детей болезнями сердца и сосудов. Общая и первичная заболеваемость рассчитаны на 100 тыс. дет-

ского населения. Сведения о заболеваемости детей кардио-ревматологического профиля за 1960–1999 гг. получены из архивного материала: ежегодные статистические сборники «Показатели состояния здоровья населения Гродненской области», отчет о числе зарегистрированных заболеваний в медицинском учреждении (форма 12).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Кардиологическая помощь детям за период 1960–1979 гг.

В 1960–1979 гг. амбулаторная медицинская помощь детям с заболеваниями сердечно-сосудистой системы на Гродненщине оказывалась участковыми педиатрами, врачами сельских участковых больниц, детскими кардиологами. В двух детских поликлиниках города был организован прием врачами-специалистами Ю.И. Клемпнер и Е.И. Макаревич. Стационарная помощь детям оказывалась в 4-м отделении Гродненской областной детской клинической больницы (ГОДКБ) врачами Р.П. Сосновской, В.В. Шкутько, Г.С. Бандажевской, И.В. Бойко, Е.С. Жуковской.

В этот период ведущей патологией системы кровообращения были ревматическая лихорадка и миокардиты различной этиологии. Чаще болели школьники и дети с болезнями носоглотки и полости рта. Благодаря слаженной и четкой работе системы организации медицинской помощи детям с острой и хронической патологией сердца, которая носила прежде всего профилактический характер, удалось добиться значительных успехов. Медицинская профилактика в этот период включала оздоровление детей диспансерной группы в летнее время на базе сельских участковых больниц. Туда выезжали врачи – специалисты районных больниц и врачи ГОДКБ (врач-физиотерапевт, врач лечебной физкультуры) для осмотра и составления индивидуального плана реабилитационных мероприятий. Первым был открыт оздоровительный лагерь в деревне Щорсы Новогрудского района, затем санаторий «Ласточка» в Дятловском районе. Кроме того, дети с патологией кардиологического профиля получали санаторно-курортное лечение и в здравницах Крыма (Ялта, Евпатория). Так, общая заболеваемость детей Гродно за десятилетний период (1965–1975) острой ревматической лихорадкой снизилась с 0,39 до 0,25 на 1 000 детей, хронической ревматической болезнью сердца – с 2,06 до 1,67 на 1 000 детей. Если распространенность приобретенными ревматическими пороками сердца в 1965 г. была 0,24 на 1 000 детей, то к 1975 г. не было зарегистрировано ни одного случая заболевания.

Знаменательным этапом в развитии детской кардиологической службы были одобрение и апробирование для внедрения в другие регионы СССР программ по диспансеризации и оказанию медицинской помощи детям, проживавшим в сельской местности, впервые разработанных на Гродненщине. В связи с этим почетными наградами были отмечены врачи-педиатры В.Л. Григорьева, Е.Ф. Курилович, А.Ю. Обуховский, Б.Н. Побудей, А.М. Турлай, и Т.М. Чужмир получили правительственные награды,

Я.К. Маковецкая награждена орденом «Знак Почета», И.Р. Ровба – орденом Трудового Красного Знамени.

Таким образом, в период с 1960 по 1979 г. успешно применяемые технологии профилактического характера, направленные на снижение заболеваемости острой патологией и частоты формирования приобретенных пороков сердца, позволили детским кардиологам совместно с педиатрами решить поставленные задачи.

Кардиологическая помощь детям за период 1980–1999 гг.

В период с 1980 по 1999 г. ведущую роль в оказании медицинской помощи детям с болезнями сердца и кровообращения по-прежнему играли участковые педиатры и сельские врачи. На базе детской поликлиники № 1 Гродно был организован консультативный прием заведующих педиатрическими отделениями ГОДКБ Г.С. Бандажевской, И.В. Бойко, прошедших последипломную стажировку по детской кардиологии. Специализированный прием показал свою востребованность у населения. Анализ его деятельности выявил значительное повышение уровня первичной заболеваемости патологиями сердца и сосудов у городских детей. Следующим важным шагом стало создание в 1985 г. консультативного центра на базе этого учреждения, где вели кардиологический прием врач Е.П. Загоскина, доцент В.А. Бойко, обеспечивая доступность медицинской помощи как городским, так и сельским жителям.

Изучение перинатальной и младенческой смертности, инвалидности в Гродненском регионе показало, что необходим пересмотр работы по профилактике заболеваемости детей с врожденными пороками развития (ВПР), в структуре которой, по данным статистических отчетов, врожденные пороки сердца (ВПС) составляли 39–45% случаев. В этот период начинает функционировать Белорусский регистр ВПР. Было установлено, что в 1993 г. в Гродненской области 99,2% беременным была проведена пренатальная диагностика, из которых у 0,4% диагностированы врожденные пороки развития плода, в связи с чем у 86,1% из них беременность прервана по медицинским показаниям в сроке до 28 нед.

Благодаря организационно-управленческим решениям администраторов Р.А. Часнойть, В.А. Лисковича, И.А. Ославского, В.И. Удалых, И.А. Наумова, В.Л. Григорьевой с 1994 г. стала активно проводиться работа по созданию системы перинатальных технологий, включающий раздел профилактики ВПС, продолжающаяся и в настоящее время. Результатом такой деятельности стали алгоритмы для терапевтической, акушерско-гинекологической, педиатрической, медико-генетической служб, совершенствовались их междисциплинарные взаимодействия, преемственность. В связи с широким внедрением компьютерных технологий улучшились возможности и расширился спектр ультразвуковых, функциональных и лабораторных исследований. Мониторинг ВПС, осуществляемый в рамках Белорусского регистра ВПР, позволил оценить популяционную частоту в РБ, эффективность пренатальной диагностики и программ профилактики, направленных на снижение встречаемости этой патологии у детей.

Уже к 2000 г. в родильных учреждениях Гродно всем новорожденным проводился электрокардиографический скрининг, при необходимости в амбулаторных условиях выполнялось динамическое наблюдение. Развитие телекоммуникационных технологий способствовало внедрению телемедицинского консультирования, используемого и в нынешние дни. Налаженная ранняя диагностика ВПС позволила своевременно проводить хирургическую коррекцию порока специалистами Республиканского научно-практического центра, тем самым улучшить качество жизни ребенка. Проблема оказания неотложной помощи детям с ВПС в РБ актуальна в настоящее время и постоянно совершенствуется.

Результативность проводимых мероприятий демонстрирует динамика показателей заболеваемости ВПС за 1997–2000 гг. Так, общая заболеваемость ВПС в Гродно за этот период выросла с 387,19 до 483,58, в то время как первичная снизилась с 60,85 до 58,97 на 100 тыс. детского населения.

Таким образом, в период с 1980 по 1999 г. детские кардиологи Гродненщины обеспечили доступность специализированной медицинской помощи сельскому и городскому детскому населению и наладили эффективную систему взаимодействий: родильный дом – поликлиника – стационар (кардиоревматологические койки) – Республиканский кардиохирургический центр, внедрили программы эхо- и электрокардиографического скрининга для ранней диагностики патологии сердца и сосудов у новорожденных и детей первого года жизни.

Кардиологическая помощь детям за период 2000–2019 гг.

С 2000 г. и по настоящее время технология оказания кардиологической помощи детям на Гродненщине включает три уровня. На *первом уровне* осуществляется ранняя своевременная диагностика заболевания, оказывается медицинская помощь детям из группы высокого риска внезапной смерти и осуществляется обратная связь с родителями ребенка, перенесшего эпизод жизнеугрожающего события, и с врачом-кардиологом. Задачами *второго уровня* являются диспансеризация, взаимосвязь с участковой педиатрической службой с целью эффективного контроля за состоянием здоровья детей с хроническим течением заболевания, оказание плановой и экстренной стационарной помощи. На *третьем уровне* оказывается высокотехнологичная диагностическая и лечебная помощь в республиканских научно-практических центрах Минска. Для эффективного использования специализированного республиканского коечного фонда ведется дифференцированное определение показаний для направления в эти учреждения. Алгоритмы действий медицинского персонала разрабатывались в рамках реализации плана мероприятий нескольких государственных программ: «Дети Беларуси» (2006–2010), «Здоровье народа и демографическая безопасность Республики Беларусь» (2016–2020), подпрограммы «Семья и детство», национальной программы демографической безопасности (2011–2015).

Таким образом, многоуровневый подход, организованный при работе с детским населением, позволяет

выполнять задачи, направленные на снижение демографических и социальных потерь в молодом и трудоспособном возрасте.

Сравнительный анализ деятельности детской кардиологической службы Гродно показал, что в течение последних 15 лет наблюдался ежегодный рост общей заболеваемости болезнями системы кровообращения (классы I00–I99 МКБ-10) с 737,80 до 1 275,0, в то время как снижалась первичная заболеваемость с 556,69 до 265,63 на 100 тыс. детского населения (*табл. 1*).

По сравнению с 2005 г. общая заболеваемость к 2019 г. увеличилась на 42,14% при среднем абсолютном росте 35,8 случаев на 100 тыс. детского населения и среднегодовом темпе прироста 4,84%. Показатель первичной заболеваемости за анализируемый период снизился на 24,63% с максимальным уровнем 480,0 на 100 тыс. детского населения (2009 г.) и минимальным 193,54 на 100 тыс. детского населения (2015 г.). При расчете среднегодового темпа прироста первичной заболеваемости выявлена следующая закономерность: за период с 2005 по 2009 г. среднегодовой темп прироста первичной заболеваемости составил +13,84%, в то время как с 2009 по 2019 г. его уровень был –9,54%. Установлено, что если в 2005 г. удельный вес первичной заболеваемости в общем соответствовал 44,87%, то к 2019 г. этот показатель уменьшился в 2 раза и был равен 20,83%. Данное обстоятельство свидетельствует о правильно организованной профилактической работе в регионе и накоплению кардиоваскулярной патологии с хроническим течением.

Установлено, что за период с 2010 по 2019 г. общая заболеваемость аритмиями в регионе при среднем абсолютном росте 5,3 случая на 100 тыс. детей и среднегодо-

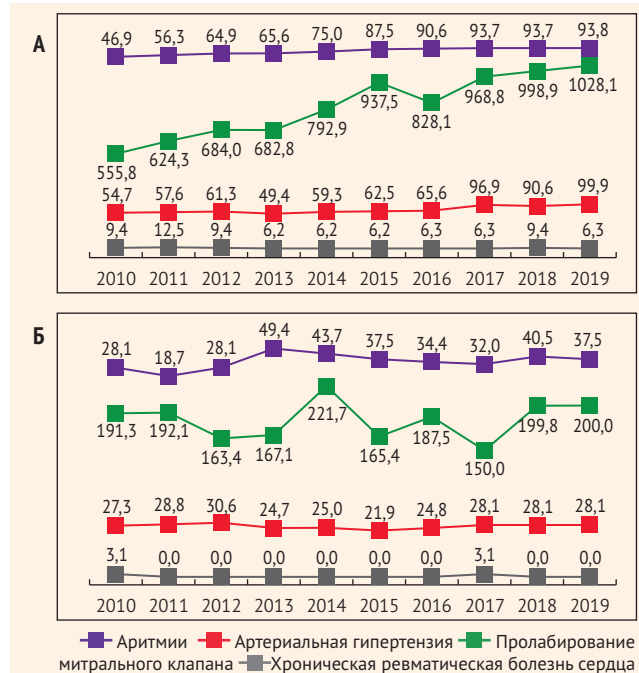
● **Таблица 1.** Заболеваемость болезнями системы кровообращения у детей 0–17 лет Гродно за 2005–2019 гг. на 100 тыс. детского населения

● **Table 1.** The incidence of diseases of the circulatory system in children 0–17 years old, Grodno for 2005–2019

Годы	Общая заболеваемость	Первичная заболеваемость
2005	737,80	331,06
2006	631,35	230,98
2007	652,40	302,33
2008	745,88	329,56
2009	960,0	480,0
2010	974,94	446,47
2011	1 066,08	384,17
2012	1 174,07	357,33
2013	914,46	247,15
2014	942,72	262,21
2015	1 136,26	193,54
2016	1 023,89	215,39
2017	1 175,0	243,75
2018	1 221,88	253,13
2019	1 275,0	265,63

● **Рисунок.** Заболеваемость болезнями системы кровообращения детей Гродно в разрезе патологии за период 2010–2019 гг. на 100 тыс. детского населения

● **Figure.** The incidence of diseases of the circulatory system of children in Grodno in the context of pathology for the period 2010–2019 (the indicator is calculated per 100,000 child population)



А – общая заболеваемость болезнями системы кровообращения

Б – первичная заболеваемость болезнями системы кровообращения

вом темпе прироста 97,16% возросла в 2 раза и колебалась в пределах от 46,87 до 93,75 случаев на 100 тыс. детского населения (рис.).

В то же время первичная заболеваемость этой патологией увеличилась в 1,5 раза, носила нестабильный характер. Было установлено два пика: один в 2014 г., когда заболеваемость выросла до 43,7 случаев, второй в 2018 г. с уровнем 40,3 случая на 100 тыс. детского населения. Среднегодовой темп прироста нарушений сердечного ритма и проводимости у детей Гродненщины составил 107,86% при среднем абсолютном росте 1,04 случая на 100 тыс. детского населения.

Динамика уровня десятилетней распространенности артериальной гипертензии характеризовалась ростом общей заболеваемости с 55,67 до 99,92 случаев и стабилизацией первичной заболеваемости, которая составила к 2019 г. 28,11 случаев на 100 тыс. детского населения. Среднегодовой темп прироста общей заболеваемости артериальной гипертензией у детей в регионе был равен 108,24% при среднем абсолютном росте патологии 5,03 случая на 100 тыс. детского населения. В то же время среднегодовой темп прироста первичной заболеваемости артериальной гипертензией составил 100,86% при среднем абсолютном росте 0,09 случаев на 100 тыс. детского населения.

Практически в 2 раза возросла общая заболеваемость пролабирования митрального клапана, и к концу анализируемого периода она была равна 1028,13 случаев на 100 тыс. детского населения при среднегодовом темпе

прироста 107,49% и среднем абсолютном росте патологии 52,48 случая на 100 тыс. детского населения. Динамика первичной заболеваемости этой патологией носила относительно стабильный характер: в 2019 г. составила 200,0 случаев на 100 тыс. детского населения. Среднегодовой темп прироста в регионе был равен 102,40% при среднем абсолютном росте патологии 0,96 случаев на 100 тыс. детского населения.

За анализируемый период наблюдалось снижение общей заболеваемости хронической ревматической болезнью сердца с 9,38 до 6,34 случаев на 100 тыс. детского населения. Если в 2004 г. первичная заболеваемость была 5,4 случая на 100 тыс. детского населения, то к концу 2019 г. не зарегистрировано ни одного случая этой патологии.

В начале нынешнего столетия изменилась и структура болезней кровообращения. Если в 1960-е гг. в структуре заболеваемости преобладали острая ревматическая лихорадка, хроническая ревматическая болезнь сердца и миокардиты различной этиологии, то в 2010 г. первое ранговое место занимало пролабирование митрального клапана (ПМК) (класс I34.1 МКБ-10), затем болезни вен и артерий (классы I70–I89 МКБ-10). Практически равное количество составляют аритмии (класс I49 МКБ-10) и артериальная гипертензия (классы I10–I15 МКБ-10).

Эти перемены были обусловлены прежде всего широким внедрением в практику методов доплерэхокардиографии, холтеровского мониторирования и суточного мониторинга артериального давления, стресс-тестов.

Установлено, что существенные изменения удельного веса патологических состояний в структуре распространенности сердечно-сосудистых заболеваний у детей Гродно к 2019 г. связаны с увеличением в 1,5 раза долей артериальной гипертензии, нарушений сердечного ритма и проводимости, ПМК (табл. 2), чему способствовала наблюдаемая общая тенденция улучшения диагностики и выявления заболевания чаще на стадии начальных функциональных изменений.

Поднятая в 1990-е гг. проблема ранней диагностики ВПС у детей (классы Q20–Q28 МКБ-10) совершенствовалась: улучшено функционирование пренатальной диагностики врожденной патологии, разработана организационная система оказания экстренной кардиохирургической помощи детям с тяжелым течением заболевания сразу после рождения. К сожалению, в регионе имели случаи установления диагноза в возрасте старше 1 года. По литературным данным, даже в странах Западной Европы около 25% пороков диагностируется в возрасте 1–4 года, 10% – у детей старше 4 лет жизни, в основном это касается вторичных дефектов межжелудочковой перегородки, аномалии Эпштейна и корригированной транспозиции магистральных артерий [2].

Установлено, за период с 2005 по 2019 г. общая заболеваемость ВПС колебалась с 916,40 до 800,16 случаев, в период 2009–2012 гг. отмечалось значительное снижение этого показателя до уровня 589,76 случаев на 100 тыс. детей (табл. 3).

В то же время анализируемый период характеризовался незначительным ростом показателя первичной заболеваемости этой патологией у детского населения

- **Таблица 2.** Структура болезней системы кровообращения у детей Гродно за 2010–2019 гг., %
 ● **Table 2.** The structure of diseases of the circulatory system in children in Grodno for 2010–2019, %

Годы	Хроническая ревматическая болезнь сердца	Артериальная гипертензия	Пролабирование митрального клапана	Аритмии	Болезни вен, артерий
2010	0,96	5,6	57,0	4,8	31,64
2011	1,17	5,4	58,6	5,3	29,53
2012	0,8	5,2	58,3	5,1	30,6
2013	0,67	5,4	74,7	7,1	12,12
2014	0,66	6,3	84,1	7,0	8,06
2015	0,55	5,5	82,5	6,6	5,15
2016	0,61	6,4	80,9	8,6	3,59
2017	0,53	8,2	82,4	7,7	1,17
2018	0,78	7,4	81,8	7,7	2,32
2019	0,5	7,8	80,6	7,4	3,7

Гродненщины (2005 – 114,60, 2019 – 140,53 случаев на 100 тыс. детей соответственно).

В 2019 г. 56,41% детям была выполнена хирургическая коррекция ВПС, из них 14,29% составили лица, пороки у которых выявлены впервые. Электрокардиостимуляторы были установлены у 1,66% прооперированных детей, что составило 0,94% от всех диагностированных ВПС. У 3,59% детей с ВПС выявлены различные генетические синдромы, из них 95,65% составила болезнь Дауна.

В структуре ВПС наибольшую долю составляли врожденные аномалии сердечной перегородки (Q21–Q21.9 МКБ-10). За период наблюдения количество детей

- **Таблица 3.** Доля первичной заболеваемости врожденными пороками сердца от общей заболеваемости детей 0–17 лет Гродно за 2004–2019 гг. на 100 тыс. детского населения

- **Table 3.** Percentage of primary morbidity with congenital heart defects in the total morbidity of children 0–17 years old in Grodno for 2004–2019

Годы	Общая заболеваемость	Первичная заболеваемость	%
2005	916,40	114,60	12,4
2006	877,73	123,19	14,3
2007	851,43	105,47	12,4
2008	780,57	112,75	14,4
2009	589,76	124,44	21,3
2010	592,26	136,67	23,0
2011	633,88	144,06	21,7
2012	633,0	122,51	19,3
2013	766,16	101,94	13,3
2014	799,12	103,02	12,9
2015	762,50	106,25	13,9
2016	774,63	131,19	16,9
2017	800,25	140,55	18,3
2018	799,37	137,41	17,2
2019	800,16	140,53	17,7

с этими пороками составило 72,51%. Из них в структуре преобладали практически в равных частях дефекты межжелудочковой и межпредсердной перегородок (48,71 и 47,63% соответственно), причем чаще преобладали малые дефекты. Тетрада Фалло диагностирована у 2,59% детей, общий АВ-канал – у 1,08% лиц.

Второе ранговое место занимали врожденные аномалии аортального и митрального клапанов (Q23–Q23.9 МКБ-10): они составили 10,15% от всех ВПС. Среди этой группы пороков ведущие позиции занимал двустворчатый аортальный клапан (84,61%), реже диагностированы врожденный стеноз аортального клапана (4,62%), синдром левосторонней гипоплазии сердца (4,62%), врожденный митральный стеноз (3,07%), врожденная митральная недостаточность (3,07%).

Установлено, что 9,53% от всех ВПС составили врожденные аномалии крупных артерий (Q25–Q25.9 МКБ-10). Из них открытый артериальный проток (ОАП) встречался у 29,51% детей в основном за счет узких ОАП, коарктация аорты и стеноз аорты были диагностированы с одинаковой частотой (26,23%), стеноз легочной артерии выявлен у 16,39%, атрезия легочной артерии – у 1,64% лиц.

В структуре ВПС 5,0% занимают врожденные аномалии трехстворчатого и легочного клапанов (Q23–Q23.9 МКБ-10). Из них половину составляет врожденная недостаточность клапанов легочной артерии. Выявлено, что врожденные аномалии сердечных камер и соединений (Q20–Q20.9 МКБ-10) встречаются с частотой 1,56%, причем около 2/3 – это транспозиция магистральных сосудов. Единичны случаи диагностики аномального соединения легочных вен (0,31%), декстракардии (0,62%), аномалий развития коронарных сосудов (0,31%).

Таким образом, за период с 2000 по 2019 г. стратегия развития детской кардиологической службы была направлена на выявление групп высокого риска по возникновению осложнений кардиоваскулярной патологии и внезапной сердечной смерти, на повышение эффективности использования инновационного диагностического оборудования с целью раннего выявления заболевания, на обеспечение доступности качественной медицинской помощи

детям Гродненщины и совершенствование системы взаимодействия медицинских учреждений. Благодаря многолетней успешной клинической деятельности региональных и республиканских специалистов была создана трехуровневая организационная технология оказания специализированной медицинской помощи детскому населению Гродно.

Выводы

1. На всех этапах становления кардиологической службы Гродненщины прослеживается четко организованная работа диагностического, госпитального, диспансерного и профилактического этапов оказания помощи детям с кардиоваскулярной патологией.

2. За период с 2005 по 2019 г. в Гродно наблюдается ежегодный рост общей заболеваемости болезнями системы кровообращения (классы I00–I99 МКБ-10) с 737,80 до 1 275,0 на 100 тыс. детского населения, в то время как первичная заболеваемость снижается в 2 раза. За десятилетний период в ее структуре в 1,5 раза увеличивается число случаев ПМК, артериальной гипертензии, аритмий, значительно снижается количество случаев хронической ревматической болезни сердца.

3. По сравнению с 1990-ми гг., когда общая заболеваемость ВПС в Гродно составляла 387,19–483,58 случаев,

первичная снизилась с 60,85 до 58,97 на 100 тыс. детского населения, в 2019 г. наблюдается повышение выявляемости этой патологии в 2 раза. Уровень пятнадцатилетней заболеваемости ВПС в XXI в. у детей в возрасте 0–17 лет характеризуется снижением общей (с 916,40 до 800,16 случаев на 100 тыс. детей), но повышением первичной заболеваемости (с 114,60 до 140,53 случаев на 100 тыс. детей). Наиболее распространенными ВПС у детей Гродненщины являются врожденные аномалии сердечной перегородки, реже аномалии аортального и митрального клапанов и аномалии крупных артерий. В детской популяции частота сочетанной патологии ВПС и генетических синдромов составляет 3,59%, из них 95,65% – болезнь Дауна.

4. Мониторинг заболеваемости патологии сердечно-сосудистой системы отражает улучшение выявляемости этих болезней у детского населения Гродненщины. Распространенность и структура заболеваний сердца и сосудов в регионе определяют приоритетные направления для детской кардиологии, такие как улучшение диагностики врожденных пороков сердца, аритмий, артериальной гипертензии, что имеет первостепенное значение для улучшения здоровья всего населения в РБ.

Поступила / Received 24.03.2021

Поступила после рецензирования / Revised 14.05.2021

Принята в печать / Accepted 18.05.2021

Список литературы

1. Фисенко В.С., Рогинко Н.И., Корочкин А.В. Выполнение основных целевых показателей по снижению смертности от болезней системы кровообращения в субъектах Российской Федерации (по результатам контрольно-надзорных мероприятий Росздравнадзора). *Вестник Росздравнадзора*. 2015;(5):26–32. Режим доступа: <http://www.fgu.ru/upload/iblock/b87/b87b1479e8e5739250ca60a29163.pdf>.
2. Школьников М.А., Абдулатипова И.В., Никитина С.Ю., Осокина Г.Г. Основные тенденции заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний детей и подростков в Российской Федерации. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2008;(4):4–14. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/osnovnye-tendentsii-zabolevayemosti-i-smernosti-ot-serdечно-sosudistykh-zabolevaniy-detey-i-podrostkov-v-rossiyskoy-federatsii>.
3. Чазова И.Е., Ощепкова Е.В. Опыт борьбы с сердечно-сосудистыми заболеваниями в России. *Аналитический вестник*. 2015;(44):4–8. Режим доступа: <http://council.gov.ru/media/files/vDAae8RIETGBbklMUlOAK2keXyvvYi5.pdf>.
4. Lelong N., Thieulin A.C., Vodovar V., Goffinet F., Khshonood B. Epidemiological Surveillance and Prenatal Diagnosis of Congenital Anomalies in the Parisian Population, 1981–2007. *Arch Pediatr*. 2012;19(10):1030–1038. <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2012.06.021>.
5. Agergaard P., Hebers A., Bjerre J., Sonensen K.M., Olesen C., Ostergaard J.R. Children Diagnosed with Congenital Cardiac Malformations at the National University Departments of Pediatric 248 Cardiology: Positive Predictive Values of Data in the Danish National Patient Registry. *Clin Epidemiol*. 2011;3:61–66. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S15627>.
6. Егоров Д.Ф., Адрианов А.В. *Диагностика и лечение брадикардии у детей*. СПб.: Человек; 2008. 320 с.
7. Cunningham B.K., Hadley D.W., Hannoush H., Meltzer A.C., Niforatos N., Pineda-Alvarez D. et al. Analysis of Cardiac Anomalies in VACTERL Association. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2013;97(12):792–797. <https://doi.org/10.1002/bdra.23211>.
8. Никонова В.В. Внезапная кардиальная смерть детей и подростков. Проблемы диагностики, направления профилактики (обзор литературы). *Медицина неотложных состояний*. 2013;50(3):2–29. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/vnezapnaya-kardialnaya-smert-u-detey-i-podrostkov-problemy-diagnostiki-napravleniya-profilaktiki-obzor-literatury>.
9. Орлова Н.В. *Нарушения сердечного ритма и проводимости у детей раннего возраста*. СПб.: СПбМАПО; 2006. 228 с.
10. Пронина Е.Н., Тарасов Н.А. Внезапная сердечная смерть у молодых – случайность или закономерность? *Российский кардиологический журнал*. 2010;(2): 22–41. Режим доступа: <https://russcardiol.lepub.ru/jour/article/view/1435/1156>.
11. Rodday A.M., Triedman J.K., Alexander M.E., Coher J.T., Ip S., Newburger J.W. et al. Electrocardiogram Screening for Disorders That Cause Sudden Cardiac Death in Asymptomatic Children: A Meta-Analysis. *Pediatrics*. 2012;129(4):999–1010. <https://doi.org/10.1542/peds.2011-0643>.
12. Ардашев А.В. Механизмы и причины внезапной сердечной смерти. Факторы и стратификация риска в клинической практике. Основные определения и термины. *Клиническая практика*. 2014;(4):3–12. Режим доступа: <http://clinpractice.ru/upload/iblock/9c8/9c8e174624dbdd1fe9ee9891b01540f0.pdf>.
13. Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н., Бойцов К.А. Национальные рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти (2-е изд.) – 2018. Карманный вариант. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2019;17(3): 247–277. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2019-17-3-247-277>.
14. Yousuf O., Chrispin J., Tomaselli G.F., Berger R. Clinical Management and Prevention of Sudden Cardiac Death. *Circ Res*. 2015;12(116):2020–2040. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.304555>.
15. Проничева И.В., Мустапаева З.В. Дихотомический подход в лечении нарушений ритма сердца: нельзя врачевать тело, не врачая души. *Креативная кардиология*. 2017;(11):56–70. <https://doi.org/10.15275/kreatkard.2017.01.06>.
16. Клаймман Ч.С., Сери И. *Неонатология: Гемодинамика и кардиология: Проблемы и противоречия в неонатологии*. М.: Логосфера; 2015. 512 с.
17. Антонов О.В., Богачева Е.В., Комарова А.А., Антонова И.В., Вильматова А.А., Ковалева Г.А. и др. Роль фактора сезонности в формировании врожденных пороков развития. *Бюллетень сибирской медицины*. 2012;(3):135–138. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2012-3-135-138>.
18. Сухарева Г.Э. Врожденные пороки сердца у детей с генными синдромами. *Здоровье ребенка*. 2008;(4):22–30. Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/7162>.
19. Sun G., Xu Z.M., Liang J.F., Li L., Tang D.X. Twelve-Year Prevalence of Common Neonatal Congenital Malformations in Zhejiang Province, China. *World J Pediatr*. 2011;7(4):331–336. <https://doi.org/10.1007/s12519-011-0328-y>.
20. Priori S.G., Blomstrom-Lundqvist C., Mazzanti A., Blom N., Borggrefe M., Camm J. et al. 2015 ESC Guidelines for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death. The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology: ESC Scientific Document Group. *Eur Heart J*. 2015;36(41):2793–2867. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv316>.
21. Antzelevitch C., Oliva A. Amplification of Spatial Dispersion of Repolarization Underlies Sudden Cardiac Death Associated with Catecholaminergic Polymorphic VT, Long QT, Short QT and Brugada Syndromes. *J Intern Med*. 2006;259(1):48–58. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2005.01587.x>.
22. Scott P.A., Barry J., Robers P.R., Morgan J.M. Brain Natriuretic Peptide for the Prediction of Sudden Cardiac Death and Ventricular Arrhythmias:

- A Metaanalysis. *Eur J Heart Fail*. 2009;11(10):958–966. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfp123>.
23. Sahni R., Fifer W.P., Myers M.M. Identifying Infants at Risk for Sudden Infant Death Syndrome. *Curr Opin Pediatr*. 2007;19(2):145–149. <https://doi.org/10.1097/mop.0b013e32808373b6>.
 24. Limaye N., Boon L.M., Vikkula M. From Germline Towards Somatic Mutations in the Pathophysiology of Vascular Anomalies. *Hum Mol Genet*. 2009;18(R1):R65–R 74. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddp002>.
 25. Lin A.E., Rasmussen S.A., Scheuerle A., Stevenson R.E. Clinical Geneticists in Birth Defects Surveillance and Epidemiology Research Programs: Past, Present and Future Roles. Birth Defects Research (Part A). *Clin Mol Teratol*. 2009;85(1):69–75. <https://doi.org/10.1002/bdra.20548>.
 26. Mohamed M.A., Aly H. Birth Region, Race and Sex May Affect the Prevalence of Congenital Diaphragmatic Hernia, Abdominal Wall and Neural Tube Defects among US Newborns. *J Perinatol*. 2012;32(11):861–868. <https://doi.org/10.1038/jp.2011.184>.

References

1. Fisenko V.S., Roginko N.I., Korochkin A.V. Fulfillment of the Main Target Indicators for Reducing Mortality from Diseases of the Circulatory System in the Constituent Entities of the Russian Federation (Based on the Results of Control and Supervisory Measures of Roszdravnadzor). *Vestnik Roszdravnadzora = Roszdravnadzor Bulletin*. 2015;5(5):26–32. (In Russ.) Available at: <http://www.fgu.ru/upload/iblock/b87/b87b1479ebe9eed5739250ca60a29163.pdf>.
2. Shkolnikova M.A., Abdulatipova I.V., Nikitina S.Yu., Osokina G.G. The Main Trends in Morbidity and Mortality from Cardiovascular Diseases in Children and Adolescents in the Russian Federation. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2008;4(4):4–14. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/osnovnye-tendentsii-zabolevaemosti-i-smernosti-ot-serdechno-sosudistih-zabolevaniy-detey-i-podrostkov-v-rossiyskoy-federatsii>.
3. Chazova I.E., Oshchepkova E.V. Experience of Combating Cardiovascular Diseases in Russia. *Analitycheskiy vestnik = Analytical Bulletin*. 2015;44(4):4–8. (In Russ.) Available at: <http://council.gov.ru/media/files/vDAe8RIETGBbLMUIOAkE2keXyvvYI5.pdf>.
4. Lelong N., Thieulin A.C., Vodovar V., Goffinet F., Khshonood B. Epidemiological Surveillance and Prenatal Diagnosis of Congenital Anomalies in the Parisian Population, 1981–2007. *Arch Pediatr*. 2012;19(10):1030–1038. <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2012.06.021>.
5. Agergaard P., Hebers A., Bjerre J., Sonensen K.M., Olesen C., Ostergaard J.R. Children Diagnosed with Congenital Cardiac Malformations at the National University Departments of Pediatric 248 Cardiology: Positive Predictive Values of Data in the Danish National Patient Registry. *Clin Epidemiol*. 2011;3:61–66. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S15627>.
6. Egorov D.F., Adrianov A.V. *Diagnosis and Treatment of Bradycardia in Children*. St Petersburg: Chelovek; 2008. 320 p. (In Russ.).
7. Cunningham B.K., Hadley D.W., Hannoush H., Meltzer A.C., Niforatos N., Pineda-Alvarez D. et al. Analysis of Cardiac Anomalies in VACTERL Association. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2013;97(12):792–797. <https://doi.org/10.1002/bdra.23211>.
8. Nikonova V.V. Sudden Cardiac Death in Children and Adolescents. Diagnostic Problems, Directions of Prevention (Literature Review). *Meditsina neotlozhnykh sostoyaniy = Emergency Medicine*. 2013;50(3):2–29. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/vnezapnaya-kardialnaya-smert-u-detey-i-podrostkov-problemy-diagnostiki-napravleniya-profilaktiki-obzor-literatury>.
9. Orlova N.V. *Heart Rhythm and conduction disorders in young children*. St Petersburg: SPbMAPO; 2006. 228 p. (In Russ.).
10. Pronina E.N., Tarasov N.A. Sudden Cardiac Death in Young People – An Accident or a Pattern? *Rossiyskiy kardiologicheskij zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2010;2(2):22–41. (In Russ.) Available at: <https://russjcardiol.elpub.ru/jour/article/view/1433/1156>.
11. Rodday A.M., Triedman J.K., Alexander M.E., Coher J.T., Ip S., Newburger J.W. et al. Electrocardiogram Screening for Disorders That Cause Sudden Cardiac Death in Asymptomatic Children: A Meta-Analysis. *Pediatrics*. 2012;129(4):999–1010. <https://doi.org/10.1542/peds.2011-0643>.
12. Ardashev A.V. Mechanisms and Causes of Sudden Cardiac Death. Risk Factors and Stratification in Clinical Practice. Basic Definitions and Terms. *Klinicheskaya praktika = Clinical Practice*. 2014;4(3)–12. (In Russ.) Available at: <http://clinpractice.ru/upload/iblock/9c8/9c8e174624dbdd1fe9ee9891b01540f0.pdf>.
13. Shlyakhto E.V., Arutyunov G.P., Belenkov Yu.N., Boytsov K.A. National Guidelines for Risk Determination and Prevention of Sudden Cardiac Death (2nd ed.) – 2018. Pocket Edition. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Journal of Grodno State Medical University*. 2019;17(3):247–277. (In Russ.) <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2019-17-3-247-277>.
14. Yousuf O., Chrispin J., Tomaselli G.F., Berger R. Clinical Management and Prevention of Sudden Cardiac Death. *Circ Res*. 2015;12(116):2020–2040. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.304555>.
15. Pronicheva I.V., Mustapaeva Z.V. A Dichotomous Approach in the Treatment of Cardiac Arrhythmias: One Cannot Heal the Body without Healing the Soul. *Kreativnaya kardiologiya = Creative Cardiology*. 2017;11(1):56–70. (In Russ.) <https://doi.org/10.15275/kreatkard.2017.01.06>.
16. Klineman Ch.S., Seri I. *Neonatology: Hemodynamics and Cardiology: Problems and Contradictions in Neonatology*. Moscow: Logosfera; 2015. 512 p. (In Russ.).
17. Antonov O.V., Bogacheva E.V., Komarova A.A., Antonova I.V., Vilmatova A.A., Kovaleva G.A. et al. The Role of the Seasonality Factor in the Formation of Congenital Malformations. *Byulleten' sibirskoy meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine*. 2012;3(3):135–138. (In Russ.) <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2012-3-135-138>.
18. Sukhareva G.E. Congenital Heart Defects in Children with Gene Syndromes. *Zdorov'ye rebenka = Child Health*. 2008;4(2):22–30. (In Russ.) Available at: <http://www.mif-ua.com/archive/article/7162>.
19. Sun G., Xu Z.M., Liang J.F., Li L., Tang D.X. Twelve-Year Prevalence of Common Neonatal Congenital Malformations in Zhejiang Province, China. *World J Pediatr*. 2011;7(4):331–336. <https://doi.org/10.1007/s12519-011-0328-y>.
20. Priori S.G., Blomstrom-Lundqvist C., Mazzanti A., Blom N., Borggrefe M., Camm J. et al. 2015 ESC Guidelines for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death. The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology: ESC Scientific Document Group. *Eur Heart J*. 2015;36(41):2793–2867. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv316>.
21. Antzelevitch C., Oliva A. Amplification of Spatial Dispersion of Repolarization Underlies Sudden Cardiac Death Associated with Catecholaminergic Polymorphic VT, Long QT, Short QT and Brugada Syndromes. *J Intern Med*. 2006;259(1):48–58. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2005.01587.x>.
22. Scott P.A., Barry J., Robers P.R., Morgan J.M. Brain Natriuretic Peptide for the Prediction of Sudden Cardiac Death and Ventricular Arrhythmias: A Metaanalysis. *Eur J Heart Fail*. 2009;11(10):958–966. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfp123>.
23. Sahni R., Fifer W.P., Myers M.M. Identifying Infants at Risk for Sudden Infant Death Syndrome. *Curr Opin Pediatr*. 2007;19(2):145–149. <https://doi.org/10.1097/mop.0b013e32808373b6>.
24. Limaye N., Boon L.M., Vikkula M. From Germline Towards Somatic Mutations in the Pathophysiology of Vascular Anomalies. *Hum Mol Genet*. 2009;18(R1):R65–R 74. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddp002>.
25. Lin A.E., Rasmussen S.A., Scheuerle A., Stevenson R.E. Clinical Geneticists in Birth Defects Surveillance and Epidemiology Research Programs: Past, Present and Future Roles. Birth Defects Research (Part A). *Clin Mol Teratol*. 2009;85(1):69–75. <https://doi.org/10.1002/bdra.20548>.
26. Mohamed M.A., Aly H. Birth Region, Race and Sex May Affect the Prevalence of Congenital Diaphragmatic Hernia, Abdominal Wall and Neural Tube Defects among US Newborns. *J Perinatol*. 2012;32(11):861–868. <https://doi.org/10.1038/jp.2011.184>.

Информация об авторах:

Томчик Наталья Валентиновна, к.м.н., ассистент 1-й кафедры детских болезней, Гродненский государственный медицинский университет; 230009, Республика Беларусь, Гродно, ул. Горького, д. 80; nv.tomchik@gmail.com

Парамонова Нелла Сергеевна, д.м.н., профессор, заведующая 2-й кафедрой детских болезней, Гродненский государственный медицинский университет; 230009, Республика Беларусь, Гродно, ул. Горького, д. 80; pulmon@bk.ru

Information about the authors:

Natalia V. Tomchik, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the 1st Department of Childhood Diseases, Grodno State Medical University, 80, Gorkiy St., Grodno, 230009, Republic of Belarus; nv.tomchik@gmail.com

Nella S. Paramonova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the 2nd Department of Childhood Diseases, Grodno State Medical University, 80, Gorkiy St., Grodno, 230009, Republic of Belarus; pulmon@bk.ru

Нарушения углеводного обмена у детей и подростков с ожирением

А.В. Витебская✉, ORCID: 0000-0001-5689-0194, dr.vitebskaya@gmail.com

А.В. Попович, ORCID: 0000-0002-9660-8795, krutova_nastasya@mail.ru

Клинический институт детского здоровья имени Н.Ф. Филатова Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова (Сеченовского Университета); Россия, 119435, Москва, ул. Б. Пироговская, д. 19

Резюме

Введение. Ожирение является одним из социально значимых заболеваний современности и общепризнанным фактором риска развития нарушений углеводного обмена, в т. ч. сахарного диабета (СД) 2-го типа, распространенность которого в детской популяции стремительно растет.

Цель работы. Продемонстрировать наиболее часто встречающиеся варианты нарушений углеводного обмена у детей и подростков с ожирением.

Материалы и методы. Обследовано 123 пациента до 18 лет с ожирением, проанализирована структура осложнений ожирения.

Результаты. Нарушения углеводного обмена выявлены у 24 пациентов (19%): нарушенная гликемия натощак (НТГ) (8 девочек, 6 мальчиков (11%)), СД 2-го типа (6 девочек, 3 мальчика (7%)) и СД 1-го типа (1 мальчик (1%)). Приведены описания 4 клинических случаев: 1) пациент, 17 лет, с конституционально-экзогенным ожирением 3-й степени, артериальной гипертензией (АГ), дислипидемией и неалкогольной жировой болезнью печени (НЖБП) и транзиторной НТГ в анамнезе; 2) пациентка, 16 лет, с морбидным ожирением, НЖБП, АГ, синдромом поликистозных яичников (СПКЯ), СД 2-го типа, компенсированным на фоне терапии метформином; 3) пациент, 17 лет, с конституционально-экзогенным ожирением 3-й степени, АГ, дислипидемией, НЖБП, СД 2-го типа (на помповой инсулинотерапии), осложненным диабетической нефропатией и диабетической полинейропатией; 4) пациент, 12 лет, с СД 1-го типа, манифестировавшим на фоне ожирения.

Заключение. При скрининге осложнений ожирения у детей и подростков нарушения углеводного обмена могут выявляться у каждого пятого пациента. Предиабет в детском возрасте может носить транзиторный характер. При выявлении СД у ребенка с ожирением необходимо проводить дифференциальную диагностику СД 1-го и 2-го типов. Необходимо обучать пациентов с СД 2-го типа навыкам самоконтроля наравне с пациентами с СД 1-го типа и мотивировать регулярно контролировать гликемию в домашних условиях.

Ключевые слова: ожирение, диабет, дети, подростки, глюкометр

Для цитирования: Витебская А.В., Попович А.В. Нарушения углеводного обмена у детей и подростков с ожирением. *Медицинский совет*. 2021;(11):174–182. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-11-174-182>.

Конфликт интересов: статья подготовлена при участии компании ООО «Асцензия Диабетическая продукция». Это никак не повлияло на мнение авторов.

Impairment of carbohydrate metabolism in children and adolescents with obesity

Alisa V. Vitebskaya✉, ORCID: 0000-0001-5689-0194, dr.vitebskaya@gmail.com

Anastasia V. Popovich, ORCID: 0000-0002-9660-8795, krutova_nastasya@mail.ru

Filatov Clinical Institute for Children's Health, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 19, B. Pirogovskaya St., Moscow, 119435, Russia

Abstract

Introduction. Obesity is one of the socially significant diseases of our time and is a generally recognized risk factor for the development of carbohydrate metabolism disorders, including type 2 diabetes mellitus (DM), the prevalence of which in the pediatric population is rapidly increasing.

Aim of the study. To demonstrate the most frequent types of carbohydrate metabolism disorders in children and adolescents with obesity.

Materials and methods. 123 obese patients under 18 years old were examined and the structure of obesity complications was analyzed.

Results. Carbohydrate metabolism disorders were identified in 24 patients (19%): impaired fasting glycemia (IFG) (8 girls, 6 boys (11%)), type 2 DM (6 girls, 3 boys (7%)), and type 1 DM (1 boy (1%)). Descriptions of 4 clinical cases are given: 1) patient, 17 years old, with constitutional-exogenous obesity of 3rd degree, arterial hypertension (AH), dyslipidemia and nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and a history of transient IFG; 2) patient, 16 years old, with morbid obesity, NAFLD, AH,

polycystic ovarian syndrome (PCOS), type 2 DM, compensated on metformin therapy; 3) patient, 17 years old, with constitutional-exogenous obesity of the 3rd degree, AH, dyslipidemia, NAFLD, type 2 DM (on insulin pump therapy), complicated by diabetic nephropathy and diabetic polyneuropathy; 4) patient, 12 years old, with type 1 DM, manifested against the background of obesity.

Conclusion. When screening for obesity complications in children and adolescents, carbohydrate metabolism disorders may be detected in one in five patients. Prediabetes in childhood can be transient. When a child with obesity is identified, differential diagnosis of type 1 and type 2 DM should be made. It is necessary to teach patients with type 2 DM the skills of self-monitoring on a par with patients with type 1 DM and motivate them to control glycemia regularly at home.

Keywords: obesity, diabetes mellitus, children, adolescents, blood glucose meter

For citation: Vitebskaya A.V., Popovich A.V. Impairment of carbohydrate metabolism in children and adolescents with obesity. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(11):174–182. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-11-174-182>.

Conflict of interest: The article was prepared with the participation of the company «Ascension Diabetic Products». This in no way did not affect the opinion of the authors.

ВВЕДЕНИЕ

Ожирение является одним из социально значимых заболеваний современности. Глобальная распространенность детского ожирения с 1975 по 2016 г. выросла с 0,7 до 5,6% среди девочек и с 0,9 до 7,8% – среди мальчиков [1].

В 2016 г. в мире насчитывалось 50 млн девочек и 74 млн мальчиков с ожирением. Особенно высокие показатели распространенности ожирения – более 30% – выявлены среди детского населения некоторых островов Полинезии и Микронезии. Распространенность выше 20% зарегистрирована в Ближневосточном регионе, на севере Африки, в странах Карибского бассейна и США [1].

В Российской Федерации также отмечается рост эпидемиологических показателей этого заболевания. По результатам отечественного исследования, опубликованного в 2018 г., ожирение в 11-летнем возрасте выявлено у 9% девочек и 19% мальчиков, а в 15 лет – у 4% и 10% соответственно [2].

Ожирение в детском возрасте является общепризнанным фактором риска развития нарушений углеводного обмена, в т. ч. сахарного диабета (СД) 2-го типа, распространенность которого в детской популяции в последние годы также стремительно растет [3]. Например, в США отмечается ежегодный прирост заболеваемости СД 2-го типа у детей в среднем на 7% [4].

Цель работы – продемонстрировать наиболее часто встречающиеся варианты нарушений углеводного обмена у детей и подростков с ожирением.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

За 2019 г. в детском эндокринологическом отделении Университетской детской клинической больницы Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова

(Сеченовского Университета) проведено стационарное обследование 123 пациентов: 61 девочки, 62 мальчиков до 18 лет с жалобами на ожирение. Пациенты имели ожирение различной тяжести: 1-й степени – 45 чел. (37%), 2-й – 34 (28%), 3-й – 41 (33%) и морбидное – 3 (2%). Диагностика ожирения и скрининг осложнений проводились в соответствии с федеральными клиническими рекомендациями (протоколами) по диагностике и лечению ожирения у детей и подростков [5]. Проанализированы частота встречаемости и структура нарушений углеводного обмена среди данных пациентов. Приведено описание клинических случаев нарушенной толерантности к глюкозе (НТГ), СД 1-го и 2-го типов, манифестировавших на фоне ожирения.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Скрининг осложнений ожирения выявил неалкогольную жировую болезнь печени (НЖБП) у 79 пациентов (64%), дислипидемию – у 39 (32%), нарушения углеводного обмена – у 24 (19%), артериальную гипертензию (АГ) – у 11 (9%), различные варианты дисфункции яичников – у 7 девочек (12% или 6% пациентов). Нарушения углеводного обмена были представлены НТГ (8 девочек, 6 мальчиков (11%)), СД 2-го типа (6 девочек, 3 мальчика (7%)) и СД 1-го типа (1 мальчик (1%)).

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1: ПАЦИЕНТ С НАРУШЕННОЙ ТОЛЕРАНТНОСТЬЮ К ГЛЮКОЗЕ

Юноша, 17 лет, наблюдается детским эндокринологом с 5 лет по поводу ожирения. Помимо лишнего веса беспокоят повышенный аппетит, множественные стрии на всей поверхности тела, эпизоды повышения артериального давления (АД). Наследственный анамнез отягощен по ожирению и СД 2-го типа.

При осмотре обращают на себя внимание множественные мелкие бледные стрии на животе, груди, бедрах, плечах, свидетельствующие о выраженной прибавке

массы тела в предшествующие годы; выраженный черный акантоз на шее, в подмышечных впадинах, в складках кожи под грудными железами и на боковых поверхностях живота, типичный для инсулинорезистентности. Подкожно-жировая клетчатка развита избыточно, распределена равномерно. АД – 135–145/90–95 мм рт. ст. По остальным органам и системам – без особенностей. Половое созревание по Таннеру – 5.

Пациент впервые обследован в детском эндокринологическом отделении в 11,3 лет: подтверждено конституционально-экзогенное ожирение 3-й степени. При скрининге осложнений выявлены дислипидемия и НЖБП, показатели гликемии в ходе перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ) в пределах нормы, уровень инсулина свидетельствует об инсулинорезистентности (табл. 1, рис. 1).

При повторном обследовании в 14,7 лет отмечено прогрессирование ожирения, дислипидемия и НЖБП сохраняются, при проведении ПГТТ выявлена НТГ (табл. 1, рис. 1).

В 16,8 лет отмечено дальнейшее прогрессирование ожирения до морбидного. Однократно выявлена нарушенная гликемия натощак (НГН), но пациент не был обследован в детском эндокринологическом стационаре,

поэтому ПГТТ не проводился. При контроле гликемии в домашних условиях с помощью глюкометра все показатели в пределах нормативных значений (табл. 1, рис. 1, 2).

В 17,9 лет впервые за период наблюдения отмечено уменьшение степени тяжести ожирения благодаря уменьшению $SDS_{ИМТ}$. При обследовании подтверждены АГ (по данным суточного мониторирования), дислипидемия, НЖБП, нарушения углеводного обмена и инсулинорезистентности по результатам проведения ПГТТ не выявлено (табл. 1, рис. 1).

Таким образом, у пациента конституционально-экзогенное ожирение 3-й степени осложнено АГ, дислипидемией и НЖБП. Нарушения углеводного обмена были транзиторными.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2: ПАЦИЕНТКА С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА НА ТЕРАПИИ МЕТФОРМИНОМ

Девушка, 16 лет, с жалобами на лишний вес, отсутствие менструального цикла, избыточный рост волос на лице, животе, бедрах и ягодицах, повышение АД. Избыточная прибавка массы тела отмечается с трехлетнего возраста. Наследственный анамнез отягощен по ожирению и АГ.

● **Таблица 1.** Антропометрические данные и показатели углеводного обмена пациента 1

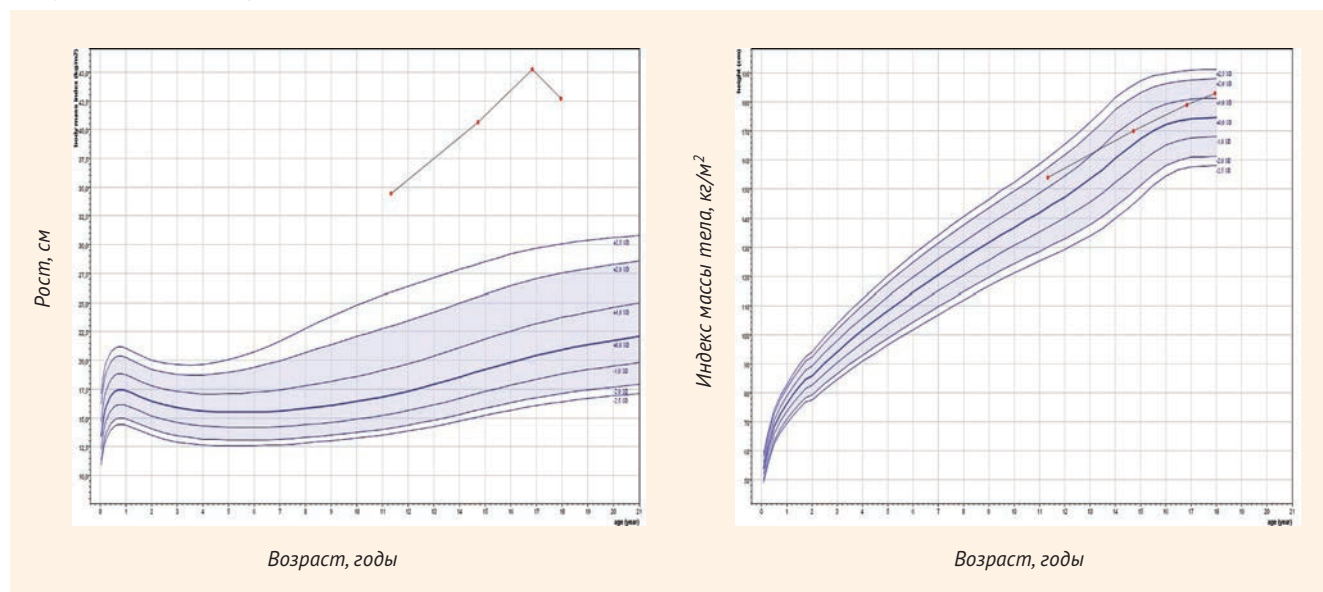
● **Table 1.** Anthropometric and carbohydrate metabolic data of patient 1

Возраст, лет	Рост, см	Вес, кг	ИМТ, кг/м ² ($SDS_{ИМТ}$)	Гликемия, ммоль/л		Инсулин, мкМЕ/мл (индекс Caro (норма > 0,3))	HbA1c, % (норма < 6,1)
				Натощак (норма < 6,1; НГН < 7,0)	через 2 ч после нагрузки 75 г глюкозы (норма < 7,8, НТГ < 11,1)		
11,3	154,0	81,7	34,5 (3,5)	4,3	5,0	32,0 (0,13)	–
14,7	170,1	117,5	40,7 (3,7)	5,5	10,0	28,9 (0,19)	5,3
16,8	179,0	145,0	45,3 (4,0)	6,5	–	–	–
17,9	181,3	143,5	43,7 (3,9)	4,6	5,0	13,2 (0,35)	5,3

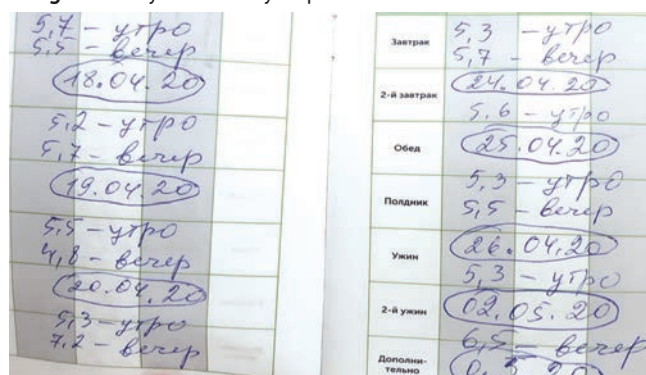
Примечание. НГН – нарушенная гликемия натощак, НТГ – нарушенная толерантность к глюкозе.

● **Рисунок 1.** Графики роста и индекса массы тела пациента 1

● **Figure 1.** Plots of height and body mass index of patient 1



- **Рисунок 2.** Дневник гликемии пациента 1
- **Figure 2.** Glycemic diary of patient 1



При осмотре обращает на себя внимание выраженный черный акантоз в области шеи и подмышечных впадин, множественные бледно-розовые стрии на руках, боках, спине, животе, бедрах; фолликулярный кератоз на плечах, спине, ягодицах; избыточный рост волос

в области подбородка, белой линии живота, ягодиц, бедер (12 баллов по шкале Ферримана – Галлвея); подкожно-жировая клетчатка развита чрезмерно, распределена в целом равномерно, избыточное отложение в области 7-го шейного позвонка; при осмотре отмечено повышение АД до 160/85 мм рт. ст. По остальным органам и системам – без особенностей. Половое созревание по Таннеру – 5.

Впервые обследована в возрасте 8,7 лет. Выявлены морбидное ожирение, НТГ и инсулинорезистентность. При повторном обследовании по поводу морбидного ожирения в 11,1 лет все показатели углеводного обмена были в пределах нормы, исследование инсулина не проводилось (табл. 2, рис. 3).

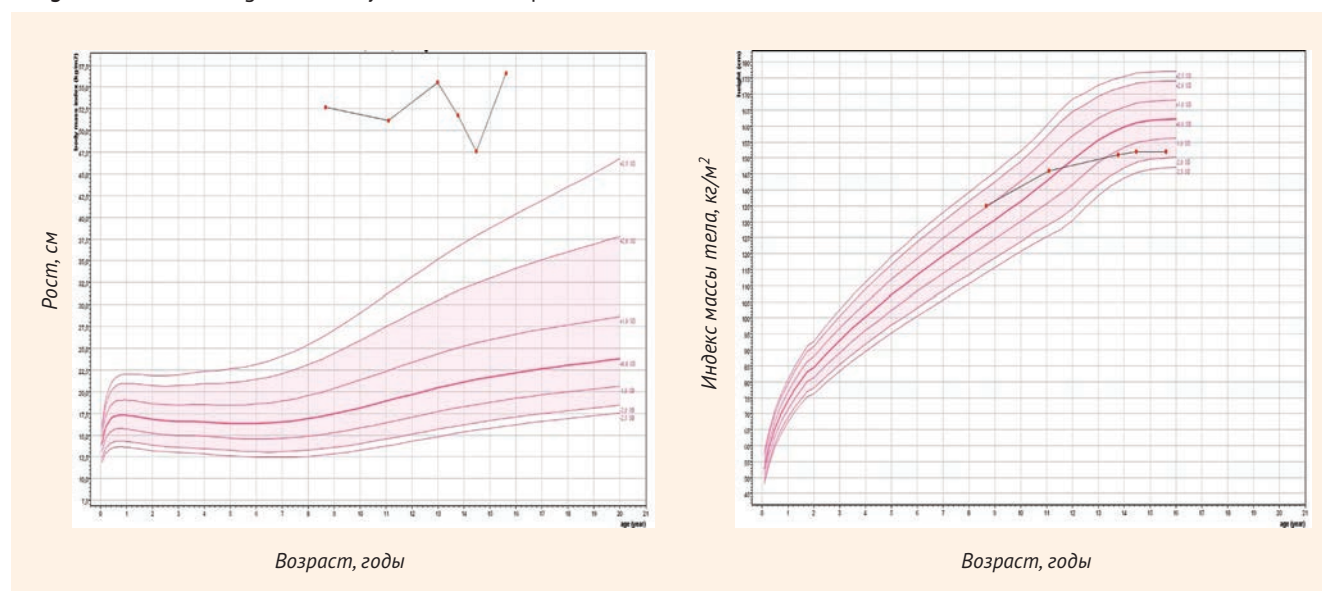
СД 2-го типа диагностирован при обследовании по поводу прогрессирования ожирения в 13,0 лет. Пациентке был рекомендован прием метформина в дозе 1 500 мг/сут (500 мг утром и 1 000 мг вечером). При скрининге осложнений ожирения выявлена НЖБП (табл. 2, рис. 3).

- **Таблица 2.** Антропометрические данные и показатели углеводного обмена пациентки 2
- **Table 2.** Anthropometric data and indices of carbohydrate metabolism in patient 2

Возраст, лет	Рост, см	Вес, кг	ИМТ, кг/м ² (SDS _{ИМТ})	Гликемия, ммоль/л		Инсулин, мкМЕ/мл (индекс Саго (норма > 0,3))	HbA1c, % (норма < 6,1, цель при СД < 7,0)
				Натощак (норма < 6,1)	Через 2 ч после нагрузки 75 г глюкозы (норма < 7,8; НТГ < 11,1; СД ≥ 11,1)		
8,7	135,4	94,6	51,6 (4,8)	5,8	8,4	28,7 (0,20)	5,8
11,1	146,0	109,0	51,1 (4,5)	5,1	7,2	–	5,6
13,0	150,0	125,5	55,6 (4,6)	4,6	11,7	19,4 (0,24)	5,3
13,8*	150,1	118,2	52,4 (4,4)	4,5	–	33,3 (0,14)	5,3
14,5*	152,0	110,0	47,6 (4,2)	4,7	–	14,2 (0,33)	5,1
15,6*	152,0	130,8	56,7 (4,6)	5,0	–	26,4 (0,19)	5,0

Примечание. * – на терапии метформин 1 500–1 700 мг/сут; НГН – нарушенная гликемия натощак, НТГ – нарушенная толерантность к глюкозе, СД – сахарный диабет.

- **Рисунок 3.** Графики роста и индекса массы тела пациентки 2
- **Figure 3.** Plots of height and body mass index of patient 2



- **Таблица 3.** Показатели гликемии пациентки 2 в период пребывания в стационаре на фоне приема метформина*
- **Table 3.** Glycemic indexes of patient 2 during hospitalization against the background of metformin therapy*

Возраст, лет	Доза метформина, мг	Время измерения и показатели гликемии, ммоль/л								
		09:00	11:00	14:00	16:00	18:00	21:00	00:00	03:00	06:00
13,8	500 + 1 000	6,4	7,2	9,2	6,2	4,9	5,4	5,9	6,3	5,6
14,5	850 + 850	5,6	5,3	7,5	4,7	4,9	4,9	6,5	6,0	6,0
15,6	850 + 850	5,8	8,7	6,0	5,6	7,1	5,1	6,6	5,3	4,9

Примечание. * – Целевые значения гликемии при СД у детей и подростков: натощак – 4,0–7,0 ммоль/л, через 2 ч после еды – 5,0–10,0 ммоль/л, перед сном и ночью – 4,4–7,8 ммоль/л [3].

В 13,8 лет, несмотря на уменьшение $SDS_{ИМТ}$, сохраняется морбидное ожирение. Пациентка впервые обследована по поводу аменореи и прогрессирующего гирсутизма: диагностирована гиперандрогения, в дальнейшем расцененная как проявление синдрома поликистозных яичников (СПКЯ). При самостоятельном прекращении приема метформина девочка отмечала эпизоды гипергликемии до 9–10 ммоль/л. В период нахождения в стационаре на фоне приема препарата все показатели в пределах целевых значений (табл. 2, 3, рис. 3).

В 14,5 лет сохраняется аменорея, отмечено прогрессирование гирсутизма, по рекомендации гинеколога инициирована терапия комбинированными эстроген-гестагенными препаратами. На фоне небольшого снижения $SDS_{ИМТ}$ и продолжающегося приема метформина в дозе 1 700 мг/сут показатели гликемического контроля находятся в пределах целевых значений (табл. 2, 3, рис. 3).

В 15,6 лет отмечено дальнейшее прогрессирование ожирения; проведено суточное мониторирование АД – выявлена стабильная систоло-диастолическая гипертензия. Сохраняются проявления СПКЯ и НЖБП. На фоне приема 1 700 мг метформина показатели гликемии и гликированного гемоглобина в пределах целевых значений, осложнений СД 2-го типа не выявлено (табл. 2, 3, рис. 3).

Таким образом, у пациентки осложнения морбидного ожирения представлены СД 2-го типа, НЖБП, АГ и СПКЯ. СД компенсирован на фоне таблетированной сахароснижающей терапии – метформина. Пациентка нуждается в ежедневном контроле гликемии в домашних условиях – не менее 1 р/сут в разное время и дополнительно в 1 гликемическом профиле в неделю [3]. Несмотря на это, измерения гликемии в домашних условиях проводит редко, дневниковые записи об измерениях отсутствуют.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 3: ПАЦИЕНТ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА НА ИНСУЛИНОТЕРАПИИ

Юноша, 17 лет, с выраженной прибавкой массы тела с 8 лет, с жалобами на частые эпизоды гипергликемии, боли в животе. Наследственность отягощена по ожирению и СД 2-го типа.

При осмотре рост 177,0 см, вес 120,2 кг ($ИМТ = 38,3 \text{ кг/м}^2$, $SDS_{ИМТ} = 3,7$). Кожные покровы физиологической окраски, умеренный черный акантоз в области шеи и подмышеч-

ных впадинах. Подкожно-жировая клетчатка развита избыточно с преимущественным отложением в абдоминальной области. АД – 120/60 мм рт. ст. Живот мягкий, умеренно болезненный в эпигастрии, печень выступает из-под края реберной дуги на 1 см, мягкоэластична. Патологических отклонений со стороны остальных органов и систем при осмотре не выявлено. Половое созревание по Таннеру – 5.

Состоит на диспансерном учете у детского эндокринолога с диагнозом «экзогенно-конституциональное ожирение» с 11 лет. СД 2-го типа диагностирован в 13 лет (гликемия – 12 ммоль/л, $HbA1c = 9,1\%$), рекомендован прием метформина в дозе 1 700 мг/сут.

В 14 лет диагностирована диабетическая нефропатия, по поводу которой пациент принимает эналаприл 20 мг/сут.

В 16 лет в связи с высокими значениями гликемии, гликированного гемоглобина ($HbA1c = 11,5\%$) пациент переведен на инсулинотерапию в интенсифицированном режиме (аналоги инсулина гларгин и аспарт), а в 17 лет – на помповую инсулинотерапию (аналог инсулина аспарт). Перед поступлением в стационар в 17,5 лет среднесуточная доза инсулина составляла 85 Ед (0,7 Ед/кг). Гликемию в домашних условиях измеряет редко, дневник не ведет. На этом фоне отмечена выраженная декомпенсация СД 2-го типа: $HbA1c = 12,7\%$ (целевые значения гликированного гемоглобина при СД < 7,0% [3]).

При обследовании в 17,5 лет выявлены осложнения ожирения: АГ (подтверждена по результатам суточного мониторирования), дислипидемия (общий холестерин – 7,4 ммоль/л, триглицериды – 3,6 ммоль/л) и НЖБП. Также выявлена сопутствующая гастроэнтерологическая патология, послужившая причиной болей в эпигастрии.

Выявлены осложнения СД: диабетическая нефропатия, стадия протеинурии (альбумины в суточной моче – 430–558 мг/л) и диабетическая полинейропатия (снижение болевой чувствительности на ладонной и тыльной поверхностях I и II пальцев кисти, на тыльной и подошвенной поверхностях I и II пальцев стопы).

В период пребывания в стационаре проведены обучение пациента в Школе диабета и коррекция инсулинотерапии под контролем гликемических профилей (табл. 4). В результате суточная потребность в инсулине достигла 100 Ед (0,8 Ед/кг). После выписки из стационара пациенту следует продолжить регулярный контроль гликемии в домашних условиях 6–10 раз в день, вести дневник самоконтроля [3].

- **Таблица 4.** Показатели гликемии пациента 3 в период пребывания в стационаре на фоне коррекции инсулинотерапии*
- **Table 4.** Patient 3's glycemic indexes during hospital stay against the background of insulin therapy correction*

Период	Время измерения и показатели гликемии, ммоль/л								
	09:00	11:00	14:00	16:00	18:00	21:00	00:00	03:00	06:00
При поступлении	10,0	8,2	15,8	12,0	10,2	9,8	6,4	7,4	7,2
При выписке	5,1	8,8	6,0	5,3	6,6	7,5	7,1	4,8	6,5

Примечание. * – Целевые значения гликемии при СД у детей и подростков: натощак – 4,0–7,0 ммоль/л, через 2 ч после еды – 5,0–10,0 ммоль/л, перед сном и ночью – 4,4–7,8 ммоль/л [3].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 4: ПАЦИЕНТ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1-ГО ТИПА И ОЖИРЕНИЕМ

Юноша, 12 лет, с жалобами на лишний вес. Наследственность отягощена по СД 2-го типа.

В 12,5 лет проконсультирован детским эндокринологом, выявлено ожирение 1-й степени (рост – 151,0 см, вес – 53,8 кг (ИМТ – 23,6 кг/м², SDS_{ИМТ} – 2,0)). При скрининге осложнений ожирения выявлены погранично высокие значения гликемии – 5,5–6,5 ммоль/л, повышение HbA1c до 6,7%. В связи с этим пациент был госпитализирован в детское эндокринологическое отделение. Диагноз СД подтвержден на основании результатов ПГТТ: гликемия натощак – 5,6 ммоль/л, через 2 ч – 11,8 ммоль/л.

С целью дифференциальной диагностики СД 1-го и 2-го типов проведено исследование инсулина – 4,0 мкМЕ/мл (референсный интервал – 2–27) и С-пептида – 394 пмоль/л (референсный интервал – 298–2 350). В связи с отсутствием инсулинорезистентности данных об СД 2-го типа не получено.

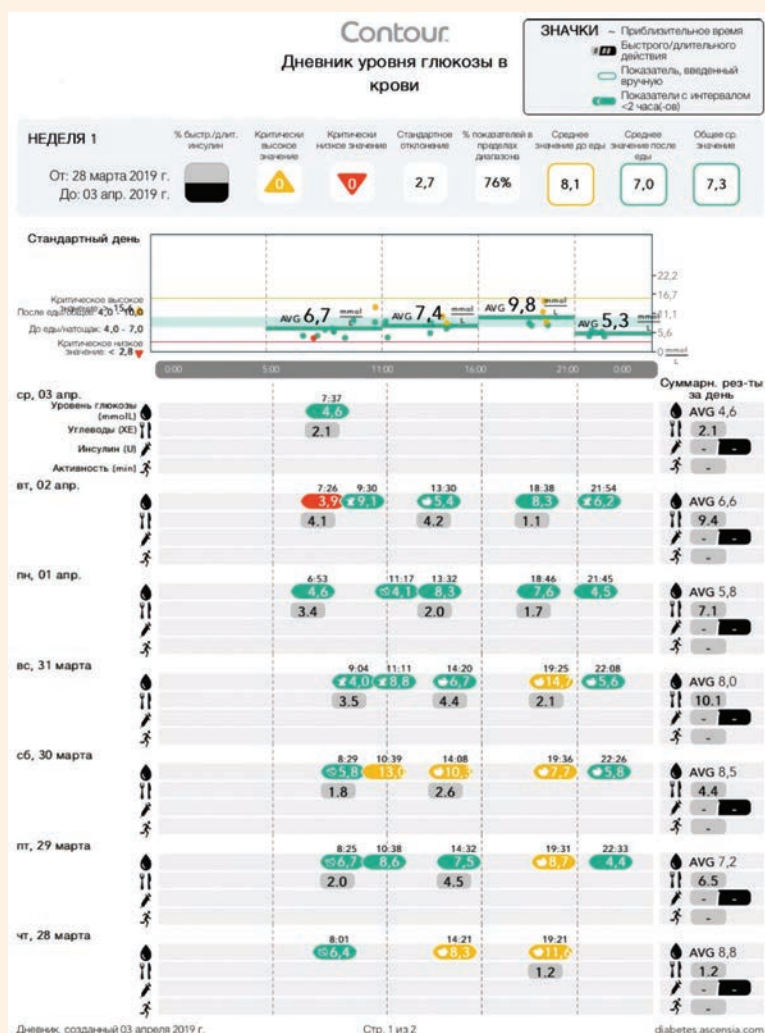
Проведено исследование иммунологических маркеров СД 1-го типа: антитела к тирозинфосфатазе – 243 МЕ/мл (в норме < 8,0), антитела к глутаматдекарбоксилазе – 5,23 МЕ/мл (в норме < 1,0), антитела к β-клеткам – 0,42 Ед/мл (в норме < 0,95). Диагноз СД 1-го типа был подтвержден. Однако на момент диагностики СД 1-го типа показатели гликемии в течение суток оставались в пределах целевых значений, инсулинотерапия не назначалась.

В домашних условиях ежедневно проводился контроль гликемии по скользящему графику, а после выявления высоких постприандиальных значений – исследование нескольких гликемических профилей. Пациент вел дневник в бесплатном мобильном приложении Contour Diabetes, в котором автоматически фиксировались все измерения гликемии, проводимые сопряженным с приложением глюкометром Контур Плюс Уан (Contour Plus One), а отметки о приемах пищи вносились вручную (рис. 4).

Через 5 мес., в 12,9 лет, стали отмечаться подъемы гликемии выше целевых значений: в дневнике самоконтроля показатели гликемии, соответствующие целевым значениям, окрашены зеленым цветом, а выше целевых значений – желтым (рис. 4). Пациент был госпитализирован, инициирована инсулинотерапия, проведено обучение в Школе диабета. В дальнейшем пациенту рекомендовано контролировать гликемию 6–10 р/сут [3].

- **Рисунок 4.** Показатели гликемии пациента 4 в период подбора инсулинотерапии: дневник из мобильного приложения Contour Diabetes*

- **Figure 4.** Patient 4's glycemic indexes during insulin therapy adjustment: diary from Contour Diabetes mobile app*



Примечание. * – Целевые значения гликемии при СД у детей и подростков: натощак – 4,0–7,0 ммоль/л, через 2 ч после еды – 5,0–10,0 ммоль/л, перед сном и ночью – 4,4–7,8 ммоль/л [3].

ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно литературным данным, наиболее распространенным нарушением углеводного обмена в детско-подростковом возрасте является НТГ, которая диагностируется у 5–25% пациентов с ожирением [6–10], причем по одним данным распространенность НТГ у детей и подростков не различается [8], а по другим – значительно выше в подростковом возрасте [6].

Во взрослом возрасте НТГ является предиктором развития СД 2-го типа [11]. Однако в детстве исходы НТГ могут быть различны. В одном из исследований было продемонстрировано, что лишь у 2% детей и подростков с НТГ при повторном обследовании через 3–5 лет был диагностирован СД 2-го типа, в то же время 75% детей с НТГ возвращались к нормогликемии. Риск развития СД 2-го типа не зависел от возраста, пола, степени ожирения, АД и уровня гликемии натощак на момент выявления НТГ. Он был выше при более высоком исходном уровне гликемии через 2 ч после нагрузки глюкозой, а также при большой прибавке массы тела [12]. По данным отечественных исследователей, одним из ведущих факторов риска прогрессирования НТГ до СД 2-го типа является инсулинорезистентность [13].

Приведенные нами клинические наблюдения согласуются с литературными данными как по частоте выявления НТГ среди детей с ожирением, так и по вариабельности исходов данного состояния. В первом клиническом случае после НТГ на фоне стабилизации и небольшого уменьшения $SDS_{\text{ИМТ}}$ отмечена нормализация показателей гликемии. В то же время во втором клиническом случае у пациентки с морбидным ожирением сначала была диагностирована НТГ, затем нормогликемия, а при следующем проведении ПГТТ – СД 2-го типа. Существенных различий по выраженности инсулинорезистентности между приведенными пациентами выявлено не было.

Распространенность НГН в детском возрасте обычно ниже, чем НТГ и составляет 3–8% [8–10], хотя в отдельных популяциях может быть значительно выше, в частности среди шведских детей с выраженным ожирением она достигает 36% [6]. Интересно отметить, что среди обследованных за 2019 г. пациентов с ожирением не выявлено ни одного с НГН. Это может быть отчасти обусловлено небольшой выборкой, но за предшествующие 5 лет пациенты с НГН были единичны.

СД обычно выявляется по результатам ПГТТ у 2–6,5% детей и подростков с ожирением, что значительно реже, чем НТГ [7, 9, 10]. Небольшое преобладание девочек среди пациентов с СД 2-го типа, выявленное среди наших пациентов, ранее описано в литературе. Считается, что манифестация СД 2-го типа в детском возрасте более типична для женского пола [12].

В связи с высоким риском развития нарушений углеводного обмена рекомендовано после достижения ребенком с ожирением 10-летнего возраста повторять ПГТТ каждые 2 года [3].

У пациентов с СД 2-го типа и ожирением обычно выявляются признаки НЖБП, так как эти состояния имеют сход-

ные механизмы патогенеза [7, 9]. Также при манифестации СД 2-го типа в детском возрасте с высокой частотой могут выявляться и другие осложнения ожирения и СД: АГ – в 11,6–33,8%, дислипидемия – 4,5–79,7%, микроальбуминурия – 6,3–16,6%, ретинопатия – 13,9% [13, 14]. Раннее формирование осложнений и быстрое развитие инсулинопотребности, продемонстрированные в клиническом случае 3, являются характерной особенностью СД 2-го типа в детском возрасте [3].

Манифестация в детском возрасте более типична для СД 1-го типа, а сочетание с ожирением более характерно для СД 2-го типа. Последний клинический случай наглядно демонстрирует принципы дифференциальной диагностики СД 1-го и 2-го типов у ребенка с ожирением. При сочетании ожирения и СД проводят исследования инсулина и С-пептида. Высокие показатели, характерные для инсулинорезистентности, подтверждают наличие СД 2-го типа. При низких значениях проводят исследование антител, типичных для аутоиммунного поражения β -клеток при СД 1-го типа [3].

После постановки диагноза СД 2-го типа пациенту дают рекомендации по диете и физическим нагрузкам, а при их неэффективности назначается таблетированная терапия. При недостижении компенсации на лечении пероральными препаратами, как это продемонстрировано в клиническом случае 3, назначается инсулинотерапия [3, 15].

Одним из важных элементов лечения является контроль гликемии. В действующих отечественных и международных клинических рекомендациях даны единые целевые значения гликемии, к которым нужно стремиться для компенсации углеводного обмена независимо от типа СД. Частота контроля также не зависит от типа СД, а рекомендуется с учетом терапии: при пероральной сахароснижающей терапии и (или) базальном инсулине не менее 1 р/сут в разное время и дополнительно 1 гликемический профиль в неделю, а на интенсифицированной инсулинотерапии – 6–10 р/сут. В период подбора терапии, при стрессах и интеркуррентных заболеваниях рекомендуется проводить дополнительные измерения [3, 15, 16].

К сожалению, пациенты с СД 2-го типа обычно демонстрируют невысокую приверженность к самоконтролю. Так как абсолютное большинство детей и подростков с СД 2-го типа принимают пероральные препараты, у них не возникает потребности в постоянном непрерывном мониторинге гликемии. В связи с отсутствием необходимости ежедневной коррекции терапии они редко ведут дневниковые записи, что существенно затрудняет оценку компенсации заболевания при обращении к детскому эндокринологу. В частности нам удалось получить реальные дневниковые записи лишь у пациента 1 и только за период длительностью 2 нед. в течение 1 года, предшествовавшего последней госпитализации (рис. 2), хотя именно этот пациент не нуждался в постоянных измерениях гликемии, так как у него не был диагностирован СД 2-го типа. У пациентов 2 и 3, несмотря на наличие диагноза СД 2-го типа, дневниковые записи отсутствовали, и все данные о контроле гликемии в домашних условиях были получены со слов пациентов и их родителей.

В качестве одного из рациональных подходов к самоконтролю можно рассматривать использование мобильных приложений, в которые данные из глюкометра могут загружаться автоматически [16].

В последнем клиническом случае результаты измерения гликемии представлены в виде распечатки дневника из бесплатного мобильного приложения, в котором автоматически фиксируются все измерения гликемии, проводимые сопряженным с ним глюкометром. Приложение также позволяет вручную вносить отметки о приеме пищи, физической активности, дозе лекарственных препаратов и значениях гликемии, измеренных с помощью других устройств. Дневниковые записи и структурированные отчеты можно просматривать на мобильном телефоне или пересылать на электронную почту. Кроме этого, при установке аналогичного приложения на смартфон родителей они могут в режиме реального времени получать информацию об измерениях, что также должно способствовать повышению приверженности к самоконтролю.

Положительное влияние подобных мобильных приложений на компенсацию СД 2-го типа продемонстрировано в исследованиях с участием взрослых [17]. В частности доказано, что использование мобильных приложений, сопряженных с измерением гликемии, при СД 2-го типа способствует увеличению доли пациентов с гликированным гемоглобином ниже 7% [18]. А использование глюкометра со световым индикатором, оповещающим о соответствии показателя гликемии целевым значениям, повы-

шает удовлетворенность пациента проводимыми процедурами самоконтроля [19]. Обучение пациентов использованию дополнительных функций глюкометра, например, внесению отметок о приеме пищи или дозе препарата, является еще одним фактором, влияющим на приверженность пациентов к самоконтролю [20]. С учетом популярности смартфонов такой вид ведения дневника самоконтроля может быть более приемлем для подростков [16].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При скрининге осложнений ожирения у детей и подростков нарушения углеводного обмена могут выявляться почти у каждого пятого пациента. Предиабет (НГН и НТГ) в детском возрасте может носить транзитный характер, сменяясь на нормогликемию, или трансформироваться в СД 2-го типа, что может быть обнаружено при повторном обследовании. С учетом этой особенности детского возраста детям с ожирением, достигшим 10 лет, целесообразно проводить ПГТТ каждые 2 года. При выявлении СД у ребенка с ожирением необходимо проводить дифференциальную диагностику СД 1-го и 2-го типов. Терапия СД 2-го типа подбирается под контролем гликемии. Необходимо обучать пациентов с СД 2-го типа навыкам самоконтроля наравне с пациентами с СД 1-го типа и мотивировать регулярно контролировать гликемию в домашних условиях.

Поступила / Received 24.05.2021
Поступила после рецензирования / Revised 15.06.2021
Принята в печать / Accepted 17.06.2021

Список литературы

1. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide Trends in Body-Mass Index, Underweight, Overweight, and Obesity from 1975 to 2016: A Pooled Analysis of 2416 Population-Based Measurement Studies in 128-9 Million Children, Adolescents, and Adults. *Lancet*. 2017;390(10113):2627–2642. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32129-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32129-3).
2. Намазова-Баранова Л.С., Елецкая К.А., Кайтукова Е.В., Макарова С.Г. Оценка физического развития детей среднего и старшего школьного возраста: анализ результатов одномоментного исследования. *Педиатрическая фармакология*. 2018;15(4):333–342. <https://doi.org/10.15690/pf.v15i4.1948>.
3. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Викулова О.К., Галстян Г.Р., Кураева Т.Л. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова 9-й вып. *Сахарный диабет*. 2019;22(1S1): 1–144. <https://doi.org/10.14341/DM221S1>.
4. Mayer-Davis E.J., Lawrence J.M., Dabelea D., Divers J., Isom S., Dolan L. et al. Incidence Trends of Type 1 and Type 2 Diabetes among Youths, 2002–2012. *N Engl J Med*. 2017;376(15):1419–1429. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1610187>.
5. Дедов И.И., Петеркова В.А. (ред.). *Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями*. М.: Практика; 2014. 442 с. Режим доступа: [https://minzdrav.gov-murman.ru/documents/poryadki-okazaniya-meditsinskoy-pomoshchi/deti%202015\(1\).pdf](https://minzdrav.gov-murman.ru/documents/poryadki-okazaniya-meditsinskoy-pomoshchi/deti%202015(1).pdf).
6. Ek A.E., Rössner S.M., Hagman E., Marcus C. High Prevalence of Prediabetes in a Swedish Cohort of Severely Obese Children. *Pediatr Diabetes*. 2015;16(2):117–128. <https://doi.org/10.1111/pedi.12136>.
7. Newton K.P., Hou J., Crimmins N.A., Lavine J.E., Barlow S.E., Xanthakos S.A. et al. Prevalence of Prediabetes and Type 2 Diabetes in Children with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *JAMA Pediatr*. 2016;170(10):e161971. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2016.1971>.
8. Di Bonito P., Pacifico L., Chiesa C., Valerio G., Miraglia Del Giudice E., Maffei C. et al. Impaired Fasting Glucose and Impaired Glucose Tolerance in Children and Adolescents with Overweight/Obesity. *J Endocrinol Invest*. 2017;40(4):409–416. <https://doi.org/10.1007/s40618-016-0576-8>.
9. Koutny F., Weghuber D., Bollow E., Greber-Platzer S., Hartmann K., Körner A. et al. Prevalence of Prediabetes and Type 2 Diabetes in Children with Obesity and Increased Transaminases in European German-Speaking Countries. Analysis of the APV Initiative. *Pediatr Obes*. 2020;15(4):e12601. <https://doi.org/10.1111/ijpo.12601>.
10. Ciba I., Warnakulasuriya L.S., Adikaram A.V.N., Bergsten P., Dahlbom M., Fernando M.M.A. et al. Prevalence of Different States of Glucose Intolerance in Sri Lankan Children and Adolescents with Obesity and Its Relation to Other Comorbidities. *Pediatr Diabetes*. 2021;22(2):168–181. <https://doi.org/10.1111/pedi.13145>.
11. Yip W.C.Y., Sequeira I.R., Plank L.D., Popplitt S.D. Prevalence of Pre-Diabetes across Ethnicities: A Review of Impaired Fasting Glucose (IFG) and Impaired Glucose Tolerance (IGT) for Classification of Dysglycaemia. *Nutrients*. 2017;9(11):1273. <https://doi.org/10.3390/nu9111273>.
12. Kleber M., deSouza G., Papcke S., Wabitsch M., Reinehr T. Impaired Glucose Tolerance in Obese White Children and Adolescents: Three to Five Year Follow-Up in Untreated Patients. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2011;119(3):172–176. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1263150>.
13. Copeland K.C., Zeitler P., Geffner M., Guandalini C., Higgins J., Hirst K. et al. Characteristics of Adolescents and Youth with Recent-Onset Type 2 Diabetes: the TODAY Cohort at Baseline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(1):159–167. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-1642>.
14. Tryggstad J.B., Willi S.M. Complications and Comorbidities of T2DM in Adolescents: Findings from the TODAY Clinical Trial. *J Diabetes Complications*. 2015;29(2):307–312. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2014.10.009>.
15. Петеркова В.А., Шестакова М.В., Безлепкина О.Б., Лаптев Д.Н., Кураева Т.Л., Майоров А.Ю. и др. Сахарный диабет 1 типа у детей. *Сахарный диабет*. 2020;23(1S):4–40. <https://doi.org/10.14341/DM12504>.
16. DiMeglio L.A., Acerini C.L., Codner E., Craig M.E., Hofer S.E., Pillay K., Maahs D.M. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Glycemic Control Targets and Glucose Monitoring for Children, Adolescents, and Young Adults with Diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2018;19 Suppl 27:105–114. <https://doi.org/10.1111/pedi.12737>.
17. Fu H., McMahon S.K., Gross C.R., Adam T.J., Wyman J.F. Usability and Clinical Efficacy of Diabetes Mobile Applications for Adults with Type 2 Diabetes: A Systematic Review. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017;131:70–81. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2017.06.016>.
18. Yu Y., Yan Q., Li H., Li H., Wang L., Wang H. et al. Effects of Mobile Phone Application Combined with or without Self-Monitoring of Blood Glucose on

- Glycemic Control in Patients with Diabetes: A Randomized Controlled Trial. *J Diabetes Investig.* 2019;10(5):1365–1371. <https://doi.org/10.1111/jdi.13031>.
19. Al Hayek A., Alwin Robert A., Al Dawish M. Patient Satisfaction and Clinical Efficacy of Novel Blood Glucose Meters Featuring Color Range Indicators in Patients with Type 2 Diabetes: A Prospective Study. *Cureus.* 2020;12(10):e11195. <https://doi.org/10.7759/cureus.11195>.
 20. Bergenstal R.M., Bode B.W., Tamler R., Trencle D.L., Stenger P., Schachner H.C. et al. Advanced Meter Features Improve Postprandial and Paired Self-Monitoring of Blood Glucose in Individuals with Diabetes: Results of the Actions with the CONTOUR Blood Glucose Meter and Behaviors in Frequent Testers (ACT) Study. *Diabetes Technol Ther.* 2012;14(10):851–857. <https://doi.org/10.1089/dia.2012.0051>.

References

1. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide Trends in Body-Mass Index, Underweight, Overweight, and Obesity from 1975 to 2016: A Pooled Analysis of 2416 Population-Based Measurement Studies in 128·9 Million Children, Adolescents, and Adults. *Lancet.* 2017;390(10113):2627–2642. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32129-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32129-3).
2. Namazova-Baranova L.S., Yeletskaia K.A., Kaytukova E.V., Makarova S.G. Evaluation of the Physical Development of Children of Secondary School Age: An Analysis of the Results of a Cross-Sectional Study. *Pediatricheskaya farmakologiya = Pediatric Pharmacology.* 2018;15(4):333–342. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/pf.v15i4.1948>.
3. Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu., Vikulova O.K., Galstyan G.R., Kuraeva T.L. et al. Standards of Specialized Diabetes Care. Edited by Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. 9th ed. *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus.* 2019;22(1S1):1–144. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM22151>.
4. Mayer-Davis E.J., Lawrence J.M., Dabelea D., Divers J., Isom S., Dolan L. et al. Incidence Trends of Type 1 and Type 2 Diabetes among Youths, 2002–2012. *N Engl J Med.* 2017;376(15):1419–1429. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1610187>.
5. Dedov I.I., Peterkova V.A. (eds.). *Federal Clinical Guidelines (Protocols) for the Management of Children with Endocrine Diseases.* Moscow: Praktika; 2014. 442 p. (In Russ.) Available at: [https://minzdrav.gov-murman.ru/documents/poryadki-okazaniya-meditsinskoy-pomoshchi/deti%202015\(1\).pdf](https://minzdrav.gov-murman.ru/documents/poryadki-okazaniya-meditsinskoy-pomoshchi/deti%202015(1).pdf).
6. Ek A.E., Rössner S.M., Hagman E., Marcus C. High Prevalence of Prediabetes in a Swedish Cohort of Severely Obese Children. *Pediatr Diabetes.* 2015;16(2):117–128. <https://doi.org/10.1111/pedi.12136>.
7. Newton K.P., Hou J., Crimmins N.A., Lavine J.E., Barlow S.E., Xanthakos S.A. et al. Prevalence of Prediabetes and Type 2 Diabetes in Children with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *JAMA Pediatr.* 2016;170(10):e161971. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2016.1971>.
8. Di Bonito P., Pacifico L., Chiesa C., Valerio G., Miraglia Del Giudice E., Maffei C. et al. Impaired Fasting Glucose and Impaired Glucose Tolerance in Children and Adolescents with Overweight/Obesity. *J Endocrinol Invest.* 2017;40(4):409–416. <https://doi.org/10.1007/s40618-016-0576-8>.
9. Koutny F., Weghuber D., Bollow E., Greber-Platzer S., Hartmann K., Körner A. et al. Prevalence of Prediabetes and Type 2 Diabetes in Children with Obesity and Increased Transaminases in European German-Speaking Countries. Analysis of the APV Initiative. *Pediatr Obes.* 2020;15(4):e12601. <https://doi.org/10.1111/jipo.12601>.
10. Ciba I., Wamakulasuriya L.S., Adikaram A.V.N., Bergsten P., Dahlbom M., Fernando M.M.A. et al. Prevalence of Different States of Glucose Intolerance in Sri Lankan Children and Adolescents with Obesity and Its Relation to Other Comorbidities. *Pediatr Diabetes.* 2021;22(2):168–181. <https://doi.org/10.1111/pedi.13145>.
11. Yip W.C.Y., Sequeira I.R., Plank L.D., Poppitt S.D. Prevalence of Pre-Diabetes across Ethnicities: A Review of Impaired Fasting Glucose (IFG) and Impaired Glucose Tolerance (IGT) for Classification of Dysglycaemia. *Nutrients.* 2017;9(11):1273. <https://doi.org/10.3390/nu9111273>.
12. Kleber M., deSouza G., Papcke S., Wabitsch M., Reinehr T. Impaired Glucose Tolerance in Obese White Children and Adolescents: Three to Five Year Follow-Up in Untreated Patients. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2011;119(3):172–176. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1263150>.
13. Copeland K.C., Zeitler P., Geffner M., Guandalini C., Higgins J., Hirst K. et al. Characteristics of Adolescents and Youth with Recent-Onset Type 2 Diabetes: the TODAY Cohort at Baseline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(1):159–167. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-1642>.
14. Tryggstad J.B., Willi S.M. Complications and Comorbidities of T2DM in Adolescents: Findings from the TODAY Clinical Trial. *J Diabetes Complications.* 2015;29(2):307–312. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2014.10.009>.
15. Peterkova V.A., Shestakova M.V., Bezlepina O.B., Laptev D.N., Kuraeva T.L., Mayorov A.Yu. et al. Diabetes Mellitus Type 1 in Childhood. *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus.* 2020;23(1S):4–40. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM12504>.
16. DiMeglio L.A., Acerini C.L., Codner E., Craig M.E., Hofer S.E., Pillay K., Maahs D.M. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Glycemic Control Targets and Glucose Monitoring for Children, Adolescents, and Young Adults with Diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2018;19 Suppl 27:105–114. <https://doi.org/10.1111/pedi.12737>.
17. Fu H., McMahon S.K., Gross C.R., Adam T.J., Wyman J.F. Usability and Clinical Efficacy of Diabetes Mobile Applications for Adults with Type 2 Diabetes: A Systematic Review. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017;131:70–81. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2017.06.016>.
18. Yu Y., Yan Q., Li H., Li H., Wang L., Wang H. et al. Effects of Mobile Phone Application Combined with or without Self-Monitoring of Blood Glucose on Glycemic Control in Patients with Diabetes: A Randomized Controlled Trial. *J Diabetes Investig.* 2019;10(5):1365–1371. <https://doi.org/10.1111/jdi.13031>.
19. Al Hayek A., Alwin Robert A., Al Dawish M. Patient Satisfaction and Clinical Efficacy of Novel Blood Glucose Meters Featuring Color Range Indicators in Patients with Type 2 Diabetes: A Prospective Study. *Cureus.* 2020;12(10):e11195. <https://doi.org/10.7759/cureus.11195>.
20. Bergenstal R.M., Bode B.W., Tamler R., Trencle D.L., Stenger P., Schachner H.C. et al. Advanced Meter Features Improve Postprandial and Paired Self-Monitoring of Blood Glucose in Individuals with Diabetes: Results of the Actions with the CONTOUR Blood Glucose Meter and Behaviors in Frequent Testers (ACT) Study. *Diabetes Technol Ther.* 2012;14(10):851–857. <https://doi.org/10.1089/dia.2012.0051>.

Вклад авторов:

Написание текста статьи – Витебская А.В.

Ведение пациентов – Витебская А.В., Попович А.В.

Contribution of the authors:

Text development – Alisa V. Vitebskaya

Patient management – Alisa V. Vitebskaya, Anastasia V. Popovich

Информация об авторах:

Витебская Алиса Витальевна, к.м.н., доцент, доцент кафедры детских болезней, Клинический институт детского здоровья имени Н.Ф. Филатова Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова (Сеченовского Университета); Россия, 119435, Москва, ул. Б. Пироговская, д. 19; dr.vitebskaya@gmail.com

Попович Анастасия Владимировна, врач – детский эндокринолог детского эндокринологического отделения Университетской детской клинической больницы, Клинический институт детского здоровья имени Н.Ф. Филатова Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова (Сеченовского Университета); Россия, 119435, Москва, ул. Б. Пироговская, д. 19; krutova_nastasya@mail.ru

Information about the authors:

Alisa V. Vitebskaya, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Childhood Diseases, Filatov Clinical Institute for Children's Health, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 19, B. Pirogovskaya St., Moscow, 119435, Russia; dr.vitebskaya@gmail.com

Anastasia V. Popovich, Pediatric Endocrinologist of the Pediatric Endocrinology Department of the University Children's Clinical Hospital, Filatov Clinical Institute for Children's Health, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 19, B. Pirogovskaya St., Moscow, 119435, Russia; krutova_nastasya@mail.ru

Значение иммунодиагностики в динамическом наблюдении лечения туберкулеза у детей

М.А. Романова✉, ORCID: 0000-0002-1775-607X, rmari1@mail.ru

А.В. Мордык, ORCID: 0000-0001-6196-7256, amordik@mail.ru

К.Б. Куриева, kb1998@mail.ru

К.И. Чуряк, churyakkarina@mail.ru

Омский государственный медицинский университет; 644043, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12

Резюме

Введение. Использование аллергена туберкулезного рекомбинантного расширяет возможности выявления туберкулеза. Тем не менее остается недостаточно изученным вопрос прогностического значения пробы с АТР для оценки результата терапии туберкулеза.

Цель. Выяснение информативности изменения результатов пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным на фоне проведения химиотерапии туберкулеза у детей.

Материалы и методы. Использованы данные больных с активным туберкулезом в возрасте от 0 до 14 лет, пребывавших на стационарном лечении. Основная группа в исследовании (1-я) включала 280 детей с выраженной реакцией на аллерген туберкулезного рекомбинантного, группа сравнения (2-я) составила 42 ребенка с умеренно, слабовыраженной и сомнительной реакцией на АТР в момент выявления туберкулеза.

Результаты. Через 6 мес. от начала интенсивной фазы лечения туберкулеза, гиперергическая реакция на введение аллергена туберкулезного рекомбинантного диагностирована у 74 (38,7%) детей 1-й группы и у 4 (16,7%) – 2-й группы ($p = 0,025$). Уменьшение размера пробы в 2 раза чаще отмечено у детей 1-й группы (121 ребенок – 63,4%), чем во 2-й (7 детей – 29,2%) ($\chi^2 = 8,97$, $p = 0,003$; ОШ = 4,198; 95% ДИ 1,66–10,62). Увеличение пробы в 2,9 раза выше у детей 2-й группы (44 ребенка – 23%), чем у детей 1-й ($\chi^2 = 20,17$, $p = 0,000$).

Выводы. Угасание чувствительности к пробе аллергена туберкулезного рекомбинантного после специфической терапии в 2 раза выше у детей, исходно имевших выраженную реакцию. Увеличение размера пробы характерно для детей, изначально имевших сомнительную, слабо и умеренно выраженную реакцию на аллерген туберкулезного рекомбинантного, что, возможно, связано с восстановлением иммунного ответа.

Ключевые слова: иммунодиагностика, диаскинтест, аллерген туберкулезный рекомбинантный, контроль лечения туберкулеза, туберкулез у детей

Для цитирования: Романова М.А., Мордык А.В., Куриева К.Б., Чуряк К.И. Значение иммунодиагностики в динамическом наблюдении лечения туберкулеза у детей. *Медицинский совет.* 2021;(11):183–187. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-11-183-187>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Importance of immunodiagnostics in dynamic observation of tuberculosis treatment in children

Maria A. Romanova✉, ORCID: 0000-0002-1775-607X, rmari1@mail.ru

Anna V. Mordyk, ORCID: 0000-0001-6196-7256, amordik@mail.ru

Karina B. Kurieva, kb1998@mail.ru

Karina I. Churyak, churyakkarina@mail.ru

Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644043, Russia

Abstract

Introduction. The use of recombinant tuberculosis allergen (ATR) expands the possibilities of detecting tuberculosis. Nevertheless, the issue of the predictive value of the ATR test for assessing the result of tuberculosis therapy remains insufficiently studied.

Purpose. To clarify the information content of changes in the results of a test with a recombinant tuberculosis allergen against the background of chemotherapy for tuberculosis in children.

Materials and methods. We used the data of patients with active tuberculosis aged 0 to 14 years who were hospitalized. The main group in the study (1st) included 280 children with a pronounced reaction to ATR, the comparison group (2nd) consisted of 42 children with a moderate, mild and doubtful reaction to ATP at the time of tuberculosis detection.

Results. After 6 months from the beginning of the intensive phase of tuberculosis treatment, a hyperergic reaction to the administration of ATR was diagnosed in 74 (38.7%) children of the 1st group and 4 (16.7%) children of the 2nd group ($p = 0.025$). A two-fold decrease in the sample size was observed in children of the 1st group (121 children – 63.4%) than the 2nd (7 children – 29.2%) ($\chi^2 = 8.97$, $p = 0.003$; OR = 4.198; 95% CI 1.66–10.62). The increase in the sample is 2.9 times higher in children of the 2nd group (44 children – 23%) than in children of the 1st ($\chi^2 = 20.17$, $p = 0.000$).

Conclusions. The extinction of sensitivity to the ATR test after specific therapy is 2 times higher in children who initially had a pronounced reaction. In the same group, a hyperergic reaction to the sample often persists or occurs after the intensive phase of anti-tuberculosis therapy.

Keywords: immunodiagnostics, diaskintest, recombinant tuberculosis allergen, control of tuberculosis treatment, tuberculosis in children

For citation: Romanova M.A., Mordyk A.V., Kurieva K.B., Churyak K.I. Importance of immunodiagnostics in dynamic observation of tuberculosis treatment in children. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(11):183–187. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-11-183-187>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Туберкулез остается глобальной проблемой человечества и распространен на территории Российской Федерации [1–3]. Использование аллергена туберкулезного рекомбинантного (АТР) расширяет возможности выявления туберкулеза [4–8]. Назначенное лечение требует контроля эффективности [3]. С этой целью пользуются рентгенологическими и бактериологическими методами обследования [7–9]. Особой категорией являются дети, у которых в связи с редким наличием бактериовыделения для оценки терапии требуется применение методов иммунодиагностики [10–12]. Тем не менее остается недостаточно изученным вопрос прогностического значения пробы с АТР для оценки результата терапии туберкулеза.

Цель. Выяснение информативности изменения результатов пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным на фоне проведения химиотерапии туберкулеза у детей.

Материалы и методы. Использованы данные больных с активным туберкулезом в возрасте от 0 до 14 лет, пребывавших на стационарном лечении в бюджетном учреждении здравоохранения Омской области – специализированной детской туберкулезной клинической больнице (БУЗОО СДТКБ). В исследование включены дети, больные туберкулезом, с положительной и сомнительной реакцией на АТР, период включения детей в исследование с 2014 по 2018 г. Исходно размер пробы определен на амбулаторном участке фтизиатром при выявлении активного туберкулезного процесса. Контроль пробы с АТР производился в стационаре, через 6 мес. от начала терапии противотуберкулезными препаратами. Основная группа в исследовании (1-я) включала 280 детей с выраженной реакцией на АТР (папула 10 мм и более), из них 180 детей с гиперергической реакцией (папула 15 мм и более или везикула, некроз, лимфангоит), группа сравнения (2-я) составила 42 ребенка с умеренно (n = 30), слабо (n = 3) выраженной (от 2 до 9 мм) и сомнительной (n = 9) реакцией на АТР в момент выявления туберкулеза.

В 1-й группе количество мальчиков составило 134 человек (47,9%), во 2-й группе – 23 (54,8%) ($p = 0,4038$, $\chi^2 = 0,70$). На ранний возраст в 1-й группе приходилось 84 (30%) ребенка, во 2-й – 7 (16,7%) детей ($\chi^2 = 2,58$, $p = 0,108$), дошкольников в 1-й группе – 63 (22,5%) ребенка, во 2-й группе – 7 (16,6%) детей ($\chi^2 = 2,58$, $p = 0,560$), младших школьников в возрасте от 7 до 11 лет – 84 (30%) ребенка в 1-й группе, 15 (35,8%) во 2-й ($\chi^2 = 0,56$, $p = 0,454$),

49 (17,5%) детей среднего школьного возраста 12–14 лет в 1-й группе и 15 (30,9%) – во 2-й ($\chi^2 = 4,25$, $p = 0,039$).

Статистический анализ данных осуществлялся программой Statistica, версия 12 и пакетом программ Microsoft Office. Использован метод прямой стандартизации для оценки достоверности статистических показателей по критерию χ^2 ; при числе наблюдений в одной из сравниваемых групп < 5 использован точный критерий Фишера. Анализ данных проведен с помощью бинарной логистической регрессии, результаты представлены в виде отношения шансов (ОШ) и 95%-ного доверительного интервала (ДИ) [13, 14].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Туберкулез органов дыхания (табл. 1) диагностирован у 274 (97,9%) детей 1-й группы и у 42 (100%) 2-й группы ($\chi^2 = 0,92$, $p = 0,338$).

Осложнение туберкулеза легких зафиксированы в 1-й группе у 23 (8,2%) детей и у 2 (9,5%) во 2-й группе ($p = 0,339$). Внелегочная локализация характеризовалась поражением

● **Таблица 1.** Формы туберкулеза органов дыхания в группах сравнения

● **Table 1.** Forms of pulmonary tuberculosis in comparison groups

	Выраженная реакция на АТР (n = 280)	Умеренно, слабо-выраженная и сомнительная реакция на АТР (n = 42)	p
Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов	184 (65,7%)	22 (52,40%)	0,093
Первичный туберкулезный комплекс	59 (21,1%)	10 (23,8%)	0,687
Экссудативный плеврит	3 (1,1%)	1 (2,4%)	0,430
Инфильтративный	8 (2,9%)	4 (9,5%)	0,057
Диссеминированный	2 (0,7%)	0	0,756
Очаговый	6 (2,1%)	1 (2,4%)	0,628
Казеозная пневмония	1 (0,4%)	-	0,870
Туберкулома	3 (1,1%)	-	0,657
ТОД + другая локализация	10 (3,6%)	4 (9,5%)	0,094

только мочевыделительной системы у 6 (2,1%) детей 1-й группы. Микобактерии туберкулеза выделяли у 24 (8,6%) детей 1-й группы и у 4 (9,5%) детей 2-й группы ($p = 0,511$).

Вакцинация БЦЖ проведена 235 (83,9%) детям 1-й группы и 37 (88,1%) 2-й группы ($\chi^2 = 0,48$, $p = 0,487$). БЦЖ-М получили 15 (5,4%) детей 1-й и 3 (7,1%) ребенка 2-й группы ($p = 0,425$). Не имели вакцинации 8 (2,9%) детей 1-й группы и 2 (4,8%) ребенка 2-й группы ($p = 0,383$).

Для исключения влияния на размер пробы паразитозов в группах. В 1-й группе паразитоз выявлен у 65 (23,2%) детей, а во 2-й группе – у 8 (19%) детей ($\chi^2 = 0,16$, $p = 0,686$). С одинаковой частотой в 1-й (42 ребенка – 15%) и 2-й группах (6 детей – 14,3%) выявлен энтеробиоз ($\chi^2 = 0,01$, $p = 0,912$). Лямблиоз зафиксирован в 1-й группе у 30 детей (10,7%), а во 2-й группе – у 3 (7,1%) детей ($p = 0,348$). Токсокары обнаружены у 1 ребенка в 1-й группе и у 1 ребенка во 2-й группе. Аскаридоз диагностирован только у 3 детей 1-й группы, а токсоплазмоз – у 1 ребенка 2-й группы.

После 6 мес. противотуберкулезной терапии отрицательная реакция на введение АТР была зафиксирована у 2 детей в каждой группе (1,1 и 8,3% соответственно; $p = 0,062$). Сомнительным результат пробы стал только у 2 (8,3%) детей 2-й группы ($p = 0,012$). Слабоположительную реакцию на АТР имели по одному ребенку в каждой группе (1,1 и 4,2% соответственно; $p = 0,211$). В динамике умеренно выраженная реакция на АТР диагностирована у 21 (10,9%) ребенка 1-й группы и у 4 (16,7%) детей во 2-й группе ($p = 0,298$). Гиперергическая реакция сохра-

● **Таблица 2.** Изменение чувствительности к АТР через 6 мес. химиотерапии

● **Table 2.** Changes in sensitivity to RTA after 6 months of chemotherapy

	1-я группа, исходно (n = 280)	1-я группа, через 6 мес. (n = 191)	2-я группа, исходно (n = 42)	2-я группа, через 6 мес. (n = 24)
Гиперергические реакции (П 15 мм и более, везикула, некроз, лимфангоит)	180 (64,3)	75 (39,3)	–	4 (16,7)
Выраженные нормергические реакции (П 10–14 мм)	100 (35,7)	91 (47,6)	–	11 (45,8)
Умеренно выраженные положительные реакции (П 5–9 мм)		21 (10,9)	30 (71,4)	4 (16,7)
Слабовыраженные положительные реакции (П 2–4 мм)		1 (0,5)	3 (7,1)	1 (4,2)
Сомнительные реакции (гиперемия)		1 (0,5)	9 (21,4)	2 (4,2)
Отрицательные реакции		2 (1,1)		2 (8,3)

нялась у 74 (38,7%) детей в 1-й группе и у 4 (16,7%) детей во 2-й группе ($p = 0,025$). Шанс сохранения и перехода внутрикожной реакции с АТР в гиперергическую оказался выше у детей 1-й группы (ОШ = 3,984; 95% ДИ 1,576–10,070). Уменьшение размера пробы в 2 раза также чаще отмечено у детей 1-й группы (121 ребенок – 63,4%), чем 2-й (7 детей – 29,2%; $\chi^2 = 8,97$, $p = 0,003$; ОШ = 4,198; 95% ДИ 1,66–10,62). Отсутствие изменения размера пробы с АТР зафиксировано у 27 (14,1%) детей 1-й группы и у 2 (8,3%) детей из 2-й группы ($p = 0,339$). Увеличение пробы в 2,9 раза чаще отмечалось у детей 2-й группы (44 ребенка – 23%), чем у детей 1-й группы ($\chi^2 = 20,17$, $p = 0,000$; ОШ = 0,15; 95% ДИ 0,06–0,37).

ОБСУЖДЕНИЕ

Препарат Диаскинтест представляет собой сочетание двух рекомбинантным способом полученных белков, отвечающих за размножение МБТ [5, 15]. Считается, что реагировать на препарат будет больной туберкулезом, в организме которого присутствует размножающаяся популяция МБТ, т. е. больной туберкулезом человек или человек с высоким риском развития заболевания [4, 5, 11, 16]. Первоначально при включении пробы с препаратом Диаскинтест во фтизиатрическую практику указывалось, что реакция на препарат может быть использована в процессе оценки эффективности химиотерапии туберкулеза у детей и взрослых [5, 6, 11, 15, 16]. На фоне эффективной химиотерапии реакция на пробу с Диаскинтестом должна уменьшаться [11]. Однако клинический опыт, накопленный в годы после внедрения в практику противотуберкулезных учреждений пробы с Диаскинтестом, показал, что это не всегда так. Сенсибилизация к белкам, входящим в препарат, сохраняется и после того, как размножение микобактерий туберкулеза в организме пациента подавлено [17]. В проведенном исследовании показан разнонаправленный характер изменения реакции на пробу с АТР у детей на фоне химиотерапии туберкулеза. В конечном итоге у всех детей зарегистрирован эффективный курс химиотерапии. При этом у детей с изначально гиперергическими реакциями на АТР был отмечен больший прирост угнетения реакции, в то время как у детей с невыраженными пробами и наличием более выраженного специфического процесса (инфильтративный туберкулез, ТОД + другая локализация) отмечалось и усиление чувствительности к препарату, что, вероятно, свидетельствует о восстановлении иммунного ответа у детей на фоне эффективной противотуберкулезной терапии.

Педиатры, аллергологи часто указывают на возможность усиления чувствительности реакции на туберкулин и Диаскинтест в кожных пробах в результате наличия у ребенка дополнительной сенсибилизации, связанной с аллергическими заболеваниями или состояниями [18, 19]. В нашем исследовании количество гельминтозов/паразитозов достоверно не отличалось в группах детей с выраженной и невыраженной реакцией на АТР, что свидетельствует о достаточной информативности пробы и у детей с измененным аллергическим фоном.

ВЫВОДЫ

Угасание чувствительности к пробе аллергена туберкулезного рекомбинантного на фоне эффективной специфической терапии в 2 раза выше у детей, исходно имевших выраженную реакцию. Увеличение размера пробы характерно для детей, изначально

имевших сомнительную, слабо и умеренно выраженную реакцию на аллерген туберкулезного рекомбинантного, что, возможно, связано с восстановлением иммунного ответа. 

Поступила / Received 25.04.2021
Поступила после рецензирования / Revised 13.05.2021
Принята в печать / Accepted 15.05.2021

Список литературы

1. Нечаева О.Б. Социально значимые инфекционные заболевания, представляющие биологическую угрозу населению России. *Туберкулез и болезни легких*. 2019;97(11):7–17. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-11-7-17>.
2. Мордык А.В., Иванова О.Г., Ситникова С.В. Туберкулез в сочетании с ВИЧ-инфекцией: причины неудач в лечении. *Омский научный вестник*. 2015;(2):23–26. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25001541>.
3. Пузырева Л.В., Мордык А.В., Татаринцева М.П., Руднева С.Н. Вклад ВИЧ-инфекции в развитие эпидемиологической ситуации по туберкулезу на территории региона Западной Сибири. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2017;(4):36–40. Режим доступа: <http://eport.fesmu.ru/dmj/20174/2017409.aspx>.
4. Кудлай Д.А. Биомаркеры и иммунологические тесты. Экспериментально-клинические параллели латентной туберкулезной инфекции. *Туберкулез и болезни легких*. 2020;98(8):63–74. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-8-63-74>.
5. Кудлай Д.А., Старшинова А.А., Довгалюк И.Ф. Аллерген туберкулезный рекомбинантный: 10-летний опыт применения теста у детей и подростков в Российской Федерации (данные метаанализа). *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2020;99(3):121–129. Режим доступа: <https://pediatrjournal.ru/archive?show=376§ion=5905>.
6. Аксенова В.А., Леви Д.Т., Александрова Н.В., Кудлай Д.А., Барышникова Л.А., Клевню Н.И. Туберкулез у детей: современные методы профилактики и ранней диагностики. *Доктор.Ру*. 2017;(15):9–15. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=32586824>.
7. Васильева И.А., Баласанянц Г.С., Борисов С.Е., Бурмистрова И.А., Валиев Р.Ш., Ваниев Э.В. и др. *Туберкулез у взрослых: клинические рекомендации*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. 241 с. Режим доступа: <http://obltub.ru/assets/files/2020/01.20/kr-tuberkulez-u-vzroslyh-2020.pdf>.
8. Яблонский П.К. (ред.). *Фтизиатрия: национальные клинические рекомендации*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. 241 с. Режим доступа: http://nasph.ru/2015/ftiziatrija_klinicheskie_rekomendacii.pdf.
9. Скорняков С.Н., Шульгина М.В., Ариэль Б.М., Баласанянц Г.С., Вахрушева Д.В., Владимиров А.В. и др. Клинические рекомендации по этиологической диагностике туберкулеза. *Медицинский альянс*. 2014;(3):39–58. Режим доступа: <https://med-alyans.ru/index.php/Hahn/article/view/276/939>.
10. Бородулина Е., Санталова Г., Бородулин Б., Валова Н., Еременко Е. Туберкулезная инфекция у детей в современных условиях. *Врач*. 2016;(8):2–5. Режим доступа: <https://vrachjournal.ru/25877305-2016-08-01>.
11. Аксенова В.А., Барышникова Л.А., Клевню Н.И., Сокольская Е.А., Долженко Е.Н., Шустер А.М. и др. Новые возможности скрининга и диагностики различных проявлений туберкулезной инфекции у детей и подростков в России. *Вопросы современной педиатрии*. 2011;10(4):16–22. Режим доступа: <https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/638/0>.
12. Аксенова В.А., Леви Д.Т., Александрова Н.В., Кудлай Д.А. Современное состояние вопроса заболеваемости детей туберкулезом, препараты для профилактики и диагностики инфекции. *Биопрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2017;(17):145–151. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=30013146>.
13. Кононов А.В., Ливзан М.А. Медицина, основанная на доказательствах, в практике клинического патолога. *Сибирский Консилиум*. 2002;(2):18–22. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26563595>.
14. Мамаев А.Н., Кудлай Д.А. *Статистические методы в медицине*. М.: Практическая медицина; 2021. 136 с. Режим доступа: <https://medprint.ru/978-5-98811-635-6>.
15. Slogotskaya L.V., Litvinov V., Ovsyankina E., Seltsovsky P., Kudlay D. Results of QuantiFERON-TB Gold in-tube and skin testing with recombinant proteins CFP-10-ESAT-6 in children and adolescents with TB or latent TB infection. *Paediatr Respir Rev*. 2013;14(2):S65. [http://doi.org/10.1016/S1526-0542\(13\)70092-7](http://doi.org/10.1016/S1526-0542(13)70092-7).
16. Slogotskaya L.V., Litvinov V., Ivanova D., Kochetkov Ya.A., Ovsyankina E.S., Seltsovsky P.P. et al. Comparative results of skin testing using the preparation with recombinant proteins CFP10-ESAT6 and interferon-gamma release assay in tuberculosis in children. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology, Supplement*. 2012;67(S96):104–105. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=35149157>.
17. Романова М.А., Мордык А.В. Современные методы иммунодиагностики для выявления различных форм и локализаций туберкулеза у детей с сопутствующей патологией. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2016;95(2):77–82. Режим доступа: https://pediatrjournal.ru/files/upload/mags/351/2016_2_4574.pdf.
18. Мордык А.В., Цыганкова Е.А., Подкопаева Т.Г., Пузырева Л.В., Турица А.А. Факторы риска развития туберкулеза у детей (обзор литературы). *Жизнь без опасностей. Здоровье. Профилактика. Долголетие*. 2014;9(1):92–95. Режим доступа: <https://dlib.eastview.com/browse/doc/41760088>.
19. Мордык А.В., Цыганкова Е.А., Пузырева Л.В., Турица А.А. Противотуберкулезный иммунитет и механизмы его формирования (обзор литературы). *Дальневосточный медицинский журнал*. 2014;(1):126–130. Режим доступа: <http://eport.fesmu.ru/dmj/20141/2014137.aspx>.

References

1. Nechaeva O.B. Socially important infectious diseases posing a biological threat to the population of Russia. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2019;97(11):7–17. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-11-7-17>.
2. Mordyk A.V., Ivanova O.G., Sitnikova S.V. Tuberculosis combined with hiv infection: causes of failures in the treatment. *Omskiy nauchnyy vestnik = Omsk Scientific Bulletin*. 2015;(2):23–26. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25001541>.
3. Puzyryova L.V., Mordyk A.V., Tatarintseva M.P., Rudneva S.N. Hiv infection contribution to development of an epidemic situation in tuberculosis in the territory of the region of Western Siberia. *Dalnevostochnyy meditsinskiy zhurnal = Far East Medical Journal*. 2017;(4):36–40. (In Russ.) Available at: <http://eport.fesmu.ru/dmj/20174/2017409.aspx>.
4. Kuday D.A. Biomarkers and immunological tests. Experimental and clinical parallels of latent tuberculosis infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2020;98(8):63–74. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-8-63-74>.
5. Kudlay D.A., Starshinova A.A., Dovgalyuk I.F. Recombinant tuberculosis allergen: 10 years of experience with the test in children and adolescents in the Russian Federation (meta analysis data). *Pediatr*. 2020;99(3):121–129. (In Russ.) Available at: <https://pediatrjournal.ru/archive?show=376§ion=5905>.
6. Aksenova V.A., Levi D.T., Aleksandrova N.V., Kudlay D.A., Baryshnikova L.A., Klevno N.I. Pediatric TB: Modern Methods for Prevention and Early Diagnostics. *Doctor.Ru*. 2017;(15):9–15. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=32586824>.
7. Vasileva I.A., Balasanyants G.S., Borisov S.E., Burmistrova I.A., Valiev R.Sh., Vaniev E.V. et al. *Tuberculosis in adults: clinical guidelines*. Moscow; 2020. 121 p. (In Russ.) Available at: <http://obltub.ru/assets/files/2020/01.20/kr-tuberkulez-u-vzroslyh-2020.pdf>.
8. Yablonskiy P.K. (ed.). *Phthisiology: national clinical guidelines*. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. 241 p. (In Russ.) Available at: http://nasph.ru/2015/ftiziatrija_klinicheskie_rekomendacii.pdf.
9. Skorniyakov S.N., Shulgina M.V., Arieht B.M., Balasanyants G.S., Vakhrusheva D.V., Vladimirova A.V. et al. Clinical recommendations on tuberculosis etiology diagnosis. *Meditsinskiy alyans = Medical Alliance*. 2014;(3):39–58. (In Russ.) Available at: <https://med-alyans.ru/index.php/Hahn/article/view/276/939>.
10. Borodulina E., Santalova G., Borodulin B., Valova N., Eremenko E. Tuberculosis infection in children under present conditions. 2016;(8):2–5. *Vrach = The Doctor*. (In Russ.) Available at: <https://vrachjournal.ru/25877305-2016-08-01>.
11. Aksenova V., Barishnikova L., Klevno N., Sokolskaya E., Dolzhenko E., Shuster A., Martyanov V., Kudlay D., Nikolenko N., Kurilla A. New screening and diagnostic options of various traits of tb infection among children and adolescents in Russia. *Voprosy sovremennoy pediatrii = Current Pediatrics*. 2011;10(4):16–22. (In Russ.) Available at: <https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/638/0>.
12. Aksenova V.A., Levi D.T., Aleksandrova N.V., Kudlay D.A. Current tuberculosis incidence among children; medicines for prevention and diagnosis of TB. *Biopreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie = BIOpreparations. Prevention,*

- Diagnosis, Treatment*. 2017;17(3):145–151. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=30013146>.
13. Kononov A.V., Livzan M.A. Evidence-based medicine in the practice of a clinical pathologist. *Sibirskiy konsilium = Siberian Consilium*. 2002;(2):18–22. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26563595>.
 14. Mamaev A.N., Kudlay D.A. *Statistical methods in medicine*. Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2021. 136 p. (In Russ.) Available at: <https://medprint.ru/978-5-98811-635-6>.
 15. Slogotskaya L.V., Litvinov V., Ovsyankina E., Seltsovsky P., Kudlay D. Results of QuantiFERON-TB Gold in-tube and skin testing with recombinant proteins CFP-10-ESAT-6 in children and adolescents with TB or latent TB infection. *Paediatr Respir Rev*. 2013;14(2):S65. [http://doi.org/10.1016/S1526-0542\(13\)70092-7](http://doi.org/10.1016/S1526-0542(13)70092-7).
 16. Slogotskaya L.V., Litvinov V., Ivanova D., Kochetkov Ya.A., Ovsyankina E.S., Seltsovsky P.P. et al. Comparative results of skin testing using the preparation with recombinant proteins CFP10-ESAT6 and interferon-gamma release assay in tuberculosis in children. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology, Supplement*. 2012;67(S96):104–105. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=35149157>.
 17. Romanova M.A., Mordyk A.V. Modern immunodiagnostic techniques to identify different forms and localizations of tuberculosis in children with concomitant pathology. *Pediatrics*. 2016;95(2):77–82. (In Russ.) Available at: https://pediatrajournal.ru/files/upload/mags/351/2016_2_4574.pdf.
 18. Mordyk A.V., Tsygankova E.A., Podkopaeva T.G., Puzyryova L.V., Turitsa A.A. Risk factors for tuberculosis development in children (literature review). *Zhizn' bez opasnostei. Zdorov'e. Profilaktika. Dolgoletie = Life without risk. Health. Prevention. Longevity*. 2014;9(1):92–95. (In Russ.) Available at: <https://dlib.eastview.com/browse/doc/41760088>.
 19. Mordyk A.V., Tsygankova E.A., Puzyreva L.V., Turitsa A.A. Antitubercular immunity and mechanisms of its formation. *Dalnevostochnyy meditsinskiy zhurnal = Far East Medical Journal*. 2014;(1):126–130. (In Russ.) Available at: <http://eport.fesmu.ru/dmj/20141/2014137.aspx>.

Информация об авторах:

Романова Мария Алексеевна, к.м.н., ассистент кафедры фтизиатрии, фтизиохирургии и инфекционных болезней, Омский государственный медицинский университет; 644043, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12; rmari1@mail.ru

Мордык Анна Владимировна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой фтизиатрии, фтизиохирургии и инфекционных болезней, Омский государственный медицинский университет; 644043, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12; amordik@mail.ru

Куриева Карина Бухаровна, студент педиатрического факультета, Омский государственный медицинский университет; 644043, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12; kb1998@mail.ru

Чурак Карина Игоревна, студент педиатрического факультета, Омский государственный медицинский университет; 644043, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12; churyakkarina@mail.ru

Information about the authors:

Maria A. Romanova, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor of the Department of Phthisiology, Phthisiosurgery and Infectious Diseases, Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644043, Russia; rmari1@mail.ru

Anna V. Mordyk, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Phthisiology, Phthisiosurgery and Infectious Diseases, Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644043, Russia; amordik@mail.ru

Karina B. Kurieva, Student of the Faculty of Pediatrics, Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644043, Russia; kb1998@mail.ru

Karina I. Churyak, Student of the Faculty of Pediatrics, Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644043, Russia; churyakkarina@mail.ru

Дифференциальный диагноз инфекционных водянистых диарей (взгляд из глубины веков до настоящего времени). Современные подходы к регидратации

И.Н. Захарова^{1✉}, ORCID: 0000-0003-4200-4598, zakharova-rmapo@yandex.ru

И.В. Бережная¹, ORCID: 0000-0001-5684-7575, berezhnaya-irina26@yandex.ru

А.Т. Камилова², ORCID: 0000-0003-1695-0978, okamilova@mail.ru

Д.К. Дмитриева³, dmitrievadi@mail.ru

Д.И. Ахмедова^{2,4}, ORCID: 0000-0001-8962-8176, diloromahmedova@mail.ru

¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

² Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии; 100179, Республика Узбекистан, Ташкент, ул. 2-й Чимбай, проезд Талант, д. 3

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

⁴ Ташкентский педиатрический медицинский институт; 100140, Республика Узбекистан, Ташкент, ул. Богишамол, д. 223

Резюме

Сегодня, как и в древности, диарея (потеря жидкости и электролитов через кишечник) сопровождает много патологических состояний человека. Изучена патофизиология различных вариантов диареи, что позволило оптимизировать терапевтические подходы и сохранить жизнь многих людей. Наиболее опасные состояния возникают у пациентов раннего возраста с осмотическим и экссудативным типами диареи, так как в короткие сроки приводят к эксикозу. В случае установления диагноза необходимо в кратчайшие сроки начать регидратационную терапию. В статье представлены исторические аспекты, связанные с мировыми эпидемиями холеры. Освещена история создания растворов для внутривенной и оральной регидратации. Представлены таблицы расчета потерь и необходимого объема растворов для введения внутрь или парентерально. Приведены современные требования к регидратационным растворам и принципы проведения регидратации у детей. Особые трудности представляет оральная регидратация у детей раннего возраста в связи с ограниченным спектром лекарственных препаратов и требованиями к составу растворов для использования в педиатрии. По рекомендациям Всемирной организации здравоохранения и ESPGHAN, клиническим рекомендациям РФ необходимо использовать низкоосмолярные растворы. При использовании комплексных растворов, содержащих пробиотик и цинк, возрастает комплаентность терапии. Одной из последних разработок является раствор для регидратации, имеющий в своем составе солевую навеску для приготовления низкоосмолярного раствора, также пробиотик *L. reuteri* DSM 17938 – не менее 1 млрд жизнеспособных бактерий и цинка сульфат 0,004 г. Приведены результаты исследований данного раствора.

Ключевые слова: острые кишечные инфекции, холера, дегидратация, эксикоз, низкоосмолярные растворы, пребиотик, пробиотик, цинк, оральная регидратация, электролиты

Для цитирования: Захарова И.Н., Бережная И.В., Камилова А.Т., Дмитриева Д.К., Ахмедова Д.И. Дифференциальный диагноз инфекционных водянистых диарей (взгляд из глубины веков до настоящего времени). Современные подходы к регидратации. *Медицинский совет*. 2021;(11):188–200. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-11-188-200>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Differential diagnosis of infectious watery diarrhea (view from time immemorial to the present). Modern approaches to rehydration

Irina N. Zakharova^{1✉}, ORCID: 0000-0003-4200-4598, zakharova-rmapo@yandex.ru

Irina V. Berezhnaya¹, ORCID: 0000-0001-5684-7575, berezhnaya-irina26@yandex.ru

Altinoy T. Kamilova², ORCID: 0000-0003-1695-0978, okamilova@mail.ru

Diana K. Dmitrieva³, dmitrievadi@mail.ru

Dilorom I. Akhmedova^{2,4}, ORCID: 0000-0001-8962-8176; diloromahmedova@mail.ru

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

² Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Pediatrics; 3, 2nd Chimbay St., Talant Proezd, Tashkent, 100179, Republic of Uzbekistan

³ Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

⁴ Tashkent Pediatric Medical Institute; 223, Bagishamal St., Tashkent, 100140, Republic of Uzbekistan

Abstract

Today, as in ancient times, diarrhea (loss of water and electrolytes along with stool) accompanies many pathological conditions in humans. The pathophysiology of various types of diarrhea has been studied, which made it possible to optimize therapeutic approaches and save the lives of many people. The most dangerous conditions occur in young patients with osmotic and exudative types of diarrhea, as they result in exicosis within a short time. In arriving at a diagnosis, rehydration therapy should be started as soon as possible. The article presents the historical aspects associated with the global pandemics of cholera. The history of the creation of solutions for intravenous and oral rehydration is covered. The authors presented tables for calculating fluid losses and the required volume of solutions for oral or parenteral administration. The modern requirements for rehydration solutions and the principles of rehydration in children are presented. Oral rehydration is particularly problematic for young children due to the limited range of drugs and requirements for the composition of solutions used in pediatrics. According to the recommendations of the World Health Organization and ESPGHAN, clinical recommendations of the Russian Federation, low-osmolar solutions should be used. When complex solutions containing probiotic and zinc are used, the therapy compliance increases. A rehydration solution, which contains a weighted amount of salt for the preparation of a low-osmolar solution, as well as the probiotic *L. reuteri* DSM 17938 - at least 1 billion of viable bacteria and zinc sulphate 0.004 g is one of the latest solutions. The results of studies of this solution are provided.

Keywords: acute intestinal infections, cholera, dehydration, exicosis, low-osmolar solutions, prebiotic, probiotic, zinc, oral rehydration, electrolytes

For citation: Zakharova I.N., Berezhnaya I.V., Kamilova A.T., Dmitrieva D.K., Akhmedova D.I. Differential diagnosis of infectious watery diarrhea (view from time immemorial to the present). Modern approaches to rehydration. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(11):188–200. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-11-188-200>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Сегодня, как и в древности, потеря жидкости и электролитов через кишечник (диарея) сопровождается множество болезненных состояний человека. Изучена патофизиология различных вариантов диареи, что позволило оптимизировать терапевтические подходы и сохранить множество жизней. Термин «диарея» имеет несколько вариантов происхождения: от древнегреческого *διάρροια* – понос, в другом прочтении от древнегреческого *διάρρῶ* – течь сквозь или через, протекать. Описание заболеваний с диареей, особенно приводящих к смерти больных, встречаются в записях древних врачей и историков. Сегодня мы рассматриваем эти заболевания как описания холеры.

ИСТОРИЯ

Происхождение термина «холера» тоже имеет несколько возможных вариантов: от древнегреческих слов *χολή* – желчь и *ῥέω* – теку [1], но также есть теория, связанная с происхождением от *cholēdra* – желоб [2]. Встречающийся в медицинских сочинениях термин обозначал болезнь, во время которой жидкости выталкивались из организма словно по желобу [2]. Еще один вариант возникновения данного слова предполагает связь с несохранившимся в современном греческом языке словом *cholās*, которое означало «кишечник» [1].

Первые свидетельства о холероподобных заболеваниях были обнаружены в V в. до н. э. на санскрите [3]. Позже в трудах Гиппократ и Галена описаны заболевания под разными названиями, которые объединяет диарейный синдром, приводивший к смерти больных [4]. В Китае описаны эпидемии

холероподобных заболеваний в I в. н. э., а позднее уже в VII в. н. э. данные состояния описаны Вонгом и У Лиен Тэ [5].

Подробное описание эпидемии холеры в виде медицинского отчета опубликовано в книге португальского историка Гаспара Коррейра «Легендарная Индия». Автор описывает вспышку болезни, возникшую в 1543 г. в дельте р. Ганг: «Там, по-видимому, действовал самый страшный яд, о чем свидетельствует рвота, сопровождаемая потерей воды, как будто желудок пересох, и судороги, которые фиксировались в сухожилиях суставов» [5]. Местные жители называли болезнь «мориксия», которая была настолько смертоносна, что заболевшие умирали в течение 8 ч, а мертвых не успевали хоронить [5]. Эта болезнь существовала на территории Индии и близлежащих стран в течение многих веков. Ранние вспышки холеры, описанные на индийском субконтиненте, предположительно связаны с дефицитом свежей проточной воды. Однако только в 1854 г. английский врач Джон Сноу впервые определил роль загрязненной воды в качестве причины заболевания. Считается, что заболевание распространялось торговыми путями и в 1817 г. было занесено и в Россию, и в Европу, а далее морским путем в Северную Америку и распространилось по миру [5].

Начиная с 1817 г. зарегистрировано семь пандемий холеры. Первая – в Бенгальском регионе Индии с 1817 по 1824 г. с распространением в Юго-Восточную Азию, Китай, Японию, на Ближний Восток и на юг России. В России наиболее сильно пострадали приморские области, описана крупная эпидемия в 1830 г. Вторая эпидемия зафиксирована с 1827 по 1835 г. в Соединенных Штатах и Европе, что связывают с увеличением миграции людей и войнами. По статистике за этот период от холеры умерло 150 000 американцев. В Соединенных Штатах именно

с эпидемией холеры появились первые отчеты об инфекционной заболеваемости. Третья вспышка в 1839 г. и продолжалась до 1856 г. в Северной Африке, морскими путями достигла Южной Америки, впервые затронула Бразилию. Четвертая волна холеры описана к югу от Сахары в 1863–1875 гг. Пятая (1881–1896) и шестая (1899–1923) пандемии холеры оказались менее губительными, так как к этому моменту появилось более глубокое понимание патофизиологии заболевания. Больше всего пострадали во время этих эпидемий Египет, Аравийский полуостров, Персия, Индия и Филиппины. За 20 лет между 1900 и 1920 г. во время пандемии только в Индии умерло 8 млн чел. В эти же периоды менее глобальные вспышки заболевания были описаны в Германии в 1892 г. и в Неаполе в 1910–1911 гг. [5, 6].

В 1961 г. в Индонезии началась и продолжается седьмая пандемия, которая, распространившись через Азию, охватила Африку, Европу и Латинскую Америку [3]. Большинство вспышек в 1970-е гг. были вызваны вирулентными штаммами, содержащими ген *vst*, которые были выделены из образцов воды. В Советском Союзе в 1970 г. произошла вспышка холеры, вызванная штаммом Эль Тор, которая значительно затронула Астрахань и Одессу [7]. В течение 30 лет с 1961 г. в Западном полушарии отмечались эпизодические вспышки заболевания. В 1991 г. массовая вспышка холеры произошла в Перу, с тех пор было зарегистрировано более 1 млн случаев в Центральной и Южной Америке, США и Канаде. Эти периоды заболеваемости вызваны серогруппой *V. cholerae* O1, а вот в 1992 г. в Индии и Бангладеш выделены *V. cholerae* серогруппы O139 с более тяжелым течением заболевания. Многие эксперты предполагали даже начало 8-й большой пандемии холеры.

В последние десятилетия отмечено некоторое снижение уровня заболеваемости холерой в Африке и Азии, что, по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), связано с проведением широкомасштабной вакцинации. В Российской Федерации постоянно проводится мониторинг эпидобстановки по распространению особо опасных инфекций. По данным на 2020 г. при заборе проб из водоемов в 26 субъектах изолировано 705 штаммов *V. cholerae* O1, O139 серогрупп, в т. ч. *V. cholerae* O1 ctxA+tcpA+ – 10, *V. cholerae* O1 ctxA–tcpA+ – 35, *V. cholerae* O1 ctxA–tcpA– – 655 и *V. cholerae* O139 ctxA–tcpA – 5. Выявлены штаммы с уникальными и ранее не встречавшимися INDEL-генотипами, что свидетельствует об их заносном происхождении [8].

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Согласно определению ВОЗ, холера – острая диарейная инфекция, вызываемая граммотрицательной бактерией *Vibrio cholerae*, имеющая фекально-оральный тип заражения¹. На сегодня по структуре О-антигена классифицировано более 200 серогрупп *Vibrio cholerae*. Они разделяются на агглютинирующие *V. cholerae* O1 и на неагглютинирующие НАГ-вибрионы *V. cholerae non O1*.

¹ ВОЗ. Холера. Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cholera>.

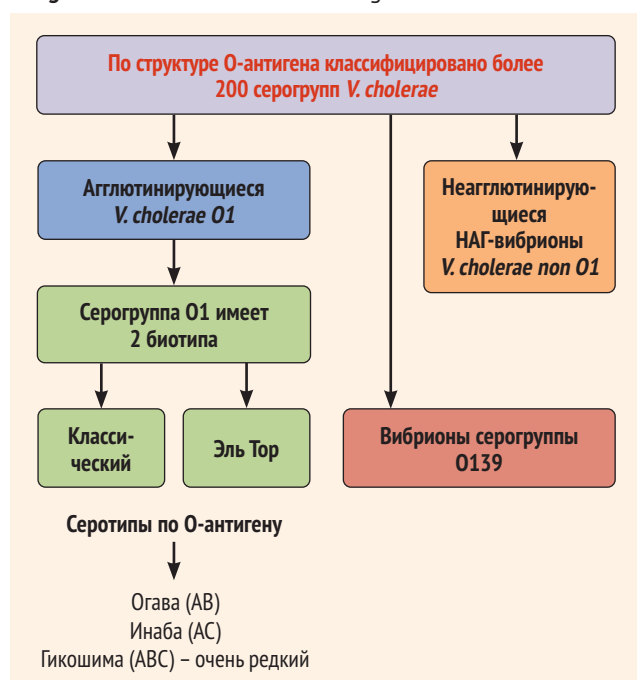
Агглютинация проводится типовой холерной O1-сывороткой. Серогруппа O1 подразделяется на два биотипа: классический и Эль Тор, который назван по месту первого выделения в 1905 г. в карантинной станции Эль Тор в Египте [9]. Каждый из этих биотипов разделяется на серотипы по О-антигену: Огава (AB), Инаба (AC) и чрезвычайно редкий Гикошима (ABC), переходный между первыми двумя, его существование в настоящее время оспаривается. Кроме серогруппы O1, холеру способны вызывать вибрионы серогруппы O139 (рис. 1). Вибрионы прочих серогрупп вызывают единичные или групповые случаи диареи, для которых не характерно эпидемическое распространение [9].

ПАТОГЕНЕЗ

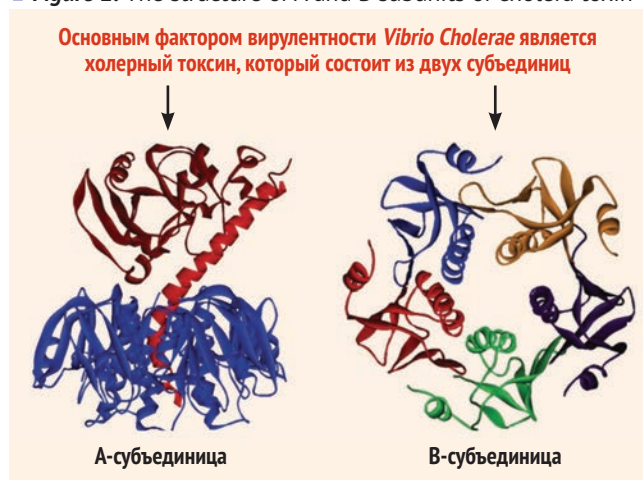
Холерный вибрион попадает внутрь организма вместе с водой. Так как вибрионы хорошо переносят щелочные среды, но чувствительны к кислоте [10], большинство из них погибает под воздействием соляной кислоты желудка. Выжившие колонизируют тонкую кишку, где начинают вырабатывать холерный токсин – олигомерный белок, состоящий из субъединицы А (обладает каталитической активностью), связанной с пятью субъединицами В (необходимы для связывания с белком-рецептором клетки) (рис. 2).

Проникая в энтероциты посредством эндоцитоза, субъединица А катализирует АДФ-рибозилирование аденилатциклазы, что приводит к ее гиперактивации [11]. Вследствие этого процесса снижается поступление ионов натрия и отток анионов через мембрану клеток кишечника. Подобное нарушение водно-солевого баланса приводит к острой диарее, во время которой организм теряет до двух литров воды в час. Вместе с водой выводятся

- Рисунок 1. *Vibrio cholerae* по структуре О-антигена
- Figure 1. *Vibrio cholerae* of O-antigen structure



- **Рисунок 2.** Строение субъединиц А и В холерного токсина
- **Figure 2.** The structure of A and B subunits of cholera toxin



отделившиеся от стенки кишечника энтероциты, за счет которых стул больного и приобретает характерный вид рисового отвара.

КЛИНИКА

Холера имеет крайне типичную клиническую картину. Инкубационный период заболевания составляет от 12 ч до 5 дней, чаще всего 2–3 суток [11]. Заболевание начинается с обильной водянистой диареи, не имеющей запаха и, как правило, не сопровождаемой тенезмами, объем стула может достигать до 48 л в сутки. Отсутствие окраски стула связано со значительным разведением желчных пигментов большим объемом теряемой жидкости и быстрым пассажем химуса по кишечнику [11]. За счет электролитных нарушений вследствие потери жидкости отмечаются прочие симптомы заболевания: вялость, западение глаз и сухость во рту, холодная липкая кожа, значительное снижение тургора кожи, в т. ч. «руки прачки» (на подушечках пальцев и ладонях кожа сморщена) (рис. 3).

Отмечается частый нитевидный непальпируемый периферический пульс, могут регистрироваться мышечные спазмы и судороги за счет потери электролитов. Возникающее дыхание Куссмауля (редкое шумное дыхание) связано с потерей бикарбоната натрия и последующим развитием ацидоза [11]. Истощение запасов гликогена, особенно у детей, приводит к гипогликемии, судорогам, возможно развитие комы.

ДИАГНОСТИКА

Согласно руководству ВОЗ², проводить дифференциальный диагноз с холерой рекомендуется при развитии тяжелого обезвоживания и смерти от острой водянистой диареи у пациентов в возрасте старше 5 лет в эпидемически благоприятных по холере районах либо в случае развития острой водянистой диареи у пациентов старше 2 лет в эндемичном по заболеванию регионе.

² ВОЗ. Холера. Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cholera>.

- **Рисунок 3.** Симптом «руки прачки» при тяжелом эксикозе
- **Figure 3.** Washerwoman's skin symptom in severe exsiccosis



Золотым стандартом диагностики холеры являются посев кала и определение вибриоидных клеток в свежих каловых массах. В Российской Федерации бактериологические и другие методы исследования проводят только те учреждения, которые имеют разрешение на работу с микроорганизмами III группы патогенности, лаборатории особо опасных инфекций центров госсанэпиднадзора в субъектах федерации (республиканских, краевых, областных, городских), ведомственных учреждений, имеющие разрешение на проведение диагностических исследований на холеру³ [12]. Также существуют экспресс-тесты диагностики холеры, например, метод флюоресцирующих антител (МФА) в виде индикаторных полосок, позволяющий выявить распространяющееся заболевание на ранних стадиях, однако чувствительность данного метода низка и нуждается в подтверждении традиционными методами культивирования [13].

К характерным лабораторным признакам холерного обезвоживания относится гемоконцентрация, лейкоцитоз с палочкоядерным сдвигом, метаболический ацидоз, ускорение свертывания крови с повышенным фибринолизом и тромбоцитопенией [11]. Пациенты с бессимптомным или легким (по степени обезвоживания) течением холеры и отсутствием симптомов коморбидных состояний в проведении дополнительных лабораторных тестов, как правило, не нуждаются. Назначение дополнительной лабораторной диагностики показано пациентам с лихорадкой для исключения вторичной инфекции, судорогами для уточнения изменений электролитов (гипокалиемия, гипонатриемия, гипокальциемия), пациентам младшего возраста для оценки почечной дисфункции и гипогликемии.

Основной причиной высокой летальности от холеры является стремительная потеря жидкости и электролитов через кишечник. Холера не единственное заболевание,

³ Приказ Министерства здравоохранения РФ от 9 ноября 2012 г. № 808н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи детям при холере средней степени тяжести»; Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 09.06.2009 № 43 (ред. от 17.05.2016) «Об утверждении санитарно-эпидемиологических правил СП 3.1.1.2521-09» (вместе с «СП 3.1.1.2521-09. Профилактика холеры. Общие требования к эпидемиологическому надзору за холерой на территории Российской Федерации. Санитарно-эпидемиологические правила») (зарегистрировано в Минюсте России 09.07.2009 № 14285).

сопровожающееся тяжелыми вариантами диареи. Для понимания патогенетического лечения требуется рассмотреть варианты диареи с точки зрения патофизиологии.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ДИАРЕИ

Диарея возникает, когда нарушается баланс между нормальными физиологическими процессами абсорбции и секреции в кишечнике [14]. С учетом патогенетических механизмов диарею подразделяют на четыре типа: осмоллярный, секреторный, экссудативный и дискинетический (моторный).

Осмотическая диарея возникает при наличии в просвете кишечника осмотически активных частиц, препятствующих всасыванию воды и электролитов. Такая диарея может возникнуть при поступлении внутрь организма плохо перевариваемого вещества, например, не всасывающихся сахаров, таких как лактулоза или сорбит (сахарный спирт), либо при синдроме мальабсорбции⁴.

Характерным примером возникновения осмотической диареи является непереносимость лактозы. При данном состоянии в результате дефицита фермента каемочных энтероцитов – лактазы – попадающая в просвет кишечника лактоза не способна гидролизироваться до глюкозы и галактозы. Лактоза задерживается в просвете кишечника и осмотически притягивает жидкость. По ходу продвижения химуса далее в толстую кишку неабсорбированная лактоза подвергается воздействию микрофлоры кишечника. В процессе ферментации происходят выделение газа и расщепление лактозы на моносахариды, которые не способны к абсорбции в толстой кишке, за счет чего происходит еще большее увеличение осмоллярности и притягивание большего количества жидкости [15, 16]. Данные процессы обуславливают клинические симптомы: расстройство стула, вздутие живота, метеоризм, боль в животе [16].

Количество выделяемого стула пропорционально количеству поступившего неабсорбируемого вещества. Характерным для осмотической диареи является быстрое нивелирование симптомов после прекращения приема вещества-триггера или временного ограничения в приеме пищи – как правило, в течение 2–3 дней [17].

Секреторная диарея, несмотря на успехи в применении внутривенной и пероральной регидратации, остается значительной причиной смерти у пациентов раннего и пожилого возраста [18]. Влияние данного типа особенно заметно в развивающихся странах, где основными причинами диарейных заболеваний является широкий спектр патогенных бактерий, вирусов, паразитов и т. д. Например, *Vibrio cholera* вызывает около 1–2% случаев диарей во всем мире, однако является причиной нескольких мировых пандемий. Вирусные диареи, наиболее распространенные во всех странах мира, особенно значимы у детей раннего возраста. Известно, что ротавирусы являются причиной около 28% всех тяжелых диарей и без правильного лечения могут привести к смерти, особенно

детей раннего возраста. Дизентерийная амеба, вегетативные формы лямблий могут вызывать тяжелые поражения кишечника, сопровождающиеся диареей. В Азии и Африке наиболее часто регистрируются микст-инфекции [19, 20].

При бактериальной диарее нарушение движения жидкости в кишечнике и его стенке возникает за счет влияния энтеротоксинов. Под их воздействием в эпителии тонкой кишки повышается активность аденилатциклазы, что приводит к увеличению синтеза цАМФ (циклического аденозинмонофосфата). За счет накопления цАМФ проницаемость мембранной стенки энтероцитов повышается для воды, ионов Na^+ , K^+ и Cl^- , и этот процесс приводит к выходу жидкости в просвет тонкой кишки [18, 21]. Именно такой механизм воздействия у холерного токсина: происходит активация аденилатциклазы, в энтероцитах крипт повышается концентрация цАМФ, и за счет открытия хлоридных каналов происходит неконтролируемый выход воды в просвет кишечника, что и обуславливает избыточную потерю воды со стулом [22].

Клиническая картина вирусной инфекции, вызванной, например, ротавирусом, обладает сходным течением, так как обнаружено, что ротавирусный белок NSP4 действует на кишечный эпителий как энтеротоксин, провоцируя диарею за счет Ca^{2+} -зависимых механизмов [23]. Также секреторная диарея может возникать вследствие врожденного отсутствия механизма переноса ионов. Такое состояние способно возникать у больных с врожденной хлоридной диареей: за счет невозможности выведения ионов хлора против градиента концентрации он накапливается, удерживая воду и катионы в слизистой оболочке кишечника, что и обуславливает появление стойкой водянистой диареи [18, 24]. Характерными симптомами секреторной диареи является обильное, более 1 литра в сутки, выделение окрашенного либо бесцветного водянистого кишечного содержимого, как правило, не сопровождаемое тенезмами [25]. В отличие от осмотической диареи, при ограничении питания симптомы секреторной диареи не снижаются [26].

Разновидностью секреторной диареи можно считать **экссудативную диарею**. Механизм ее развития обусловлен повреждением эпителиальных клеток кишечной стенки под воздействием воспалительного выпота: крови, гноя, белкового материала в просвет кишечника [18]. За счет повреждения слизистой оболочки происходит индукция цитокинов, и под их влиянием возникает гиперсекреция воды. Повреждение энтероцитов может также возникать за счет инвазии бактериальных агентов в стенку кишечника, что может наблюдаться при заражении инвазивными энтеропатогенными штаммами: шигеллами, иерсиниями, сальмонеллами и др. [27].

Также экссудативный тип диареи характерен для пациентов, страдающих воспалительными заболеваниями кишечника: болезнью Крона, язвенным колитом, некоторыми вариантами целиакии [18], а также сопровождается бактериальную инфекцию с инвазивным действием бактериального агента [28]. Механизм экссудативной диареи патогенетически мало чем отличается от течения секре-

⁴ Pathophysiology of Diarrhea. Available at: <http://www.vivo.colostate.edu/hbooks/pathophys/digestion/smallgut/diarrhea.html>.

торной диареи и в отдельный тип может не классифицироваться [29]. К характерным симптомам экссудативной диареи можно отнести выделение умеренного количества стула, сопровождаемого примесью крови, слизи и гноя, а также нарастающей во время дефекации болью в животе [18, 29, 30].

Дискинетическая (гипо- или гипермоторная) диарея возникает при повышении или снижении моторной функции кишечника. Дискинетическая диарея проявляется у больных синдромом раздраженного кишечника, на фоне лекарственной терапии, например, при передозировке слабительных средств (бисакодила и пр.) или магнийсодержащих лекарств [31]. Гипомоторная диарея наблюдается у пациентов с синдромом короткой кишки или при склеродермии и сопровождается синдромом избыточного бактериального роста [32, 33]. В клинической картине таких пациентов можно выделить жалобы на схваткообразные, стихающие после дефекации боли в животе, частые позывы к дефекации, жидкий стул, однако его суточный объем, как правило, не превышает 300 г [19].

ЛЕЧЕНИЕ

Особая опасность инфекционных диарей, особенно у детей раннего возраста, заключается в быстром развитии дегидратации. Быстрая потеря жидкости и электролитов с поносом и рвотой наблюдается как при вирусных, так и при бактериальных, паразитарных и микст-инфекциях. Особо тяжелое течение наблюдается при вирусно-бактериальном поражении кишечника, например ротавирусной инфекции и сальмонеллезе или шигеллезе и амебиазе и др. В таких случаях кроме эксикоза развивается токсикоз, что ухудшает прогноз.

Доказано, что основной причиной высокой летальности холеры является стремительная потеря жидкости и электролитов, что и определяет необходимость регидратации как основного метода лечения.

Еще в начале XIX в. появились первые работы о возможностях терапии холеры растворами с внутривенным введением. Доктор У.Б. О'Шонесси в декабре 1831 г. прочитал в Вестминстерском медицинском обществе лекцию о голубой эпидемии холеры и предложил не искать причину заболевания, а начать лечить его последствия. В этот период были доказаны эффекты эксикоза в виде всеобщего застоя венозной системы и быстрого прекращения артериализации крови, что приводило к гиперкоагуляции с нарастанием токсикоза и развитием ДВС-синдрома (диссеминированного внутрисосудистого свертывания). В терапии пытались использовать газообразный кислород, или смесь кислорода с атмосферным воздухом, или протоки азота – «веселящий газ» [34]. Автор исследовал кровь больного холерой и показал, что «кровь потеряла большую часть своей воды... а также большую часть своих нейтральных солевых ингредиентов», и это позволило ему предложить метод внутривенного введения жидкости [35]. У.Б. О'Шонесси рекомендовал использовать введение небольших трубок из золота или слоновой кости

в наружную яремную вену и использовать метод только у пациентов в экстремальных ситуациях. Нарастание токсикоза с эксикозом у больных холерой позволило предположить недостаточный перенос кислорода клетками крови, однако исследования не показали значительной пользы от оксигенации и веносекции. Тогда *in vitro* провели исследование по обогащению крови кислородом и пришли к выводу, что «венозная кровь может быть артериализована» путем использования солей, содержащих наибольшее количество кислорода – нитрата или хлората калия [36].

Уже через год появился отчет о химической патологии злокачественной холеры, по данным которого рецензент в журнале «Ланцет» отмечал, что для лечения наиболее тяжелых случаев «автор рекомендует вводить в вены тепловатую воду, содержащую раствор нормальных солей крови» [36]. Согласно данным В.И. Покровского и В.В. Малеева, представленным в труде «Холера» в 1978 г. [11], при проведении регидратационной терапии уделяется недостаточное внимание температуре вливаемых растворов. Для растворов, вводимых и внутривенно, и перорально, требуются подогревание до 30–40 °С и поддержание этой температуры в течение всего периода интенсивной терапии. От температуры растворов зависит всасывание воды и электролитов в тонкой кишке [11].

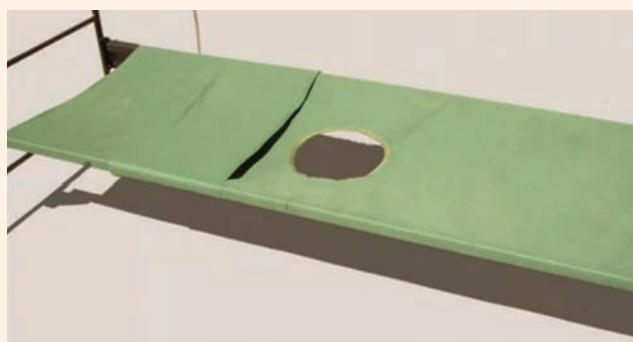
Первые опубликованные данные об использовании орального раствора глюкозы у больных холерой относятся к 1964 г. Капитан ВМС США Роберт Филлипс использовал физиологический раствор глюкозы для оральной регидратации двух больных холерой на Филиппинах с хорошим эффектом [37]. ВОЗ быстро взяла на вооружение новые возможности терапии тяжелых диарей, в т. ч. и холеры, и рекомендовала использовать в сочетании хлорид натрия, хлорид калия и глюкозу для оральной регидратации. Однако состав и концентрация сочетаний менялись несколько раз. С одной стороны, укорачивая симптомы диареи, препараты на основе больших доз глюкозы стимулировали адсорбцию электролитов в тонкой кишке, с другой стороны, продлевали диарею. Дополнительно в регидратационные растворы вводили новые составляющие, например рис или крахмал. Для лечения холеры на Гаити использовали растворы на основе риса, что уменьшало объем стула на 36% [38].

Необходимо помнить, что сегодняшние официальные прописи обязаны своим составом первым уникальным разработкам советского и российского микробиолога, эпидемиолога и инфекциониста академика В.В. Малеева. Он – один из первых разработчиков в нашей стране растворов для оральной и парентеральной регидратации. С 1968 г. по настоящее время В.В. Малеев работает в Центральном научно-исследовательском институте эпидемиологии Минздрава РФ (до 1991 г. – Минздрава СССР).

Решение о применении внутривенной, комбинированной или пероральной регидратации принимается на основании оценки потери жидкости больным с помощью специальных весов или холерных кроватей (рис. 4) [11].

В случаях потери жидкостей свыше 1,5 л/ч рекомендуется комбинированная терапия: возмещение потерь

- **Рисунок 4.** Холерные кровати
 ● **Figure 4.** Cholera beds



Первые функциональные кровати



Современные аналоги multifunctional кроватей

жидкости путем внутривенного и перорального вливания. При потерях жидкости менее 1,5 л/ч, менее выраженном обезвоживании и отсутствии выраженной рвоты удастся проводить только пероральную терапию [11].

Расчет потерь и необходимого количества жидкости для восполнения потерь является наиболее важным в терапии острой диареи. Сегодня представлено несколько таблиц для оценки дегидратации у детей. Возникает закономерный вопрос: какая из них наиболее правильна и удобна для применения в ежедневной практике врача.

Оценка степени тяжести дегидратации у детей с острым гастроэнтеритом, предложенная экспертами ESPGHAN (The European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition), представлена в *табл. 1* [39].

ВОЗ рекомендует оценивать степень дегидратации в зависимости от потери массы по сравнению с массой ребенка до болезни⁵ (*табл. 2*). Недостатком данной схемы является то, что до болезни чаще всего масса ребенка неизвестна, и точно рассчитать ее потерю невозможно.

В повседневной практике удобно использовать балльную (от 0 до 8) шкалу оценки дегидратации Clinical Dehydration Scale (CDS), в которой учитываются показатели потери жидкости с дыханием и через слизистые (*табл. 3*) [40].

Исследование, инициированное в 2019 г. для проведения в слаборазвитых странах, показало как достоинства, так и недостатки использования каждой отдельной шкалы. Например, 503 пациента, включенные в исследование NIRUDAK, продемонстрировали несоответствие оценки тяжести состояния по клиническим данным и по оценке потери массы тела. При госпитализации у 83,1% состояние было оценено как тяжелое, а по потере массы тела тяжелой степени соответствовали только 11,1%, среднетяжелой – 28,2% [41]. Авторы указывают, что в оценке тяжести дегидратации целесообразно использовать несколько шкал.

На сегодняшний день, изучив патофизиологию диареи при острых кишечных инфекциях, разработаны современные пероральные растворы для регидратации,

- **Таблица 1.** Оценка степени тяжести дегидратации у детей с острым гастроэнтеритом, предложенная экспертами ESPGHAN [39]

- **Table 1.** Assessment of degree of dehydration in children with acute gastroenteritis, proposed by ESPGHAN experts [39]

Степень дегидратации	Время наполнения капилляров (сек)	Время расправления кожной складки (сек)	Дыхание
Минимальная	Нормальное	Немедленно	Нормальное
Средняя	3–4 сек	1–2 сек	Учащенное
Тяжелая	Более 4 сек	Медленно – более 2 сек	Глубокое, ацидоз

- **Таблица 2.** Степень дегидратации относительно потери массы ребенком от начала болезни: рекомендации ВОЗ

- **Table 2.** The degree of dehydration against the child's weight loss from the onset of the disease: WHO recommendations

Потеря первоначальной массы тела	Степень дегидратации
Менее 3%	Отсутствие дегидратации
3–9%	Легкая и средняя степень тяжести
Больше 9%	Тяжелая

- **Таблица 3.** Шкала клинической оценки степени дегидратации CDS [40]

- **Table 3.** CDS (Clinical Dehydration Scale) [40]

Оценка	Внешний вид	Глаза	Слизистые	Слезы
0	Нормальный	Нормальные	Влажные	Есть
1	Жажда, беспокойство, раздражительность	Слегка запавшие	Липкие	Снижено количество слез
2	Сонный, вялый, слабый	Очень запавшие	Сухие	Отсутствуют

0 баллов – дегидратация отсутствует, 1–4 балла – легкая дегидратация, 5–8 баллов – дегидратация средней и тяжелой степени.

⁵ The Treatment of Diarrhoea: A Manual for Physicians and Other Senior Health Workers. Geneva: WHO; 2005. 50 p. Available at: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43209/9241593180.pdf;jsessionid=F06FEFC7388400E459769B1F6562F186?sequence=1>.

которые используются даже для младенцев. Первые рекомендуемые ВОЗ растворы для оральной регидратации содержали 13,5 г глюкозы, 2,6 г натрия хлорида, 2,9 г тринатрия цитрата дигидрата (или 2,5 г калия бикарбоната) и 1,5 г калия хлорида на литр питьевой воды [11].

После оценки степени дегидратации необходимо рассчитать объем вводимого раствора. Для этого предложена таблица в зависимости от степени дегидратации (табл. 4) [42].

Парентеральная регидратация требует определения объема введения жидкости в сутки, что рассчитывается по формуле (для детей с течением острой кишечной инфекции и развитием эксикоза):

$$V_{\text{сут}} = \text{ФП} + \text{ДЖ} + \text{ППП},$$

где ФП – физиологическая потребность, рассчитанная по номограмме Абердина, ДЖ – дефицит жидкости, определяемый степенью дегидратации, ППП – продолжающиеся патологические потери, которые складываются из потерь с жидким стулом, рвотой, одышкой и потоотделением (табл. 5) [43].

Использование только пероральной регидратации показало поразительные результаты: при применении растворов смертность снизилась до 3% [44], а если растворы применялись в сочетании с начальной внутривенной регидратацией, смертность составляла менее 1% инфицированных [45].

«Открытие того, что транспорт натрия и глюкозы связан в тонкой кишке так, что глюкоза ускоряет всасывание растворенных веществ и воды, потенциально было самым важным достижением медицины в этом столетии», – утверждает статья «Вода с сахаром и солью», опубликованная в журнале Lancet в 1978 г. [44]. Холера – наиболее тяжелое проявление острой кишечной инфекции с диареей, вызвавшее уже 7 пандемий в мире со множеством смертей. На сегодня частота встречаемости холеры в развитых странах и в России невелика. В 2013 г. было опубликовано глобальное энтеральное многоцентровое исследование GEMS, проведенное в странах Африки к югу от Сахары и Южной Азии с целью выявления этиологии и популяционного бремени дет-

ских диарейных заболеваний, по данным которого обследовано 9 439 детей от 0 до 5 лет с умеренной и тяжелой диареей и 13 129 детей без диареи в группе контроля [20]. Анализ показал, что наиболее часто ответственны за диарею среднетяжелой и тяжелой степени четыре патогена: ротавирус, криптоспоридии, энтеротоксигенная кишечная палочка, продуцирующая термостабильный токсин (Stable toxin-producing *Enterotoxigenic E. coli* (ST ETEC) с коэкспрессией термолabileного энтеротоксина или без нее) и шигеллой. В некоторых областях значимыми оказались другие патогены: *Aeromonas*, *Vibrio cholerae* O1, *Campylobacter jejuni*. Оценив статистические данные, авторы отметили, что шансы умереть во время болезни были в 8,5 раз выше у пациентов с умеренной и тяжелой диареей во всех возрастных группах. Также показаны ассоциации с повышенным риском смерти: коэффициент опасности 1,9 для других патогенов, 2,6 – для типичной энтеропатогенной кишечной палочки у младенцев в возрасте 0–11 мес. и 2,3 – у малышей в возрасте 12–23 мес. с криптоспориозом [20]. Примерно 95% детей до 5 лет переносят острую кишечную инфекцию хотя бы один или несколько раз в любых странах мира, с большей частотой и тяжестью – в слаборазвитых странах. Вирусные инфекции чаще всего являются причиной развития острого гастроэнтерита с развитием дегидратации. Современные растворы для оральной регидратации имеют осмолярность, соответствующую осмолярности плазмы крови или чуть ниже (245 мОсм/л; 75 мэкв/л натрия и 75 мэкв/л глюкозы), что позволяет сохранить гомеостаз [39, 42, 46].

В рекомендациях ВОЗ по терапии диарей предложено использование гипоосмолярных растворов в сочетании с добавлением микроэлементов и витаминов. Рекомендуемый состав представлен в табл. 6 [47].

Экспертами постоянно анализируется ситуация смертности детей от разных инфекционных заболеваний, в т. ч. и от патологий, сопровождающихся диареей. Несмотря на значительные успехи оральной регидратационной терапии, в некоторых случаях она оказывается неэффективной. В исследованиях доказано, что в эндемичных

● **Таблица 4.** Расчет необходимого количества жидкости для пероральной регидратации при дегидратации у детей [42]

● **Table 4.** Calculation of the required amount of fluid for oral rehydration in dehydration in children [42]

Масса тела, кг	Количество раствора, мл			
	Эксикоз 1-й степени		Эксикоз 2-й степени	
	За первый час	За первые 6 ч	За первый час	За первые 6 ч
5	42	250	66	400
10	83	500	133	800
15	125	750	200	1 200
20	167	1 000	266	1 600
25	208	1 250	333	2 000

● **Таблица 5.** Расчет продолжающихся патологических потерь [43]

● **Table 5.** Calculation of ongoing pathological losses [43]

Причина	Умеренная	Сильная	Профузная
Диарея	30–40 мл/кг	60–70 мл/кг	120 мл/кг
Рвота	20 мл/кг		
Лихорадка	10 мл/кг на каждый градус выше 37 °C при длительности лихорадки более 6 ч		
Одышка	10 мл/кг на каждые 10 дыханий выше возрастной нормы в течение 6 ч и >		
Парез кишечника	20 мл/кг		
Продолжающиеся потери	Величина, которая учитывается каждые 6–8 ч и вносится в качестве поправки в расчет объема инфузионной терапии		

● **Таблица 6.** Состав раствора для оральной регидратации: рекомендации ВОЗ [47]

● **Table 6.** Composition of the oral rehydration solution: WHO recommendations [47]

Микроэлементы, ммоль/л	Дозы
Натрий	75
Хлор	65
Обезвоженная глюкоза	75
Калий	20
Цитрат натрия	10
Осмолярность	245

регионах по дефициту микроэлементов, особенно в слабо развитых странах, на фоне недостаточности питания и цинка значительно усугубляется тяжесть течения диареи. Физиологически ребенок получает цинк из продуктов питания, в основном из белковой пищи. В организме ребенка всего около 1,5–2 г цинка, который необходим для нормального функционирования всех систем организма, больше всего в нем нуждаются иммунная система, кости, мышцы, эндокринные органы. Усвоение большей части этого микроэлемента происходит в верхних и средних отделах тонкой кишки, т. е. именно в той части, которая наиболее поражается при экссудативном и секреторном вариантах диареи. При поражении тонкой кишки потери цинка возрастают у всех детей, но особенно выражена его недостаточность и потери у детей с хронической белково-энергетической недостаточностью [48]. Без цинка в организме нарушается обмен белков, жиров, углеводов, он активно участвует в митозе клеток, оказывая влияние на репаративные процессы организма [49–51]. Оказалось, что добавление цинка в оральные регидратационные растворы существенно уменьшает симптомы интоксикации, постинфекционной астении, быстрее восстанавливает объем потерь жидкости и объем циркулирующей крови на фоне уменьшения смертности на 50% у истощенных детей [52]. При оценке отдаленных результатов показано уменьшение частоты развития хронической диареи в течение последующих трех месяцев после болезни [47]. Влияние цинка на синтез Т-лимфоцитов стимулирует фагоцитарную активность нейтрофилов, что уменьшает воспалительный ответ [53].

Биологический барьер, созданный нормальной микрофлорой кишечника, защищает от проникновения патогенной и условно-патогенной микрофлоры и ее токсинов в организм ребенка, сохраняя плотные контакты между энтероцитами. При течении острой кишечной инфекции даже в легком варианте нарушаются целостность кишечного эпителия, синтез короткоцепочечных жирных кислот, усиливается токсикоз [54].

Трудно переоценить влияние пробиотиков на уменьшение воспаления, длительность диареи, улучшение клинических симптомов острой кишечной инфекции и сокращение длительности диареи. Последние десятилетия изучаются различные штаммы, и на сегодняшний день

в клинические рекомендации вошли 4 штамма с высокой доказательной базой эффективности и безопасности: *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730, *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Lactobacillus casei* DN-114 001, *Saccharomyces cerevisiae* (boulardii) [46]. С начала 2000-х гг. пробиотикам уделяется много внимания и проводятся исследования самых разных штаммов, особенно при острых кишечных инфекциях. В базах the Cochrane Infectious Diseases Group's Trials Register (2010), the Cochrane Controlled Trials Register (2010), MEDLINE (1966–2010), EMBASE (1988–2010) оценка 23 клинических рандомизированных контролируемых исследований показала, что применение пробиотиков в комплексной терапии острых кишечных инфекций самой разной этиологии приводило к снижению средней продолжительности диареи примерно на 30–48 ч [55]. В 2010 г. опубликованный метаанализ 63 рандомизированных клинических исследований показал, что использование растворов для оральной регидратации совместно с пробиотиком позволяет уменьшить длительность диареи примерно на 1 сутки и сократить объем, теряемый с патологическим стулом [55].

Рабочая группа по изучению влияния пробиотиков Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN) в 2014 г. опубликовала рекомендации по использованию штаммов пробиотиков в комплексном лечении острых инфекционных диарей (табл. 7) [56].

Около 30 лет назад были опубликованы первые работы по использованию пробиотика в комплексе с оральным регидратационным раствором. В исследовании A. Shornikova et al. (1997) показано, что прием *L. reuteri* с адекватной регидратацией уменьшал длительность диареи вдвое по сравнению с регидратацией без пробиотика (рис. 5) [57].

Полученные результаты использования сочетанных с пробиотиками регидратационных растворов показали обнадеживающие результаты. В последующих исследованиях в Италии в период с января по июль 2009 г., в которых приняли участие 69 детей в возрасте от 6 до 36 мес., показано, что сочетание регидратации с приемом пробиотика *L. reuteri* DSM 17938 уменьшило продолжительность диареи в 1,5 раза и риск рецидивов заболевания в 6 раз. Частота рецидивов диареи после перенесенного инфекционного гастроэнтерита в группе, получавшей пробиотик, отмечена только у 15%, тогда как в группе без пробиотика – у 42% ($p < 0,03$) [58].

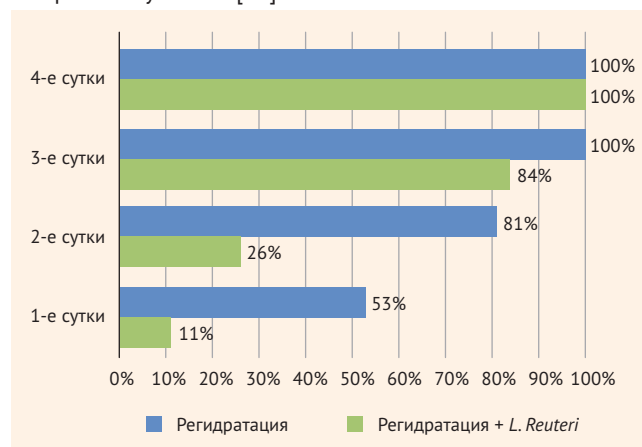
● **Таблица 7.** Положительный эффект в терапии острых кишечных инфекций у детей по мнению экспертов ESPGHAN [56]

● **Table 7.** A positive effect in the treatment of acute intestinal infections in children according to the ESPGHAN experts opinion [56]

Род бактерий	Штаммы бактерий
<i>Lactobacillus</i>	<i>L. rhamnosus</i> GG
<i>Lactobacillus reuteri</i>	DSM 17938 (исходный штамм ATCC 55730)
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	LB термически инактивированный штамм, LA5
<i>Saccharomyces boulardii</i>	

● **Рисунок 5.** Уменьшение длительности диареи вдвое по сравнению с терапией без пробиотика на фоне приема *L. reuteri* с адекватной регидратацией [57]

● **Figure 5.** Halving duration of diarrhea as compared with probiotic-free therapy in patients receiving *L. reuteri* with adequate rehydration [57]



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Возможности использования сочетанных препаратов помогают соблюсти комплаентность терапии. Так, опрос 40 мам в инфекционном отделении показал, что 40% (16 чел.) не соблюдают назначения врача, 25% считают, что лекарственных препаратов много и выбирают самостоятельно, что дать ребенку, не дают полный объем регидрационного раствора более 50% мам.

На данный момент в России зарегистрирован препарат BioGaia® ORS, который разрешен к применению у детей с рождения, содержит солевую навеску для приготовления низкоосмолярного раствора для регидратации, цинк и пробиотик *Lactobacillus reuteri* DSM 17938. Рекомендованный объем раствора представлен выше.

Поступила / Received 15.05.2021
Поступила после рецензирования / Revised 01.06.2021
Принята в печать / Accepted 13.06.2021

Список литературы

- Männikkö N. Etymologia: Cholera. *Emerg Infect Dis.* 2011;17(11):2104. <https://doi.org/10.3201/eid1711.ET1711>.
- Howard-Jones N. Cholera Nomenclature and Nosology: A Historical Note. *Bull World Health Organ.* 1974;51(3):17–24. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4618514/>.
- Симонян Р.З. История медицины: с древнейших времен до современности. Чебоксары: Среда; 2020. 224 с. <https://doi.org/10.31483/r-74465>.
- Kousoulis AA. Etymology of Cholera. *Emerg Infect Dis.* 2012;18(3):540. <https://doi.org/10.3201/eid1803.111636>.
- Gómez-Díaz D. Cholera Pandemics, 1816–1861. In: Byrne J. (ed.). *Encyclopedia of Pestilence, Pandemics, and Plagues*. Greenwood Press; 2008. Vol. 1, pp. 95–105. Available at: https://www.researchgate.net/publication/327350457_Cholera_Pandemics_1816-1861.
- Foëx B.A. How the Cholera Epidemic of 1831 Resulted in a New Technique for Fluid Resuscitation. *Emerg Med J.* 2003;20(4):316–318. <https://doi.org/10.1136/emj.20.4.316>.
- Narkevich M.I., Onischenko G.G., Lomov J.M., Moskvitina E.A., Podosinnikova L.S., Medinsky G.M.. The Seventh Pandemic of Cholera in the USSR, 1961–89. *Bull World Health Organ.* 1993;71(2):189–196. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2393457/>.
- Москвитина Э.А., Янович Е.Г., Куриленко М.Л., Кругликов В.Д., Титова С.В., Левченко Д.А. и др. Холера: мониторинг эпидемиологической обстановки в мире и России (2010–2019 гг.). Прогноз на 2020 г. *Проблемы особо опасных инфекций.* 2020;(2):38–47. <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2020-2-38-47>.
- Finkelstein R.A. Cholera, *Vibrio cholera* O1 and O139, and Other Pathogenic Vibrios. In: Baron S. (ed.). *Medical Microbiology*. 4th ed. Galveston (TX): University of Texas. Medical Branch at Galveston; 1996. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK8407/>.
- Sanchez J., Holmgren J. Cholera Toxin – a Foe & a Friend. *Indian J Med Res.* 2011;133(2):153–163. Available at: <https://www.ijmr.org.in/article.asp?issn=0971-5916;year=2011;volume=133;issue=2;page=153;epage=163;aulast=5%E1nchez>.
- Покровский В.И., Малеев В.В. *Холера*. Л.: Медицина; 1978. 232 с.
- Бехтерева М.К., Петров В.А., Комарова А.М. *Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям больным холерой*. М.: НИИДИ ФМБА России; 2015. 84 с. Режим доступа: <http://niidi.ru/dotAsset/d87b7c4a-1ddc-4e48-8519-6474948352ca.pdf>.
- Терешкина Н.Е., Михеева Е.А., Девдариани З.Л., Адамов А.К., Григорьева Г.В. Иммунодиагностика холеры: современное состояние проблемы. *Проблемы особо опасных инфекций.* 2010;(1):18–23. [https://doi.org/10.21055/0370-1069-2010-1\(103\)-18-23](https://doi.org/10.21055/0370-1069-2010-1(103)-18-23).
- Kelly L., Jenkins H., White L. Pathophysiology of Diarrhea. *Paediatr Child Health.* 2018;28(11):520–526. <https://doi.org/10.1016/j.paed.2018.09.002>.
- Swagerty D.L. Jr, Walling A.D., Klein R.M. Lactose Intolerance. *Am Fam Physician.* 2002;65(9):1845–1850. Available at: <https://www.aafp.org/afp/2002/0501/p1845.html>.
- Malik T.F., Panuganti K.K. *Lactose Intolerance*. StatPearls Publishing; 2021. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532285/>.
- Печкуров Д.В., Тяжева А.А. Хроническая диарея у детей: основные причины и механизмы, первичная диагностика, подходы к лечению. *Вопросы современной педиатрии.* 2019;18(6):416–423. <https://doi.org/10.15690/vsp.v18i6.2061>.
- Thiagarajah J.R., Donowitz M., Verkman A.S. Secretory Diarrhoea: Mechanisms and Emerging Therapies. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015;12(8):446–457. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2015.111>.
- Парфенов А.И. Четыре варианта патогенеза и терапии диареи. *Терапевтический архив.* 2015;87(12):5–12. <https://doi.org/10.17116/terarkh201587125-12>.
- Kotloff K.L., Nataro J.P., Blackwelder W.C., Nasrin D., Farag T.H., Panchalingam S. et al. Burden and Aetiology of Diarrhoeal Disease in Infants and Young Children in Developing Countries (the Global Enteric Multicenter Study, GEMS): A Prospective, Case-Control Study. *Lancet.* 2013;382(9888):209–222. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60844-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60844-2).
- Schiller L.R. Secretory Diarrhea. *Curr Gastroenterol Rep.* 1999;1(5):389–397. <https://doi.org/10.1007/s11894-999-0020-8>.
- Guarino A., Ashkenazi S., Gendrel D., Lo Vecchio A., Shamir R., Szajewska H. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases Evidence-Based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe: Update 2014. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;59(1):132–152. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000375>.
- Seo N.S., Zeng C.Q., Hyser J.M., Utama B., Crawford S.E., Kim K.J. et al. Integrins Alpha1Beta1 and Alpha2Beta1 Are Receptors for the Rotavirus Enterotoxin. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105(26):8811–8818. <https://doi.org/10.1073/pnas.0803934105>.
- Захарова И.Н., Майкова И.Д., Кузнецова О.А., Гончарова Л.В., Холодова И.Н., Зайденварг Г.Е. и др. Хлоридная диарея у ребенка 8 мес. жизни. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2018;63(2):73–78. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2018-63-2-73-78>.
- Белоусова Е.А., Златкина А.Р. Синдром диареи в практике гастроэнтеролога: патофизиология и дифференцированный подход к лечению. *Фарматека.* 2003;(10):65–71. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/5494>.
- Read N.W. Pathophysiology of Diarrhea. In: Shaffer E., Thomson A.B.R. (eds.). *Modern Concepts in Gastroenterology*. Vol. 2. Topics in Gastroenterology. Boston: Springer; 1989, pp. 251–270. https://doi.org/10.1007/978-1-4613-0781-5_14.
- Руженцова Т.А., Горелов А.В., Плоскирева А.А., Усенко Д.В. Стартовая терапия острой диареи у детей. *ПМЖ.* 2015;(14):830–833. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/pediatrya/Starovaya_terapiya_ostroy_diarei_u_detey/.
- Белоусова Е.А., Никитина Н.В. Диарея: правильный алгоритм действий врача. *Медицинский совет.* 2017;(15):130–139. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-15-130-139>.

29. Захарова И.Н., Бережная И.В., Мумладзе Э.Б. Антибиотик-ассоциированные диареи у детей: как выявить, что делать и как лечить? *Медицинский совет*. 2016;(1):78–89. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-1-78-89>.
30. Трухан Д.И., Никоненко В.А. Дифференциальный диагноз крови в стуле. Точное обследование – залог успешного лечения. *Амбулаторная хирургия*. 2016;(3–4):36–42. Режим доступа: <https://www.a-surgeon.ru/jour/article/viewFile/58/59>.
31. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н., Ивашкина Н.Ю. Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке: клиническое значение, критерии диагностики и терапевтическая тактика. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2016;(3):118–125. Режим доступа: https://infect-dis-journal.ru/jarticles_infection/346.html?SSr=34013463c414ffffffffff27c_07e5061c0e2218-6fcb.
32. Хасанов Р.Р., Гумеров А.А., Вессель Л.М. Сравнительный анализ причин развития синдрома короткой кишки у детей на основе данных за 20 лет. *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. 2017;(7):3–12. <https://doi.org/10.17816/psaic328>.
33. Zulian F., Culpo R., Sperotto F., Anton J., Avcin T., Baildam E.M. et al. Consensus-Based Recommendations for the Management of Juvenile Localised Scleroderma. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(8):1019–1024. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-214697>.
34. O'Shaughnessy W. Proposal of a New Method of Treating the Blue Epidemic Cholera by the Injection of Highly-Oxygenised Salts into the Venous System. *Lancet*. 1831;17(432):366–371. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)94163-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)94163-2).
35. O'Shaughnessy W. An Experiment on Blood in Cholera. *Lancet*. 1831;17(435):490. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)94389-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)94389-8).
36. O'Shaughnessy W.B. *A Report on the Chemical Pathology of Malignant Cholera Published by the Central Health Authority*. London: Highley; 1832. 72 p. Available at: <https://collections.nlm.nih.gov/catalog.nlm.nih.gov/0101367-bk>.
37. Bhattacharya S.K. History of Development of Oral Rehydration Therapy. *Indian J Public Health*. 1994;38(2):39–43. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7530695/>.
38. Kühn J., Finger F., Bertuzzo E., Borgeaud S., Gatto M., Rinaldo A., Blokesch M. Glucose- but not Rice-Based Oral Rehydration Therapy Enhances the Production of Virulence Determinants in the Human Pathogen *Vibrio cholerae*. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8(12):3347. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003347>.
39. Гуарино А., Захарова И.Н., Сугян Н.Г. Ведение детей с острым гастроэнтеритом на педиатрическом участке (рекомендации ESPGHAN-2014). *Медицинский совет*. 2016;(1):148–156. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-1-148-156>.
40. Fortin J., Parent M.A. Dehydration Scoring System for Infants. *J Trop Pediatr Environ Child Health*. 1978;24(3):110–114. <https://doi.org/10.1093/tropej/24.3.110>.
41. Gainey M., Barry M., Levine A.C., Nasrin S. Developing a Novel Mobile Health (mHealth) Tool to Improve Dehydration Assessment and Management in Patients with Acute Diarrhea in Resource-Limited Settings. *R I Med J (2013)*. 2019;102(7):36–39. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7266095/>.
42. Захарова И.Н., Бережная И.В., Камилова А.Т., Дедикова О.В. Орально-регидратационные растворы при водянистых диареях у детей: что нового? *Медицинский совет*. 2020;(10):34–40. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-10-34-40>.
43. Крамарь Л.В., Родионова Н.В., Хлынина Ю.О., Ларина Т.Ю. Современные принципы коррекции и восстановления водно-электролитного баланса при острых кишечных инфекциях у детей. *Лекарственный вестник*. 2015;9(1):3–9. Режим доступа: <https://readera.org/14336377>.
44. Water with Sugar and Salt. *Lancet*. 1978;312(8084):300–301. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(78\)91698-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(78)91698-7).
45. Kaunitz J.D. Oral Defense: How Oral Rehydration Solutions Revolutionized the Treatment of Toxigenic Diarrhea. *Dig Dis Sci*. 2020;65(2):345–348. <https://doi.org/10.1007/s10620-019-06023-5>.
46. Pringle K., Shah S.P., Umulisa I., Mark Munyaneza R.B., Dushimiyimana J.M., Stegmann K. et al. Comparing the Accuracy of the Three Popular Clinical Dehydration Scales in Children with Diarrhea. *Int J Emerg Med*. 2011;4:58. <https://doi.org/10.1186/1865-1380-4-58>.
47. Farthing M., Salam M., Lindberg G., Dite P., Khalif I., Salazar-Lindo E. et al. *Acute Diarrhea in Adults and Children: A Global Perspective. WGO Global Guidelines*. 2012. 24 p. Available at: <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/acute-diarrhea-english-2012.pdf>.
48. Hunt J.R. Algorithms for Iron and Zinc Bioavailability: Are They Accurate? *Int J Vitam Nutr Res*. 2010;80(4–5):257–262. <https://doi.org/10.1024/0300-9831/a000032>.
49. Мальцев С.В., Файзуллина Р.А. Нарушение баланса цинка при хроническом гастродуодените у детей. *Педиатрия*. 2002;(3):49–51. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9226014>.
50. Strand T.A., Adhikari R.K., Chandyo R.K., Sharma P.R., Sommerfelt H. Predictors of Plasma Zinc Concentrations in Children with Acute Diarrhea. *Am J Clin Nutr*. 2004;79(3):451–456. <https://doi.org/10.1093/ajcn/79.3.451>.
51. Florea D.I., Molina López J., Millán E., Sáez L., Pérez de la Cruz A., Planells P. et al. We and Zinc. *Nutr Hosp*. 2012;27(3):691–700. (In Spanish) <https://doi.org/10.3305/nh.2012.27.3.5697>.
52. Lazzarini M., Wanzira H. Oral Zinc for Treating Diarrhoea in Children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;12(12):CD005436. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005436.pub5>.
53. Мухина Ю.Г., Ключников С.О., Нетребенко О.К., Шеплягина Л.А. Клиническое значение нарушений метаболизма цинка. В: Цветкова Л.Н., Мухина Ю.Г. (ред.) *Лекции по педиатрии РГМУ. Т. 3: Гастроэнтерология*. М.: РГМУ; 2005. Режим доступа: <http://medvuz.com/med1808/t3/22.php>.
54. Казюлин А.Н., Гончаренко А.Ю., Павлеева Е.Е., Калягин И.Е. Эволюция терапии пробиотиками в клинике внутренних болезней. *ПМЖ*. 2019;(12):89–96. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Evoluciya_terapii_probiotikami_v_klinike_vnutrennih_bolezney/.
55. Allen S.J., Martinez E.G., Gregorio G.V., Dans L.F. Probiotics for Treating Acute Infectious Diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;2010(11):CD003048. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003048.pub3>.
56. Szajewska H., Guarino A., Hojsak I., Kolaček S., Shamir R., Vandenplas Y., Weizman Z. Use of Probiotics for Management of Acute Gastroenteritis: A Position Paper by the ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;58(4):531–539. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000320>.
57. Shornikova A.V., Casas I.A., Isolauri E., Mykkänen H., Vesikari T. Lactobacillus reuteri as a Therapeutic Agent in Acute Diarrhea in Young Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1997;24(4):399–404. <https://doi.org/10.1097/00005176-199704000-00008>.
58. Francavilla R., Lionetti E., Castellana S., Ciruzzi F., Indrio F., Masciale A. et al. Randomised Clinical Trial: Lactobacillus reuteri DSM 17938 vs. Placebo in Children with Acute Diarrhoea – A Double-Blind Study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;36(4):363–369. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2012.05180.x>.

References

1. Männikkö N. Etymology: Cholera. *Emerg Infect Dis*. 2011;17(11):2104. <https://doi.org/10.3201/eid1711.ET1711>.
2. Howard-Jones N. Cholera Nomenclature and Nosology: A Historical Note. *Bull World Health Organ*. 1974; 51(3):17–24. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4618514/>.
3. Simonyan R.Z. *The History of Medicine: From Ancient Times to the Present*. Cheboksary: Sreda, 2020; 224 p. (In Russ.) <https://doi.org/10.31483/r-74465>.
4. Kousoulis A.A. Etymology of Cholera. *Emerg Infect Dis*. 2012;18(3):540. <https://doi.org/10.3201/eid1803.111636>.
5. Gómez-Díaz D. Cholera Pandemics, 1816–1861. In: Byrne J. (ed.) *Encyclopedia of Pestilence, Pandemics, and Plagues*. Greenwood Press; 2008. Vol. 1, pp. 95–105. Available at: https://www.researchgate.net/publication/327350457_Cholera_Pandemics_1816-1861.
6. Foëx B.A. How the Cholera Epidemic of 1831 Resulted in a New Technique for Fluid Resuscitation. *Emerg Med J*. 2003;20(4):316–318. <https://doi.org/10.1136/emj.20.4.316>.
7. Narkevich M.I., Onischenko G.G., Lomov J.M., Moskvitina E.A., Podosinnikova L.S., Medinsky G.M.. The Seventh Pandemic of Cholera in the USSR, 1961–89. *Bull World Health Organ*. 1993;71(2):189–196. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2393457/>.
8. Moskvitina E.A., Yanovich E.G., Kurilenko M.I., Kruglikov V.D., Titova S.V., Levchenko D.A. et al. Cholera: Monitoring of Epidemiological Situation around the World and in Russia (2010–2019). Forecast for 2020. *Problemy osobo opasnykh infektsiy = Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2020;(2):38–47. (In Russ.) <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2020-2-38-47>.
9. Finkelstein R.A. Cholera, *Vibrio cholera* O1 and O139, and Other Pathogenic Vibrios. In: Baron S. (ed.) *Medical Microbiology*. 4th ed. Galveston (TX): University of Texas. Medical Branch at Galveston; 1996. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK8407/>.
10. Sanchez J., Holmgren J. Cholera Toxin – a Foe & a Friend. *Indian J Med Res*. 2011;133(2):153–163. Available at: <https://www.ijmr.org.in/article.asp?issn=0971-5916;year=2011;volume=133;issue=2;page=153;epage=163;aulast=S%E1nchez>.
11. Pokrovsky V.I., Maleev V.V. *Cholera*. Leningrad: Meditsina; 1978. 232 p. (In Russ.).
12. Bekhtereva M.K., Petrov V.A., Komarova A.M. *Clinical Guidelines (Treatment Protocol) for the Provision of Medical Care to Children with Cholera*. Moscow:

- NIIDI FMBA Rossii; 2015. 84 p. (In Russ.) Available at: <http://niidi.ru/dotAsset/d87b7c4a-1ddc-4e48-8519-6474948352ca.pdf>.
13. Tereshkina N.E., Mikheeva E.A., Devdariani Z.L., Adamov A.K., Grigoryeva G.V. Immunodiagnosics of Cholera: Current State of the Problem. *Problemy osobo opasnykh infektsiy = Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2010;(1):18–23. (In Russ.) [https://doi.org/10.21055/0370-1069-2010-1\(03\)-18-23](https://doi.org/10.21055/0370-1069-2010-1(03)-18-23).
 14. Kelly L., Jenkins H., White L. Pathophysiology of Diarrhea. *Paediatr Child Health*. 2018;28(11):520–526. <https://doi.org/10.1016/j.paed.2018.09.002>.
 15. Swagerty D.L. Jr, Walling A.D., Klein R.M. Lactose Intolerance. *Am Fam Physician*. 2002;65(9):1845–1850. Available at: <https://www.aafp.org/afp/2002/0501/p1845.html>.
 16. Malik T.F., Panuganti K.K. *Lactose Intolerance*. StatPearls Publishing; 2021. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532285/>.
 17. Pechkurov D.V., Tyazheva A.A. Chronic Diarrhea in Children: Causes, Mechanisms, Primary Diagnostics and Management. *Voprosy sovremennoy pediatrii = Current Pediatrics*. 2019;18(6):416–423. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vsp.v18i6.2061>.
 18. Thiagarajah J.R., Donowitz M., Verkmann A.S. Secretory Diarrhoea: Mechanisms and Emerging Therapies. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;12(8):446–457. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2015.111>.
 19. Parfenov A.I. Four Variants of the Pathogenesis of Diarrhea and Its Therapy. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 2015;87(12):5–12. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/terarkh201587125-12>.
 20. Kotloff K.L., Nataro J.P., Blackwelder W.C., Nasrin D., Farag T.H., Panchalingam S. et al. Burden and Aetiology of Diarrhoeal Disease in Infants and Young Children in Developing Countries (the Global Enteric Multicenter Study, GEMS): A Prospective, Case-Control Study. *Lancet*. 2013;382(9888):209–222. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60844-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60844-2).
 21. Schiller L.R. Secretory Diarrhea. *Curr Gastroenterol Rep*. 1999;1(5):389–397. <https://doi.org/10.1007/s11894-999-0020-8>.
 22. Guarino A., Ashkenazi S., Gendrel D., Lo Vecchio A., Shamir R., Szajewska H. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases Evidence-Based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe: Update 2014. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;59(1):132–152. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000375>.
 23. Seo N.S., Zeng C.Q., Hyser J.M., Utama B., Crawford S.E., Kim K.J. et al. Integrins Alpha1Beta1 and Alpha2Beta1 Are Receptors for the Rotavirus Enterotoxin. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(26):8811–8818. <https://doi.org/10.1073/pnas.0803934105>.
 24. Zakharova I.N., Maykova I.D., Kuznetsova O.A., Goncharova L.V., Kholodova I.N., Zaydenvarg G.E. et al. Chloride Diarrhea in a Child 8 Months Old. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2018;63(2):73–78. (In Russ.) <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2018-63-2-73-78>.
 25. Belousova E.A., Zlatkina A.R. Diarrhea Syndrome in the Practice of a Gastroenterologist: Pathophysiology and a Differentiated Approach to Treatment. *Farmateca = Pharmateca*. 2003;(10):65–71. (In Russ.) Available at: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/5494>.
 26. Read N.W. Pathophysiology of Diarrhea. In: Shaffer E., Thomson A.B.R. (eds.). *Modern Concepts in Gastroenterology*. Vol. 2. Topics in Gastroenterology. Boston: Springer; 1989, pp. 251–270. https://doi.org/10.1007/978-1-4613-0781-5_14.
 27. Ruzhentsova T.A., Gorelov A.V., Ploskireva A.A., Usenko D.V. Initial Therapy for Acute Diarrhea in Children. *RMZh = RMJ*. 2015;(14):830–833. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Startovaya_terapiya_ostroy_diarei_u_detey/.
 28. Belousova E.A., Nikitina N.V. Diarrhea: A Correct Algorithm of Doctor's Actions. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2017;(15):130–139. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-15-130-139>.
 29. Zakharova I.N., Berezhnaya I.V., Mumladze E.B. Antibiotic-Associated Diarrhea in Children: How to Identify, What to Do and How to Treat? *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2016;1(1):78–89. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-1-78-89>.
 30. Trukhan D.I., Nikonenko V.A. Differential Diagnosis of Blood in the Stool. An Accurate Examination Is the Key to Successful Treatment. *Ambulatornaya khirurgiya = Ambulatory Surgery (Russia)*. 2016;(3–4):36–42. (In Russ.) Available at: <https://www.a-surgeon.ru/jour/article/viewFile/58/59>.
 31. Maev I.V., Kucheryavyy Yu.A., Andreev D.N., Ivashkina N.Yu. Small Intestine Bacterial Overgrowth Syndrome: Clinical Significance, Diagnostic Criteria and Therapeutic Tactics. *Infektsionnyye bolezni: novosti, mneniya, obucheniye = Infectious Diseases: News, Opinions, Education*. 2016;(3):118–125. (In Russ.) Available at: https://infect-dis-journal.ru/jarticles_infection/346.html?SSR=34013463c414ffffffffff27c_07e5061c0e2218-6fcb.
 32. Khasanov R.R., Gumerov A.A., Vessel L.M. The Causes of the Short Bowel Syndrome. *Rossiyskiy vestnik detskoy khirurgii, anesteziologii i reanimatologii = Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care*. (In Russ.) 2017;7(3):8–12. <https://doi.org/10.17816/psaic328>.
 33. Zulian F., Culpio R., Sperotto F., Anton J., Avcin T., Balldam E.M. et al. Consensus-Based Recommendations for the Management of Juvenile Localised Scleroderma. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(8):1019–1024. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-214697>.
 34. O'Shaughnessy W. Proposal of a New Method of Treating the Blue Epidemic Cholera by the Injection of Highly-Oxygenised Salts into the Venous System. *Lancet*. 1831;17(432):366–371. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)94163-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)94163-2).
 35. O'Shaughnessy W. An Experiment on Blood in Cholera. *Lancet*. 1831;17(435):490. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)94389-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)94389-8).
 36. O'Shaughnessy W.B. *A Report on the Chemical Pathology of Malignant Cholera Published by the Central Health Authority*. London: Highley; 1832. 72 p. Available at: <https://collections.nlm.nih.gov/catalog.nlm.nih.gov/0101367-bk>.
 37. Bhattacharya S.K. History of Development of Oral Rehydration Therapy. *Indian J Public Health*. 1994;38(2):39–43. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7530695/>.
 38. Kühn J., Finger F., Bertuzzo E., Borgeaud S., Gatto M., Rinaldo A., Blokesch M. Glucose- but not Rice-Based Oral Rehydration Therapy Enhances the Production of Virulence Determinants in the Human Pathogen *Vibrio cholerae*. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8(12):3347. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003347>.
 39. Guarino A., Zakharova I.N., Sugyan N.G. Management of Children with Acute Gastroenteritis in the Pediatric District (Recommendations of the ESPGHAN-2014). *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2016;1(1):148–156. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-1-148-156>.
 40. Fortin J., Parent M.A. Dehydration Scoring System for Infants. *J Trop Pediatr Environ Child Health*. 1978;24(3):110–114. <https://doi.org/10.1093/tropej/24.3.110>.
 41. Gainey M., Barry M., Levine A.C., Nasrin S. Developing a Novel Mobile Health (mHealth) Tool to Improve Dehydration Assessment and Management in Patients with Acute Diarrhea in Resource-Limited Settings. *R I Med J* (2013). 2019;102(7):36–39. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7266095/>.
 42. Zakharova I.N., Berezhnaya I.V., Kamilova A.T., Dedikova O.V. Oral rehydration solutions in watery diarrhea in children: what's new? *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(10):34–40. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-10-34-40>.
 43. Kramar L.V., Rodionova N.V., Khlynina Yu.O., Larina T.Yu. Modern Principles of Correction and Restoration of Water and Electrolyte Balance in Acute Intestinal Infections in Children. *Lekarstvennyy vestnik = Medicinal Herald*. 2015;9(1):3–9. (In Russ.) Available at: <https://readera.org/14336377>.
 44. Water with Sugar and Salt. *Lancet*. 1978;312(8084):300–301. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(78\)91698-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(78)91698-7).
 45. Kaunitz J.D. Oral Defense: How Oral Rehydration Solutions Revolutionized the Treatment of Toxicogenic Diarrhea. *Dig Dis Sci*. 2020;65(2):345–348. <https://doi.org/10.1007/s10620-019-06023-5>.
 46. Pringle K., Shah S.P., Umulisa I., Mark Munyaneza R.B., Dushimiyimana J.M., Stegmann K. et al. Comparing the Accuracy of the Three Popular Clinical Dehydration Scales in Children with Diarrhea. *Int J Emerg Med*. 2011;4:58. <https://doi.org/10.1186/1865-1380-4-58>.
 47. Farthing M., Salam M., Lindberg G., Dite P., Khalif I., Salazar-Lindo E. et al. *Acute Diarrhea in Adults and Children: A Global Perspective. WGO Global Guidelines*. 2012. 24 p. Available at: <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/acute-diarrhea-english-2012.pdf>.
 48. Hunt J.R. Algorithms for Iron and Zinc Bioavailability: Are They Accurate? *Int J Vitam Nutr Res*. 2010;80(4–5):257–262. <https://doi.org/10.1024/0300-9831/a000032>.
 49. Maltsev S.V., Faizullina R.A. Impaired Zinc Balance in Chronic Gastroenteritis in Children. *Pediatriya = Pediatrics*. 2002;(3):49–51. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9226014>.
 50. Strand T.A., Adhikari R.K., Chandyo R.K., Sharma P.R., Sommerfelt H. Predictors of Plasma Zinc Concentrations in Children with Acute Diarrhea. *Am J Clin Nutr*. 2004;79(3):451–456. <https://doi.org/10.1093/ajcn/79.3.451>.
 51. Florea D.I., Molina López J., Millán E., Sáez L., Pérez de la Cruz A., Planells P. et al. We and Zinc. *Nutr Hosp*. 2012;27(3):691–700. (In Spanish) <https://doi.org/10.3305/nh.2012.27.3.5697>.
 52. Lazzerini M., Wanzira H. Oral Zinc for Treating Diarrhoea in Children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;12(12):CD005436. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005436.pub5>.
 53. Mukhina Yu.G., Klyuchnikov S.O., Netrebenko O.K., Scheplyagina L.A. Clinical Significance of Zinc Metabolism Disorders. In: Tsvetkova L.N., Mukhina Yu.G. (eds.). *Lectures on Pediatrics, Russian State Medical University. Vol. 3. Gastroenterology*. Moscow: RGMU; 2005. (In Russ.) Available at: <http://medvuz.com/med1808/t3/22.php>.
 54. Kazyulin A.N., Goncharenko A.Yu., Pavlyeva E.E., Kalyagin I.E. Probiotic Therapy Evolution in the Clinical Practice of Internal Medicine. *RMZh = RMJ*. 2019;(12):89–96. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Evoluciya_terapii_probiotikami_v_klinike_vnutrennih_bolezney/.
 55. Allen S.J., Martinez E.G., Gregorio G.V., Dans L.F. Probiotics for Treating Acute Infectious Diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;2010(11):CD003048. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003048.pub3>.

56. Szajewska H., Guarino A., Hojsak I., Kolaček S., Shamir R., Vandenplas Y., Weizman Z. Use of Probiotics for Management of Acute Gastroenteritis: A Position Paper by the ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;58(4):531–539. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000320>.
57. Shornikova A.V., Casas I.A., Isolauri E., Mykkänen H., Vesikari T. Lactobacillus reuteri as a Therapeutic Agent in Acute Diarrhea in Young Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1997;24(4):399–404. <https://doi.org/10.1097/00005176-199704000-00008>.
58. Francavilla R., Lionetti E., Castellaneta S., Ciruzzi F., Indrio F., Masciale A. et al. Randomised Clinical Trial: Lactobacillus reuteri DSM 17938 vs. Placebo in Children with Acute Diarrhoea – A Double-Blind Study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;36(4):363–369. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2012.05180.x>.

Информация об авторах:

Захарова Ирина Николаевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; zakharova-rmapo@yandex.ru

Бережная Ирина Владимировна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; berezhnaya-irina26@yandex.ru

Камилова Алтиной Турсунбаевна, д.м.н., профессор, заведующая отделом гастроэнтерологии, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии; 100179, Республика Узбекистан, Ташкент, ул. 2-й Чимбай, проезд Талант, д. 3; okamilova@mail.ru

Дмитриева Диана Кирилловна, ординатор кафедры поликлинической и неотложной педиатрии, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; dmitrievadi@mail.ru

Ахмедова Дилором Ильхамовна, д.м.н., профессор, директор, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии; 100179, Республика Узбекистан, Ташкент, ул. 2-й Чимбай, проезд Талант, д. 3; заведующая кафедрой госпитальной педиатрии №2, Ташкентский педиатрический медицинский институт; 100140, Республика Узбекистан, Ташкент, ул. Богишамол, д. 223; председатель Ассоциации педиатров Узбекистана, член Европейской Ассоциации педиатров EPA/UNEPSA и Европейской Академии педиатров; ORCID: 0000-0001-8962-8176; diloromahmedova@mail.ru

Information about the authors:

Irina N. Zakharova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; zakharova-rmapo@yandex.ru

Irina V. Berezhnaya, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; berezhnaya-irina26@yandex.ru

Altinoy T. Kamilova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Gastroenterology, Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Pediatrics; 3, 2nd Chimbay St., Talant Proezd, Tashkent, 100179, Republic of Uzbekistan; okamilova@mail.ru

Diana K. Dmitrieva, Resident of the Department of Outpatient and Emergency Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; dmitrievadi@mail.ru

Dilorom I. Akhmedova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director, Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Pediatrics; 3, 2nd Chimbay St., Talant Proezd, Tashkent, 100179, Republic of Uzbekistan; Head of the Department of Hospital Pediatrics No. 2, Tashkent Pediatric Medical Institute; 223, Bagishamal St., Tashkent, 100140, Republic of Uzbekistan; Chairman of Association of Pediatricians of Uzbekistan, member of EPA/UNEPSA and European Academy of Pediatrics; ORCID: 0000-0001-8962-8176; diloromahmedova@mail.ru

Приверженность вакцинопрофилактике студентов-медиков и врачей-педиатров в период пандемии COVID-19

А.В. Дмитриев¹, Н.В. Федина¹, Т.Г. Ткаченко¹, Р.А. Гудков¹, В.И. Петрова¹, А.Л. Заплатников^{2✉}, zaplatnikov@mail.ru

¹ Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 390023, Россия, Рязань, ул. Высоковольная, д. 9

² Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

Резюме

Введение. Пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19 стала испытанием на прочность национальных систем здравоохранения, медицинских профессиональных сообществ. Вскрылись проблемы в оказании реанимационной помощи, дефиците кадров и средств защиты, отсутствии эффективных медикаментов для лечения новой, малоизученной инфекции.

Цель исследования. Выявить отношение к иммунопрофилактике в целом и против коронавирусной инфекции COVID-19 студентов-медиков и врачей-педиатров и оценить динамику вакцинальной приверженности в указанных группах.

Материалы и методы. Опрос проводился среди студентов 5–6-х курсов лечебного и педиатрического факультетов РязГМУ Минздрава России в 2017 и 2021 гг., группы студентов составили 250 и 225 человек соответственно. Группы врачей-педиатров детских поликлиник составили в 2017 и 2021 гг. 45 и 60 человек соответственно. Анкетирование проводилось анонимно, очно, добровольно по идентичным опросникам, состоящим из 13 вопросов для студентов и 10 вопросов для врачей с предлагаемыми вариантами ответов.

Результаты и обсуждение. Существенно снизилась доля обучающихся, правильно назвавших число вакциноуправляемых инфекций в национальном календаре профилактических прививок; в 1,9 раза увеличилось число студентов, не обладающих информацией о существовании вакцины от ветряной оспы. В 2021 г. в 2,3 раза снизилось количество студентов, отдающих предпочтение отечественным вакцинам, и в 1,5 раза увеличилось число выбирающих импортные препараты как более качественные и безопасные. В 2021 г. от гриппа привилось в 2 раза больше студентов-старшекурсников, чем в 2017 г. При этом в 1,4 раза чаще студенты высказались за рекомендацию своим пациентам вакцинироваться против гриппа. При анкетировании врачей в 2021 г. в 4 раза увеличилось количество респондентов, предпочитающих импортные вакцины как более качественные и безопасные, и в 1,8 раза уменьшилось число приверженцев отечественных препаратов. Помимо этого, в 9,8 раза возросло количество педиатров, не определившихся в этом вопросе.

Заключение. Результаты анкетирования показали, что сохраняется недостаточная приверженность вакцинопрофилактике в отдельных группах профессионального медицинского сообщества. Студенческая когорта продемонстрировала снижение знаний по вопросам вакцинопрофилактики и уверенности в них. Среди практических врачей отмечена положительная тенденция увеличения доли педиатров, считающих целесообразной вакцинацию детей с хронической патологией.

Ключевые слова: вакцинопрофилактика, вакцины, дети, национальный календарь, пандемия COVID-19, приверженность вакцинации, риск

Для цитирования: Дмитриев А.В., Федина Н.В., Ткаченко Т.Г., Гудкова Р.А., Петрова В.И., Заплатников А.Л. Приверженность вакцинопрофилактике студентов-медиков и врачей-педиатров в период пандемии COVID-19. *Медицинский совет*. 2021;(11):202–209. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-11-202-209>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Preventive vaccination compliance among medical students and pediatricians during the COVID-19 pandemic

Andrey V. Dmitriev¹, Natalia V. Fedina¹, Tatiana G. Tkachenko¹, Roman A. Gudkov¹, Valeria I. Petrova¹, Andrey L. Zaplatnikov^{2✉}, zaplatnikov@mail.ru

¹ Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov; 9, Visokovoltynaya St., Ryazan, 390023, Russia

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

Abstract

Introduction. The novel coronavirus disease (COVID-19) pandemic has become a strength test for the national healthcare systems and medical professional communities. The pandemic gave a revealing insight into the provision of resuscitation care, a shortage of personnel and protective equipment, and the lack of effective drugs to treat a novel, poorly studied infection.

Objective. To identify the attitude towards immunoprophylaxis in general and against the coronavirus infection (COVID-19) in particular among medical students and pediatricians and to assess the dynamics of compliance to vaccination in these groups.

Materials and methods. The survey was conducted among the 5–6-year students of the medical and pediatric faculties of the

Ryazan State Medical University (RSMU) of the Ministry of Health of Russia in 2017 and 2021, the groups of students included 250 and 225 people, respectively. The children's polyclinic pediatrician groups included 45 and 60 people in 2017 and 2021, respectively. The survey was conducted anonymously, face-to-face, and without compulsion. The identical questionnaires asked students 13 questions and pediatricians 10 questions with suggested response options.

Results and discussion. The percentage of students who correctly named the number of vaccine preventable diseases in the National Immunisation Schedule has significantly decreased; the number of students who were not aware of the availability of the chickenpox vaccine has increased by 1.9 times. In 2021, the number of students giving priority to domestic vaccines decreased by 2.3 times, and the number of those choosing imported drugs as better and safer ones has increased by 1.5 times. In 2021, the number of senior students who were vaccinated against influenza doubled as compared to 2017. At the same time, the students agreed to recommend their patients to be vaccinated against influenza 1.4 times more often. During the 2021 pediatrician survey, the number of respondents, who preferred imported vaccines as better and safer ones, increased by 4 times, and the number of domestic vaccine advocates decreased by 1.8 times. In addition, the number of pediatricians who did not decide on this issue has increased by 9.8 times.

Conclusion. The results of the survey showed that there is still a lack of compliance to vaccine prophylaxis in certain groups of the professional medical community. The student cohort showed a decrease in knowledge and confidence in the vaccine prophylaxis. Among practitioners, there has been a positive trend towards an increase in the percentage of pediatricians, who considered it expedient to vaccinate children with chronic pathology.

Keywords: vaccine prophylaxis, vaccines, children, national schedule, COVID-19 pandemic, compliance to vaccination, risk

For citation: Dmitriev A.V., Fedina N.V., Tkachenko T.G., Gudkov R.A., Petrova V.I., Zaplatnikov A.L. Preventive vaccination compliance among medical students and pediatricians during the COVID-19 pandemic *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(11):202–209. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-11-202-209>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19 стала испытанием на прочность национальных систем здравоохранения, медицинских профессиональных сообществ. Вскрылись проблемы в оказании реанимационной помощи, дефиците кадров и средств защиты, отсутствии эффективных медикаментов для лечения новой, малоизученной инфекции. Сложности, существовавшие в детском здравоохранении, усилились и обострились с началом пандемии: необходимость поддержания изоляционных мероприятий, ограничение посещаемости поликлиник, страх и негативизм родителей, а также другие факторы привели к снижению своевременной вакцинации детей и взрослых [1, 2]. Исследование различных аспектов вакцинопрофилактики проводится широко и регулярно [3–5]. Анализ полученных данных демонстрирует недостаточную компетентность медицинских работников по многим вопросам иммунопрофилактики, включая особенности вакцинации детей с аллергическими, бронхолегочными и хроническими заболеваниями, вопросы безопасности. С другой стороны, среди родителей и населения в целом выявляется низкое владение научной информацией, искаженных представлений о пользе и вреде вакцинации против различных инфекций [6]. Актуальность вакцинопрофилактики возросла с развитием пандемии, в связи с чем усилилась важность рассмотрения аспектов иммунизации среди различных групп населения.

Цель исследования. Выявить отношение к иммунопрофилактике в целом и против коронавирусной инфекции COVID-19 студентов-медиков и врачей-педиатров и оценить динамику вакцинальной приверженности в указанных группах.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Опрос проводился среди студентов 5–6-х курсов лечебного и педиатрического факультетов РязГМУ Минздрава России после освоения основных программ по педиатрии и врачей-педиатров амбулаторного звена поликлиник г. Рязани в 2017 и 2021 гг. Группы студентов, опрошенных в 2017 и 2021 гг., составили 250 и 225 человек соответственно. Группы врачей-педиатров детских поликлиник составили в 2017 и 2021 гг. 45 и 60 человек соответственно.

Анкетирование проводилось анонимно, очно, добровольно по идентичным опросникам, состоящим из 13 вопросов для студентов и 10 вопросов для врачей с предлагаемыми вариантами ответов. В 2021 г. в анкеты были добавлены вопросы по новой коронавирусной инфекции COVID-19, нацеленные на выявление отношения к вакцинации. Исследование является нерандомизированным, когортным.

Статистическая обработка полученных результатов проведена при помощи программы Statistica 6 (StatSoft, США). Данные представляли в процентах. Сравнение проводилось между группами анкетированных в 2017 и 2021 гг. Рассчитывали относительный риск (ОР) и его 95%-ный доверительный интервал (ДИ). Для сравнения частот применяли критерий χ^2 для произвольных таблиц. Разницу значений считали статистически значимой при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты анкетирования студентов

При сравнительном анализе ответов на вопросы анкеты выявлено существенное уменьшение доли студентов, считающих себя достаточно знающими в вопросах вакцинации с одновременным увеличением числа

респондентов, не ответивших или давших неопределенный ответ. Существенно снизилась доля обучающихся, правильно назвавших число вакциноуправляемых инфекций в Национальном календаре профилактических прививок (НКПП), а также в 1,9 раза увеличилось число студентов, не обладающих информацией о существовании вакцины от ветряной оспы, что, возможно, связано с изменением условий обучения и применением дистанционного формата (табл. 1).

В 2021 г. в 2,3 раза снизилось количество студентов, отдающих предпочтение отечественным вакцинам, и в 1,5 раза увеличилось число обучающихся, выбирающих импортные препараты как более качественные и безопасные. По сравнению с предыдущим опросом существенно возросла доля негативно относящихся к применению комбинированных вакцин и неопределившихся с допустимостью их использования. Одновременно сохраняется отрицательное отношение к возможности одновременного введения в разные участки тела вакцин против отдельных инфекций при некотором увеличении числа респондентов, допускающих такую методику.

По представлениям студентов о проблемах, существующих в вакцинопрофилактике, основная важность отмечалась в вопросах безопасности вакцин, активности антипрививочного движения, при этом несколько меньше акцентировалось внимание на значимости отказов от вакцинации, связанных с отрицанием родителей пользы от вакцинации. Существенно изменилось отношение студентов к вакцинации против гриппа: в 2021 г. от этой инфекции привилось в 2 раза больше студентов-старшекурсников, чем в 2017 г. При этом в 1,4 раза чаще студенты высказались за рекомендацию своим пациентам вакцинироваться против гриппа.

Существенно не изменилось мнение респондентов о необходимости консультации иммунолога: подавляющее большинство студентов считают это важным и обязательным при вакцинации детей. На 10% снизилось количество респондентов, одобряющих вакцинацию новорожденных.

Результаты анкетирования врачей

При анкетировании врачей в 2021 г. в 4 раза увеличилось количество респондентов, которые отдают предпочтение импортным вакцинам как более качественным и безопасным, и в 1,8 раза уменьшилось число приверженцев отечественных препаратов. Помимо этого, в 9,8 раза возросло количество педиатров, не определившихся в этом вопросе.

В отношении НКПП результаты опроса не изменились с 2017 г.: 65% опрошенных педиатров высказались за расширение; в 1,4 раза возросло число желающих стабильности в отношении календаря; число респондентов, ратующих за отмену календаря прививок, уменьшилось в 3 раза (табл. 2).

Большинство педиатров в 2021 г., также как и в 2017 г., выступают за максимальный охват вакцинацией всех детей, а не избирательно, по принципу «разумной вакцинации».

В 2021 г. доля приверженцев иммунизации детей с хронической патологией составила 11,7%, еще 63,3%

допустила вакцинацию, но с обязательной консультацией иммунолога. Достаточно высоко число неуверенных в такой вакцинации педиатров и предполагающих различные ограничения (ремиссия, избирательные вакцины). Таким образом, доля тех, кто не считает целесообразным проведение вакцинации детей с хронической патологией, уменьшилась в 9,6 раза, и в 5,6 раза чаще педиатры высказываются за проведение иммунологического контроля таких детей.

В 2021 г. 76,7% опрошенных респондентов привились от гриппа, что составило прирост этого показателя в 1,3 раза. Более половины опрошенных (56,6%) не отметили связи между затяжной неонатальной желтухой с вакцинацией против гепатита В, что составило рост в 2,3 раза. Позиция врачей амбулаторного звена по вакцинации детей первого года жизни с железодефицитной анемией остается прежней, большинство педиатров (95%) считают, что данное состояние является противопоказанием к вакцинации (табл. 2).

От новой коронавирусной инфекции COVID-19 привилось лишь 4,9% опрошенных студентов. Основными причинами отказа в 20% случаев указывалась перенесенная инфекция; не считали целесообразным и желательным вакцинироваться 75% опрошенных студентов.

Всего 21% респондентов, в основном работавших в «красной зоне», характеризовали новую коронавирусную инфекцию COVID-19 как смертельную и «страшную» болезнь, 66,7% опрошенных были настроены оптимистично («надеюсь, что скоро все пройдет») и еще 12% сомневались в опасности инфекции. Против введения прививки в НКПП от коронавирусной инфекции COVID-19 высказались 15% опрошенных студентов, большая часть (80%) отреагировала нейтрально или не ответили на вопрос. Положительный отклик данная инициатива нашла лишь у 5% респондентов (табл. 3).

Желание привиться от новой коронавирусной инфекции (COVID-19) высказали лишь треть врачей, еще 56% пока воздерживаются от проведения вакцинации с теми же формулировками, что и студенты («думаю», «посмотрю на других», «мало данных»). Возможное введение в НКПП иммунизации против COVID-19 негативно восприняли треть опрошенных педиатров, 50% «не знают» или отреагировали «нейтрально» и только 12% высказались положительно. Треть опрошенных считают COVID-19 тяжелым заболеванием, с частыми осложнениями, еще 40% педиатров относятся к ней как к обычной сезонной инфекции и считают ситуацию искусственно нагнетаемой, 16% респондентов высказались за легкое течение заболевания и поэтому непредставляющее особой опасности. Таким образом, более половины респондентов не воспринимают COVID-19 как инфекцию с высоким риском тяжелых осложнений и неблагоприятным исходом.

Обобщая полученные данные, можно сказать, что пандемия новой коронавирусной инфекции в какой-то мере изменила взгляды и подходы к вакцинации прежде всего в профессиональном сообществе: сами врачи стали более активны в собственной иммунизации против гриппа, понимании риска недостаточной вакцинации детей

● **Таблица 1.** Результаты анкетирования студентов
 ● **Table 1.** Student survey results

Студенты	2017 г. (n = 225)	2021 г. (n = 215)	ОР	ДИ	χ^2 ; p
Вопрос 1. Обладаете ли вы достаточными знаниями по вопросам вакцинации?					
Да	34,0%	22,2%	0,654	0,485–0,882	$\chi^2 = 83,599$; p < 0,001
Нет	46,0%	28,0%	0,609	0,475–0,781	
Не уверен в этом	12,8%	6,7%	0,521	0,290–0,936	
Не ответили	7,2%	43,1%	5,988	3,744–9,577	
Вопрос 2. Кол-во инфекций, которые можно предупредить за счет вакцинации в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок Российской Федерации?					
12	64,4%	36,4%	0,566	0,465–0,688	$\chi^2 = 188,075$; p < 0,01
10–14	6,0%	7,1%	1,185	0,600–2,342	
Больше 15	4,8%	0,4%	0,093	0,012–0,706	
Не знаю	21,2%	1,3%	0,063	0,020–0,198	
Не ответили	2,8%	3,6%	1,270	0,468–3,446	
Менее 10	0,8%	51,1%	63,889	15,97–255,55	
Вопрос 3. От какой инфекции нет вакцины?					
От кори	8,4%	1,3%	0,159	0,048–0,525	$\chi^2 = 22,751$; p < 0,001
От ветряной оспы	15,6%	29,3%	1,880	1,322–2,675	
От скарлатины	71,2%	65,8%	0,924	0,817–1,045	
Не знаю	4,8%	3,6%	0,741	0,308–1,779	
Вопрос 4. Каким вакцинам вы доверяете в большей степени?					
Отечественным	20,8%	8,9%	0,427	0,264–0,693	$\chi^2 = 21,047$; p < 0,001
Импортным	38,4%	56,9%	1,481	1,220–1,798	
«Не знаю», «без разницы»	39,6%	33,3%	0,842	0,662–1,070	
«Дорогим»	1,2%	0,9%	0,741	0,125–4,393	
Вопрос 5. Ваше отношение к комбинированным вакцинам?					
Положительное	84,4%	35,6%	0,421	0,351–0,506	$\chi^2 = 119,93$; p < 0,001
Отрицательное	12,8%	47,1%	3,681	2,589–5,233	
Не знаю/без разницы	2,8%	17,3%	6,190	2,826–13,56	
Вопрос 6. Необходим ли осмотр иммунолога перед вакцинацией?					
Да	92,8%	92,0%	0,991	0,941–1,044	$\chi^2 = 0,108$; p = 0,743
Нет	7,2%	8,0%	1,111	0,593–2,082	
Вопрос 7. Считаете ли вы правильным вакцинировать детей в периоде новорожденности?					
Да	98,4%	86,7%	0,877	0,832–0,925	$\chi^2 = 27,312$; p < 0,001
Нет	1,2%	2,2%	1,852	0,448–7,661	
Не ответили	0,4%	11,1%	27,778	3,794–203,348	
Вопрос 8. Возможна ли одномоментная вакцинация ребенка разными вакцинами в разные участки тела?					
Да	6,8%	35,1%	5,163	3,157–8,446	$\chi^2 = 71,846$; p < 0,001
Нет	92,4%	59,6%	0,645	0,575–0,722	
Все равно/не знаю	0,8%	5,3%	6,667	1,508–29,465	
Вопрос 9. Какие основные проблемы вакцинопрофилактики актуальны в настоящее время в Российской Федерации?					
Безопасность вакцин	12,0%	23,6%	1,963	1,303–2,958	$\chi^2 = 48,422$; p < 0,001
Отказ родителей от прививок	55,2%	24,0%	0,435	0,336–0,563	
Неграмотность населения/антипрививочная активность	32,8%	52,4%	1,599	1,287–1,986	

● **Таблица 1 (окончание).** Результаты анкетирования студентов

● **Table 1 (ending).** Student survey results

Студенты	2017 г. (n = 225)	2021 г. (n = 215)	ОР	ДИ	χ^2 ; p
Вопрос 10. Прививаетесь ли вы сами от гриппа?					
Да, прививаюсь	27,2%	53,8%	1,977	1,561–2,504	$\chi^2 = 34,916$; p < 0,001
Нет, не прививаюсь	72,8%	46,2%	0,635	0,541–0,745	
Вопрос 11. Будете ли рекомендовать своим пациентам вакцинацию против гриппа?					
Буду рекомендовать	58,4%	84,0%	1,438	1,277–1,620	$\chi^2 = 38,796$; p < 0,001
Не буду рекомендовать	27,2%	12,4%	0,458	0,306–0,684	
Не знаю	14,4%	3,6%	0,247	0,117–0,520	

● **Таблица 2.** Результаты анкетирования врачей

● **Table 2.** Pediatrician survey results

Врачи	2017 г. n = 45	2021 г. n = 60	ОР	ДИ	χ^2 ; p
Вопрос 1. Каким вакцинам вы отдаете предпочтение как наиболее безопасным и эффективным?					
Импортным	6,7%	26,7%	4,000	1,240–12,901	$\chi^2 = 18,81$; p < 0,001
Отечественным	91,1%	51,7%	0,567	0,437–0,736	
Затрудняюсь ответить	2,2%	21,7%	9,750	1,324–71,822	
Вопрос 2. Необходимо ли внести изменения в Национальный календарь профилактических прививок?					
Оставить в существующем виде	22,2%	31,7%	1,425	0,736–2,760	$\chi^2 = 3,175$; p = 0,205
Расширить	66,7%	65,0%	0,975	0,739–1,287	
Отменить	11,1%	3,3%	0,300	0,061–1,477	
Вопрос 3. Считаете ли вы, что прививать необходимо по возможности всех детей или только по строгим показаниям?					
Да	62,2%	63,3%	1,018	0,755–1,371	$\chi^2 = 0,014$; p = 0,908
Нет/строго по показаниям	37,8%	36,7%	0,971	0,588–1,602	
Вопрос 4. Нужно ли прививать детей с хронической патологией?					
Да	6,7%	11,7%	1,750	0,479–6,396	$\chi^2 = 56,743$; p < 0,001
Нет/нежелательно	80,0%	8,3%	0,104	0,044–0,244	
Только после консультации иммунолога	11,1%	63,3%	5,700	2,440–13,317	
В ремиссии/с подготовкой/некоторыми вакцинами	2,2%	16,7%	7,500	0,996–56,481	
Вопрос 5. Прививаетесь ли вы сами от гриппа?					
Да	60,0%	76,7%	1,278	0,969–1,685	$\chi^2 = 8,096$; p = 0,018
Нет	37,8%	15,0%	0,397	0,195–0,807	
Не ответили	2,2%	8,3%	3,750	0,454–30,993	
Вопрос 6. Имеется ли связь между затяжным течением неонатальной желтухи и вакцинацией против гепатита В?					
Да	28,9%	11,7%	0,404	0,175–0,930	$\chi^2 = 11,753$; p = 0,003
Нет	24,4%	56,7%	2,318	1,325–4,056	
Затрудняюсь ответить	46,7%	31,7%	0,679	0,418–1,103	
Вопрос 7. Можно ли привить пациента 6 мес. с железодефицитной анемией 2-й степени вакциной АКДС?					
Да	2,2%	6,7%	3,000	0,347–25,935	$\chi^2 = 3,067$; p = 0,216
Нет/только после нормализации гемоглобина	95,6%	85,0%	0,890	0,786–1,007	
Затрудняюсь ответить	2,2%	8,3%	3,750	0,454–30,993	

- **Таблица 3.** Результаты анкетирования студентов и врачей по новой коронавирусной инфекции COVID-19
- **Table 3.** Results of the novel coronavirus infection (COVID-19) survey among students and pediatricians

Вопрос 1. Привились ли вы от новой коронавирусной инфекции COVID-19?		
	Студенты (n = 225)	Врачи (n = 60)
Да, я привился	4,9%	33,3%
Нет, болел	20,0%	10%
Нет, я категорически против	47,1%	11,7%
Пока думаю	28,0%	45%
Вопрос 2. Ваше отношение к новой коронавирусной инфекции COVID-19?		
Это тяжелое заболевание с высокой частотой неблагоприятного исхода	21,3%	30%
Обычная сезонная инфекция, думаю, что ситуация нагнетается средствами массовой информации	12,0%	40%
Большинство пациентов переносят инфекцию легко и не имеют тяжелых последствий	66,7%	16,7%
Свой вариант	0%	13,3%
Вопрос 3. Как вы относитесь к введению вакцинации против COVID-19 в Национальный календарь профилактических прививок?		
Негативно	15%	28,3%
Положительно	5%	11,7%
Нейтрально	45%	50,0%
Сомневаюсь/не ответили	35%	10,0%

с хроническими заболеваниями, более широком охвате иммунопрофилактикой всех детей. Тем не менее среди педиатров продолжает сохраняться практика вакцинации «только по строгим показаниям», отчасти связанной со страхом ответственности врача при возникновении нежелательных явлений. Привлечение иммунологов к вакцинации не только часто болеющих, но и здоровых детей отчасти подтверждает тревогу педиатров и желание «подстраховаться» при возникновении нежелательных реакций, что вполне понятно [7, 8]. Нельзя не заметить и выжидательно-негативное отношение к вакцинации против COVID-19. При понимании значительной частью педиатров опасности и риска данного заболевания прививаться сами не решаются.

Результаты анкетирования свидетельствуют о низкой приверженности вакцинации студенческого сообщества и по отношению к себе, и по отношению к пациентам. Возможно, одной из причин ухудшения базовых знаний студентов по вопросам вакцинации является переход на дистанционный формат обучения, лишаящий участников учебного процесса личного контакта, вовлечения в лечебно-диагностический процесс. При том что значительная часть студентов работала в «красной зоне», наблюдая реальную картину пандемии, остается низкая вакцинальная активность самих студентов даже в отношении себя. Одним из объяснений такого положения можно считать отсутствие системных научных представлений об иммунопрофилактике, создание искаженного собственного представления о предмете, что должно мотивировать академическое сообщество к активному формированию необходимых компетенций [9, 10, с. 490–494].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты анкетирования показали, что, несмотря на появление нового вызова в виде новой коронавирусной инфекции (COVID-19), сохраняется недостаточная приверженность вакцинопрофилактике в отдельных группах профессионального медицинского сообщества. Студенческая когорта продемонстрировала снижение знаний по вопросам вакцинопрофилактики и уверенности в них, рост негативного отношения к отечественным и комбинированным вакцинам, низкую мотивацию и комплаентность иммунизации против COVID-19. Среди практических врачей отмечена положительная тенденция увеличения доли педиатров, считающих целесообразной вакцинацию детей с хронической патологией. В остальном сохраняется осторожный подход к вакцинации, с элементами «разумной вакцинации», избирательности, необоснованных отводов, избыточного иммунологического контроля. Особо следует подчеркнуть, что среди практических врачей также имеет место и невысокая приверженность вакцинации против новой коронавирусной инфекции (COVID-19).

Несмотря на активно реализуемые образовательные программы, продвижение в практику постулатов в области вакцинопрофилактики остается недостаточно эффективным. Вероятно, помимо образовательных, организационных и просветительских усилий, целесообразно проведение аудита нормативно-правовой базы вакцинопрофилактики [11–14].



Поступила / Received 03.06.2021
Поступила после рецензирования / Revised 17.06.2021
Принята в печать / Accepted 18.06.2021

1. Иоозефович О.В. Вакцинопрофилактика во время пандемии COVID-19. Специфическая профилактика коронавирусной инфекции. *Педиатрия*. 2020;96(6):172–177. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2020-99-6-172-177>.
2. Гирин А.А., Заплатников А.Л., Петровский Ф.И., Тандалова Л.П. Вакцинация детей в рамках национального календаря профилактических прививок в условиях пандемии COVID-19: проблемы и пути решения. *РМЖ. Мать и дитя*. 2021;4(1):85–89. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/pediatrica/Vakcinaciya_detey_v_ramkah_nacionalnogo_kalendarja_profilakticheskikh_privivok_v_usloviyah_pandemii_COVID-19_problemy_i_putiresheniya/.
3. Брик Н.И., Миндлина А.Я., Галина Н.П., Коршунов В.А., Полибин Р.В. Приверженность различных групп населения иммунопрофилактике: как изменить ситуацию? *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2019;4(4):8–18. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-4-8-18>.
4. Дмитриев А.В., Федина Н.В., Ткаченко Т.Г., Гудков Р.А., Петрова В.И., Филимонова Т.А. Приверженность вакцинации различных слоев населения: результаты анкетирования. *Детские инфекции*. 2019;18(4):32–37. <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2019-18-4-32-37>.
5. Баянова Т.А., Петрова А.Г., Ваняркина А.С., Куприянова Н.Ю., Гаврилова Т.А. Приверженность отдельных групп населения вакцинопрофилактике гриппа: результаты анкетирования. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2021;20(1):69–75. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-1-69-75>.
6. Черная Н.Л., Солондаев В.К., Конева Е.В., Баторшина С.Е. Пути достижения комплаентности между субъектами вакцинального процесса. *Мать и дитя в Кузбассе*. 2016;3(66):25–29. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/puti-dostizheniya-komplaentnosti-mezhdu-subektami-vaktsinalnogo-protsessa/viewer>.
7. Ваняркина А.С., Петрова А.Г., Баянова Т.А., Казанцева Е.Д., Криволапова О.А., Бугун О.В., Станкевич А.С. Вакцинопрофилактика у детей: знания родителей или компетенция врача. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2019;3:23–28. <https://doi.org/10.34215/1609-1175-2019-4-23-28>.
8. Петрова А.Г., Баянова Т.А., Ваняркина А.С., Рычкова Л.В. Мнение врачей различных специальностей о вакцинации: опасения и ожидания. *Журнал инфектологии*. 2020;12(2):104–112. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2020-12-2-104-112>.
9. Валитова Н.А., Смирнова С.Н. Отношение к вакцинации студентов медицинского вуза. *Бюллетень Северного государственного медицинского университета*. 2017;2(1):118–120. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=30714269>.
10. Сикорский А.В., Кулага О.К., Барковский Е.В., Терехова Т.В. (ред.). Антипрививочные тенденции в отношении к вакцинации противогриппозной вакциной среди студентов БГМУ. В: *Инновации в медицине и фармации – 2014: материалы дистанционной научно-практической конференции студентов и молодых ученых*. Минск: БГМУ; 2014. С. 490–494. Режим доступа: <https://rep.bsmu.by/bitstream/handle/BSMU/20658/7.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
11. Масляков В.В., Портенко Н.Н., Павлова О.Н. Вакцинация от коронавируса: правовые вопросы. *В: Административное право и практика администрирования*. 2020;(3):28–34. <https://doi.org/10.7256/2306-9945.2020.3.33965>.
12. Баранов А.А., Брик Н.И., Намазова-Баранова Л.С., Федосеенко М.В. Правовые и этические основы информированного согласия на вакцинацию в России: необходимость изменения подхода. *Педиатрическая фармакология*. 2016;13(2):116–130. <https://doi.org/10.15690/pf.v13i2.1552>.
13. Бажанов Н.О., Иваненко Н.С. Информированное добровольное согласие в практике врача-педиатра. *Вопросы современной педиатрии*. 2012;2(11):11–13. <https://doi.org/10.15690/vsp.v11i2.205>.
14. Брик Н.И., Фельдблюм И.В. Современная концепция развития вакцинопрофилактики в России. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2019;18(5):4–13. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-5-4-13>.

References

1. Iozefovich O.V. Vaccine prophylaxis during the covid-19 pandemic. Specific prevention of coronavirus infection. *Pediatrya = Pediatrics*. 2020;96(6):172–177. (In Russ.) <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2020-99-6-172-177>.
2. Girina A.A., Zaplatnikov A.L., Petrovskiy F.I., Tandalova L.P. Childhood vaccination as a part of the National Immunization Schedule during the COVID-19: problems and potential solutions. *RMZH = RMJ*. 2021;4(1):85–89. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/pediatrica/Vakcinaciya_detey_v_ramkah_nacionalnogo_kalendarja_profilakticheskikh_privivok_v_usloviyah_pandemii_COVID-19_problemy_i_putiresheniya/.
3. Briko N.I., Mindlina A.Ya., Galina N.P., Korshunov V.A., Polibin R.V. Adherence to immunoprevention: how to change the situation? *Fundamental'na i klinicheskaya medicina = Fundamental and Clinical Medicine*. 2019;4(4):8–18. (In Russ.) <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-4-8-18>.
4. Dmitriev A.V., Fedina N.V., Tkachenko T.G., Gudkov R.A., Petrova V.I., Filimonova T.A. Adherence to vaccination for various populations: survey results. *Detskie Infektsii = Children Infections*. 2019;18(4):32–37. (In Russ.) <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2019-18-4-32-37>.
5. Bayanova T.A., Petrova A.G., Vanyarkina A.S., Kupriyana N.Yu., Gavrilova T.A. Adherence Population to Vaccination of Influenza: Survey Results. *Épidemiologiâ i vaktsinoprofilaktika = Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2021;20(1):69–75. (In Russ.) <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-1-69-75>.
6. Chernaya N.L., Solondaev V.K., Koneva E.V., Batorshina S.E. Towards compliance between the subject of vaccine process. *Mat' i ditya v Kuzbasse = Mother and Baby in Kuzbass*. 2016;3(66):25–29. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/puti-dostizheniya-komplaentnosti-mezhdu-subektami-vaktsinalnogo-protsessa/viewer>.
7. Vanyarkina A.S., Petrova A.G., Bayanova T.A., Kazantseva E.D., Krivolapova O.A., Bugun O.V., Stankevich A.S. Towards compliance between the subject of vaccine process. *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal = Pacific Medical Journal*. 2019;3:23–28. (In Russ.) <https://doi.org/10.34215/1609-1175-2019-4-23-28>.
8. Petrova A.G., Bayanova T.A., Vanyarkina A.S., Rychkova L.V. Views of the physicians of different specialties on the vaccination: concerns and expectations. *Žurnal infekologii = Journal Infectology*. 2020;12(2):104–112. (In Russ.) <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2020-12-2-104-112>.
9. Valitova N.A., Smirnova S.N. Medical students' attitude towards vaccination. *Byulleten' Severnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Bulletin of the Northern State Medical University* 2017;2(1):118–120. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=30714269>.
10. Sikorskiy A.V., Kulaga O.K., Barkovskiy E.V., Terekhova T.V. (eds.). Anti-vaccine tendencies in relation to influenza vaccination among Bashkir State Medical University students. In: *Innovations in medicine and pharmacy 2014: proceedings of the remote research-to-practice conference of students and postdoctoral researchers*. Minsk: BSMU; 2014, pp. 490–494. (In Russ.) Available at: <https://rep.bsmu.by/bitstream/handle/BSMU/20658/7.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
11. Maslyakov V.V., Portenko N.N., Pavlova O.N. Vaccination against coronavirus: legal issues. *NB: Administrativnoe pravo i praktika administrirovaniya = NB: Administrative Law and Administration Practice*. 2020;(3):28–34. (In Russ.) <https://doi.org/10.7256/2306-9945.2020.3.33965>.
12. Baranov A.A., Briko N.I., Namazova-Baranova L.S., Fedoseenko M.V. Legal and ethical principles of informed consent to vaccination in Russia: the need to change approach. *Pediatricheskaya farmakologiya = Pediatric pharmacology*. 2016;13(2):116–130. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/pf.v13i2.1552>.
13. Bazhanov N.O., Ivanenko N.S. Informed voluntary consent in paediatric practice original article. *Voprosy sovremennoy pediatrii = Current Pediatrics*. 2012;11(2):11–13. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vsp.v11i2.205>.
14. Briko N.I., Feldblyum I.V. The Modern Concept of Development of Vaccine Prevention in Russia. *Épidemiologiâ i vaktsinoprofilaktika = Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2019;18(5):4–13. (In Russ.) <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-5-4-13>.

Информация об авторах:

Дмитриев Андрей Владимирович, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой детских болезней с курсом госпитальной педиатрии, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 390023, Россия, Рязань, ул. Высоковольная, д. 9; ORCID: 0000-0002-8202-3876; aakavd@yandex.ru

Федина Наталья Васильевна, к.м.н., доцент кафедры детских болезней с курсом госпитальной педиатрии, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 390023, Россия, Рязань, ул. Высоковольная, д. 9; ORCID: 0000-0001-6307-7249; k2ataka@mail.ru

Ткаченко Татьяна Георгиевна, к.м.н., доцент кафедры детских болезней с курсом госпитальной педиатрии, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 390023, Россия, Рязань, ул. Высоковольная, д. 9; ORCID: 0000-0002-0121-4495; t.g.tkachenko@mail.ru

Гудков Роман Анатольевич, к.м.н. доцент кафедры детских болезней с курсом госпитальной педиатрии, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 390023, Россия, Рязань, ул. Высоковольная, д. 9; ORCID: 0000-0002-4060-9692; comancherro@mail.ru

Петрова Валерия Игоревна, к.м.н., ассистент кафедры детских болезней с курсом госпитальной педиатрии, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 390023, Россия, Рязань, ул. Высоковольная, д. 9; ORCID: 0000-0001-5205-0956; gtpf17@gmail.com

Заплатников Андрей Леонидович, д.м.н., профессор, проректор по учебной работе, заведующий кафедрой неонатологии имени профессора В.В. Гаврюшова, профессор кафедры педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; ORCID: 0000-0003-1303-8318; zaplatnikov@mail.ru

Information about the authors:

Andrey V. Dmitriev, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Children's Diseases with the Course of Hospital Pediatrics, Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov; 9, Visokovoltynaya St., Ryazan, 390023, Russia; ORCID: 0000-0002-8202-3876; aakavd@yandex.ru

Natalia V. Fedina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Children's Diseases with the Course of Hospital Pediatrics, Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov; 9, Visokovoltynaya St., Ryazan, 390023, Russia; ORCID: 0000-0001-6307-7249; k2ataka@mail.ru

Tatiana G. Tkachenko, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Children's Diseases with the Course of Hospital Pediatrics, Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov; 9, Visokovoltynaya St., Ryazan, 390023, Russia; ORCID: 0000-0002-0121-4495; t.g.tkachenko@mail.ru

Roman A. Gudkov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Children's Diseases with the Course of Hospital Pediatrics, Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov; 9, Visokovoltynaya St., Ryazan, 390023, Russia; ORCID: 0000-0002-4060-9692; comancherro@mail.ru

Valeria I. Petrova, Cand. Sci. (Med.), Assistant at the Department of Children's Diseases with the Course of Hospital Pediatrics, Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov; 9, Visokovoltynaya St., Ryazan, 390023, Russia; ORCID: 0000-0001-5205-0956; gtpf17@gmail.com

Andrey L. Zaplatnikov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Pro-Vice-Chancellor for Academic Affairs, Head of Professor V.V. Gavryushov Department of Neonatology, Professor of Academician G.N. Speransky Department of Pediatrics, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; ORCID: 0000-0003-1303-8318; zaplatnikov@mail.ru

Интерферон-содержащие препараты: клинично-фармакологические и иммунологические задачи применения при респираторных заболеваниях

Ж.М. Салмаси¹, ORCID: 0000-0001-8524-0019, profjms@yandex.ru

А.Н. Казимирский¹✉, ORCID: 0000-0002-3079-4089, alnica10@mail.ru

И.В. Кукес², ORCID: 0000-0003-1449-8711, ilyakukes@gmail.com

Г.В. Порядин¹, ORCID: 0000-0003-2010-3296, poryadin_GV@rsmu.ru

Д.И. Поздняков^{2,3}, ORCID: 0000-0002-5595-8182, pozdniackow.dmitry@yandex.ru

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

² Международная ассоциация клинических фармакологов и фармацевтов; 109147, Россия, Москва, ул. Малая Калитниковская д. 2, к. 1

³ Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал Волгоградского государственного медицинского университета; 357532, Россия, Ставропольский край, Пятигорск, пр. Калинина, д. 11

Резюме

На сегодняшний день фармакологическая группа, классифицированная по коду АТХ L03AX как иммуностимуляторы, достаточно востребована у врачей различных специальностей. Основная область применения таких препаратов – инфекционные респираторные вирусные процессы, которые связаны не только с патогенетическим действием вирусов, но и с высоким риском бактериальных осложнений. Таким образом, перед практикующим врачом стоит задача предупреждения таких осложнений и выбора иммуномодулирующего препарата с наиболее выраженными в этом отношении фармакодинамическими свойствами. В России представлено большое количество препаратов, относящихся к группе иммуномодуляторов, имеющих различные механизмы действия и конечные фармакологические и иммунологические точки приложения. Акцент механизмов действия таких препаратов сделан на воздействии на системы как врожденного, так и адаптивного иммунитета. При этом выраженность воздействия как на одну, так и на другую системы иммунитета у препаратов могут достаточно сильно отличаться, что требует особого внимания со стороны врача при выборе препарата в конкретной ситуации. Особое место в группе иммуномодулирующих препаратов, применяемых при инфекционных респираторных заболеваниях, занимают интерферон-содержащие препараты, в состав которых входит интерферон α -2 β . Кроме того, есть комбинированные препараты, в дополнение к интерферону содержащие иммуноглобулиновый комплекс, который повышает их эффективность при лечении различных инфекционно-воспалительных заболеваний. В статье описываются теоретические и практические аспекты применения комбинированного препарата в педиатрической практике, а также представлены данные собственных экспериментальных исследований эффективности препарата. Особое внимание уделяется значимости применения препарата на различных этапах инфекционно-воспалительных процессов.

Ключевые слова: интерферон α -2 β , респираторные заболевания, врожденный иммунитет, адаптивный иммунитет, иммуномодуляторы

Для цитирования: Салмаси Ж.М., Казимирский А.Н., Кукес И.В., Порядин Г.В., Поздняков Д.И. Интерферон-содержащие препараты: клинично-фармакологические и иммунологические задачи применения при респираторных заболеваниях. *Медицинский совет*. 2021;(11):210–220. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-11-210-220>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Interferon-containing drugs: clinical, pharmacological, and immunological points of their use for respiratory diseases treatment

Jean M. Salmasi¹, ORCID: 0000-0001-8524-0019, profjms@yandex.ru

Alexander N. Kazimirskii¹✉, ORCID: 0000-0002-3079-4089, alnica10@mail.ru

Ilya V. Kukes², ORCID: 0000-0003-1449-8711, ilyakukes@gmail.com

Gennady V. Poryadin¹, ORCID: 0000-0003-2010-3296, poryadin_GV@rsmu.ru

Dmitry I. Pozdnyakov^{2,3}, ORCID: 0000-0002-5595-8182, pozdniackow.dmitry@yandex.ru

¹ Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

² International Association of Clinical Pharmacologists and Pharmacists; 2, Bldg. 1, Malaya Kalitnikovskaya St., Moscow, 109147, Russia

³ Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – a branch of the Volgograd State Medical University; 11, Kalinin Ave., Pyatigorsk, Stavropol Territory, 357532, Russia

Abstract

Nowadays pharmacological group classified by the ATX L03AX code as immunostimulants is demand among doctors of various specialties. The main area of application of such drugs is infectious respiratory viral processes, which are associated not only with the pathogenetic action of viruses, but also with a high risk of bacterial complications. Thus, the practitioner is faced with the task of preventing such complications and choosing an immunomodulatory drug with the most pronounced pharmacodynamic properties in this regard. In Russia, there are many drugs belonging to the group of immunomodulators with different mechanisms of action and end pharmacological and immunological points of application. The emphasis of the mechanisms of action of such drugs is made on the effect on the systems of both innate and adaptive immunity. At the same time, the severity of the effect on both one and the other immune system in drugs that is strong enough may differ, which requires special attention from the doctor when choosing a drug in a particular situation.

A special place in the group of immunomodulatory drugs used for infectious respiratory diseases is occupied by interferon-containing drugs that contain interferon alfa-2b (IFN-a2b). In addition, there are combination of IFN-a2b with an immunoglobulin complex, which increases the effectiveness of this drug in the treatment of various infectious and inflammatory diseases. The article describes the theoretical and practical aspects of administration this combined drug in pediatric practice and presents own experimental studies.

Key words: interferon alfa-2b, respiratory diseases, innate immunity, adaptive immunity, immunomodulators

For citation: Salmasi J.M., Kazimirskii A.N., Kukes I.V., Poryadin G.V., Pozdnyakov D.I. Interferon-containing drugs: clinical, pharmacological, and immunological points of their use for respiratory diseases treatment. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(11):210–220. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-11-210-220>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В России в связи со сложными климатическими условиями и общей экологической ситуацией в ряде регионов и по сей день остро стоит проблема инфекционных респираторных заболеваний. При этом еще со средних веков в культуре и кухне народов России особое место занимают различные натуральные продукты, которые заготавливались впрок и рассматривались как средства, укрепляющие здоровье. Конечно, тогда не было термина «иммунитет», но предпосылкой к применению таких продуктов был именно он.

С развитием науки и фармацевтической технологии мы научились сначала синтезировать важнейшие компоненты этих природных средств, а затем и изучать механизмы их действия на наш организм. Позже пришло понимание термина «иммунитет», и тогда фокус в разработке лекарственных средств стал смещаться в сторону тех химических молекул, которые способны воздействовать на отдельные звенья иммунитета. Отсюда и появилась фармакологическая группа лекарственных средств «иммуномодуляторы».

Под термином «иммуномодулятор» понимают группу лекарственных препаратов, которые при приеме в терапевтических дозах восстанавливают отдельные параметры иммунной системы. Отобранные для медицинского применения иммуномодуляторы – это лекарственные препараты, прошедшие доклинические испытания и клинические исследования. К иммуномодулирующим средствам относятся препараты химической и биологической природы, способные модулировать (угнетать или стимулировать) реакции иммунитета [1].

Еще один из вариантов определения иммуномодуляторов – это лекарственные средства, которые в терапевтических дозах восстанавливают нарушенную инфекци-

онными агентами иммунную защиту организма. Клинический эффект иммуномодуляторов зависит от особенностей химического состава и механизма действия на различные звенья иммунного ответа, в т. ч. и для развития приобретенного иммунитета у ребенка с формированием иммунной памяти к патогену [2].

Отсюда можно сделать вывод, что высокая популярность иммуномодулирующих препаратов связана не только с эпидемиологическими данными по заболеваемости респираторными инфекциями в нашей стране, но и, возможно, с оставшимися на подсознательном уровне моделями лечения и профилактики заболеваний и их осложнений. На сегодняшний день в России зарегистрировано более 120 торговых наименований из группы иммуномодуляторов, за год их отпускается из аптек не менее 30 млн упаковок. При этом разница в популярности иммуномодуляторов как фармакологического класса в нашей стране и за рубежом может также объясняться и различными системами здравоохранения и страховой медицины.

С какими иммуномодуляторами наиболее часто работает современный отечественный врач?

Одними из наиболее популярных иммуномодуляторов на сегодняшний день являются препараты, относящиеся к подгруппе препаратов экзогенного происхождения. Это препараты на основе фрагментов бактерий, химические иммуномодуляторы, а также препараты, связанные с интерферонами как звеном иммунной защиты.

Первая группа препаратов – это препараты экзогенного происхождения на основе фрагментов бактерий. Действие таких препаратов в первую очередь направлено на фагоцититарные клетки с целью повышения их активности. На фоне этого повышается уровень провоспалительных цитокинов и активируются клетки адаптивного имму-

нитета – Т-хелперы и Т-киллеры, включается гуморальный иммунитет. Согласно существующим сегодня алгоритмам назначения, их используют либо для профилактики, либо в острый период развития заболевания. В отдельных работах указан отсроченный эффект от их применения в острый период: повышение активности В-клеток и формирование иммунной памяти против возбудителей [3–10].

Вторая группа препаратов – химически чистые иммуномодуляторы. Ключевой аспект фармакологического действия этих препаратов заключается в повышении активности клеток врожденного иммунитета. Такая активация приводит к повышению фагоцитарной активности в отношении патогенов, усилению цитотоксической активности натуральных киллеров (NK-клеток), усилению антителообразования к Т-зависимым и Т-независимым антигенам как животного, так и микробного происхождения [11–16].

Третья группа препаратов – это препараты, связанные с интерфероном. Первая их подгруппа является индукторами интерферона, т.е. они воздействуют на механизмы, запускающие синтез собственного интерферона. Другая подгруппа – это препараты, имеющие в своем составе интерферон α -2 β . В России зарегистрировано несколько препаратов, в состав которых помимо интерферона α -2 β входят и другие активные вещества, например витамины и продукты аминокислот [17]. Но отдельное внимание следует уделить препаратам в комбинации интерферона с комплексом специфических и неспецифических антител. Таким комбинированным препаратом, зарегистрированным в России, является лекарственное средство Кипферон¹. Его преимуществом является наличие противовирусного, антибактериального и иммуномодулирующего действий [18].

РОЛЬ ИНТЕРФЕРОН-СОДЕРЖАЩИХ ПРЕПАРАТОВ

Интерфероны – многофункциональная система цитокинов, играющая важнейшую роль как в защите организма от патогена, так и в регуляции дальнейших иммунных процессов в организме, связанных с разрешением воспалительной реакции и предупреждением осложнений [19]. Важно отметить, что за последние два десятилетия накоплен большой объем знаний о функциях интерферонов в организме, а также об их профиле безопасности при применении в составе лекарственных средств [19].

Наиболее востребованы интерферон-содержащие препараты у врачей – педиатров амбулаторного звена. Это объясняется значительно более высокой частотой респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) в общей структуре инфекционных заболеваний среди детского населения по сравнению со взрослыми. В РФ ежегодно регистрируется около 18 млн случаев ОРВИ у детей [20]. Как правило, к врачу-педиатру обращаются родители с детьми, симптомы ОРВИ у которых проявляются в течение первых трех суток с начала заболевания. Также встречаются пациенты, у которых симптомы ОРВИ проявляются в течение трех-пяти суток.

Несмотря на то что врач в обоих случаях сталкивается с одним и тем же типичным инфекционно-воспалительным процессом, вызванным в 85% случаев вирусной инфекцией, с точки зрения иммунологии и патофизиологии мы говорим о разных стадиях одного процесса. С учетом этого необходимо понять, какие фармакологические цели преследует назначение препаратов, содержащих интерферон α -2 β , у пациентов в течение первых трех суток с момента появления симптомов ОРВИ и у пациентов, у которых симптомы длятся уже более трех суток.

ПОРТРЕТ ПАЦИЕНТА № 1

Ребенок в возрасте 0–7 лет вместе с родителями обращается к врачу-педиатру в связи с симптомами ОРВИ на 1–3-й день с момента появления симптомов.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Жалобы и анамнез: температура 38,3 °С появилась спонтанно сутки назад ближе к вечеру. Отмечаются появление боли в горле, заложенность носа с трудно отделяемой слизью из носовых ходов.

Данные физикального осмотра: состояние оценено как среднетяжелое. Кожные покровы чистые, кожа горячая на ощупь, на щеках румянец, глотание незначительно затруднено. Язык у корня обложен светло-зеленым налетом. Носовое дыхание затруднено. При фарингоскопии небные миндалины гиперемированы, увеличены, отечны. Лимфатические узлы без особенностей. Тоны сердца ясные, ритмичные, пульс – 101 уд/мин, ЧДД – 24 в мин. При пальпации живот мягкий, безболезненный, печень и селезенка не выходят из-под края реберной дуги. Нарушений стула и мочеиспускания нет.

Предварительный диагноз: острые инфекции верхних дыхательных путей множественной и неуточненной локализации (J06).

ТЕКУЩИЙ СТАТУС ВОСПАЛЕНИЯ И РЕАКЦИЯ ИММУННЫХ КЛЕТОК

Поступление вируса в организм через слизистые барьеры приводит к инфицированию значительного числа эпителиальных клеток. **На первом этапе** в ответ на появление вируса инфицированные клетки начинают производить ранние интерфероны: IFN α и IFN β . Далее в клетках запускается программа самоуничтожения – апоптоз. Ранее произведенный IFN α при этом начинает активировать нейтрофилы, ключевые клетки врожденного антимикробного иммунитета. Увеличение количества активированных нейтрофилов приводит к появлению другого типа интерферонов – IFN γ . Это приводит к тому, что нейтрофил захватывает остатки клетки после апоптоза и оставшиеся патогены [21–25].

Совокупность данных, полученных в последнее время и обобщенных в ряде наших исследований [25–28], показывает, что апоптоз инфицированных клеток – это ключевое звено антимикробной активности нашего

¹ Государственный реестр лекарственных средств. Кипферон®. Номер государственной регистрации Р N000126/01 от 28.02.2011. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=cde2771e-2eb4-4a25-9ce8-b285d9cfc94f&t=.

организма. При этом следует помнить, что синтез $IFN\alpha$ зараженной клеткой – это важнейший этап запуска процесса апоптоза. Иммунную систему в настоящее время принято разделять на систему врожденного и адаптивного иммунитета. При инфекционных респираторных заболеваниях крайне важно подключение обеих систем к защите организма. Таким образом, **на втором этапе** подключается адаптивная иммунная система. Ее активация происходит после того, как антигенпрезентирующие клетки, например макрофаги, дендритные клетки и прочие, захватили образцы патогена. Их основная задача – познакомить с образцами патогена субпопуляцию Т-лимфоцитов – Т-хелперов. За счет сохраняющегося высокого уровня $IFN\gamma$ подключаются Т-хелперы 1-го типа (Th1-клетки). Они поддерживают процесс уничтожения патогена, что снижает риски формирования очагов хронической инфекции или реинфекции в организме [29, 30].

Важнейшим этапом работы адаптивного иммунитета является смена Т-хелперов 1-го типа на Т-хелперы 2-го типа, а значит, переход от стадии острого воспаления в стадию разрешения воспаления. Ключевым звеном данного этапа являются подключение В-лимфоцитов и синтез специфических иммуноглобулинов. Таким образом, иммунный ответ острой фазы состоит из следующих этапов (рис. 1):

1. Клетка, инфицированная вирусом, активирует программу апоптоза. При его недостаточной активации инфекционно-воспалительный процесс может приобретать затяжной характер и сопровождаться осложнениями.

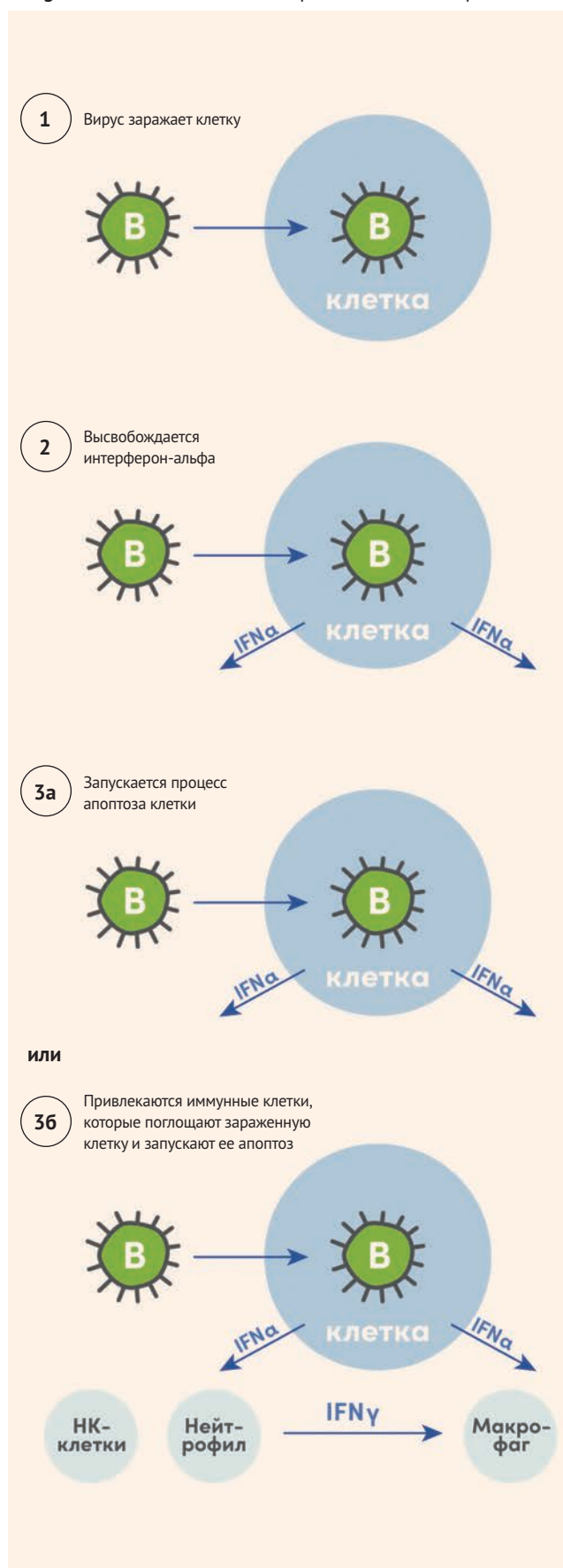
2. В ответ на инфицирование клетка запускает синтез $IFN\alpha$ и $IFN\beta$.

3а. В ряде случаев происходит сбой в запуске процесса апоптоза (например, недостаточно эффективно распознается РНК вируса).

3б. В таком случае запускается альтернативный путь нейтрализации зараженной клетки и патогена вместе с ней. Выброс $IFN\alpha$ приводит к активации нейтрофилов, NK-клеток, повышается уровень $IFN\gamma$ и привлекаются различные антигенпрезентирующие клетки (например, макрофаги). Все типы клеток участвуют в уничтожении зараженной клетки и патогенов. Так, NK-клетки (Natural Killer Cells) – тип цитотоксических лимфоцитов, участвующий во врожденном иммунитете. Функционально они аналогичны цитотоксическим Т-лимфоцитам адаптивного иммунитета и обеспечивают ответ на заражение внутриклеточными бактериями и вирусами, уничтожая инфицированные клетки. Нейтрофилы – наиболее многочисленная группа гранулоцитов, на долю которой приходится от 40 до 70% всех лейкоцитов у человека. Это важнейшие клетки антимикробного иммунитета. Интерферон γ – цитокин, который имеет решающее значение для врожденного и приобретенного иммунитета против вирусных, некоторых бактериальных и протозойных инфекций, является важным активатором макрофагов. Макрофаг – иммунная клетка, способная к активному захвату и перевариванию бактерий, остатков погибших клеток и других чужеродных или токсичных для организма частиц.

● **Рисунок 1.** Схема иммунного ответа острой фазы

● **Figure 1.** Scheme of the acute phase immune response



ОБОСНОВАНИЕ НАЗНАЧЕНИЯ ПРЕПАРАТА ИНТЕРФЕРОНА α -2 β

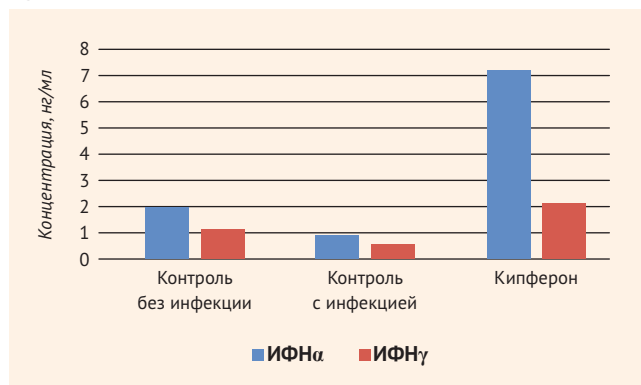
Для того чтобы продемонстрировать роль препарата Кипферон в повышении уровня IFN α и IFN γ , а значит, в запуске процесса апоптоза, была выбрана модель респираторного инфекционно-воспалительного процесса у крыс. Целью этой работы было определение уровня IFN α , а затем IFN γ при применении препарата Кипферон, а также оценка влияния препарата на динамику инфекционно-воспалительного процесса по ряду лабораторных и клинических показателей. Такая модель имеет преимущества, так как позволяет более четко оценить влияние лекарственного препарата на ход инфекционно-воспалительного процесса.

Эксперимент выполнен на крысах-самцах линии Wistar, разделенных на три группы: группу контроля без инфекции – интактную группу животных, группу контроля с инфекцией – животных, у которых не применялся какой-либо лекарственный препарат, и группу Кипферона – группу с инфекцией, в которой применялся Кипферон. В ходе работы оценивали изменение концентрации IFN α и IFN γ в сыворотке крови на последний день лечения препаратом Кипферон по схеме, аналогичной той схеме, что применяется у человека, в пересчете на концентрацию интерферона α -2 β по стандартизованной модели для крыс. Дополнительно определяли уровни интерлейкина 6, С-реактивного белка и лейкоцитов в крови в динамике. Также оценивали количество жизнеспособных микробных клеток (КОЕ) в плевральном выпоте, развитие неврологического дефицита, показатели свертываемости крови к концу лечения. Все это позволяет лучше определить влияние препарата на лабораторные и клинические проявления воспалительного процесса в динамике.

Данные по концентрациям уровней IFN α и IFN γ представлены на рис. 2. На графике отмечается прирост концентрации IFN α и IFN γ более чем в 3,5 раза в группе, где применялся Кипферон, по сравнению с группой без препарата. Таким образом, эти данные показывают,

● **Рисунок 2.** Концентрации уровней IFN α и IFN γ после применения препарата Кипферон на модели крыс на 14-й день (конечная точка), нг/мл

● **Figure 2.** Concentrations of IFN α and IFN γ levels after application of Kipferon in a rat model on day 14 (endpoint), ng/ml



что рост концентрации IFN α и IFN γ в группе Кипферона обеспечивает более надежный запуск процесса апоптоза и активацию важнейших иммунных клеток для нейтрализации патогена, что клинически означает более быстрое выздоровление пациента за счет более эффективной элиминации вируса и профилактики вторичных инфекционно-воспалительных осложнений.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТА

1. Иммуномодулирующая, антимикробная и противовоспалительная терапия: интерферон α -2 β (Кипферон) ректально 5–7 дней:

- детям в возрасте до 1 года – по 1 супп. 1 р/сут;
- детям в возрасте до 12 лет – по 1 супп. 2 р/сут;
- взрослым и детям старше 12 лет – по 1 супп. 3 р/сут.

2. Жаропонижающая терапия по необходимости: парацетомол *per os* в максимальной суточной дозе по возрасту.

3. Симптоматическая терапия по необходимости:

- ксилонметазолин или оксиметазолин при заложенности носа – интраназально;
- бензидамина гидрохлорид при боли в горле – наносить на слизистую горла.

ПОРТРЕТ ПАЦИЕНТА № 2

Ребенок в возрасте 0–7 лет вместе с родителями обращается к врачу-педиатру в связи с симптомами ОРВИ на 3–5-й день с момента появления симптомов.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Жалобы и анамнез: температура 38,3 °С первые несколько дней. В настоящее время отмечаются боль в горле, заложенность носа и кашель с мокротой.

Данные физикального осмотра: состояние оценено как среднетяжелое. Носовое дыхание умеренно затруднено. Кожные покровы чистые, кожа горячая на ощупь, глотание незначительно затруднено. Язык у корня обложен светло-зеленым налетом. Носовое дыхание умеренно затруднено. При фарингоскопии небные миндалины гиперемированы, увеличены, отечны. Лимфатические узлы без особенностей. Тоны сердца ясные, ритмичные, пульс – 98 уд/мин, ЧДД – 23 в мин. При пальпации живот мягкий, безболезненный, печень и селезенка не выходят из-под края реберной дуги. Нарушений стула и мочеиспускания нет.

Предварительный диагноз: острые инфекции верхних дыхательных путей множественной и неуточненной локализации (J06).

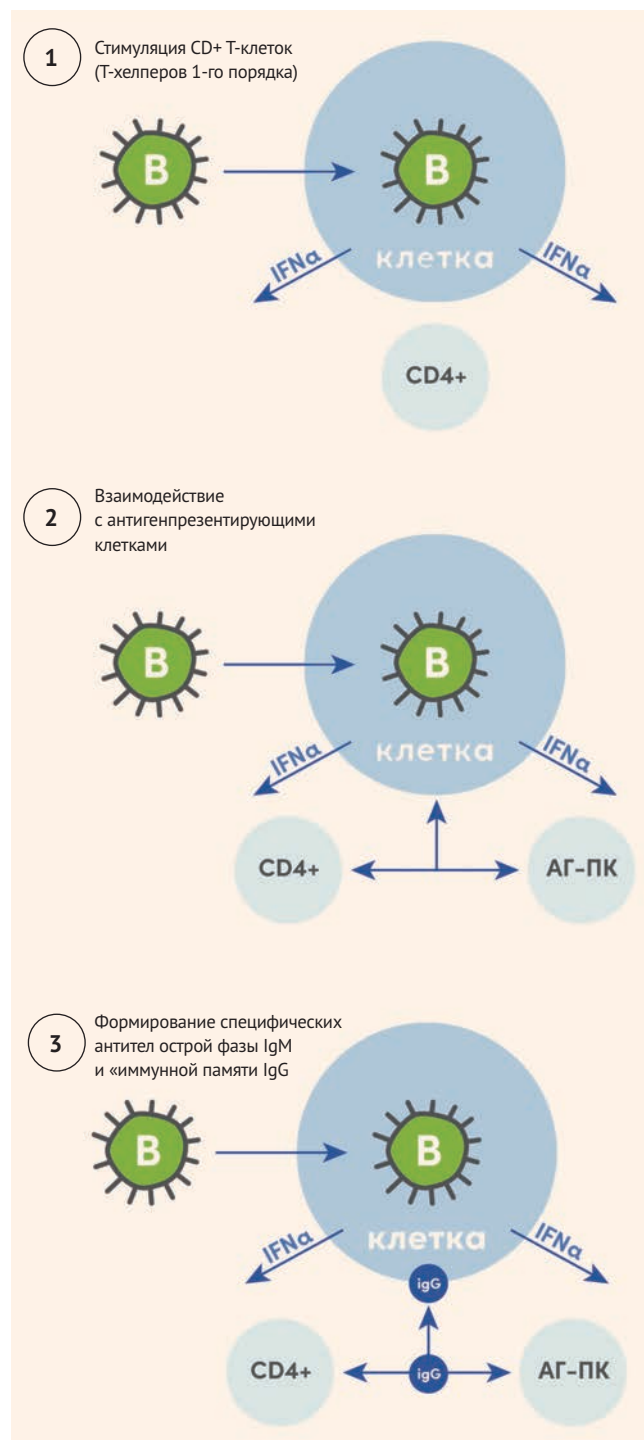
ТЕКУЩИЙ СТАТУС ВОСПАЛЕНИЯ И РЕАКЦИЯ ИММУННЫХ КЛЕТОК

Ключевой характеристикой такого портрета пациента является риск присоединения вторичной бактериальной инфекции. В этом случае важной задачей для организма является подключение системы адаптивного

иммунитета, с одной стороны, с целью профилактики вторичной бактериальной инфекции и предупреждения возможных осложнений, с другой – формирования иммунной памяти к данному патогену [31]. На *рис. 3* представлена схема разрешения острой фазы воспаления, т.е. продолжение тех процессов, которые были описаны на *рис. 1*. Таким образом, иммунный ответ фазы разрешения воспаления состоит из следующих основных этапов:

● **Рисунок 3.** Схема иммунного ответа фазы разрешения воспаления

● **Figure 3.** Scheme of immune response in inflammation resolution phase



1. Разрешение инфекционного воспаления также связано с высокими уровнями $IFN\alpha$. Интерферон $\alpha-2\beta$ участвует в активации Т-хелперов ($CD4^+$ -клетки) [32, 33], что ускоряет включение адаптивного иммунитета.

2. Вместе с подключением Т-хелперов $IFN\alpha$ также участвует в появлении других клеток адаптивного иммунитета – Т-киллеров. Все это увеличивает скорость и эффективность поиска и уничтожения патогенов, снижая риск осложнений для пациента. Это крайне важно для профилактики присоединения вторичной бактериальной инфекции.

3. Поддержание активации Т-хелперов – важная роль $IFN\alpha$ в дальнейшем формировании иммунной памяти, в частности в образовании специфических иммуноглобулинов [34].

$CD4^+$ – Т-клетки или Т-хелперы – белые кровяные клетки, которые отвечают за реагирование иммунной системы на различные инфекции. АГ-ПК – антигенпрезентирующие клетки, например, дендритные клетки, макрофаги и В-клетки. IgM (иммуноглобулины М) – класс антител, их молекулы являются самыми тяжелыми и наиболее сложно организованными иммуноглобулинами. В то же время IgG (иммуноглобулины G) – класс антител, которые составляют около 75% антител плазмы крови у человека, являются наиболее часто встречаемыми в кровотоке антителами и продуцируются плазматическими В-клетками.

Недостаточность любого из этапов реакции организма на патоген влечет за собой осложнения, воспаление приобретает затяжной характер и сопровождается развитием вторичного иммунодефицита. Одним из клинических проявлений недостаточности иммунного ответа являются вторичные бактериальные осложнения.

В связи с этим выгодным фармакологическим и клиническим решением является лекарственный препарат, содержащий комбинацию интерферона $\alpha-2\beta$ с многофункциональным набором специфических и неспецифических иммуноглобулинов А, М, G. Сочетание противовирусных, антибактериальных и антитоксических антител, принадлежащих к различным классам иммуноглобулинов, обеспечивает более эффективное уничтожение патогенов при ОРВИ.

ОБОСНОВАНИЕ НАЗНАЧЕНИЯ ПРЕПАРАТА ИНТЕРФЕРОНА $\alpha-2\beta$

Имеются четкие показания к применению интерферона α при наличии симптомов ОРВИ в течение 3–5 дней. Механизм действия интерферона α , связанный с активацией сигнальных систем ($IFN\gamma$), а также клеток адаптивного иммунитета – Т-хелперов – может влиять на клиническое разрешение инфекционно-воспалительного процесса: скорость выздоровления пациента, отсутствие вторичных бактериальных осложнений, формирование иммунной памяти к конкретному возбудителю: формируются антитела острой и длительной фазы – М и G.

Кроме того, важно отметить наличие в составе интерферон-содержащего препарата Кипферон собственного многофункционального набора специфических и неспецифических иммуноглобулинов. Это имеет важнейшее значение в профилактике присоединения

вторичной бактериальной инфекции, чем клинически значимо отличает комплексный препарат Кипферон от препаратов, где содержится интерферон α -2 β в другой комбинации активных веществ.

Это было продемонстрировано в результате собственных экспериментальных работ, целью которых была оценка роли комбинации интерферона α -2 β с комплексом специфических и неспецифических иммуноглобулинов на примере препарата Кипферон и лекарственного препарата, содержащего интерферон α -2 β в других комбинациях. В ходе работы на лабораторных животных по дизайну исследования, описанному ранее, у крыс с острой бактериальной инфекцией легких при курсовом применении препарата Кипферон по сравнению с другим интерферон- α -2 β -содержащим препаратом отмечалось снижение количества бактериальных копий в образце плевральной жидкости инфицированных животных, а также отмечалась лучшая динамика разрешения воспалительного процесса, оцениваемого по нескольким показателям: концентрации ИЛ-6 и численности лейкоцитов. Данные представлены на рис. 4–6.

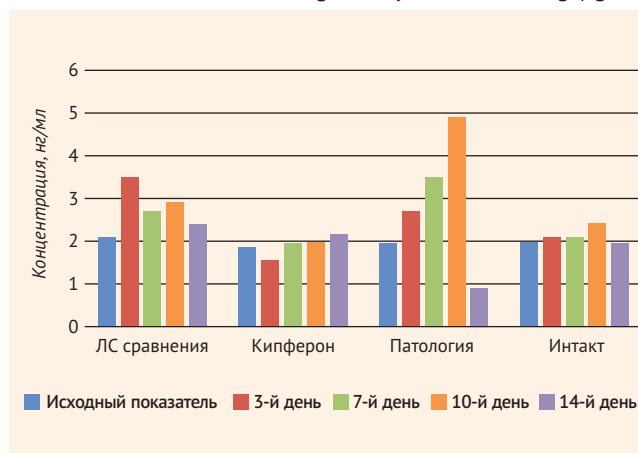
Животные были разделены на 4 группы: группу ЛС сравнения, в которой крысам с бактериальным воспалением был назначен другой интерферон- α -2 β -содержащий препарат; группу Кипферона, в которой крысам с бактериальным воспалением был назначен препарат Кипферон; группу патологии – крысы с бактериальным воспалением без назначения иммуномодулирующей терапии и группу интакта со здоровыми крысами в качестве контроля. Результаты исследования показали, что Кипферон выраженно контролирует бактериальный воспалительный процесс за счет, с одной стороны, выраженных противовоспалительных свойств, а с другой – антибактериальных свойств, что в итоге клинически значимо отражается в снижении уровня ИЛ-6 – ведущего медиатора воспаления острой фазы (рис. 4). Кипферон выраженно нейтрализует бактериальный патоген по сравнению с препаратом сравнения, что отмечается в отсутствии лейкоцитоза без многофункциональных иммуноглобулинов в его составе (рис. 5). Входящий в состав Кипферона многофункциональный комплекс иммуноглобулинов выраженно снижает активность бактериальной инфекции по сравнению с препаратом, не имеющим в составе данного комплекса иммуноглобулинов (рис. 6).

Полученные данные о влиянии препарата Кипферон на снижение последствий бактериальной инфекции конечно связаны с фармакокинетическими данными КИПа (комплексного иммуноглобулинового препарата), входящего в его состав. Важнейшим параметром здесь является распределение этого комплекса по организму, который удалось проследить путем нанесения биотиновой метки на препарат [35].

В эксперименте изучались биологические жидкости испытуемого, принимавшего меченый препарат однократно. Для выявления биотинилированных молекул и их фрагментов были сконструированы иммуноферментные тест-системы, основанные на реакции иммуноглобулиновой части препарата с подложкой (IgG козы к тяжелым цепям IgG, IgA или IgM), а биотиновой части – с конъюгатом (стрептавидин пероксидаза).

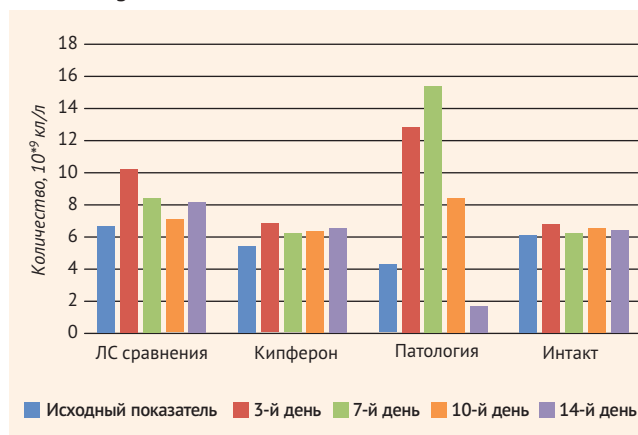
● **Рисунок 4.** Динамика уровня ИЛ-6 у крыс с легочным бактериальным воспалением в течение 14 дней мониторинга, мкг/мл

● **Figure 4.** Dynamics of IL-6 level in rats with pulmonary bacterial inflammation during 14 days of monitoring, $\mu\text{g}/\text{ml}$



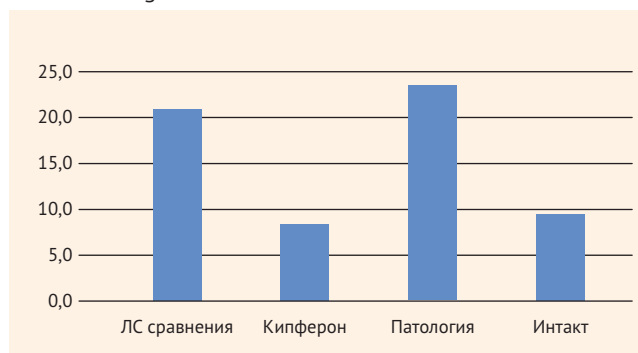
● **Рисунок 5.** Динамика уровня лейкоцитов у крыс с легочным бактериальным воспалением в течение 14 дней мониторинга, 10^9 кл/л

● **Figure 5.** Dynamics of leukocyte levels in rats with pulmonary bacterial inflammation during 14 days of monitoring, 10^9 c/l



● **Рисунок 6.** Динамика уровня колониеобразующих единиц у крыс с легочным бактериальным воспалением в течение 14 дней мониторинга

● **Figure 6.** Dynamics of colony-forming unit level in rats with pulmonary bacterial inflammation during 14 days of monitoring



Меченные биотином молекулы иммуноглобулинов всех классов были обнаружены в слюне в 1-й день, а следы IgA определялись даже на 3-й и 4-й дни эксперимента. Биотинилированные молекулы IgG, IgA и IgM, обнаруженные в образцах мочи через 1,5 ч, определялись в течение 12 ч после приема. В то же время непосредственно в крови биотинилированные иммуноглобулины выявлены не были, что объясняется их разведением в большом объеме крови.

Образцы мочи были подвергнуты концентрированию, что позволило обнаружить метку. Меченые молекулы иммуноглобулинов обнаруживались в копрофильтратах, начиная с 3-го дня после приема КИПа. Данные представлены на рис. 7.

Таким образом, при приеме КИПа *per os* часть иммуноглобулинов проходит желудочно-кишечный тракт и обнаруживается в фекалиях, некоторая часть иммуноглобулиновых молекул и их фрагментов всасывается в кровь, попадает в системный кровоток и может оказывать системное действие на организм. Кроме того, при энтеральном способе приема КИПа часть иммуноглобулинов всех трех классов остается в слюне пациента, что усиливает местный иммунитет ротоглотки.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ

1. Системная антибиотикотерапия при выявлении бактериального возбудителя, алгоритм выбора на основании действующих клинических рекомендаций. Дозирование согласно инструкции к лекарственному средству:

- пероральные аминопенициллины или аминопенициллины + клавулановая кислота, приоритетно диспергируемые таблетки и суспензии из-за более высокой биодоступности;
- пероральные цефалоспорины 2-го поколения, например, цефуроксима аксетил.

2. Иммуномодулирующая, антимикробная и противовоспалительная терапия: интерферон α -2 β (Кипферон) ректально 5–7 дней:

- детям в возрасте до 1 года – по 1 супп. 1 р/сут;
- детям в возрасте до 12 лет – по 1 супп. 2 р/сут;
- взрослым и детям старше 12 лет – по 1 супп. 3 р/сут.

3. Жаропонижающая терапия по необходимости: парацетомол *per os*.

4. Симптоматическая терапия по необходимости:

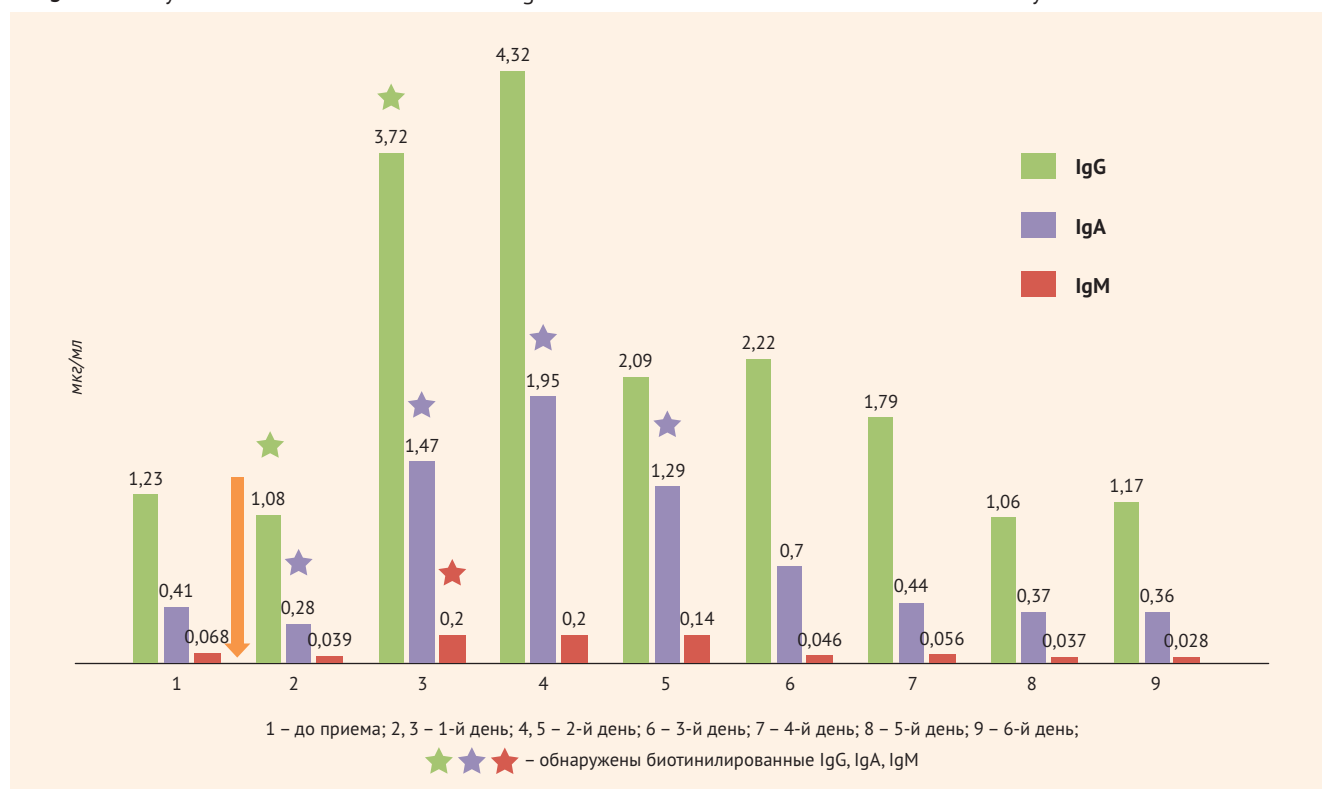
- ксилотетазолин или оксиметазолин при заложенности носа – интраназально;
- бензидамина гидрохлорид при боли в горле – нанести на слизистую горла.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эффективная защитная реакция организма при вирусных инфекциях начинается с реализации реакций врожденного иммунитета, включающих синтез IFN α клетками, зараженными вирусом. В ответ на это происходит реакция уже иммунных клеток, которые стараются уничтожить зараженную клетку.

IFN α , помимо активации иммунных клеток, также запускает в клетки, зараженные вирусом, программу самоуничтожения – апоптоз. Поэтому важно, чтобы уро-

- **Рисунок 7.** Среднесуточная концентрация иммуноглобулинов в моче после приема биотинилированного КИПа
- **Figure 7.** Daily mean concentration of immunoglobulins in urine after administration of biotinylated CIP



вень IFN α был высоким для поддержаний этих процессов. При этом применение препарата Кипферон важно для поддержания высокого уровня IFN α , а значит, имеет обоснованное клиническое значение.

С другой стороны, пациент может обращаться за помощью позже, когда ведущая роль от врожденного иммунитета переходит к приобретенному иммунитету. Здесь важна активация приобретенного иммунитета для профилактики бактериальной инфекции с подключением различных типов Т-клеток, а также для дальнейшего формирования иммунной памяти, что обеспечит синтез специфических иммуноглобулинов. Поэтому применение интерферон-содержащего препарата Кипферон в этом случае также клинически обосновано.

Кроме того, за счет входящего в состав Кипферона комплекса специфических и неспецифических антител усиливаются возможности профилактики вторичных бактериальных инфекций по сравнению с аналогичными препаратами, содержащими в своем составе интерферон α -2 β с другими активными компонентами. Это объясняется тем, что на образование собственных антител требуется много времени, поэтому используемые в препарате антитела и являются дополнительным барьером для формирования поствирусных бактериальных осложнений.

Выводы

На основании современных знаний об иммунном ответе клиническое значение в лечении и профилактике осложнений ОРВИ имеет назначение препаратов, способных действовать как на острую фазу инфекционно-воспалительного процесса, рассмотренную на примере портрета пациента № 1, так и в фазу разрешения воспаления, рассмотренную на примере портрета пациента № 2.

Таким образом, оптимальным решением для борьбы с различной вирусной инфекцией, профилактики присоединения вторичной бактериальной инфекции, формирования поствирусных осложнений, в т. ч. образования очагов хронической инфекции, является назначение препарата Кипферон. Важнейшим отличием этого лекарственного средства от аналогичных препаратов является наличие в его составе иммуноглобулинового препарата (КИПа), который усиливает защиту организма от вторичных бактериальных осложнений.

Поступила / Received 28.05.2021

Поступила после рецензирования / Revised 15.06.2021

Принята в печать / Accepted 18.06.2021

Список литературы

- Новиков Д.К., Новиков П.Д., Титова Н.Д. *Иммунокоррекция, иммунопрофилактика, иммунореабилитация*. Витебск: ВГМУ; 2006. 198 с. Режим доступа: <https://elib.vsmu.by/handle/123/11272>.
- Романцов М.Г., Шульдякова О.Г., Коваленко А.Л. Иммуномодуляторы с противовирусной активностью. *Современные проблемы науки и образования*. 2004;(1):29–33. Режим доступа: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=1993>.
- Jurkiewicz D., Zielnik-Jurkiewicz B. Bacterial Lysates in the Prevention of Respiratory Tract Infections. *Otolaryngol Pol*. 2018;72(5):1–8. <https://doi.org/10.5604/01.3001.0012.7216>.
- Suárez N., Ferrara F., Rial A., Dee V., Chabalgoity J.A. Bacterial Lysates as Immunotherapies for Respiratory Infections: Methods of Preparation. *Front Bioeng Biotechnol*. 2020;8:545. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2020.00545>.
- Kearney S.C., Dziekiewicz M., Feleszko W. Immunoregulatory and Immunostimulatory Responses of Bacterial Lysates in Respiratory Infections and Asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2015;114(5):364–369. <https://doi.org/10.1016/j.anaai.2015.02.008>.
- DAlò G.L., Zorzoli E., Loria A., Terracciano E., Zaratti L., Franco E. Bacterial lysates: history and availability. *Ig Sanita Pubbl*. 2017;73(4):381–396. (In Italian). Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29099828/>.
- Dang A.T., Pasquali C., Ludigs K., Guarda G. OM-85 Is an Immunomodulator of Interferon- β Production and Inflammasome Activity. *Sci Rep*. 2017;7:43844. <https://doi.org/10.1038/srep43844>.
- Souza F.C., Mocellin M., Ongaratto R., Leitão L.A.A., Friedrich F.O., Silveira V.D. et al. OM-85 BV for Primary Prevention of Recurrent Airway Infections: A Pilot Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Einstein (Sao Paulo)*. 2020;18:eAO5262. https://doi.org/10.31744/einstein_journal/2020ao5262.
- Schaad U.B. OM-85 BV, An Immunostimulant in Pediatric Recurrent Respiratory Tract Infections: A Systematic Review. *World J Pediatr*. 2010;6(1):5–12. <https://doi.org/10.1007/s12519-010-0001-x>.
- Mauël J. Stimulation of Immunoprotective Mechanisms by OM-85 BV. A review of Results from in vivo and in vitro Studies. *Respiration*. 1994;61(1):8–15. <https://doi.org/10.1159/000196372>.
- Харит С.М., Галустьян А.Н. Азоксимера бромид – безопасный и эффективный препарат при лечении острых респираторных инфекций верхних дыхательных путей у детей: обзор результатов двойных слепых плацебо-контролируемых рандомизированных клинических исследований II и III фазы. *Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum*. 2017;(2):55–61. Режим доступа: https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/pediatrica-consilium-medicum/ped2017_2/azoksimerabromid-bezopasnyy-i-effektivnyy-preparat-pri-lechenii-ostroykh-respiratornykh-infektsiy-ev/.
- Караулов А.В., Горелов А.В. Применение азоксимера бромид в терапии инфекционно-воспалительных заболеваний органов дыхания у детей: мета-анализ контролируемых клинических исследований. *Журнал инфектологии*. 2019;11(4):31–41. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2019-11-4-31-41>.
- Булгакова В.А. Иммуномодуляторы для профилактики и лечения острых респираторных инфекций: эффективность азоксимера бромид. *Терапевтический архив*. 2014;86(12):92–97. <https://doi.org/10.17116/terarkh2014861292-97>.
- Серебrenникова С.Н., Семинский И.Ж., Клименков И.В., Семенов Н.В. Роль азоксимера бромид в механизмах регуляции клеточных реакций в очаге микробного воспаления. *Acta Biomedica Scientifica*. 2012;(3–2):312–315. Режим доступа: <https://www.actabiomedica.ru/jour/article/view/942>.
- Пинегин Б.В., Дагиль Ю.А., Воробьева Н.В., Пашенков М.В. Влияние азоксимера бромид на формирование внеклеточных нейтрофильных ловушек. *ПМЖ*. 2019;1(11):42–46. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/immunologiya/vliyaniye_azoksimera_bromida_na_formirovaniye_vnekletochnykh_neytrofilnykh_lovuшек/.
- Ершов Ф.И., Шульдяков А.А., Романцов М.Г., Ляпина Е.П., Соболева Л.А., Замощина Т.А. Результаты и перспективы использования индукторов интерферона в лечении инфекционных болезней. *Вестник РАМН*. 2013;(10):46–52. Режим доступа: <https://vestnikramn.spr-journal.ru/jour/article/viewFile/139/78>.
- Образцова Е.В., Осидак Л.В., Афанасьева О.И., Головачева Е.Г., Милькин К.К., Протасова С.Ф., Ариневский В.П. Препараты рекомбинантного интерферона альфа-2 в лечении острых респираторных инфекций у детей. *Детские инфекции*. 2005;4(2):46–50. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=12849659>.
- Дурнева Е.И., Соколов Д.И., Ярмолинская М.И., Сельков С.А. Интерфероны: патогенетическое обоснование при лечении наружного генитального эндометриоза и клиническая эффективность. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2019;68(1):47–58. <https://doi.org/10.17816/JOWD68147-58>.
- Ключников С.О., Зайцева О.В., Османов И.М., Крапивкин А.И., Кешишян Е.С., Блинова В., Быстрова О.В. *Острые респираторные заболевания у детей*. М.: Медкнига; 2008. 36 с. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/ostrye-respiratornye-zabolevaniya-u-detey-posobie-dlya-vrachey>.
- Korth M.J., Kash J.C., Furlong J.C., Katze M.G. Virus Infection and the Interferon Response: A Global View through Functional Genomics. *Methods Mol Med*. 2005;116:37–55. <https://doi.org/10.1385/1-59259-939-7.037>.
- Randall R.E., Goodbourn S. Interferons and Viruses: An Interplay between Induction, Signalling, Antiviral Responses and Virus

- Countermeasures. *J Gen Virol*. 2008;89(1):1–47. <https://doi.org/10.1099/vir.0.83391-0>.
22. Grandvaux N, tenOever B.R., Servant M.J., Hiscott J. The Interferon Antiviral Response: From Viral Invasion to Evasion. *Curr Opin Infect Dis*. 2002;15(3): 259–267. <https://doi.org/10.1097/00001432-200206000-00008>.
 23. Shim J.M., Kim J., Tenson T., Min J.Y., Kainov D.E. Influenza Virus Infection, Interferon Response, Viral Counter-Response, and Apoptosis. *Viruses*. 2017;9(8):223. <https://doi.org/10.3390/v9080223>.
 24. González-Navajas J.M., Lee J., David M., Raz E. Immunomodulatory Functions of Type I Interferons. *Nat Rev Immunol*. 2012;12(2):125–135. <https://doi.org/10.1038/nri3133>.
 25. Казимирский А.Н., Порядин Г.В., Салмаси Ж.М., Семенова Л.Ю. Эндогенные регуляторы иммунной системы (sCD100, малоновый диальдегид, аргиназа). *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2017;164(11):652–660. Режим доступа: <http://iramn.ru/journals/bbm/2017/11/1028/>.
 26. Казимирский А.Н., Салмаси Ж.М., Порядин Г.В. Нейтрофильные экстраклеточные ловушки – регуляторы формирования врожденного и адаптивного иммунитета. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2020;4(1):38–41. Режим доступа: https://www.rusmedreview.com/articles/immunologiya/neytrofilnye_ekstrakletochnye_lovushki_regulyatory_formirovaniya_vrozhdenogo_i_adaptivnogo_immuniteta/.
 27. Казимирский А.Н., Салмаси Ж.М., Порядин Г.В. Антивирусная система врожденного иммунитета: патогенез и лечение COVID-19. *Вестник РМУ*. 2020;(5):5–14. Режим доступа: <https://vestnik.rsmu.press/archive/2020/5/2/abstract?lang=ru>.
 28. Порядин Г.В., Салмаси Ж.М., Кукес И.В., Казимирский А.Н., Данилов А.Б., Лазарева Н.Б., Данилов А.Б. Современные знания о воспалительных заболеваниях различной локализации и этиологии: новые возможности фармакотерапии. *Фарматека*. 2020;27(14):37–46. <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.14.00-00>.
 29. Ysebrant de Lendonck L., Martinet V., Goriely S. Interferon Regulatory Factor 3 in Adaptive Immune Responses. *Cell Mol Life Sci*. 2014;71(20):3873–3883. <https://doi.org/10.1007/s00018-014-1653-9>.
 30. Ivashkiv L.B., Donlin L.T. Regulation of Type I Interferon Responses. *Nat Rev Immunol*. 2014;14(1):36–49. <https://doi.org/10.1038/nri3581>.
 31. Mehta D., Petes C., Gee K., Basta S. The Role of Virus Infection in Deregulating the Cytokine Response to Secondary Bacterial Infection. *J Interferon Cytokine Res*. 2015;35(12):925–934. <https://doi.org/10.1089/jir.2015.0072>.
 32. Curreli S., Romero F., Mirandola P., Barion P., Bemis K., Zella D. Human Primary CD4 + T Cells Activated in the Presence of IFN-Alpha 2b Express Functional Indoleamine 2,3-Dioxygenase. *J Interferon Cytokine Res*. 2001;21(6):431–437. <https://doi.org/10.1089/107999001750277916>.
 33. Gallagher K.M., Lauder S., Rees I.W., Gallimore A.M., Godkin A.J. Type I Interferon (IFN Alpha) Acts Directly on Human Memory CD4+ T Cells Altering Their Response to Antigen. *J Immunol*. 2009;183(5):2915–2920. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0801607>.
 34. Nguyen K.B., Watford W.T., Salomon R., Hofmann S.R., Pien G.C., Morinobu A. et al. Critical Role for STAT4 Activation by Type 1 Interferons in the Interferon-Gamma Response to Viral Infection. *Science*. 2002;297(5589):2063–2066. <https://doi.org/10.1126/science.1074900>.
 35. Новикова Л.И. Зуева М.М., Алешкин В.А., Борисова И.В., Панурин Р.Л. Изучение фармакокинетики комплексного иммуноглобулинового препарата при пероральном введении. *International Journal on Immunorehabilitation*. 2010;12(2):236–237. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=13862620>.
 1. Novikov D.K., Novikov P.D., Titova N.D. *Immunocorrection, Immunoprophylaxis, Immunorehabilitation*. Vitebsk: VGMU: 2006. 198 p. (In Russ.) Available at: <https://elib.vsmu.by/handle/123/11272>.
 2. Romantsov M.G., Shuldyakova O.G., Kovalenko A.L. Immunomodulators with Antiviral Activity. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education*. 2004;(1):29–33. (In Russ.) Available at: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=1993>.
 3. Jurkiewicz D., Zielnik-Jurkiewicz B. Bacterial Lysates in the Prevention of Respiratory Tract Infections. *Otolaryngol Pol*. 2018;72(5):1–8. <https://doi.org/10.5604/01.3001.0012.7216>.
 4. Suárez N., Ferrara F., Rial A., Dee V., Chabalgoity J.A. Bacterial Lysates as Immunotherapies for Respiratory Infections: Methods of Preparation. *Front Bioeng Biotechnol*. 2020;8:545. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2020.00545>.
 5. Kearney S.C., Dziekiewicz M., Feleszko W. Immunoregulatory and Immunostimulatory Responses of Bacterial Lysates in Respiratory Infections and Asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2015;114(5):364–369. <https://doi.org/10.1016/j.anaai.2015.02.008>.
 6. D'Alò G.L., Zorzoli E., Loria A., Terracciano E., Zaratti L., Franco E. Bacterial lysates: history and availability. *Ig Sanita Pubbl*. 2017;73(4):381–396. (In Italian). Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29099828/>.
 7. Dang A.T., Pasquali C., Ludigs K., Guarda G. OM-85 Is an Immunomodulator of Interferon-β Production and Inflammasome Activity. *Sci Rep*. 2017;7:43844. <https://doi.org/10.1038/srep43844>.
 8. Souza F.C., Mocellin M., Ongaratto R., Leitão L.A.A., Friedrich F.O., Silveira V.D. et al. OM-85 BV for Primary Prevention of Recurrent Airway Infections: A Pilot Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Einstein (Sao Paulo)*. 2020;18:eAO5262. https://doi.org/10.31744/einstein_journal/2020ao5262.
 9. Schaad U.B. OM-85 BV, An Immunostimulant in Pediatric Recurrent Respiratory Tract Infections: A Systematic Review. *World J Pediatr*. 2010;6(1):5–12. <https://doi.org/10.1007/s12519-010-0001-x>.
 10. Mauël J. Stimulation of Immunoprotective Mechanisms by OM-85 BV. A review of Results from in vivo and in vitro Studies. *Respiration*. 1994;61(1):8–15. <https://doi.org/10.1159/000196372>.
 11. Kharit S.M., Galustyan A.N. Azoximer Bromide Is a Safe and Effective Preparation for the Treatment of Acute Respiratory Infections of the Upper Respiratory Tract in Children: An Overview of the Results of Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Clinical Trials of Phase II and III. *Pediatrriya. Prilozhenie k zhurnalul Consilium Medicum = Pediatrics. Consilium Medicum*. 2017;(2):55–61. (In Russ.) Available at: https://omnidoc.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/pediatrriya-consilium-medicum/ped2017/ped2017_2/azoksimer-bromid-bezopasnyy-i-effektivnyy-preparat-pri-lechenii-ostrykh-respiratornykh-infektsiy-ve/.
 12. Karaulov A.V., Gorelov A.V. Use of Azoximer Bromide for Treatment of Children's Inflammatory Infections of Respiratory System: A Meta-Analysis of Controlled Clinical Studies. *Zhurnal infektologii = Journal of Infectology*. 2019;11(4):31–41. (In Russ.) <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2019-11-4-31-41>.
 13. Bulgakova V.A. Immunomodulators for the Prevention and Treatment of Acute Respiratory Infections: Efficacy of Azoximer Bromide. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 2014;86(12):92–97. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/terarkh2014861292-97>.
 14. Serebrennikova S.N., Seminsky I.Zh., Klimenkov I.V., Semenov N.V. The Role of Azoximer Bromide in Regulatory Mechanisms of Cell's Reactions at the Microbic Inflammation. *Acta Biomedica Scientifica*. 2012;(3–2): 312–315. (In Russ.) Available at: <https://www.actabiomedica.ru/jour/article/view/942>.
 15. Pinegin B.V., Dagil Yu.A., Vorobieva N.V., Pashchenkov M.V. Azoximer Bromide Effect on the Neutrophil Extracellular Traps Formation. *RMZh = RMJ*. 2019;1(II):42–46. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/immunologiya/Vliyanie_azoksimera_bromida_na_formirovanie_vnekletochnykh_neytrofilnykh_lovushhek/.
 16. Ershov F.I., Shuldyakov A.A., Romantsov M.G., Lyapina E.P., Soboleva L.A. Results and Prospects of Interferon Inducers Using in Infectious Diseases Treatment. *Vestnik Rossiyskoy Akademii Meditsinskikh Nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2013;(10):46–52. (In Russ.) Available at: <https://vestnikramn.spr-journal.ru/jour/article/viewFile/139/78>.
 17. Obraztsova E.V., Osidak L.V., Afanaseva O.I., Golovacheva E.G., Milkint K.K., Protasova S.F., Arinevsky V.P. Recombinant Interferon Alpha-2 Preparations in the Treatment of Acute Respiratory Infections in Children. *Detskiiye infektsii = Children Infections*. 2005;4(2):46–50. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=12849659>.
 18. Durneva E.I., Sokolov D.I., Yarmolinskaya M.I., Selkov S.A. Interferons: Pathogenetic Rationale for the Treatment of External Genital Endometriosis and Clinical Efficacy. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney = Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2019;68(1):47–58. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/IOWD68147-58>.
 19. Klyuchnikov S.O., Zaytseva O.V., Osmanov I.M., Kravtchik A.I., Keshishyan E.S., Blinova V., Bystrova O.V. *Acute respiratory diseases in children*. Moscow: Medkniga; 2008. 36 p. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/ostrye-respiratornye-zabolevaniya-u-detey-posobie-dlya-vrachey>.
 20. Korth M.J., Kash J.C., Furlong J.C., Katze M.G. Virus Infection and the Interferon Response: A Global View through Functional Genomics. *Methods Mol Med*. 2005;116:37–55. <https://doi.org/10.1385/1-59259-939-7037>.
 21. Randall R.E., Goodbourn S. Interferons and Viruses: An Interplay between Induction, Signalling, Antiviral Responses and Virus Countermeasures. *J Gen Virol*. 2008;89(Pt 1):1–47. <https://doi.org/10.1099/vir.0.83391-0>.
 22. Grandvaux N., tenOever B.R., Servant M.J., Hiscott J. The Interferon Antiviral Response: From Viral Invasion to Evasion. *Curr Opin Infect Dis*. 2002;15(3):259–267. <https://doi.org/10.1097/00001432-200206000-00008>.

23. Shim J.M., Kim J., Tenson T., Min J.Y., Kainov D.E. Influenza Virus Infection, Interferon Response, Viral Counter-Response, and Apoptosis. *Viruses*. 2017;9(8):223. <https://doi.org/10.3390/v9080223>.
24. González-Navajas J.M., Lee J., David M., Raz E. Immunomodulatory Functions of Type I Interferons. *Nat Rev Immunol*. 2012;12(2):125–135. <https://doi.org/10.1038/nri3133>.
25. Kazimirskii A.N., Poryadin G.V., Salmasi J.M., Semenova L.Y. Endogenous Regulators of the Immune System (sCD100, Malonic Dialdehyde, and Arginase). *Byulleten eksperimental'noy biologii i meditsiny = Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2018;164(11):652–660. (In Russ.) Available at: <http://iramn.ru/journals/bbm/2017/11/1028/>.
26. Kazimirskii A.N., Salmasi J.M., Poryadin G.V. Neutrophil Extracellular Traps Regulate the Development of Innate and Adaptive Immune System. *RMZh. Meditsinskoe obozrenie = RMJ. Medical Review*. 2020;4(1):38–41. (In Russ.) Available at: https://www.rusmedreview.com/articles/immunologiya/Neytrofilnyye_ekstrakletochnye_lovushki_regulyatory_formirovaniya_vroghdennogo_i_adaptivnogo_immuniteta/.
27. Kazimirskii A.N., Salmasi J.M., Poryadin G.V. Antiviral System of Innate Immunity: COVID-19 Pathogenesis and Treatment. *Vestnik RGMU = Bulletin of Russian State Medical University*. 2020;5(5):5–13. (In Russ.) Available at: <https://vestnik.rsmu.press/archive/2020/5/2/abstract?lang=ru>.
28. Poryadin G.V., Salmasi J.M., Kukes I.V., Kazimirsky A.N., Danilov A.N., Lazareva N.B., Danilov A.B. Modern Knowledge of Inflammatory Diseases of Various Localization and Etiology: New Possibilities of Pharmacotherapy. *Farmateka = Pharmateca*. 2020;27(14):37–46. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.14.00-00>.
29. Ysebrant de Lendonck L., Martinet V., Goriely S. Interferon Regulatory Factor 3 in Adaptive Immune Responses. *Cell Mol Life Sci*. 2014;71(20):3873–3883. <https://doi.org/10.1007/s00018-014-1653-9>.
30. Ivashkiv L.B., Donlin L.T. Regulation of Type I Interferon Responses. *Nat Rev Immunol*. 2014;14(1):36–49. <https://doi.org/10.1038/nri3581>.
31. Mehta D., Petes C., Gee K., Basta S. The Role of Virus Infection in Deregulating the Cytokine Response to Secondary Bacterial Infection. *J Interferon Cytokine Res*. 2015;35(12):925–934. <https://doi.org/10.1089/jir.2015.0072>.
32. Curreli S., Romero F., Mirandola P., Barion P., Bemis K., Zella D. Human Primary CD4+ T Cells Activated in the Presence of IFN-Alpha 2b Express Functional Indoleamine 2,3-Dioxygenase. *J Interferon Cytokine Res*. 2001;21(6):431–437. <https://doi.org/10.1089/107999001750277916>.
33. Gallagher K.M., Lauder S., Rees I.W., Gallimore A.M., Godkin A.J. Type I Interferon (IFN Alpha) Acts Directly on Human Memory CD4+ T Cells Altering Their Response to Antigen. *J Immunol*. 2009;183(5):2915–2920. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0801607>.
34. Nguyen K.B., Watford W.T., Salomon R., Hofmann S.R., Pien G.C., Morinobu A. et al. Critical Role for STAT4 Activation by Type 1 Interferons in the Interferon-Gamma Response to Viral Infection. *Science*. 2002;297(5589):2063–2066. <https://doi.org/10.1126/science.1074900>.
35. Novikova L.I., Zueva M.M., Aleshkin V.A., Borisova I.V., Panurina R.L. Study of the Pharmacokinetics of a Complex Immunoglobulin Preparation after Oral Administration. *International Journal on Immunorehabilitation*. 2010;12(2):236b–237. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=13862620>.

Информация об авторах:

Салмаси Жан Мустафевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патофизиологии и клинической патофизиологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; profjms@yandex.ru

Казимирский Александр Николаевич, д.б.н., профессор кафедры патофизиологии и клинической патофизиологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; alnica10@mail.ru

Кукес Илья Владимирович, к.м.н., врач – клинический фармаколог, иммунолог, руководитель научно-клинического отдела, Международная ассоциация клинических фармакологов и фармацевтов; 109147, Россия, Москва, ул. М. Калитниковская, д. 2/1; ilyakukes@gmail.com

Порядин Геннадий Васильевич, член-корр. РАН, д.м.н., профессор кафедры патофизиологии и клинической патофизиологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; poryadin_GV@rsmu.ru

Поздняков Дмитрий Игоревич, к.ф.н., член, Международная ассоциация клинических фармакологов и фармацевтов; 109147, Россия, Москва, ул. М. Калитниковская, д. 2/1; доцент кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал Волгоградского государственного медицинского университета; 357532, Россия, Ставропольский край, г. Пятигорск, пр. Калинина, д. 11; pozdniackow.dmitry@yandex.ru

Information about the authors:

Jean M. Salmasi, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pathophysiology and Clinical Pathophysiology, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; profjms@yandex.ru

Alexander N. Kazimirskii, Dr. Sci. (Biol.), Associate Professor, Leading Researcher, Department of Molecular Technologies, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; alnica10@mail.ru

Ilya V. Kukes, Cand. Sci. (Med.), Laureate of the Grant of the President of the Russian Federation, Clinical Pharmacologist, Immunologist, Head of the Scientific and Clinical Department, International Association of Clinical Pharmacologists and Pharmacists; 2, Bldg. 1, Malaya Kalitnikovskaya St., Moscow, 109147, Russia; ilyakukes@gmail.com

Gennady V. Poryadin, Corr. Member of RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Pathophysiology and Clinical Pathophysiology, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; poryadin_GV@rsmu.ru

Dmitry I. Pozdnyakov, Cand. Sci. (Pharm.), the Member of International Association of Clinical Pharmacologists and Pharmacists; 2, Bldg. 1, Malaya Kalitnikovskaya St., Moscow, 109147, Russia; Associate Professor of the Department of Pharmacology with the Course of Clinical Pharmacology, Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – a branch of the Volgograd State Medical University; 11, Kalinin Ave., Pyatigorsk, Stavropol Territory, 357532, Russia; pozdniackow.dmitry@yandex.ru

Хирургическое лечение детей с осложнениями инородных тел желудочно-кишечного тракта

Ю.Ю. Соколов¹, ORCID: 0000-0003-3831-768X, sokolov-surg@yandex.ru

С.А. Коровин^{1✉}, ORCID: 0000-0002-8030-9926, korovinsa@mail.ru

Д.В. Донской¹, ORCID: 0000-0001-5076-2378, dvdonskoy@gmail.com

Г.Т. Туманян¹, ORCID: 0000-0002-5554-4203, tumanyan@list.ru

А.В. Дзядчик², ORCID: 0000-0002-6751-3068, dzyadchik@mail.ru

¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

² Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28

Резюме

Введение. В настоящее время отмечается расширение спектра ургентных заболеваний органов брюшной полости за счет больных с осложнениями инородных тел желудочно-кишечного тракта. Разработка рационального лечебно-диагностического алгоритма будет способствовать улучшению результатов хирургического лечения детей с осложнениями инородных тел желудочно-кишечного тракта.

Цель. Установить эффективность лапароскопических технологий у детей с осложнениями инородных тел желудочно-кишечного тракта.

Материалы и методы. В исследование включены 38 детей с различными по характеристикам инородными телами желудочно-кишечного тракта, потребовавших проведения оперативного лечения.

Результаты и обсуждение. На основании анализа клиничко-анамнестических данных, результатов инструментальных методов предоперационной диагностики и лапароскопии выделены три клинических стадии заболевания. Доказаны статистически достоверные отличия представленных показателей в различные сроки заболевания. Оперативное вмешательство предполагало выполнение лапароскопии, в ходе которой уточнялся объем оперативного вмешательства. Лапароскопические технологии были эффективными в группах больных при I, II и III стадиях заболевания в 100, 46 и 20% наблюдений соответственно.

Выводы. Клинические проявления при осложнениях инородных тел желудочно-кишечного тракта обусловлены характеристиками последних и клинической стадией заболевания. Лапароскопические технологии могут быть эффективными при начальных стадиях заболевания. При осложненном течении заболевания должный объем оперативного вмешательства возможно выполнить в ходе лапаротомии. Многообразие клинических проявлений осложнений инородных тел желудочно-кишечного тракта обусловлено характеристиками повреждающих агентов и клинической стадией заболевания. Лапароскопические технологии оперативного лечения могут быть приоритетными при отсутствии осложненного течения заболевания, в поздние сроки заболевания лапаротомия является операцией выбора.

Заключение. Анализ результатов лечения детей с осложнениями ИТ ЖКТ показал статистически достоверные отличия отдельных клиничко-анамнестических данных, результатов инструментальных методов предоперационной диагностики и интраоперационных проявлений, что позволило выделить три клинических стадии заболевания.

Ключевые слова: осложнения инородных тел желудочно-кишечного тракта, дети, лапароскопия, хирургические заболевания брюшной полости, острый живот

Для цитирования: Соколов Ю.Ю., Коровин С.А., Донской Д.В., Туманян Г.Т., Дзядчик А.В. Хирургическое лечение детей с осложнениями инородных тел желудочно-кишечного тракта. *Медицинский совет.* 2021;(11):221–225. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-11-221-225>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Surgical treatment of children with complications of foreign bodies of the gastrointestinal tract

Yurij Yu. Sokolov¹, ORCID: 0000-0003-3831-768X, sokolov-surg@yandex.ru

Sergey A. Korovin^{1✉}, ORCID: 0000-0002-8030-9926, korovinsa@mail.ru

Dmitriy V. Donskoy¹, ORCID: 0000-0001-5076-2378, dvdonskoy@gmail.com

Grachik T. Tumanyan¹, ORCID: 0000-0002-5554-4203, tumanyan@list.ru

Aleksandr V. Dzyadchik², ORCID: 0000-0002-6751-3068, dzyadchik@mail.ru

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

² Bashlyaeva City Children's Clinical Hospital; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia

Abstract

Introduction. At the present time the expansion of the spectrum of urgent diseases of the abdominal cavity organs is registered due to the patients with complications of foreign bodies of the gastrointestinal tract. Development of rational treatment-diag-

nostic algorithm will promote to improve the results of surgical treatment of children with complications of foreign bodies of gastrointestinal tract.

Aim. To determine the efficacy of laparoscopic techniques in children with complications of foreign bodies of the gastrointestinal tract.

Materials and methods. 38 children with foreign bodies of the gastrointestinal tract of different characteristics, which required surgical treatment, were included in the study.

Results and discussion. On the basis of analysis of clinical and medical history data, results of instrumental methods of preoperative diagnostics and laparoscopy three clinical stages of the disease were distinguished. Statistically reliable differences of the presented indicators in different terms of the disease were proved. Surgical intervention involved laparoscopy, during which the volume of surgical intervention was specified. Laparoscopic techniques were effective in the groups of patients with I, II and III stages of the disease in 100, 46 and 20% of observations, respectively.

Conclusions. Clinical manifestations in complications of foreign bodies of the gastrointestinal tract are determined by the characteristics of the latter and the clinical stage of the disease. Laparoscopic techniques can be effective at initial stages of the disease. At a complicated course of the disease the required volume of surgical intervention can be performed during laparotomy. The variety of clinical manifestations of foreign bodies of the gastrointestinal tract complications is determined by the characteristics of the damaging agents and the clinical stage of the disease. Laparoscopic techniques of surgical treatment may be a priority in the absence of a complicated course of the disease; in late stages of the disease laparotomy is the operation of choice.

Conclusion. Analysis of treatment results of children with complications of FBs of GIT revealed statistically significant differences in some clinical and anamnestic data, results of instrumental methods of preoperative diagnosis and intraoperative manifestations, which allowed us to define three clinical stages of the disease.

Key words: complications of foreign bodies of the gastrointestinal tract, children, laparoscopy, abdominal surgical conditions, acute abdomen

For citation: Sokolov Yu.Yu., Korovin S.A., Donskoy D.V., Tumanyan G.T., Dzyadchik A.V. Surgical treatment of children with complications of foreign bodies of the gastrointestinal tract. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(11):221–225. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-11-221-225>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность разработки лечебно-диагностических алгоритмов у детей с инородными телами желудочно-кишечного тракта (ИТ ЖКТ) обусловлена возрастанием числа пациентов с осложненным течением заболевания [1–6]. Публикации отечественных авторов ограничены немногочисленными сериями наблюдений [1–5, 7]. В зарубежных исследованиях критической оценке подвергнуты группы больных с магнитными шариками, обладающими свойствами примагничивания друг к другу и приводящими к различным вариантам повреждения ЖКТ [8–11]. Становится очевидным, что эффективность лапароскопических технологий в исследуемой группе больных находится в зависимости от характеристик ИТ ЖКТ, уровне поражения ЖКТ, сроками заболевания [4]. Работ, в которых были бы всесторонне учтены показатели клиничко-анамнестических данных, результатов инструментальных методов диагностики и интраоперационных проявлений различных по характеристикам ИТ ЖКТ в настоящее время нет. Не оценены факторы, влияющие на возможности и ограничения лапароскопических технологий.

Цель. Изучить клинические проявления заболевания, оценить информативность показателей инструментальных методов предоперационной диагностики и интраоперационную картину у детей с осложнениями ИТ ЖКТ, определить эффективность лапароскопических технологий при оперативном лечении в различные сроки заболевания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В клинике детской хирургии ФГБОУ ДПО РМАНПО с 2008 по 2020 г. прооперированы 38 больных с ИТ ЖКТ в возрасте от 1 мес. до 18 лет. Больным при поступлении выполнено ультразвуковое (УЗИ), рентгенологическое исследование брюшной полости (БП), по показаниям – видеоэзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС), колонофиброскопия (КФС). Доступ и объем оперативного вмешательства определялся в ходе лапароскопии (ЛС). Выделены три группы больных в соответствии с клиническими стадиями заболевания: I – субклиническая (5), II – ярких клинических проявлений (13), III – осложнений (20). По характеру воздействия на органы ЖКТ все ИТ классифицированы на: инертные инородные тела (ИИТ) – монеты, стеклянные, металлические и гидрогелевые шарики; химически активные инородные тела (ХАИТ) – батарейки; физически активные инородные тела (ФАИТ) – магнитные шарики; механически активные инородные тела (МАИТ) – иглы, острые концы кости, шурупы и т.д.; инородные тела с комбинированным воздействием (ИТКВ) – безоары [7].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Пациенты госпитализированы в клинику при установленном факте проглатывания ИТ и (или) появлении болевого абдоминального синдрома в экстренном (37) и плановом (1) порядке. Характеристика групп больных в соответствии со стадиями заболевания представлена в табл. 1.

● **Таблица 1.** Характеристика группы больных с осложнениями инородных тел желудочно-кишечного тракта

● **Table 1.** Characteristics of the group of patients with complications of foreign bodies of the gastrointestinal tract

Признаки	Группы больных		
	I (n = 5)	II (n = 13)	III (n = 20)
Возраст (лет), $M \pm m$	6,25 $\pm$ 2,4	5,7 $\pm$ 1,67*	3,49 $\pm$ 0,76*
Установленный факт попадания ИТ в ЖКТ, n (%)	5 (100%)	9 (69,2%)	15 (75%)
Догоспитальный период (часы), $M \pm m$	321 $\pm$ 360	51,8 $\pm$ 14,1*	90,7 $\pm$ 9,4*
Дооперационный период (часы), $M \pm m$	21,7 $\pm$ 7,1	7,75 $\pm$ 1,6*	10,9 $\pm$ 3,5*
Тяжесть состояния, n (%): • средней тяжести • тяжелое	5 (100) 0 (0)	13 (100)* 0 (0)	2 (10)* 18 (90)
Число ИТ, n ($M \pm m$)	8,7 $\pm$ 2,1	3,73 $\pm$ 0,9*	10 $\pm$ 2,8*
Характеристики ИТ ЖКТ, n (%): • ФАИТ • МАИТ • ИТКВ	3 (60) 0 (0) 2 (40)	10 (76,9) 2 (15,4) 1 (7,7)	18 (90) 2 (10) 0 (0)
Уровень «поражения» ЖКТ, n (%): • верхние отделы • средние отделы • нижние отделы	0 (0) 3 (60) 2 (40)	2 (15,4) 10 (76,9) 1 (7,7)	5 (25) 11 (55) 4 (20)

*p < 0,001.

В I группе больных болевой абдоминальный синдром отмечен у 3 (60%) детей при ФАИТ. Показатели догоспитального (321 $\pm$ 360 ч) и дооперационного (21,7 $\pm$ 7,1 ч) периодов были обусловлены отсутствием болей в животе у 2 (40%) детей с ИТКВ или субклиническими проявлениями «острого живота» у 3 (60%) больных с ФАИТ.

Во II группе больных клиника «острого живота» была обусловлена деструкцией кишечной стенки и инфицированием брюшной полости, проявлениями кишечной непроходимости. Факт проглатывания ИТ установлен у 9 (69,2%) детей, средний возраст которых составил 4,9 $\pm$ 4,6 года. Повреждающими агентами ЖКТ стали ФАИТ – магнитные шарики (10), МАИТ – проволока (1) и рыба кость (1), ИТКВ – магнитные шарики и батарейки (1). Показатели догоспитального и дооперационного периодов составили 51,8 $\pm$ 14,1 часа и 7,75 $\pm$ 1,6 часа соответственно.

В III группе больных отмечены клинические проявления перитонита. Средний возраст детей (3,49 $\pm$ 0,76 года) оказал влияние на установление в анамнезе факта проглатывания ИТ, отмеченного в 15 (75%) наблюдениях. В большинстве случаев повреждающими агентами стали ФАИТ. Показатели численного состава ИТ (10 $\pm$ 2,8 единиц), догоспитального (90,75 $\pm$ 9,4 часа) и дооперационного (10,9 $\pm$ 3,5 часа) периодов превысили аналогичные показатели в I и II группах больных.

Анализ результатов инструментальных методов предоперационной диагностики показал отличия отдельных ультразвуковых и рентгенологических показателей в различных группах больных (табл. 2).

● **Таблица 2.** Результаты инструментальных методов предоперационной диагностики у больных с осложнениями инородных тел желудочно-кишечного тракта

● **Table 2.** Results of instrumental methods of preoperative diagnosis in patients with complications of foreign bodies of the gastrointestinal tract

Признаки	Группы больных		
	I (n = 5)	II (n = 13)	III (n = 20)
УЗИ БП			
Число исследований, n (%):	5 (100)	13 (100)	20 (100)
Визуализация ИТ ЖКТ, n (%): • выявлены • не выявлены	4 (80) 1 (20)	7 (53,8)* 6 (46,2)*	18 (90)* 2 (10)*
Свободная жидкость в БП, n (%)	0 (0)	13 (100)	20 (100)
Иные показатели «ургентности», n (%)	0 (0)	13 (100)	20 (100)
Локализация ИТ, n (%): • верхние отделы • средние отделы • нижние отделы	0 (0) 3 (60) 2 (40)	0 (0) 7 (53,8) 0 (0)	0 (0) 18 (90) 0 (0)
Рентгенография БП			
Число и вид исследований, n (%): • обзорная РГ • интраоперационная РГ	5 (100) 5 0	12 (92,3) 7 5	20 (100) 18 2
Визуализация ИТ ЖКТ, n (%): • выявлены • не выявлены	5 (100) 0 (0)	12 (92,3) 1 (7,7)	18 (90) 2 (10)
Свободный газ в БП, n (%)	0 (0)	1 (7,7)	2 (10)
Признаки КН, n (%):	0 (0)	0 (0)*	13 (65)*

*p < 0,05.

В I группе больных в ходе УЗИ ИТ визуализированы в желудке, средних отделах тонкой кишки, червеобразном отростке, сигмовидной кишке. Во II группе больных отмечены ультразвуковые признаки воспалительных изменений кишечника в зоне «поражения», скопления свободной жидкости в БП, при этом ИТ выявлены у 6 (50%) детей. Ограничения для ультразвуковой визуализации ИТ при начальных стадиях заболевания были обусловлены отказом от прицельного поиска последних при отсутствии анамнестических данных о повреждающих агентах. В III группе больных во всех случаях установлены ультразвуковые признаки перитонита, ИТ выявлены у 18 (90%) детей. Ограничения для визуализации ИТ у двоих детей были обусловлены миграцией ФАИТ в толстую кишку и из просвета ЖКТ. Результаты рентгенологического исследования БП коррелировали с данными УЗИ и дополняли последние: были уточнены характеристики ИТ, осложненное течение заболевания, а в ходе интраоперационной рентгенографии – локализация ИТ при миграции последних ниже зоны повреждения. При этом рентгенологическое исследование не было абсолютным для установления локализации ИТ.

Виды и объем хирургических вмешательств имели статистически достоверные отличия в различных группах больных (табл. 3).

● **Таблица 3.** Виды и объем оперативных вмешательств у детей с осложнениями инородных тел и желудочно-кишечного тракта

● **Table 3.** Types and extent of surgical interventions in children with complications of foreign bodies of the gastrointestinal tract

Виды и объем оперативных вмешательств	Группы больных		
	I (n = 5)	II (n = 13)	III (n = 20)
Тотальные ЛС вмешательства, n (%):	2 (40)	1 (7,7)*	0 (0)*
ЛС (+ЭГДС или КФС)	2 (+2)	1	0
ЛС-ассистированные вмешательства, n (%):	3 (60)	5 (38,5)*	4 (20)*
• энтеротомия (резекция сегмента кишки), удаление ИТ	2	5 (1)	4
• Аппендэктомия	1	0	0
Конверсии (отказ от ЛС), n (%):	0 (0)	7 (53,8)*	16 (80)*
энтеротомия (резекция сегмента кишки), удаление ИТ	0	7	16 (5)

*p < 0,01.

В I группе больных все оперативные вмешательства выполнены в лапароскопическом варианте. Патологические сцепливания кишечных петель характеризовали троих больных с ФАИТ, интактные данные – двоих больных с ИТКВ (скрепками и шурупом-саморезом в просвете червеобразного отростка, мобильного телефона в просвете сигмовидной кишки). При локализации ИТ в желудке и сигмовидной кишке лапароскопия была дополнена ЭГДС и КФС. Лапароскопически-ассистированные вмешательства стали операцией выбора у троих больных при локализации ИТ в просвете червеобразного отростка и в средних отделах кишечника.

Во II группе больных лапароскопия выполнена 11 (84,6%); из них конверсии – 5 (38,5%), ЛТ – 2 (15,4%) пациентам соответственно. Сформированные межкишечные соустья отмечены у 11 (84,6%) больных с ФАИТ и ИТКВ, преимущественно в средних отделах кишечника. При этом в половине наблюдений ИТ мигрировали ниже участков повреждения. Рыхлые инфильтраты БП характеризовали 2 (15,4%) больных с прикрытыми перфорациями кишечника, вызванные МАИТ – проволокой и рыбьей костью. В брюшной полости присутствовал патологический выпот с примесями кишечного содержимого, имели место проявления кишечной недостаточности. В ходе тотальной лапароскопии у одного пациента были ушиты повреждения толстой кишки, вызванные мигрировавшими из просвета кишечника ФАИТ. Лапароскопически-ассистированные вмешательства выполнены пятерым больным при повреждениях тонкой кишки: ДМ – рыбьей костью, подвздошной кишки – проволокой и магнитными шариками. Конверсии и лапаротомии у семейных пациентов были обоснованы множественными повреждениями кишечника ФАИТ и миграцией последних в нижележащие отделы.

В III группе больных лапароскопия выполнена 11 (55%); из них конверсии – 7 (35%), ЛТ – 6 (30%) пациентам соответственно. Патологические соустья при ФАИТ характеризовались выраженными деструктивными изменениями стенки полых органов на различных уровнях ЖКТ. Сформированные

воспалительные инфильтраты стали типичными для больных с МАИТ. При этом отмечены различной выраженности проявления распространенного перитонита и явления кишечной недостаточности. В ходе лапароскопии ИТ были визуализированы у троих больных при локализации последних в «зоне повреждения». Лапароскопические технологии были эффективными в 4 (20%) наблюдениях: в ходе лапароскопически-ассистированных вмешательств были удалены остроконечная палочка и сцепленные магнитные шарики при повреждении тонкой кишки. Объем «открытых» оперативных вмешательств отличался от аналогичных операций в I и II группах больных. Для поиска ИТ применяли магнитный шуп, выполняли интраоперационную рентгенографию БП, мануальное перемещение ИТ в «зону повреждения», а при несмещаемых ИТ – энтеротомии или колотомии. При значительных повреждениях кишечника у 5 (25%) больных выполнены сегментарные резекции тонкой кишки или илеоцекального угла.

ВЫВОДЫ

1. В структуре urgentных заболеваний органов брюшной полости у детей частота встречаемости больных с осложнениями ИТ ЖКТ составляет 1% наблюдений.

2. Показатели клинико-anamnestических данных, инструментальных методов предоперационной диагностики и интраоперационных проявлений осложнений ИТ ЖКТ находятся в зависимости от характеристик повреждающих агентов, стадии заболевания.

3. Выбор доступа и объема хирургического вмешательства обусловлен уровнем и характером повреждения ЖКТ различными по характеристикам инородными телами.

4. При начальных стадиях заболевания лапароскопические технологии являются приоритетными, при осложненном течении заболевания лапаротомия является операцией выбора.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ результатов лечения детей с осложнениями ИТ ЖКТ показал статистические достоверные отличия отдельных клинико-anamnestических данных, результатов инструментальных методов предоперационной диагностики и интраоперационных проявлений, что позволило выделить три клинических стадии заболевания. Критерии, характеризующие стадии осложнений ИТ ЖКТ, находились в корреляционной зависимости от характеристик ИТ и сроков заболевания. В работе установлены сроки возникновения и варианты развития внутрибрюшных осложнений при ИТ ЖКТ различных характеристик. Дана оценка информативности ультразвукового и рентгенологического исследования БП при различных стадиях заболевания, определены рациональные приемы и способы оперативного лечения больных в зависимости от распространенности воспалительного процесса в брюшной полости. 

Поступила / Received 07.04.2021

Поступила после рецензирования / Revised 07.05.2021

Принята в печать / Accepted 12.05.2021

1. Аверин В.И., Голубицкий С.Б., Заполянский А.В., Валек Л.В., Никуленков А.В. Диагностика и лечебная тактика при магнитных инородных телах желудочно-кишечного тракта у детей. *Новости хирургии*. 2017;25(3): 317–324. <https://dx.doi.org/10.18484/2305-0047.2017.3.317>.
2. Бочаров Р.В., Караваев А.В., Осипкин В.Г., Погорелко В.Г., Юшманова А.Б. Варианты пребывания магнитных инородных тел в желудочно-кишечном тракте. *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. 2014;IV(4):36–42. Режим доступа: <https://www.rps-journal.ru/jour/article/viewFile/79/80>.
3. Бочаров Р.В. Клиническое наблюдение сепсиса у ребенка с инородными магнитными телами. *Общая реаниматология*. 2018;14(4):15–20. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2018-4-15-20>.
4. Зайцева Т.В., Золотарева А.В., Игнатьев Р.О., Розинов В.М. Острая обтурационная кишечная непроходимость, вызванная инородным телом, у ребенка 1,5 лет. *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. 2017;7(1):55–58. Режим доступа: <https://rps-journal.ru/jour/article/view/316>.
5. Карасева О.В., Тимофеева А.В., Брянецев А.В., Граников О.Д., Максумов А.А. Применение лапароскопии при осложненных инородных телах ЖКТ. В: *XV Московский международный конгресс по эндоскопической хирургии*. М.; 2011. С. 131–133.
6. Разумовский А.Ю., Смирнов А.Н., Игнатьев Р.О., Халафов Р.В., Тихомирова Л.Ю., Холостова В.В. Магнитные инородные тела желудочно-кишечного тракта. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2012;(9):64–69. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/khirurgiya-zhurnal-im-n-i-pirogova/2012/9/030023-12072012912>.
7. Донской Д.В., Ионов Д.В., Коровин С.А., Воробьев В.В., Соловова В.П., Туманян Г.Т., Соколов Ю.Ю. Классификация и лечебная тактика при инородных телах желудочно-кишечного тракта у детей. *Детская хирургия*. 2017;21(3):127–130. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/klassifikatsiya-i-lechebnaya-taktika-pri-inorodnyh-telah-zheludochno-kishechnogo-trakta-u-detey>.
8. Bauman B, McEachron K, Goldman D, Louiselle A, Zheng E, Mills D. et al. Emergency Management of the Ingested Magnet: An Algorithmic Approach. *Pediatr Emerg Care*. 2019;35(8):e141–e144. <https://doi.org/10.1097/PEC.0000000000001168>.
9. Sola R. Jr., Rosenfeld E.H., Yu Y.R., St. Peter S.D., Shah S.R. Magnet foreign body ingestion: rare occurrence but big consequences. *J Pediatr Surg*. 2018;53(9):1815–1819. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2017.08.013>.
10. George A.T., Motiwale S. Magnets, children and the bowel: a dangerous attraction? *World J Gastroenterol*. 2012;18(38):5324–5328. <https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i38.5324>.
11. Dutta S., Barzin A. Multiple magnet ingestion as a source of severe gastrointestinal complications requiring surgical intervention. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2008;162(2):123–125. <https://doi.org/10.1001/archpediatrics.2007.35>.

References

1. Averyn V.I., Halubitski S.B., Zapalianski A.V., Valiok L.V., Nikulenkov A.V. Diagnostics and Medical Tactics in Magnetic Foreign Bodies Gastrointestinal Tract in Children. *Novosti Khirurgii = Surgery News*. 2017;25(3):317–324. (In Russ.) <https://dx.doi.org/10.18484/2305-0047.2017.3.317>.
2. Bocharov P.W., Karavaev A.V., Osipkin V.G., Pogorelko V.G., Yushmanova A.B. Embodiments stay magnetic foreign objects in the gastro-intestinal tract of children. *Rossiyskiy vestnik detskoy khirurgii, anesteziologii i reanimatologii = Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care*. 2014;IV(4):36–42. (In Russ.) Available at: <https://www.rps-journal.ru/jour/article/viewFile/79/80>.
3. Bocharov R.V. Sepsis in a Child with Foreign Magnetic Bodies: Clinical Case. *Obshchaya reanimatologiya = General Reanimatology*. 2018;14(4):15–20. (In Russ.) <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2018-4-15-20>.
4. Zaitseva T.V., Zolotaryova A.V., Ignatiev R.O., Rosinov V.M. Acute obstruction intestinal obstruction caused by a foreign object in a 1.5-year-old. *Rossiyskiy vestnik detskoy khirurgii, anesteziologii i reanimatologii = Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care*. 2017;7(1):55–58. (In Russ.) Available at: <https://rps-journal.ru/jour/article/view/316>.
5. Karaseva O.V., Timofeeva A.V., Bryantsev A.V., Granikov O.D., Maksimov A.A. Application of laparoscopy for complications of foreign bodies of the gastrointestinal tract. In: *XV Moscow International Congress on Endoscopic Surgery*. Moscow; 2011, pp. 131–133. (In Russ.)
6. Razumovskii A.Yu., Smirnov A.N., Ignat'ev R.O., Khalafov R.V., Tikhomirova L.Iu., Kholostova V.V. The magnetic foreign bodies of the gastrointestinal tract in children. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova. = Khirurgiya*. 2012;(9): 64–69. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/khirurgiya-zhurnal-im-n-i-pirogova/2012/9/030023-12072012912>.
7. Donskoy D.V., Ionov D.V., Korovin S.A., Vorob'ev V.V., Solovova V.L., Tumanyan G.T., Sokolov Yu.Yu. Classification and treatment of foreign bodies in the gastrointestinal tract. *Detskaya khirurgiya = Russian Journal of Pediatric Surgery*. 2017;21(3):127–130. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/klassifikatsiya-i-lechebnaya-taktika-pri-inorodnyh-telah-zheludochno-kishechnogo-trakta-u-detey>.
8. Bauman B, McEachron K, Goldman D, Louiselle A, Zheng E, Mills D. et al. Emergency Management of the Ingested Magnet: An Algorithmic Approach. *Pediatr Emerg Care*. 2019;35(8):e141–e144. <https://doi.org/10.1097/PEC.0000000000001168>.
9. Sola R. Jr., Rosenfeld E.H., Yu Y.R., St. Peter S.D., Shah S.R. Magnet foreign body ingestion: rare occurrence but big consequences. *J Pediatr Surg*. 2018;53(9):1815–1819. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2017.08.013>.
10. George A.T., Motiwale S. Magnets, children and the bowel: a dangerous attraction? *World J Gastroenterol*. 2012;18(38):5324–5328. <https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i38.5324>.
11. Dutta S., Barzin A. Multiple magnet ingestion as a source of severe gastrointestinal complications requiring surgical intervention. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2008;162(2):123–125. <https://doi.org/10.1001/archpediatrics.2007.35>.

Информация об авторах:

Соколов Юрий Юрьевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой детской хирургии имени академика С.Я. Долецкого, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; e-mail: sokolov-surg@yandex.ru

Коровин Сергей Афанасьевич, д.м.н., профессор кафедры детской хирургии имени академика С.Я. Долецкого, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; korovinsa@mail.ru

Донской Дмитрий Владимирович, к.м.н., доцент кафедры детской хирургии имени академика С.Я. Долецкого, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; dvdonskoy@gmail.com

Туманян Грачик Татевосович, д.м.н., профессор кафедры детской хирургии имени академика С.Я. Долецкого, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; tumanyan@list.ru

Дзядчик Александр Валерьевич, заведующий хирургическим отделением, Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; dzyadchik@mail.ru

Information about the authors:

Yurij Yu. Sokolov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatric Surgery named after Academician S.Ya. Doletsky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; e-mail: sokolov-surg@yandex.ru

Sergey A. Korovin, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Pediatric Surgery named after Academician S.Ya. Doletsky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; korovinsa@mail.ru

Dmitriy V. Donskoy, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatric Surgery named after Academician S.Ya. Doletsky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; dvdonskoy@gmail.com

Grachik T. Tumanyan, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Pediatric Surgery named after Academician S.Ya. Doletsky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; tumanyan@list.ru

Aleksandr V. Dzyadchik, Head of the Surgical Department, Bashlyaeva City Children's Clinical Hospital; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; dzyadchik@mail.ru

Врожденный гиперинсулинизм у новорожденных и детей раннего возраста: состояние проблемы и результаты хирургического лечения

А.А. Сухоцкая[✉], dxirurgia@mail.ru, В.Г. Баиров, И.Л. Никитина, Л.Б. Митрофанова, А.А. Перминова, Д.В. Рыжкова

Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

Резюме

Врожденный гиперинсулинизм вызывает необратимое повреждение коры головного мозга с последующей инвалидизацией детей. В статье представлены особенности этиопатогенеза, клиники заболевания. Подробно разобраны гистологические варианты поражения поджелудочной железы. Сформулированы принципы правильной постановки диагноза. Представлен новый в России метод дооперационного определения гистологической формы заболевания, который проводится в Национальном медицинском исследовательском центре имени В.А. Алмазова (НМИЦ им. В.А. Алмазова) с 2017 г., – ПЭТ/КТ (позитронно-эмиссионная и компьютерная томография) с 18F-ДОФА, объяснены биохимические основы его клинического применения и методика обследования. Описаны принципы подбора медикаментозной терапии с возможными осложнениями, необходимостью адекватной оценки ее эффективности. При невозможности достигнуть стойкой целевой эугликемии без необходимости внутривенной инфузии глюкозы показана оперативная коррекция заболевания. В схематических рисунках и интраоперационных фотографиях описаны подходы к хирургическому лечению, наглядно разобраны этапы операций, возможные осложнения. Представлены результаты оперативных вмешательств в НМИЦ им. В.А. Алмазова за январь 2017 – февраль 2021 г., где было оперировано 39 детей с врожденным гиперинсулинизмом. По данным ПЭТ/КТ с 18F-ДОФА диагностированы 15 диффузных и 24 фокальные формы. После операции у 12 (31%) пациентов подтверждено диффузное поражение железы, у 23 (59%) – фокальный характер поражения, у 4 (10%) – интраоперационно диагностирована атипичная форма. Из 39 детей у 36 (92%) – полное купирование гиперинсулинизма, значительное улучшение психомоторного развития, из них 9 (23%) нуждаются в заместительной инсулинотерапии минимальными дозировками, – это 8 детей с диффузной формой заболевания и 1 ребенок – с атипичной. Интра- и послеоперационных осложнений не отмечалось. Таким образом, частичная панкреатэктомия при фокальных, субтотальная при атипичных и почти тотальная при диффузных формах позволяют справиться с гипогликемиями вследствие врожденного гиперинсулинизма и предотвратить поражение центральной нервной системы новорожденных и младенцев.

Ключевые слова: гипогликемия, гиперинсулинизм, операция, панкреатэктомия, дети, позитронно-эмиссионная и компьютерная томография, 18F-ДОФА, экспресс-биопсия

Для цитирования: Сухоцкая А.А., Баиров В.Г., Никитина И.Л., Митрофанова Л.Б., Перминова А.А., Рыжкова Д.В.

Врожденный гиперинсулинизм у новорожденных и детей раннего возраста: состояние проблемы и результаты хирургического лечения. *Медицинский совет.* 2021;(11):226–239. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-11-226-239>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Congenital hyperinsulinism in newborns and young children: the state of the problem and the results of surgical treatment

Anna A. Sukhotskaya[✉], dxirurgia@mail.ru, Vladimir G. Bairov, Irina L. Nikitina, Lubov B. Mitrofanova, Anastasiya A. Perminova, Daria V. Ryzhkova

Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia

Abstract

Congenital hyperinsulinism causes irreversible damage to the cerebral cortex with subsequent disability in children. The article presents the features of etiopathogenesis, clinical picture of the disease. The histological variants of pancreatic lesions are analyzed in detail. The principles of correct diagnosis are formulated. A new in Russia method for the preoperative determination of the histological form of the disease, which is carried out at the y, Almazov National Medical Research Centre since 2017, – PET/CT with 18F-DOPA, explained the biochemical basis of its clinical application and the examination technique. The principles of the selection of drug therapy with possible complications, the need for an adequate assessment of its effectiveness are described. If it is impossible to achieve a stable target euglycemia without the need for intravenous glucose infusion, surgical correction of the disease is indicated. In schematic drawings and intraoperative photographs, approaches to surgical treatment are described, the stages of operations and possible complications are clearly disassembled. The results of surgical interventions at the N.N. V.A. Almazov for 01.2017–02.2021, where 39 children with congenital hyperinsulinism were operated on. According to PET/CT with 18F-DOPA, 15 diffuse and 24 focal forms were diagnosed. After surgery, in 12 (31%) patients, a diffuse lesion

of the gland was confirmed, in 23 (59%) – a focal nature of the lesion, in 4 (10%) – an atypical form was diagnosed intraoperatively. Of 39 children, 36 (92%) have complete relief of hyperinsulinism, a significant improvement in psychomotor development, of which 9 (23%) need insulin replacement therapy with minimal dosages, these are 8 children with a diffuse form of the disease and 1 child with an atypical one. Intra- and postoperative complications were not observed. Thus, partial pancreatectomy for focal forms, subtotal for atypical and near total for diffuse forms, can cope with hypoglycemia due to congenital hyperinsulinism and prevent damage to the central nervous system of newborns and infants.

Key words: hypoglycaemia, hyperinsulinism, surgery, pancreatectomy, children, PET/CT, 18F-DOPA, express biopsy

For citation: Sukhotskaya A.A., Bairov V.G., Nikitina I.L., Mitrofanova L.B., Perminova A.A., Ryzhkova D.V. Congenital hyperinsulinism in newborns and young children: the state of the problem and the results of surgical treatment. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(11):226–239. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-11-226-239>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Персистирующая гиперинсулинемическая гипергликемия, или врожденный гиперинсулинизм (ВГИ), как это заболевание сейчас чаще называется, был описан Irvine McQuarrie в 1954 г. [1] и представляет собой гетерогенную группу различных генетических нарушений, проявляющихся рецидивирующими эпизодами гиперинсулинемической гипогликемии, которая вызывает необратимое повреждение коры головного мозга с последующей инвалидизацией таких больных [2, 3]. Другими словами, ВГИ характеризуется неадекватной секрецией инсулина β -клетками поджелудочной железы, что приводит к развитию гипогликемии. Гиперпродукция инсулина приводит к утилизации глюкозы клетками инсулинзависимых тканей и в то же время подавляет продукцию эндогенной глюкозы, свободных жирных кислот и кетоновых тел. Подобный метаболический эффект инсулина формирует биохимическую основу, лишаящую пациентов с ВГИ как глюкозы, так и альтернативных источников энергии для головного мозга, увеличивая риск развития неврологических расстройств [4]. Хотя ВГИ – редкое заболевание, оно является доказанной причиной гипогликемического поражения головного мозга и задержки психомоторного развития и, таким образом, требует своевременного неотложного начала лечения (консервативного и (или) хирургического), а, соответственно, для этого необходима как можно более ранняя постановка диагноза.

ЭТИОПАТОГЕНЕЗ

Частота заболеваемости ВГИ варьирует от 1 на 30 000–50 000 чел. в европейской популяции до 1 на 2 500 рождений в регионах, где распространены близкородственные браки [5].

Глюкоза проникает в β -клетки путем упрощенной диффузии при участии транспортера GLUT2, где она подвергается первому этапу гликолиза при помощи фермента глюкокиназы. В результате первой реакции фосфорилирования образуется активный метаболит глюкозы – глюкозо-6-фосфат. Глюкокиназа является своего рода сенсором глюкозы в β -клетке, определяющим внутриклеточный метаболизм глюкозы в зависимости от ее внеклеточной концентрации [6, 7]. Повышение содержания

глюкозы в крови приводит к активации глюкокиназы, запускающей механизмы гликолиза, в результате которых высвобождается АТФ. Активность глюкокиназы регулируется предшественником β -субъединицы пропионил-КоА-карбоксилазы и активностью фосфофруктокиназы. Последняя, в свою очередь, регулируется изменением соотношения АТФ и АДФ в клетке. Активаторами выступают АДФ и фруктозо-2,6-бисфосфат, а ингибиторами – АТФ и цитрат. Стабильное соотношение цитозольного НАД⁺/НАДФ в β -клетке, необходимое для адекватных процессов гликолиза, поддерживается за счет высокой активности α -глицерофосфата, выступающего переносчиком глицеральдегид-3-фосфата в митохондрии. β -клетки также характеризуются низким содержанием ЛДГ, что приводит к поступлению большей части образованного в результате гликолиза пирувата в митохондрии. В условиях низкого содержания глюкозы в клетке митохондрия восполняет свои энергозатраты путем окисления свободных жирных кислот. Поступление глюкозы в клетку ингибирует процесс окисления свободных жирных кислот, что достигается за счет высоких уровней цитрата в клетке, образующегося как результат митохондриального анаплероза. Цитрат конвертируется в малонил-КоА, являющийся ингибитором карнитин-пальмитоилтрансферазы-1 – митохондриального мембранного фермента, ответственного за транспорт длинноцепочечных ацил-КоА (ацил-КоА) из цитозоля в митохондрию. Оставаясь в цитозоле, длинноцепочечные ацил-КоА играют роль сигнальной молекулы, активируя протеинкиназу-C, ингибируя КАТР-каналы и провоцируя тем самым экзоцитоз инсулина [8–10].

АТФ-зависимые калиевые каналы играют ключевую роль в реализации глюкозо-стимулированной секреции инсулина, являясь своего рода метаболическими сенсорами β -клеток. В нестимулированных β -клетках калиевые каналы пребывают в открытом состоянии и вместе с ионами натрия, калия и АТФазой устанавливают мембранный потенциал [11]. Механизм, ответственный за открытие каналов, предполагает наличие низкого внутриклеточного соотношения АТФ к АДФ. Увеличение данного соотношения, вызванное повышением содержания глюкозы в крови, ее метаболизмом и митохондриальной активностью, приводит к закрытию АТФ-зависимых калиевых каналов, что влечет за собой деполяризацию мембраны и открытие вольтаж-зависимых Са-каналов. Увеличение

концентрации внутриклеточного Ca^{++} активирует протеинкиназы А и С, а также стимулирует экзоцитоз инсулина и его секрецию в плазму.

На сегодняшний день описано 14 генов (*ABCC8*, *KCNJ11*, *GLUD1*, *GCK*, *HADH1*, *SLC16A1*, *UCP2*, *HNF4A* и *HNF1A*, *HK1*, *PGM1* и др.), мутации которых могут приводить к нарушению секреции инсулина; дальнейшее изучение генов продолжается. Ключевым в патогенезе всех моногенных форм ВГИ является наличие дисрегуляции секреции инсулина в ответ на изменение уровня гликемии.

1. Наиболее частой причиной ВГИ являются *инактивирующие мутации генов KCNJ11 и ABCC8, кодирующих белки, составляющие K⁺-каналы β-клеток*. Мутации в данных генах выявляются в ~50% случаев ВГИ [12]. Описаны как аутосомно-рецессивные, так и аутосомно-доминантные мутации указанных генов. Существует несколько механизмов, которые могут приводить к нарушению функции каналов. Исходя из механизма, нарушающего функцию белка, мутации в генах *KCNJ11* и *ABCC8* принято разделять на 2 типа. К первому типу относятся мутации, приводящие к отсутствию экспрессии каналов на мембране клетки, что может быть ассоциировано с нарушением формирования или транспорта канала на мембрану [12]. Ко второму типу относят мутации, в результате которых образуются неактивные калиевые каналы, что связано с их нечувствительностью к АДФ [12]. Рецессивные гомозиготные и гетерозиготные мутации в генах *KCNJ11* и *ABCC8* являются причиной наиболее тяжелых диффузных форм ВГИ, как правило, резистентных к терапии диазоксидом и зачастую требующих хирургического лечения [12]. Доминантные инактивирующие мутации, как правило, приводят к более мягкому течению ВГИ. Отличительной чертой большинства доминантных форм ВГИ является их чувствительность к диазоксиду, что объясняется сохранной экспрессией каналов на мембране клетки [13–16]. Формирование фокусов происходит в случае наследования отцовской гетерозиготной мутации в генах *ABCC8* и *KCNJ11* и соматической потери материнской аллели в регионе импринтинга на 11p15. При этом происходит снижение экспрессии генов *H19* и *P57KIP2c* материнской аллели, являющихся супрессорами опухолевого роста, и увеличивается экспрессия гена, кодирующего инсулиноподобный фактор роста-2 (*IGF2*) с отцовской аллели [17–19]. *IGF2* является мощным фактором клеточной пролиферации [19]. Изменение соотношения экспрессии генов ведет к развитию локальной β-клеточной гиперплазии – формированию фокуса. Фокальные формы составляют около 30–40% всех случаев ВГИ и в подавляющем большинстве случаев характеризуются диазоксид-резистентным течением.

2. *Мутации гена KCNQ1 кодируют порообразующий регион α-субъединицы вольтаж-зависимого калиевого канала Kv7.1*. Предположительно дисрегуляция секреции инсулина при мутациях Kv7.1 является следствием нарушения реполяризации мембраны.

3. *Активирующие аутосомно-доминантные мутации гена GLUD1* являются второй наиболее распространенной причиной ВГИ. Мутации этого гена выявляются в 10–15% [20, 21]. Ген *GLUD1* расположен на длинном

плече 10-й хромосомы и содержит 13 экзонов, кодирующих фермент глутаматдегидрогеназа (ГДД). ГДД – это митохондриальный фермент, катализирующий реакцию превращения глутамата в α-кетоглутарат и аммоний. В β-клетках α-кетоглутарат, участвуя в цикле Кребса, приводит к повышению концентрации внутриклеточной АТФ. Увеличение соотношения АТФ/АДФ влечет за собой закрытие АТФ-зависимых K^{+} -каналов, деполяризацию мембраны и открытие вольтаж-зависимых Ca^{++} -каналов, что в свою очередь приводит к проникновению Ca^{++} в клетку, стимулируя экзоцитоз инсулина [21]. Активность фермента ГДД регулируется сложным взаимодействием ее аллостерических активаторов и ингибиторов. Активирующим воздействием на ГДД обладают лейцин и АДФ, тогда как гуанозин-5-трифосфат (ГТФ) является ее потенциальным ингибитором [17]. Аллостерическая активация глутаминолизиса является одним из механизмов стимуляции лейцином секреции инсулина [22]. Активирующие мутации в гене *GLUD1* снижают чувствительность ГДД к ее ингибитору ГТФ и в редких случаях приводят к повышению активности самой 37-ГДД [22]. Отсутствие ингибирующего влияния ГТФ в присутствии активирующего влияния лейцина влечет за собой гиперсекрецию инсулина. Течение гипогликемического синдрома, как правило, мягкое и хорошо поддается терапии диазоксидом в комбинации с низкопротеиновой диетой.

4. *Мутации в гене HADH*. Митохондриальное β-окисление жирных кислот является физиологическим адаптивным механизмом восполнения энергетических затрат в период голодания, гипертермии и при физической нагрузке. Конечным продуктом окислительных реакций является ацетил-КоА. Ген *HADH* кодирует фермент 3-гидроксиацил-КоА-дегидрогеназу. Данный фермент катализирует предпоследнюю реакцию в процессе β-окисления короткоцепочечных жирных кислот, в результате которой происходит преобразование 3-гидроксиацил-КоА в 3-кетояцил-КоА. Инактивирующие аутосомно-рецессивные мутации *HADH* снижают ингибирующее влияние на ГДД, что приводит к развитию гиперсекреции инсулина в ответ на стимуляцию лейцином [23–26]. Имеется значительная вариабельность течения гипогликемического синдрома: от эпизодических, легких, поздно манифестирующих гипогликемий до тяжелых случаев с неонатальным дебютом.

Кроме того, ВГИ может быть ассоциирован с такими специфическими синдромами, как Беквита – Видемана, Перлмана и Сотоса, каждый из которых подразумевает соответствующие хромосомные аномалии.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Клиническая картина ВГИ вариабельна и мало специфична. Условно симптомы можно разделить на 2 группы: ассоциированные с активацией вегетативной нервной системы (чувство голода, плаксивость, раздражительность, парестезии, тремор, тахикардия, усиленное потоотделение) и симптомы нейрогликопении (сонливость, обморок, помрачение/спутанность сознания, судороги,

развитие комы). В неонатальном периоде характерно развитие дыхательных нарушений (брадипноэ, апноэ). Учитывая неспецифичность первых симптомов гипогликемии, поводом для измерения глюкозы в крови, как правило, служит наличие явной симптоматики (судороги, потеря сознания), что существенно увеличивает риски неврологических осложнений, в особенности если речь идет о неонатальной гипогликемии [27]. Это объясняет, почему целесообразно у всех новорожденных сразу после рождения исследовать уровень глюкозы.

ВГИ, как правило, манифестирует в неонатальный период, однако возможен и более поздний дебют, вплоть до трехлетнего возраста [28, 29]. Чем раньше проявляется заболевание, тем тяжелее оно протекает [28]. Гипогликемии при ВГИ обычно носят тяжелый характер и быстро приводят к развитию судорог и потере сознания. Описаны и мягкие формы, протекающие почти бессимптомно, проявляющиеся лишь гиподинамией и сниженным аппетитом [29]. Гиперинсулинизм у новорожденных порой может быть транзиторным, но в связи с этим необходимо проведение дифференциальной диагностики, поскольку вопрос о хирургическом лечении ставится только при доказанных персистирующих формах.

ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ ВРОЖДЕННОГО ГИПЕРИНСУЛИНИЗМА

Патоморфология ВГИ неоднородна, и в настоящее время можно выделить 3 ее типа: фокальный, диффузный и атипичный [28, 29].

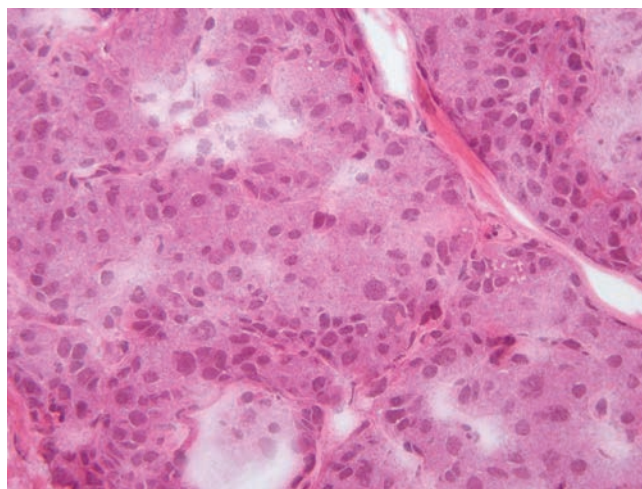
При фокальной форме, ассоциированной с унаследованной отцовской гетерозиготной мутацией в генах *KATP* и соматической утратой материнской аллели в регионе импринтинга на 11p15, поражается ограниченный участок поджелудочной железы, в котором развивается аденоматозная гиперплазия β -клеток, приводящая к слиянию островков Лангерганса (рис. 1). При этом, в отличие от инсулиномы, сохраняется дольчатая и островковая архитектоника с участием не- β -эндокриноцитов в пораженной области. Кроме того, при фокальном типе гиперинсулинизма возможно распространение процесса в окружающих тканях по типу щупалец осьминога. При этом у пациентов снижается экспрессия генов, являющихся супрессорами опухолевого роста, и увеличивается экспрессия гена, кодирующего фактор пролиферации, что приводит к формированию участка аденоматоза с избыточной секрецией инсулина [30].

Для диффузной формы, которая является следствием аутосомно-рецессивных мутаций, характерна гиперплазия островков Лангерганса с появлением в них гипертрофированных и гиперхромных ядер β -клеток, причем такие изменения наблюдаются во всей ткани поджелудочной железы (рис. 2).

Атипичная форма отличается морфологическим мозаицизмом, включающим различные сочетания фокального и диффузного поражения железы [31]. Генетические механизмы развития атипичных форм в настоящий момент остаются неизвестными.

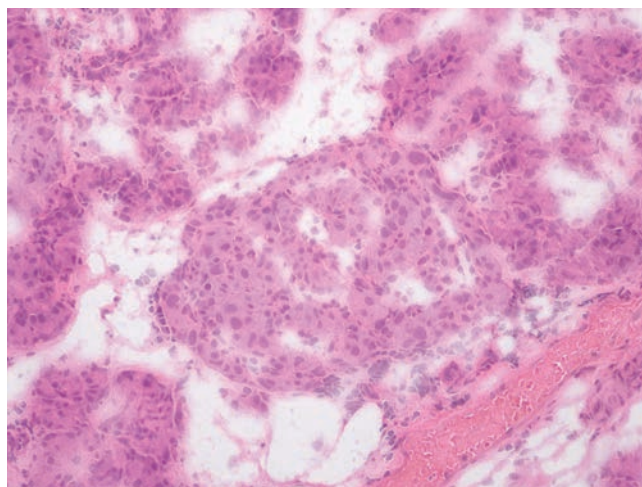
● **Рисунок 1.** Интраоперационная гистологическая картина при фокальной форме врожденного гиперинсулинизма: зона аденоматозной гиперплазии с увеличенными в размерах ядрами эндокриноцитов. Окрашивание гематоксилин-эозином, увеличение в 400 раз

● **Figure 1.** Intraoperative histological picture in the focal form of congenital hyperinsulinism: zone of adenomatous hyperplasia with enlarged endocrinoocyte nuclei. Hematoxylin-eosin staining, magnification 400x



● **Рисунок 2.** Интраоперационная гистологическая картина при диффузной форме: островок Лангерганса с увеличенными в размерах ядрами эндокриноцитов, окрашивание гематоксилин-эозином, увеличение в 200 раз

● **Figure 2.** Intraoperative histological picture of diffuse form: Langerhans islet with enlarged endocrine nuclei, hematoxylin-eosin staining, magnification 200x



ДИАГНОСТИКА ВРОЖДЕННОГО ГИПЕРИНСУЛИНИЗМА

ВГИ характеризуется гиперинсулинемической, гипокетотической гипогликемией с низким содержанием свободных жирных кислот в крови. Используются следующие диагностические критерии:

1. Уровень гликемии в крови менее 2,6 ммоль/л.
2. В момент гипогликемии, подтвержденной лабораторно, уровень С-пептида и (или) инсулина нормальный или повышенный (более 2 МЕ/л), отсутствуют кетоны,

нет повышения свободных жирных кислот (менее 1,5 ммоль/л). Необходимо подчеркнуть, что глюкоза крови, инсулин и С-пептид должны быть взяты одновременно (в одной пробе крови).

3. Положительный ответ в тесте с глюкагоном (введение 0,5 мг глюкагона вызывает прирост гликемии > 30 мг/дл).
4. Вспомогательным критерием является высокая потребность в глюкозе для поддержания состояния эугликемии – более 8 мг/кг/мин.
5. Подтверждение диагноза возможно и пробой с голоданием (во время гипогликемии, спровоцированной голоданием, определяются уровни инсулина и С-пептида в крови).

Предоперационная дифференциальная диагностика гистологических вариантов ВГИ очень важна, так как во многом определяет тактику лечения пациентов. При фармакорезистентном течении диффузного ВГИ частичная панкреатэктомия не всегда приводит к улучшению контроля над гликемией, поэтому большинством исследователей рекомендована субтотальная панкреатэктомия, но это сопряжено с высоким риском развития инсулинозависимого сахарного диабета. Однако хирургическое лечение в таких случаях абсолютно необходимо при неэффективности консервативной терапии для предотвращения разрушительного воздействия рецидивирующей гипогликемии на психомоторное развитие с целью предотвращения инвалидизации детей [32].

В случае фокальных форм проводится селективная резекция фокуса, которая приводит к полному выздоровлению пациента с сохранением функции оставшейся нормальной поджелудочной железы [33, 34].

Стандартные методы визуализации, такие как мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ), магнитно-резонансная томография (МРТ) и ультразвуковое исследование (УЗИ) не позволяют локализовать патологический очаг при фокальной форме [33, 34].

До недавнего времени в клинической практике для дифференциальной диагностики диффузной и фокальной форм ВГИ использовались методики, основанные на определении уровня инсулина в пробах крови, оттекающей от поджелудочной железы: чрескожный чреспеченочный забор крови из ветвей воротной вены (ЧЧЗКВ) и забор крови из правой печеночной вены после внутриартериальной стимуляции (АСЗК) кальцием различных отделов поджелудочной железы [35–37]. Чувствительность ЧЧЗКВ и АСЗК составляет 87 и 71% соответственно [35]. Специфичность данных методов варьируется в различных литературных источниках. Точность локализации фокуса гиперинсулинизма при АСЗК – 82% (95% ДИ: 72–90%) – несколько выше, чем при проведении ЧЧЗКВ – 76% (95% ДИ: 65–85%) у пациентов с фокальной формой ВГИ [35]. Эта процедура была инвазивной, длительной по времени, и результат часто не был корректен в определении очага гиперинсулинизма.

Огромное диагностическое значение для визуализации фокального или диффузного поражения в последние годы заняла ПЭТ/КТ с 18F-ДОФА (позитронно-эмиссионная и компьютерная томография), которая стала

применяться с 2003 г. Впервые о применении ПЭТ/КТ с 18F-ДОФА с целью дифференциальной диагностики диффузной и фокальной форм гиперинсулинизма сообщили M.J. Riberio et al. в 2005 г. [38]. На сегодняшний день данная методика является золотым стандартом дифференциальной диагностики фокальных и диффузных форм ВГИ.

18F-фтор-L-дигидроксифенилаланин (18F-ДОФА) – синтетический аналог предшественника норадреналина – фенилаланина, меченный позитрон-излучающим изотопом 18F. В основе фармакодинамики этого радиофармацевтического препарата (РФП) лежит способность островковых клеток поджелудочной железы захватывать L-дигидроксифенилаланин с его последующим метаболическим превращением в допамин с помощью L-аминокислотной декарбоксилазы [39, 40]. Подобно своему биологическому аналогу, 18F-ДОФА транспортируется в опухолевую клетку при помощи трансмембранного переносчика аминокислот L-типа. Затем 18F-ДОФА претерпевает метаболическое превращение в 18F-фтордопамин под действием L-аминокислотной декарбоксилазы и депонируется в секреторных гранулах [41, 42].

Экспериментальные исследования на лабораторных животных показали, что, помимо центральной нервной системы, синтез и хранение допамина и L-ДОФА происходят в островках поджелудочной железы [43]. Следует отметить, что у человека β-клетки экспрессируют допаминовые рецепторы [44], с помощью которых допамин и L-ДОФА подавляют секрецию инсулина [43, 45]. В исследованиях отмечено, что в случае ВГИ активность фермента L-аминокислотной декарбоксилазы повышена. Увеличенный захват 18F-ДОФА β-клетками поджелудочной железы обеспечивает позитивную радионуклидную визуализацию патологического очага. У детей захват 18F-ДОФА здоровой тканью поджелудочной железы ниже, чем у взрослых людей, что объясняется функциональной незрелостью системы L-декарбоксилазы ароматических аминокислот, благодаря чему улучшается визуализация участка с повышенным захватом радиофармпрепарата [46].

Данные ПЭТ с 18F-ДОФА дают представление о функциональной активности β-клеток поджелудочной железы, что позволяет дифференцировать фокальную и диффузные формы ВГИ. В случае фокальной формы гиперинсулинизма аккумуляция 18F-ДОФА β-клетками гораздо интенсивнее в области очага поражения по сравнению с нормальной тканью поджелудочной железы [35, 39, 47]. При диффузной форме ВГИ захват РФП повышен во всей ткани поджелудочной железы с небольшим преобладанием активности в области головки [47–49].

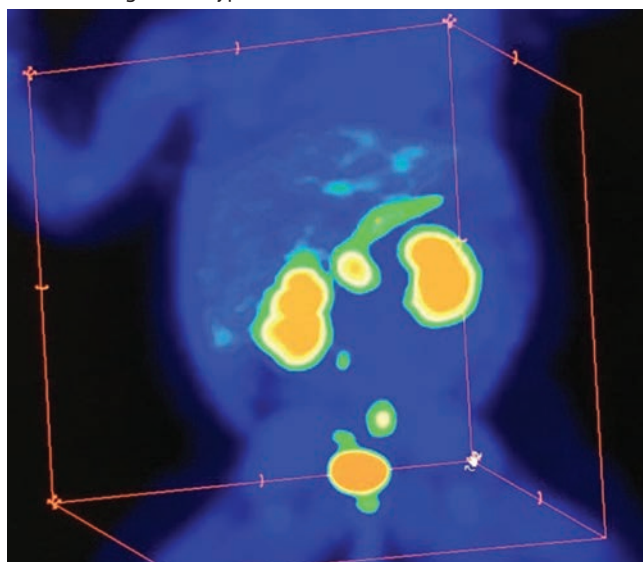
Детям младшего возраста ПЭТ/КТ с 18F-ДОФА выполняют под наркозом. По различным данным для получения наиболее достоверных результатов в качестве подготовки к процедуре пациентам рекомендуется отмена терапии октреотидом и глюкагоном за 48 ч до исследования [50]. Однако некоторые авторы утверждают, что медикаментозную терапию перед процедурой отменять

необязательно [38, 51]. Инъекцию 18F-ДОФА осуществляют внутривенно из расчета 4 МБк на 1 кг массы пациента [48, 51, 52]. Десятиминутные ПЭТ-сканы выполняют через 10, 20, 30, 40 и 50 мин после инъекции РФП [48, 51]. Для топической диагностики очага поражения производится автоматическое совмещение трехмерных изображений ПЭТ и КТ [50].

В первую очередь производится визуальная оценка ПЭТ-данных: равномерная гиперфиксация 18F-ДОФА во всех отделах поджелудочной железы характерна для диффузного ВГИ (рис. 3), а очаговое накопление РФП свидетельствует о фокальной форме заболевания (рис. 4–6).

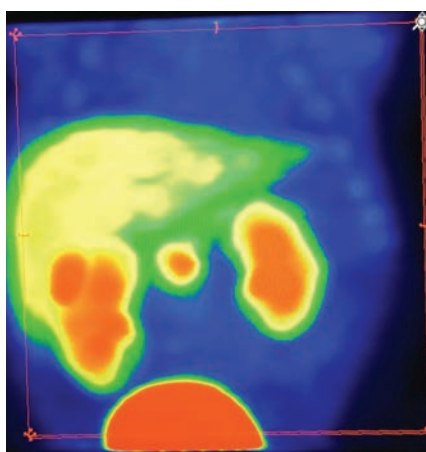
● **Рисунок 3.** Картина ПЭТ/КТ при диффузном распределении радиофармпрепарата, что соответствует диффузной форме врожденного гиперинсулинизма

● **Figure 3.** PET/CT images with diffuse distribution of radiopharmaceuticals (RPh), which corresponds to the diffuse form of congenital hyperinsulinism



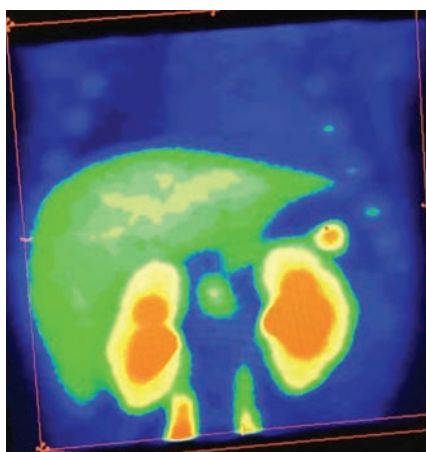
● **Рисунок 4.** Картина поражения головки поджелудочной железы по данным ПЭТ/КТ

● **Figure 4.** PET/CT images of pancreatic head lesion



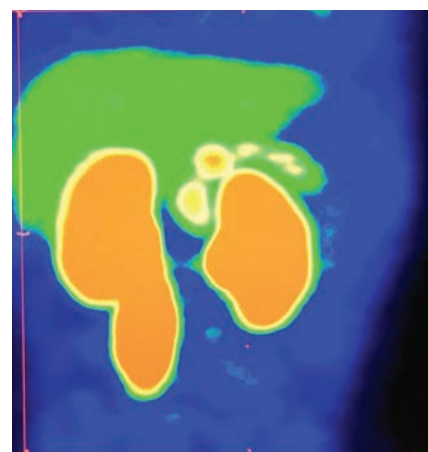
● **Рисунок 5.** Картина фокального поражения хвоста поджелудочной железы по данным ПЭТ/КТ

● **Figure 5.** PET/CT image of focal pancreatic tail lesion



● **Рисунок 6.** Картина поражения тела поджелудочной железы по данным ПЭТ/КТ

● **Figure 6.** PET/CT image of pancreatic body lesion



Для точности интерпретации результатов исследования, помимо визуальной оценки, также используются количественные показатели. В клинической практике широко применяется стандартизированный показатель накопления (Standardized Uptake Value–SUV), который отражает концентрацию РФП в очаге, выраженную в Бк/мл к общему значению введенной в организм пациента активности РФП и нормированный на площадь поверхности тела, массу тела или безжировую массу тела пациента. Как правило, в расчет принимают максимальное значение показателя SUV – SUV_{max} . По мнению различных исследователей, для интерпретации результатов следует сочетать визуальную оценку с расчетом SUV_{max} [38, 51, 52]. У пациентов с фокальной формой ВГИ в области аденоматоза SUV_{max} на 50% больше, чем этот показатель в здоровой ткани поджелудочной железы [48, 52]. Для большей наглядности М. Meintjes et al. [48] рассчитали панкреатический индекс (Pancreatic Ratio, PR) как соотношение SUV_{max} и следующего, меньшего по значению, SUV_{max} в головке, теле и хвосте поджелудочной железы. Оказалось, что у пациентов с диффузной формой ВГИ панкреатический индекс не превышал 1,3, в то время как у всех детей с фокальной формой заболевания панкреатический индекс был более 1,5.

До настоящего времени не было зафиксировано каких-либо осложнений после проведения ПЭТ/КТ с 18F-ДОФА у детей с ВГИ. Наибольший риск при использовании данной методики представляет ионизирующее облучение. Радиационное облучение при совмещенном использовании ПЭТ и КТ и силы тока 80 мА/с с пиковым напряжением в 140 кВ составляет примерно от 3 до 5 мЗв [35]. В целях безопасности рекомендуется снижать дозу лучевой нагрузки до минимально эффективной.

По данным литературы чувствительность ПЭТ/КТ с 18F-ДОФА при ВГИ находится в пределах 89% (95% ДИ: 81–95%), специфичность – 98% (95% ДИ: 89–100%) [53]. Подсчитано, что диагностическая точность ПЭТ/КТ

с 18F-ДОФА для определения локализации аденоматоза при фокальной форме ВГИ соответствует 82% [35].

Для лучшей интерпретации исследования следует учитывать возможные причины ложноположительных результатов: физиологическую гиперфиксацию РФП головкой поджелудочной железы, различный градиент аденоматоза с большим поглощением 18F-ДОФА в области головки при диффузной форме ВГИ [54]. К ложноотрицательным результатам могут привести: малые размеры очага (менее 1 см) или мультифокальность, особенности формы аденоматоза (плоский очаг), суперпозиция левой почки, желчного пузыря, двенадцатиперстной кишки на патологический фокус [55].

Перспективной технологией исследования является совмещенная ПЭТ/МРТ с 18F-ДОФА, которая позволит существенно снизить лучевую нагрузку на пациентов с ВГИ, так как выполнение МРТ не сопряжено с воздействием на организм ребенка ионизирующего излучения [56].

До настоящего времени проведение ПЭТ/КТ с 18F-ДОФА доступно лишь в нескольких центрах в мире.

ЛЕЧЕНИЕ

Всем пациентам с гиперинсулинизмом показана безотлагательная медикаментозная терапия. Именно ранняя постановка диагноза и своевременное начало лечения определяют сохранение центральной нервной системы младенца. Такие факторы, как возраст дебюта, сопутствующие заболевания, тяжесть в сочетании с частотой и длительностью эпизодов гипогликемии определяют неврологический прогноз.

Ведущая задача медикаментозной терапии – достижение нормогликемии (целевой диапазон уровня глюкозы крови – 4–8 ммоль/л) путем подавления секреции инсулина. Для этого назначаются препараты, подавляющие секрецию инсулина, и (или) принимается решение о необходимости оперативного лечения, поскольку до 45–60%

детей с ВГИ плохо поддаются медикаментозному лечению и требуют хирургического вмешательства [57–59].

МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ

Препаратом первой линии для лечения ВГИ является диазоксид, который воздействует на К-каналы, активируя их. Тем не менее дети с диффузными формами заболевания вследствие мутаций в генах *ABCC8* и *KCNJ11* и большинство пациентов с фокальными формами невосприимчивы к лечению диазоксидом. Диазоксид назначается перорально в дозировке 5–15 мг/кг/сутки, разделенном на три приема. Наиболее частые побочные эффекты включают гипертрихоз, задержку жидкости и воды, что может привести к тяжелым осложнениям, таким как сердечная недостаточность и открытие артериального протока. Другие побочные эффекты диазоксида: рвота, тошнота, потеря аппетита. Диазоксид обычно назначается вместе с тиазидным диуретиком (хлоротиазидом 7–10 мг/кг/сутки, разделенном на два приема) для предотвращения задержки жидкости [61–63] (рис. 7).

Октреотид – длительно действующий аналог соматостатина, который подавляет секрецию различных гормонов, включая инсулин, и является препаратом второй линии лечения пациентов, невосприимчивых к диазоксиду. Октреотид ингибирует секрецию инсулина, индуцируя гиперполяризацию β-клеток путем подавления кальциевых каналов. Кроме того, октреотид активирует рецепторы соматостатина (STTR 5), приводя к подавлению биосинтеза инсулина. Октреотид назначается в виде повторных подкожных инъекций 4–5 р/день или путем продолженной подкожной инфузии с использованием инсулиновой помпы в дозировке 5–35 мкг/кг/день. После первых 2–3 доз оценивается его эффективность и, возможно, требуется увеличение дозировки. Побочные эффекты включают потерю аппетита, тошноту, кишечные колики, диарею; редко встречаются серьезные побочные эффекты: медикаментозно-индуцированный гепатит, некроти-

● **Рисунок 7.** Картина побочного действия диазоксида – гипертрихоза (появления избыточного роста волос как в типичных местах, так и там, где волосы обычно не растут – лоб, щеки)

● **Figure 7.** Diazoxide side effect image (hypertrichosis – appearance of excessive hair growth both in typical places, and where hair usually doesn't grow – forehead, cheeks)



ческий энтероколит, синдром удлинения интервала QT. Кроме того, применение октреотида приводит к подавлению гормона роста, тиреотропного и адренокортикотропного гормонов [61–63].

Также в ряде случаев возможно применение следующих препаратов (их применение изучается): ланреотид (длительно действующий аналог октреотида), блокатор кальциевых каналов нифедипин, стимулятор гликогенолиза и глюконеогенеза глюкагон, антагонист глюкагоноподобного рецептора (GLP1) экзендин, иммуносупрессант сиролимус.

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

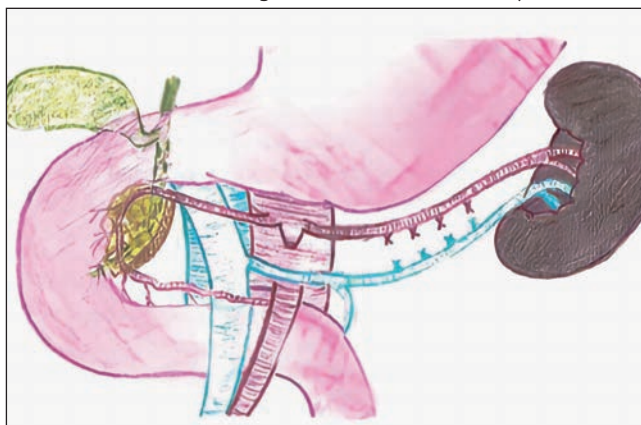
Медикаментозная терапия является терапией первой линии. Однако когда пациент не отвечает на медикаментозную терапию и не может быть отлучен от внутривенного введения глюкозы, должно быть проведено хирургическое лечение для предотвращения необратимого поражения центральной нервной системы младенца. В этих случаях дифференциальный диагноз диффузной и фокальной форм должен быть произведен дооперационно.

Первая субтотальная панкреатэктомия, проведенная у ребенка, была сообщена в 1934 г. Эвартсом Грэмом. Панкреатэктомия привела к исчезновению гипогликемии у пациента. Поджелудочная железа была исследована гистологически, но аденомы обнаружено не было [64]. В детском госпитале в Филадельфии оперативные вмешательства при ВГИ выполняются с 1950 г., достигнув в настоящее время наибольшего опыта в мире – более 500 операций (ведущий хирург – N. Scott Adzick) [65].

В Национальном медицинском исследовательском центре имени В.А. Алмазова оперативное лечение детей с ВГИ проводится с 2011 г. С 2017 г. в предоперационное обследование введены ПЭТ/КТ с 18F-ДОФА и интраоперационно экспресс-биопсия поджелудочной железы.

● **Рисунок 8.** Схема субтотальной резекции поджелудочной железы в объеме 95% (иллюстрация выполнена художником Ю.М. Проценко по эскизам авторов)

● **Figure 8.** Scheme of subtotal resection of the pancreas in the volume of 95% (The illustrations are made by the artist Protzenko Yu.M. according to the authors' sketches)



В предоперационном периоде больной госпитализируется за сутки в отделение детской хирургии или реанимации (в зависимости от тяжести состояния); продолжается частое дробное кормление каждые 3 ч, инсулиностатическая терапия (целевая гликемия – 4–8 ммоль/л); в день операции с 6:00 утра – голод, отмена инсулиностатической терапии, титрование нагрузки глюкозой стартово 8–9 мг/кг/мин, целевая гликемия – 4–8 ммоль/л. Проводится контроль гликемии каждые 30 мин с коррекцией углеводной нагрузки.

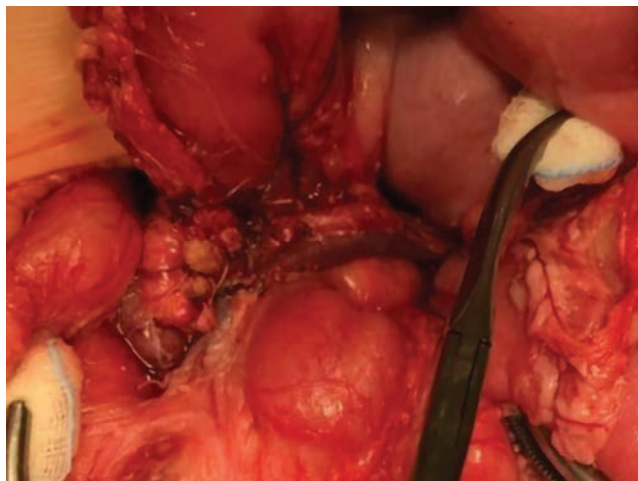
Доступ при открытых операциях осуществляется посредством поперечной супраумбиликальной лапаротомии. Также в настоящее время можно проводить оперативное лечение путем лапароскопии. Недостатком лапароскопического подхода является слабая тактильная обратная связь, помогающая определить местонахождение невидимого очагового поражения.

Поджелудочная железа обнажается входом в полость малого сальника путем мобилизации желудочно-ободочной связки. Мобилизация селезенки требуется крайне редко.

Пациентам с подозрением на диффузный ВГИ проводят интраоперационную биопсию для подтверждения диагноза. Для этого берут множественные отдельные биопсии диаметром 2–3 мм из головки, тела и хвоста поджелудочной железы. После гистологического подтверждения диффузного поражения железы проводят субтотальную (95%) или почти полную панкреатэктомию (98–99%). Субтотальная панкреатэктомия (95%) включает резекцию всей поджелудочной железы от хвоста до головки, включая удаление крючковидного отростка, оставляя только крошечный участок железы между общим желчным протоком и внутренней частью подковы двенадцатиперстной кишки (рис. 8, 9). Для выполнения почти полной панкреатэктомии (98–99%) дополнительно удаляется участок железы между общим желчным протоком и внутренней частью подковы двенадцатиперстной кишки. Для этого полностью выделяется внутрипанкреа-

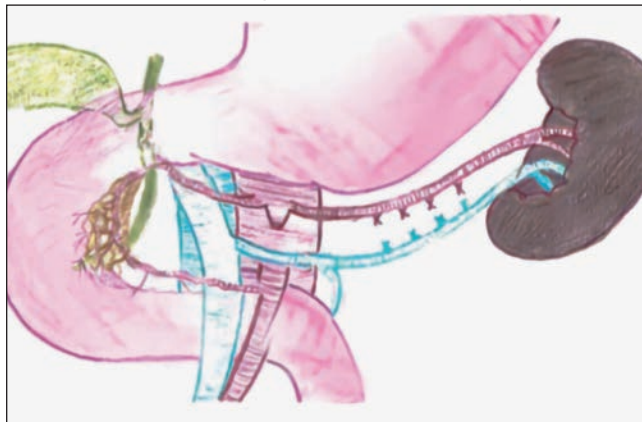
● **Рисунок 9.** Интраоперационная картина субтотальной резекции поджелудочной железы в объеме 95%

● **Figure 9.** Intraoperative image of subtotal pancreatic resection in the volume of 95%



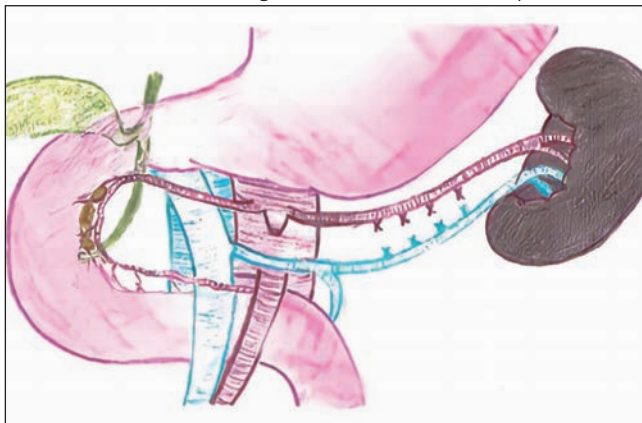
● **Рисунок 10.** Схема субтотальной резекции поджелудочной железы в объеме 98% (иллюстрация выполнена художником Ю.М. Проценко по эскизам авторов)

● **Figure 10.** Scheme of subtotal resection of the pancreas in the volume of 98% (Illustrations are made by the artist Protsenko Yu.M. according to the authors' sketches)



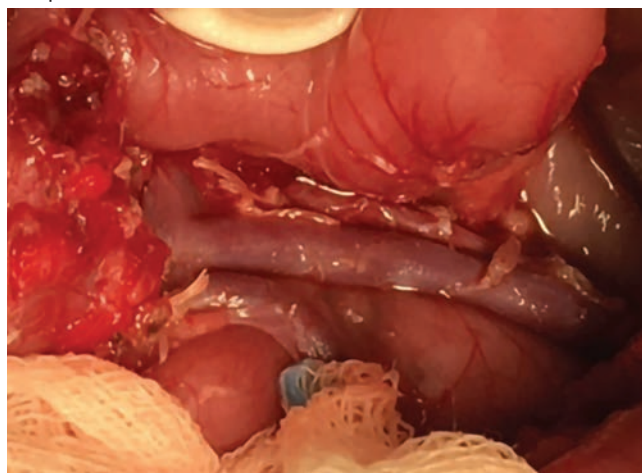
● **Рисунок 11.** Схема субтотальной резекции поджелудочной железы в объеме 99% (иллюстрация выполнена художником Ю.М. Проценко по эскизам авторов)

● **Figure 11.** Scheme of subtotal resection of the pancreas in the volume of 99% (Illustrations are made by the artist Protsenko Yu.M. according to the authors' sketches).



● **Рисунок 12.** Интраоперационная картина почти тотальной резекции поджелудочной железы в объеме 99%

● **Figure 12.** Intraoperative image of almost total resection of the pancreas in the volume of 99%



тический ход общего желчного протока и оставляется лишь крошечный участок в области панкреатодуоденальных сосудов при панкреатэктомии (98%) (рис. 10) и не оставляется видимой ткани даже при панкреатэктомии (99%) (рис. 11, 12).

При предположительно фокальной форме гиперинсулинизма по данным генетического обследования и ПЭТ/КТ после раскрытия полости малого сальника поджелудочную железу тщательно осматривают и пальпируют, чтобы попытаться визуализировать очаговое поражение. В ряде случаев очаги определяются визуально в виде округлых дополнительных выступов (рис. 13, 14), при этом, в отличие от инсулином, они не имеют плотной капсулы и сохраняют визуально дольчатую структуру поджелудочной железы; другие определяются в виде плотных на ощупь участков в толще железы; третьи ни визуально, ни пальпаторно определить не представляется возможным.

Если очаговое поражение не обнаружено, берут множественные отдельные биопсии диаметром 2–3 мм из головки, тела и хвоста поджелудочной железы. Когда биопсия демонстрирует нормальную гистологию поджелудочной железы, проводится дальнейший поиск очагового поражения с использованием данных дооперационной локализации. Дополнительные биопсии подозрительных участков производятся до тех пор, пока очаговое поражение не будет подтверждено данными экспресс-биопсии замороженных срезов. Экспертная патоморфологическая интерпретация данных экспресс-биопсии в данный момент определяет дальнейшую тактику хирурга. Очаговые поражения обычно имеют размер от 3 до 15 мм (хотя они могут быть намного больше) и часто имеют неправильную форму. У некоторых очагов есть поражение подлежащей ткани железы по типу щупалец осьминога, что делает обязательным интраоперационное подтверждение четких границ патологической и здоровой ткани срочным гистологическим исследованием замороженных срезов. Точные предоперационные исследования локализации также значительно облегчают визуальный поиск очагового поражения. В некоторых случаях поражение будет более плотным, чем окружающая нормальная поджелудочная железа, однако крошечное очаговое поражение может быть скрыто внутри поджелудочной железы, и его невозможно увидеть или почувствовать. В более успешной интраоперационной визуализации или пальпации очагового поражения, безусловно, играет роль опыт оперирующего хирурга.

После выявления очагового поражения выполняется частичная резекция поджелудочной железы и обязательно проводится срочный гистологический анализ краев для обеспечения полной резекции (чтобы не пропустить наличие поражения ткани по типу щупалец осьминога в остающейся ткани железы). При поверхностном расположении очагов возможна их энуклеация. Однако следует помнить, что для достоверности и адекватности резекции необходима экспресс-биопсия подлежащей ткани по всей полуокружности очага, а при

● **Рисунок 13.** Интраоперационная картина: фокусы аденоматозной гиперплазии видны визуально на задней поверхности головки железы, справа – в области тела

● **Figure 13.** Intraoperative image – foci of adenomatous hyperplasia visible on the posterior surface of the head of the gland, on the right – in the body area)

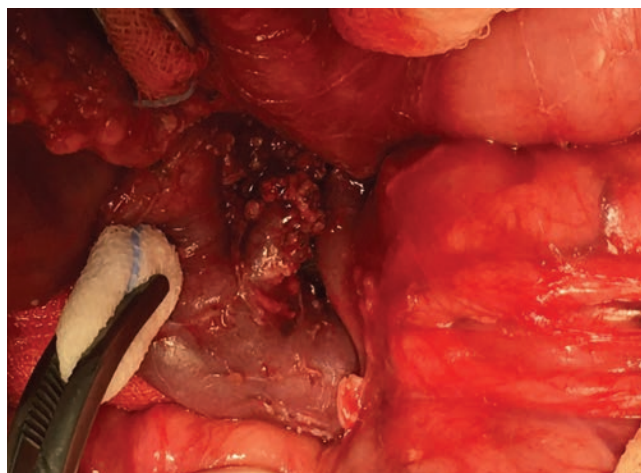


выявлении поражения по типу щупалец осьминога показано удаление и этой ткани. Кроме того, у новорожденных и детей раннего возраста визуализировать проток поджелудочной железы практически не представляется возможным, поэтому манипуляции в глубине ткани железы очень опасны его повреждением. По этим причинам при поражении тела и хвоста обычно выполняется дистальная резекция поджелудочной железы. При поражении тела ближе к перешейку железы целесообразно сохранение дистального здорового участка железы путем панкреатоеюностомии.

При поражении головки поджелудочной железы рядом с общим желчным протоком или протоком поджелудочной железы может быть сложно иссечь поражение

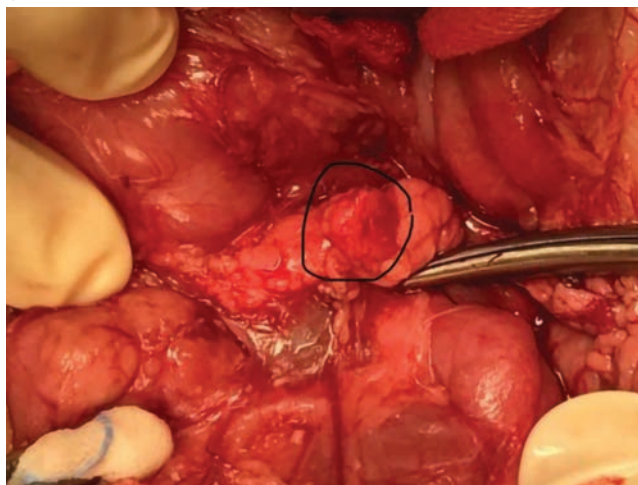
● **Рисунок 15.** Интраоперационная картина: почти тотальное удаление головки поджелудочной железы (обнажен холедох, удалена ткань железы между холедохом и внутренней частью подковы двенадцатиперстной кишки)

● **Figure 15.** Intraoperative image – almost total removal of the head of the pancreas (arrow – choledochus is exposed, the glandular tissue between the choledochus and the inner part of the duodenal horseshoe is removed)



● **Рисунок 14.** Интраоперационная картина: фокусы аденоматозной гиперплазии видны визуально в области тела железы

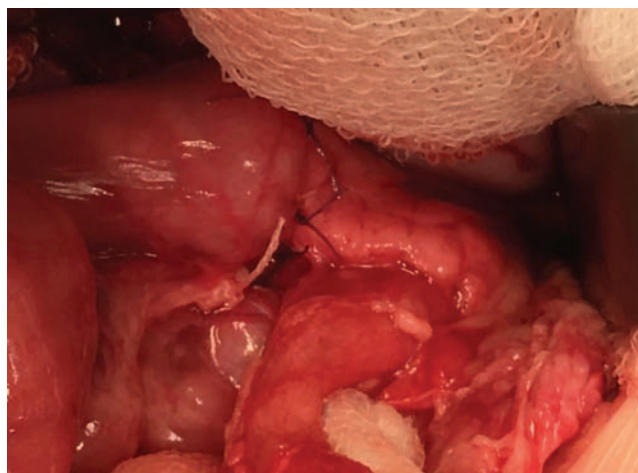
● **Figure 14.** Intraoperative image – foci of adenomatous hyperplasia can be seen visually in the area of the gland body



целиком, особенно если есть щупальца пораженной ткани, которые отходят от очага в глубжележащие ткани. Чтобы обеспечить полную резекцию поражения в этих сложных случаях, целесообразно удаление большей части или почти всей головки поджелудочной железы (рис. 15) с последующей панкреатоеюностомией по Ру для дренирования оставшегося тела и хвоста поджелудочной железы. У младенцев проток поджелудочной железы на поверхности разреза перерезанного тела поджелудочной железы не виден, поэтому между концом тощей кишки по Ру и капсулой тела поджелудочной железы создается тщательный анастомоз отдельными узловыми швами викрилом 6/0 для эффективного погружения обрезанного конца поджелудочной железы в просвет тонкой кишки (рис. 16).

● **Рисунок 16.** Интраоперационная картина: панкреатоеюноанастомоз с оставшимся дистальным участком поджелудочной железы

● **Figure 16.** Intraoperative picture – pancreatojejunostomosis with the remaining distal part of the pancreas



ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЕ ВЕДЕНИЕ

При переводе в отделение реанимации продолжается титрование растворов глюкозы. Контроль гликемии каждый час, затем каждые 2–3 ч. Целевой уровень гликемии – 4–8 ммоль/л. Экстубация проводится по состоянию ребенка, продленной вентиляции не предполагается. В первые сутки после операции проводится введение ингибиторов протеолиза, раствор октреотида вводится из расчета 5 мкг/кг/сутки 4–5 дней подкожно с панкреатостатической целью. Продленная перидуральная блокада проводится в течение 3–4 дней. Через сутки после операции проводится контроль уровня амилазы в крови, при ее низком уровне – отмена ингибиторов протеолиза и постепенная отмена октреотида. С началом энтерального кормления ребенок переводится в отделение детской хирургии, постепенно снижается доза углеводной нагрузки при расширении объема и усвоении питания. На 7-е сутки после операции при отсутствии хирургических осложнений ребенку снимают швы, и пациент переводится в эндокринологическое отделение.

С введением в комплекс предоперационного обследования ПЭТ/КТ с 18F-ДОФА и появлением возможности проведения экспресс-биопсии поджелудочной железы интраоперационно за 2017 – февраль 2021 г. было оперировано 39 пациентов, из них у 36 (92,3%) с полным купированием гиперинсулинизма, значительным улучшением психомоторного развития. Однако 9 из них (23%) нуждаются в заместительной инсулинотерапии минимальными дозировками – это 8 детей с диффузной формой гиперинсулинизма и 1 ребенок – с атипичной формой. Интра- и послеоперационных осложнений не отмечалось. После операции отмечаются значительное улучшение психоэмоционального состояния, быстрое прогрессирование в психомоторном развитии.

ОСЛОЖНЕНИЯ

Любое лечение ВГИ, включая медикаментозное или хирургическое, может иметь свои побочные эффекты. Длительное использование диазоксидом связано с гипертрихозом, и это может ограничивать его длительное использование (рис. 7). Октреотид может вызывать широкий спектр побочных эффектов, включая желудочно-кишечные расстройства (боль в животе, тошноту, вздутие и диарею), а также подавление гормона роста, тиреотропного и адренокортикотропного гормонов. При хирургическом лечении рецидив гипогликемии может возникнуть в результате недостаточной хирургической резекции диффузной формы заболевания или из-за неудачной локализации при очаговой форме, которую не удастся удалить полностью. Стойкая гипогликемия в послеоперационном периоде может потребовать повторного хирургического вмешательства. К другим хирургическим осложнениям относятся послеоперационная инфекция, кровотечение и операционная травма желчного протока. Для уменьшения частоты послеоперационных осложне-

ний хирургическое лечение при ВГИ должно проводиться в тех единичных центрах в мире, где имеется наибольший опыт лечения таких пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Врожденный гиперинсулинизм – настолько редкое заболевание, что только несколько детских хирургических центров в мире могут накопить достаточный опыт лечения таких пациентов. Хирургический опыт необходим для получения стабильно хороших результатов и низкого уровня осложнений. ПЭТ/КТ с 18F-ДОФА, несомненно, является наиболее точным и клинически значимым исследованием для предоперационной дифференциальной диагностики диффузных и фокальных форм ВГИ. Лапароскопические методы оперативного лечения вполне применимы при лечении пациентов с ВГИ и, вероятно, станут стандартом для первоначальной биопсии и диагностики и, возможно, для резекции очаговых поражений, за исключением головки поджелудочной железы. Вероятно, дальнейшее развитие генетики и молекулярной биологии ВГИ приведет к возможности наилучшей диагностики, классификации и лечения и в некоторых случаях исчезнет необходимость хирургического вмешательства. В настоящее время новорожденных и младенцев с гиперинсулинизмом всегда следует лечить безотлагательно и очень агрессивно с помощью внутривенной инфузии глюкозы (через центральный венозный катетер), применения доступных гликемических препаратов и частого мониторинга уровня глюкозы в крови, поскольку отдаленные последствия гипогликемии для нервной системы могут быть серьезными, разрушительными и необратимыми. В связи с этим решение о необходимости оперативного лечения должно быть максимально ранним.

Достижения в области молекулярной генетики, методы визуализации (ПЭТ/КТ), медикаментозная терапия и хирургическое лечение дали возможность лучше контролировать гипогликемию и таким образом улучшили результаты лечения этих детей. В случае успешного консервативного лечения в дальнейшем у некоторых пациентов возможна его постепенная отмена (к 4–16 годам и позже). При эффективности консервативной терапии после длительного медикаментозного лечения с постоянным дробным кормлением и контролем уровня сахара в крови с возрастом у части неоперированных пациентов (до 23%) с ВГИ описано развитие сахарного диабета [62, 66]. Среди детей, перенесших субтотальную панкреатэктомию, около 27–36% страдают от инсулинзависимого сахарного диабета как сразу после операции, так и с возможным развитием в течение 8–40 лет после операции; в противовес этому другие 2–41% продолжают нуждаться в лечении гипогликемии [62, 63, 67, 68]. Несмотря на дифференциальную диагностику различных форм ВГИ методом ПЭТ/КТ с 18F-ДОФА перед операцией [69], окончательно подтвердить тот или иной морфологический вариант возможно только при гистологическом исследовании. Необходима срочная интра-

операционная гистологическая верификация поражения поджелудочной железы, поскольку именно на основании гистологии хирург определяет объем хирургического вмешательства, тем более визуально и пальпаторно определить точную локализацию пораженного участка часто не представляется возможным. Задержка психомоторного развития отмечается у 30–60% всех пациентов с ВГИ, а у 15–25% наблюдается тяжелое органическое поражение головного мозга, включая эпилепсию [46, 49, 50, 67, 68]. Своевременная диагностика и адекватное лечение позволяют предотвратить развитие тяжелых

неврологических осложнений [69]. При неэффективности консервативной терапии необходимо хирургическое лечение. Частичная панкреатэктомия при фокальных, субтотальная (95%) при атипичных и почти тотальная (98–99%) при диффузных формах ВГИ позволяют справиться с гипогликемиями и предотвратить поражение центральной нервной системы новорожденных и младенцев.



Поступила / Received 21.04.2021

Поступила после рецензирования / Revised 12.05.2021

Принята в печать / Accepted 20.05.2021

Список литературы / References

- McQuarrie I. Idiopathic Spontaneously Occurring Hypoglycemia in Infants; Clinical Significance of Problem and Treatment. *Am J Dis Child*. 1954;87(4):399–428. <http://doi.org/10.1001/archpedi.1954.02050090387001>.
- Menni F., de Lonlay P., Sevin C., Touati G., Peigné C., Barbier V. et al. Neurologic Outcomes of 90 Neonates and Infants with Persistent Hyperinsulinemic Hypoglycemia. *Pediatrics*. 2001;107(3):476–479. <https://doi.org/10.1542/peds.107.3.476>.
- Helleskov A., Melikyan M., Globa E., Scherderkina I., Poertner F., Larsen A.M. et al. Both Low Blood Glucose and Insufficient Treatment Confer Risk of Neurodevelopmental Impairment in Congenital Hyperinsulinism: A Multinational Cohort Study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017;8:156. <https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00156>.
- Hussain K., Blankenstein O., De Lonlay P., Christesen H. Hyperinsulinaemic hypoglycaemia: Biochemical basis and the importance of maintaining normoglycaemia during management. *Arch Dis Child*. 2007;92(7):568–570. <https://doi.org/10.1136/adc.2006.115543>.
- Mathew P.M., Young J.M., Abu-Osba Y.K., Mulhern B.D., Hammoudi S., Hamdan J.A., Sa'di A.R. Persistent Neonatal Hyperinsulinism. *Clin Pediatr (Phila)*. 1988;27(3):148–151. <https://doi.org/10.1177/000992288802700307>.
- Kapoor R.R., Flanagan S.E., James C., Shield J., Ellard S., Hussain K. Hyperinsulinaemic Hypoglycaemia. *Arch Dis Child*. 2009;94:450–457. <https://doi.org/10.1136/adc.2008.148171>.
- Prentki M., Matschinsky F.M., Madiraju S.R.M. Metabolic Signaling in Fuel-Induced Insulin Secretion. *Cell Metab*. 2013;18(2):162–185. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2013.05.018>.
- Brun T., Roche E., Assimacopoulos-Jeannet F., Corkey B.E., Kim K.-H., Prentki M. Evidence for an Anaplerotic/Malonyl-CoA Pathway in Pancreatic β -Cell Nutrient Signaling. *Diabetes*. 1996;45(2):190–198. <https://doi.org/10.2337/diab.45.2.190>.
- Deeney J.T., Gromada J., Hoy M., Olsen H.L., Rhodes C.J., Prentki M. et al. Acute Stimulation with Long Chain Acyl-CoA Enhances Exocytosis in Insulin-Secreting Cells (HIT T-15 and NMRI Beta-Cells). *J Biol Chem*. 2000;275(13):9363–9368. <https://doi.org/10.1074/jbc.275.13.9363>.
- Petersen O.H., Findlay I. Electrophysiology of the Pancreas. *Physiol Rev*. 1987;67(3):1054–1116. <https://doi.org/10.1152/physrev.1987.67.3.1054>.
- Shimono D., Fujimoto S., Mukai E., Takehiro M., Nabe K., Radu R.G. et al. ATP Enhances Exocytosis of Insulin Secretory Granules in Pancreatic Islets under Ca^{2+} – Depleted Condition. *Diabetes Res Clin Pract*. 2005;69(3):216–223. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2005.01.010>.
- Saint-Martin C., Arnoux J.-B., de Lonlay P., Bellanné-Chantelot C. KATP Channel Mutations in Congenital Hyperinsulinism. *Semin Pediatr Surg*. 2011;20(1):18–22. <https://doi.org/10.1053/j.sempedsurg.2010.10.012>.
- Thornton P.S., MacMullen C., Ganguly A., Ruchelli E., Steinkrauss L., Crane A. et al. Clinical and Molecular Characterization of a Dominant Form of Congenital Hyperinsulinism Caused by a Mutation in the High-Affinity Sulfonyleurea Receptor. *Diabetes*. 2003;52(9):2403–2410. <https://doi.org/10.2337/diabetes.52.9.2403>.
- Huopio H., Reimann F., Ashfield R., Komulainen J., Lenko H.-L., Rahier J. et al. Dominantly Inherited Hyperinsulinism Caused by a Mutation in the Sulfonyleurea Receptor Type 1. *J Clin Invest*. 2000;106(7):897–906. <https://doi.org/10.1172/JCI9804>.
- Nessa A., Hussain K., Thomas A.M., Tinker A., Aziz Q.H., Harmer S.C. Molecular Mechanisms of Congenital Hyperinsulinism Due to Autosomal Dominant Mutations in ABCC8. *Hum Mol Genet*. 2015; 24(18):5142–5153. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddv233>.
- Flanagan S., Kapoor R., Banerjee I., Hall C., Smith V., Hussain K., Ellard S. Dominantly Acting ABCC8 Mutations in Patients with Medically Unresponsive Hyperinsulinaemic Hypoglycaemia. *Clin Genet*. 2011;79(6):582–587. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2010.01476.x>.
- Sempoux C., Guiot Y., Rahier J., Fekete C., Aigrain Y., Capito C. et al. Morphological Mosaicism of the Pancreatic Islets: A Novel Anatomopathological Form of Persistent Hyperinsulinemic Hypoglycemia of Infancy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(12):3785–3793. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-3032>.
- De Lonlay P., Fournet J.C., Rahier J., Gross-Morand M.S., Poggi-Travert F., Foussier V. et al. Somatic Deletion of the Imprinted 11p15 Region in Sporadic Persistent Hyperinsulinemic Hypoglycemia of Infancy Is Specific of Focal Adenomatous Hyperplasia and Endorses Partial Pancreatectomy. *J Clin Invest*. 1997;100(4):802–807. <https://doi.org/10.1172/JCI119594>.
- Damaj L., le Lorch M., Verkarre V., Werl C., Hubert L., Nihoul-Fékété C. et al. Chromosome 11p15 Paternal Isodisomy in Focal Forms of Neonatal Hyperinsulinism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(12):4941–4947. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-0673>.
- Stanley C.A., Lieu Y.K., Hsu B.Y., Burlina A.B., Greenberg C.R., Hopwood N.J. et al. Hyperinsulinism and Hyperammonemia in Infants with Regulatory Mutations of the Glutamate Dehydrogenase Gene. *N Engl J Med*. 1998;338(19):1352–1357. <https://doi.org/10.1056/NEJM199805073381904>.
- Weinzimer S.A., Stanley C.A., Berry G.T., Yudkoff M., Tuchman M., Thornton P.S. A Syndrome of Congenital Hyperinsulinism and Hyperammonemia. *J Pediatr*. 1997;130(4):661–664. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(97\)70256-7](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(97)70256-7).
- Fang J., Hsu B.Y., MacMullen C.M., Poncz M., Smith T.J., Stanley C.A. Expression, Purification and Characterization of Human Glutamate Dehydrogenase (GDH) Allosteric Regulatory Mutations. *Biochem J*. 2002;363(1):81–87. <https://doi.org/10.1042/0264-6021.3630081>.
- Kapoor R.R., James C., Flanagan S.E., Ellard S., Eaton S., Hussain K. 3-Hydroxyacyl-Coenzyme A Dehydrogenase Deficiency and Hyperinsulinemic Hypoglycemia: Characterization of a Novel Mutation and Severe Dietary Protein Sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(7):2221–2225. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-0423>.
- Clayton P.T., Eaton S., Aynsley-Green A., Edginton M., Hussain K., Krywawych S. et al. Hyperinsulinism in Short-Chain L-3-Hydroxyacyl-CoA Dehydrogenase Deficiency Reveals the Importance of Beta-Oxidation in Insulin Secretion. *J Clin Invest*. 2001;108(3):457–465. <https://doi.org/10.1172/JCI11294>.
- Martins E., Cardoso M.L., Rodrigues E., Barbot C., Ramos A., Bennett M.J. et al. Short-Chain 3-Hydroxyacyl-CoA Dehydrogenase Deficiency: The Clinical Relevance of an Early Diagnosis and Report of Four New Cases. *J Inher Metab Dis*. 2011;34(3):835–842. <https://doi.org/10.1007/s10545-011-9287-7>.
- Li C., Chen P., Palladino A., Narayan S., Russell L.K., Sayed S. et al. Mechanism of Hyperinsulinism in Short-Chain 3-Hydroxyacyl-CoA Dehydrogenase Deficiency Involves Activation of Glutamate Dehydrogenase. *J Biol Chem*. 2010;285(41):31806–31818. <https://doi.org/10.1074/jbc.M110.123638>.
- Thornton P.S., Stanley C.A., De Leon D.D., Harris D., Haymond M.W., Hussain K. et al. Pediatric Endocrine Society. Recommendations from the Pediatric Endocrine Society for Evaluation and Management of Persistent Hypoglycemia in Neonates, Infants, and Children. *J Pediatr*. 2015;167(2):238–245. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.03.057>.
- Sempoux C., Guiot Y., Jaubert F., Rahier J. Focal and Diffuse Forms of Congenital Hyperinsulinism: The Keys for Differential Diagnosis. *Endocr Pathol*. 2004;15(3):241–246. <https://doi.org/10.1385/ep.15.3.241>.
- Han B., Mohamed Z., Estebanez M.S., Craigie R.J., Newbould M., Cheesman E. et al. Atypical Forms of Congenital Hyperinsulinism in Infancy Are Associated With Mosaic Patterns of Immature Islet Cells. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(9):3261–3267. <https://doi.org/10.1210/jc.2017-00158>.
- Ryan F., Devaney D., Joyce C., Nestorowicz A., Permutt M.A., Glaser B. et al. Hyperinsulinism: Molecular Aetiology of Focal Disease. *Arch Dis Child*. 1998;79(5):445–447. <https://doi.org/10.1136/adc.79.5.445>.
- Houghton J., Banerjee I., Shaikh G., Jabbar S., Laver T.W., Cheesman E. et al. Unravelling the Genetic Causes of Mosaic Islet Morphology in Congenital Hyperinsulinism. *J Pathol Clin Res*. 2020;6(1):12–16. <https://doi.org/10.1002/cjp.2144>.
- Сухоцкая А.А., Баиров В.Г., Перминова А.А., Митрофанова Л.Б., Никитина И.Л., Рыжкова Д.В., Амидонова С.А. Зависимость объема

- резекции поджелудочной железы при врожденном гиперинсулинизме от данных ПЭТ-томографии и экспресс-биопсии. *Детская хирургия*. 2021;25(1):11–18. <https://doi.org/10.18821/1560-9510-2021-25-1-11-18>. Sukhotskaya A.A., Bairov V.G., Perminova A.A., Mitrofanova L.B., Nikitina I.L., Ryzhkova D.V., Amidhonova S.A. Dependence of Pancreas Resection Volume on PET-Tomography and Express Biopsy Findings. *Detskaya khirurgiya = Russian Journal of Pediatric Surgery*. 2021;25(1):11–18. (In Russ.) <https://doi.org/10.18821/1560-9510-2021-25-1-11-18>.
33. Fekété C.N., de Lonlay P., Jaubert F., Rahier J., Brunelle F., Saudubray J.M. The Surgical Management of Congenital Hyperinsulinemic Hypoglycemia in Infancy. *J Pediatr Surg*. 2004;39(3):267–269. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2003.11.004>.
 34. Adzick N.S., Thornton P.S., Stanley C.A., Kaye R.D., Ruchelli E.A. Multidisciplinary Approach to the Focal Form of Congenital Hyperinsulinism Leads to Successful Treatment by Partial Pancreatectomy. *J Pediatr Surg*. 2004;39(3):270–275. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2003.11.019>.
 35. Blomberg B.A., Moghbel M.C., Saboury B., Stanley C.A., Alavi A. The Value of Radiologic Interventions and (18) F-DOPA PET in Diagnosing and Localizing Focal Congenital Hyperinsulinism: Systematic Review and Meta-Analysis. *Mol Imaging Biol*. 2013;15(1):97–105. <https://doi.org/10.1007/s11307-012-0572-0>.
 36. Dubois J., Brunelle F., Touati G., Sebag G., Nuttin C., Thach T. et al. Hyperinsulinism in Children: Diagnostic Value of Pancreatic Venous Sampling Correlated with Clinical, Pathological and Surgical Outcome in 25 Cases. *Pediatr Radiol*. 1995;25(7):512–516. <https://doi.org/10.1007/BF02015782>.
 37. Ferry R.J. Jr, Kelly A., Grimberg A., Koo-McCoy S., Shapiro M.J., Fellows K.E. et al. Calcium-Stimulated Insulin Secretion in Diffuse and Focal Forms of Congenital Hyperinsulinism. *J Pediatr*. 2000;137(2):239–246. <https://doi.org/10.1067/mpd.2000.107386>.
 38. Ribeiro M.J., Boddaert N., Bellanné-Chantelot C., Bourgeois S., Valayannopoulos V., Delzescaux T. et al. The Added Value of [18F] fluoro-L-DOPA PET in the Diagnosis of Hyperinsulinism of Infancy: A Retrospective Study Involving 49 Children. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007;34(12):2120–2128. <https://doi.org/10.1007/s00259-007-0498-y>.
 39. De Lonlay P., Simon-Carre A., Ribeiro M.J., Boddaert N., Giurgea I., Laborde K. et al. Congenital Hyperinsulinism: Pancreatic [18F]Fluoro-L-Dihydroxyphenylalanine (DOPA) Positron Emission Tomography and Immunohistochemistry Study of DOPA Decarboxylase and Insulin Secretion. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(1):933–940. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-1715>.
 40. Koopmans K.P., Neels O.N., Kema I.P., Elsinga P.H., Links T.P., de Vries E.G. et al. Molecular Imaging in Neuroendocrine Tumors: Molecular Uptake Mechanisms and Clinical Results. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2009;71(3):199–213. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2009.02.009>.
 41. Lindstrom P. Aromatic L-Amino-Acid Decarboxylase Activity in Mouse Pancreatic Islets. *Biochim Biophys Acta*. 1986;884(2):276–281. [https://doi.org/10.1016/0304-4165\(86\)90174-1](https://doi.org/10.1016/0304-4165(86)90174-1).
 42. Ericson L.E., Hakanson R., Lundquist I. Accumulation of Dopamine in Mouse Pancreatic B-Cells Following Injection of L-DOPA. Localization to Secretory Granules and Inhibition of Insulin Secretion. *Diabetologia*. 1977;13(2):117–124. <https://doi.org/10.1007/BF00745138>.
 43. Farino Z.J., Morgenstern T.J., Maffei A., Quick M., De Solis A.J., Wiriyaerkmul P. et al. New Roles for Dopamine D2 and D3 Receptors in Pancreatic Beta Cell Insulin Secretion. *Mol Psychiatry*. 2020;25(9):2070–2085. <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0344-6>.
 44. Rubi B., Ljubicic S., Pournourmohammadi S., Carobbio S., Armanet M., Bartley C. et al. Dopamine D2-Like Receptors Are Expressed in Pancreatic Beta Cells and Mediate Inhibition of Insulin Secretion. *J Biol Chem*. 2005;280(44):36824–36832. <https://doi.org/10.1074/jbc.M505560200>.
 45. Ustione A., Piston D.W. Dopamine Synthesis and D3 Receptor Activation in Pancreatic β -Cells Regulates Insulin Secretion and Intracellular $[Ca^{2+}]$ Oscillations. *Mol Endocrinol*. 2012;26(11):1928–1940. <https://doi.org/10.1210/me.2012-1226>.
 46. Santhanam P., Taieb D. Role of 18F-FDOPA PET/CT Imaging in Endocrinology. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014;81(6):789–798. <https://doi.org/10.1111/cen.12566>.
 47. Yang J., Hao R., Zhu X. Diagnostic Role of 18F-Dihydroxyphenylalanine Positron Emission Tomography in Patients with Congenital Hyperinsulinism: A Meta-Analysis. *Nucl Med Commun*. 2013;34(4):347–353. <https://doi.org/10.21569/2222-7415-2017-7-3-144-152>.
 48. Meintjes M., Endozo R., Dickson J., Erlandsson K., Hussain K., Townsend C. et al. 18F-DOPA PET and Enhanced CT Imaging for Congenital Hyperinsulinism: Initial UK Experience from a Technologist's Perspective. *Nucl Med Commun*. 2013;34(6):601–608. <https://doi.org/10.1097/MNM.0b013e32832834e0974>.
 49. Chondrogiannis S., Grassetto G., Marzola M.C., Rampin L., Massaro A., Bellan E. et al. 18F-DOPA PET/CT Biodistribution Consideration in 107 Consecutive Patients with Neuroendocrine Tumours. *Nucl Med Commun*. 2012;33(2):179–184. <https://doi.org/10.1097/MNM.0b013e32834e0974>.
 50. Mohnike K., Blankenstein O., Christesen H.T., De Lonlay J., Hussain K., Koopmans K.P. et al. Proposal for a Standardized Protocol for 18F-DOPA-PET (PET/CT) in Congenital Hyperinsulinism. *Horm Res*. 2006;66(1):40–42. <https://doi.org/10.1159/000093471>.
 51. Hardy O.T., Hernandez-Pampaloni M., Saffer J.R., Scheuermann J.S., Ernst L.M., Freifelder R. et al. Accuracy of [18F]Fluorodopa Positron Emission Tomography for Diagnosing and Localizing Focal Congenital Hyperinsulinism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(12):4706–47011. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-1637>.
 52. Otonkoski T., Näntö-Salonen K., Seppänen M., Veijola R., Huopio H., Hussain K. et al. Noninvasive Diagnosis of Focal Hyperinsulinism of Infancy with [18F]-DOPA Positron Emission Tomography. *Diabetes*. 2006;55(1):13–18. <https://doi.org/10.2337/diabetes.55.01.06.db05-1128>.
 53. Treglia G., Mirk P., Giordano A., Rufini V. Diagnostic Performance of Fluorine-18-Dihydroxyphenylalanine Positron Emission Tomography in Diagnosing and Localizing the Focal Form of Congenital Hyperinsulinism: A Metaanalysis. *Pediatr Radiol*. 2012;42(11):1372–1379. <https://doi.org/10.1007/s00247-012-2459-2>.
 54. Barthlen W., Blankenstein O., Mau H., Koch M., Hohne C., Mohnike W. et al. Evaluation of [18F]Fluoro-L-DOPA Positron Emission Tomography-Computed Tomography for Surgery in Focal Congenital Hyperinsulinism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(3):869–875. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-2036>.
 55. Yang J., Yuan L., Meeks J.K., Zhang N., Li C., Hao R. 18F-DOPA Positron Emission Tomography/Computed Tomography Application in Congenital Hyperinsulinism. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2012;25(7–8):619–622. <https://doi.org/10.1515/jpem-2012-0114>.
 56. Jodal A., Schibli R., Béhé M. Targets and Probes for Non-Invasive Imaging of β -Cells. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44(4):712–727. <https://doi.org/10.1007/s00259-016-3592-1>.
 57. Laje P., Stanley C.A., Palladino A.A., Becker S.A., Adzick N.S. Pancreatic Head Resection and Roux-en-Y Pancreaticojejunostomy for the Treatment of the Focal Form of Congenital Hyperinsulinism. *J Pediatr Surg*. 2012;47(1):130–135. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2011.10.032>.
 58. Lovvorn H.N., Nance M.L., Ferry R.J. Jr, Stoltz L., Baker L., O'Neill J.A. Jr et al. Congenital Hyperinsulinism and the Surgeon: Lessons Learned Over 35 Years. *J Pediatr Surg*. 1999;34(5):786–792. [https://doi.org/10.1016/s0022-3468\(99\)90374-3](https://doi.org/10.1016/s0022-3468(99)90374-3).
 59. Губаева Д.Н., Меликян М.А., Рыжкова Д.В., Пойда М.Д., Баиров В.Г., Сухоцкая А.А. и др. Клинические, генетические и радионуклидные характеристики пациентов с фокальной формой врожденного гиперинсулинизма. *Проблемы эндокринологии*. 2019;65(5):319–329. <https://doi.org/10.14341/probl10317>.
 60. Lord K., De León D.D. Hyperinsulinism in the Neonate. *Clin Perinatol*. 2018;45(1):61–74. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2017.10.007>.
 61. Mazor-Aronovitch K., Landau H., Gillis D. Surgical versus Non-Surgical Treatment of Congenital Hyperinsulinism. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2009;6(3):424–430. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19396028/>.
 62. Ismail D., Werther G. Persistent Hyperinsulinaemic Hypoglycaemia of Infancy: 15 Years' Experience at the Royal Children's Hospital (RCH), Melbourne. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2005;18(11):1103–1109. <http://doi.org/10.1515/jpem.2005.18.11.1103>.
 63. Meissner T., Wendel U., Burgard P., Schaeztle S., Mayatepek E. Long-Term Follow-Up of 114 Patients with Congenital Hyperinsulinism. *Eur J Endocrinol*. 2003;149(1):43–51. <https://doi.org/10.1530/eje.0.1490043>.
 64. Graham E.A., Hartmann A.F. Subtotal Resection of the Pancreas for Hypoglycaemia. *Surg Gynecol Obstet*. 1934;59:474–479.
 65. Adzick N.S., De León D.D., States L.J., Lord K., Bhatti T.R., Becker S.A., Stanley C.A. Surgical Treatment of Congenital Hyperinsulinism: Results from 500 Pancreatectomies in Neonates and Children. *J Pediatr Surg*. 2019;54(1):27–32. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2018.10.030>.
 66. Gussinyer M., Clemente M., Cebrián R., Yeste D., Albusu M., Carrascosa A. Glucose Intolerance and Diabetes Are Observed in the Long-Term Follow-Up of Nonpancreatectomized Patients with Persistent Hyperinsulinemic Hypoglycemia of Infancy due to Mutations in the ABCG8 Gene. *Diabetes Care*. 2008;31(6):1257–1259. <https://doi.org/10.2337/dc07-2059>.
 67. Lord K., Radcliffe J., Gallagher P.R., Adzick N.S., Stanley C.A., De León D.D. High Risk of Diabetes and Neurobehavioral Deficits in Individuals with Surgically Treated Hyperinsulinism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(11):4133–4139. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-2539>.
 68. Lord K., Dzata E., Snider K.E., Gallagher P.R., De León D.D. Clinical Presentation and Management of Children With Diffuse and Focal Hyperinsulinism: A Review of 223 Cases. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(11):E1786–E1789. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-2094>.
 69. Ni J., Ge J., Zhang M., Hussain K., Guan Y., Cheng R. et al. Genotype and Phenotype Analysis of a Cohort of Patients with Congenital Hyperinsulinism Based on DOPA-PET CT Scanning. *Eur J Pediatr*. 2019;178(8):1161–1169. <https://doi.org/10.1007/s00431-019-03408-6>.

Информация об авторах:

Сухоцкая Анна Андреевна, к.м.н., доцент, заведующая отделением детской хирургии пороков развития и приобретенной патологии для новорожденных и детей грудного возраста Перинатального центра, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; ORCID: 0000-0002-8734-2227; dxirurgia@mail.ru

Баиров Владимир Гиреевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней Института медицинского образования, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; ORCID: 0000-0002-8446-830X; vbairov@gmail.com

Никитина Ирина Леоровна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой детских болезней, руководитель научно-исследовательской лаборатории детской эндокринологии, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; ORCID: 0000-0003-4013-0785; nikitina0901@gmail.com

Митрофанова Любовь Борисовна, д.м.н., профессор кафедры патологии Института медицинского образования, главный научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории патоморфологии, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; ORCID: 0000-0003-0735-7822; lubamitr@yandex.ru

Перминова Анастасия Аркадьевна, врач-патологоанатом, очный аспирант Института медицинского образования, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; ORCID: 0000-0002-1946-0029; perminova_aa@almazovcentre.ru

Рыжкова Дарья Викторовна, профессор РАН, д.м.н., главный научный сотрудник научно-исследовательского отдела ядерной медицины и тераностики Института онкологии и гематологии, руководитель научно-клинического объединения ядерной медицины, заведующая кафедрой ядерной медицины и радиационных технологий Института медицинского образования, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; ORCID: 0000-0002-7086-9153; ryzhkova_dv@almazovcentre.ru

Information about the authors:

Anna A. Sukhotskaya, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Pediatric Surgery of Malformations and Acquired Pathology for Newborns and Infants of the Perinatal Center, Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; ORCID: 0000-0002-8734-2227; dxirurgia@mail.ru

Vladimir G. Bairov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Surgical Diseases of the Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; ORCID: 0000-0002-8446-830X; vbairov@gmail.com

Irina L. Nikitina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatric Diseases, Head of the Research Laboratory of Pediatric Endocrinology, Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; ORCID: 0000-0003-4013-0785; nikitina0901@gmail.com

Lubov B. Mitrofanova, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Pathology of the Institute of Medical Education, Chief Researcher of the Research Laboratory of Pathomorphology, Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; ORCID: 0000-0003-0735-7822; lubamitr@yandex.ru

Anastasiya A. Perminova, Pathologist, Full-Time Graduate Student of the Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; ORCID: 0000-0002-1946-0029; perminova_aa@almazovcentre.ru

Daria V. Ryzhkova, Professor of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), Chief Researcher of the Research Department of Nuclear Medicine and Theranostics of the Institute of Oncology and Hematology, Head of the Scientific and Clinical Association of Nuclear Medicine, Head of the Department of Nuclear Medicine and Radiation Technologies of the Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; ORCID: 0000-0002-7086-9153; ryzhkova_dv@almazovcentre.ru

Полиморфизм гена рецептора витамина D у детей-казахов, больных бронхиальной астмой

Ж.Б. Досимов^{1,2}, А.Ж. Досимов^{1,2}, Н.А. Губай², В.М. Делягин^{1✉}, delyagin-doktor@yandex.ru, С.В. Ким², Р.Е. Нургалиева², Л.В. Долотова², С.Г. Давидович², Т.А. Петренец¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева; 117997, Россия, Москва, ул. Саморы Машела, д. 1

² Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова; 030019, Казахстан, Актобе, ул. Маресьева, д. 68

Резюме

Введение. Известно о связи полиморфизма гена рецептора витамина D с бронхиальной астмой. Исходя из этого своевременными являются исследования по распространенности полиморфизма VDR у представителей различных рас и народов при БА и у здоровых.

Цель. Определить *TaqI*-полиморфизм гена рецептора витамина D (ТТ, ТС и СС) у детей и подростков с верифицированным диагнозом «БА» на примере казахской популяции Западного Казахстана.

Материалы и методы. Обследовано 54 ребенка-казаха с БА (Ме возраста 12,8 года, пределы колебаний 5–17 лет). Контрольную группу составили жители этого же региона без БА: казахи – 66 детей, русские – 40. В каждой из этих групп дети были рождены в третьем поколении семей, не имевших смешанных браков. Обследование выполняли путем сбора венозной крови при наличии информированного согласия законного представителя ребенка/подростка. Образцы сохранялись при температуре 80 °C до начала анализа с дальнейшим секвенированием ДНК и ПЦР на базе лаборатории «Инвитро».

Результаты. У детей-казахов без БА аллели ТТ регистрировались в 57,6%, ТС – в 34,8%, СС – 7,6%. У русских детей без БА аллель ТТ обнаружена в 35,0%, ТС – 55,0%, СС – 10%. У детей-казахов с БА аллель ТТ была в 74,0% случаев, ТС – 26,0%, СС отсутствовала. Первый этап исследования с ограниченным числом наблюдений не позволил получить статистически значимую разницу между отдельными указанными группами. Однако с учетом вероятного протективного эффекта аллели СС-различия в частоте аллелей ТТ и суммарно ТС и СС и суммарно ТТ и ТС оказались значимыми: 0,000 и 0,030 соответственно. При исследовании распределения аллелей внутри групп оказалось, что для казахов в контрольной группе, и особенно при БА, типично снижение частот аллелей ТС – и наиболее ярко СС.

Заключение. Нельзя исключить протективное значение аллели СС. Но окончательное мнение о функциональном значении полиморфизма сформулировать пока невозможно. Дальнейшие исследования помогут понять связь между особенностями структуры VDR и БА.

Ключевые слова: витамин D, рецептор, полиморфизм, казахи, бронхиальная астма

Для цитирования: Досимов Ж.Б., Досимов А.Ж., Губай Н.А., Делягин В.М., Ким С.В., Нургалиева Р.Е., Долотова Л.В., Давидович С.Г., Петренец Т.А. Полиморфизм гена рецептора витамина D у детей-казахов, больных бронхиальной астмой. *Медицинский совет.* 2021;(11):240–245. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-11-240-245>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Polymorphism of the vitamin D receptor gene in kazakh with bronchial asthma

Zhumabek B. Dosimov^{1,2}, Arstan J. Dosimov², Nazgul A. Gubai³, Wassili M. Delyagin^{1✉}, delyagin-doktor@yandex.ru, Svetlana V. Kim², Rosa E. Nurgalieva², Lyudmila V. Dolotova², Svetlana G. Davidovich², Tatiana A. Petrenec¹

¹ National Medical Research Center for Children's Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev; 1, Samora Mashel St., Moscow, 117997, Russia

² West Kazakhstan Medical University named after Marat Ospanov; 68, St. Maresyev, Aktobe, 030019, Kazakhstan

Abstract

Introduction. The polymorphism of the vitamin D receptor (VDR) gene is associated with bronchial asthma (BA). Based on this, studies on the prevalence of VDR polymorphism in representatives of different races and peoples with AD and in healthy people are timely.

Aims. To determine the *TaqI* polymorphism of the vitamin D receptor gene (TT, TS and CC) in children and adolescents with a verified diagnosis of AD on the example of the Kazakh population of Western Kazakhstan.

Materials and methods. The study involved 54 Kazakh children with BA (Me age 12.8 years, fluctuations range 5–17 years). The control group consisted of residents of the same region without BA: Kazakhs – 66 children, Russians – 40 children. In each of these groups, children were born in the third generation of families without mixed marriages. The examination was performed by collecting venous blood with the informed consent of the legal representative of the child/adolescent. The samples were stored at a temperature of -80 °C until the start of the analysis with further DNA sequencing and PCR at the INVITRO laboratory.

Results. In Kazakh children without BA TT alleles were recorded in 57.6%, TC – in 34.8%, CC – in 7.6%. In Russian children without BA, the TT allele was found in 35.0%, TC – 55.0%, CC – 10%. In children of Kazakhs with BA, the TT allele was in 74.0% of cases, TC in 26.0%, and CC was absent. The first stage of the study with a limited number of observations did not allow obtaining a statistically significant difference between the individual indicated groups. However, taking into account the probable protective effect of the CC allele, the differences in the frequency of the TT alleles and in total TC and CC and CC and in total TT and TC turned out to be significant: 0.000 and 0.030, respectively. When studying the distribution of alleles within the groups, it turned out that for Kazakhs in the control group and, especially, in AD, a decrease in the frequencies of TC alleles and, most clearly, CC alleles is typical.

Conclusion. The protective value of the CC allele cannot be ruled out. But it is not yet possible to formulate a final opinion on the functional significance of polymorphism. Further research will help to understand the relationship between the structural features of the VDR and BA.

Keywords: vitamin D, receptor, polymorphism, Kazakhs, bronchial asthma

For citation: Dosimov J.B., Dosimov A.J., Gubai N.A., Delyagin W.M., Kim S.V., Nurgalieva R.E., Dolotova L.V., Davidovich S.G., Petrenec T.A. Polymorphism of the vitamin D receptor gene in Kazakh with bronchial asthma. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(11):240–245. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-11-240-245>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest

ВВЕДЕНИЕ

Бронхиальная астма (БА) – широко распространенное заболевание, существенно сказывающееся на качестве жизни, социально-экономических условиях существования индивидуума, его семьи и общества [1]. Возникновение болезни и ее течение определяют генетические факторы, контакт с аллергенами, диета, инфекции, загрязнение окружающей среды [2, 3]. Доказано влияние витамина D на развитие и тяжесть манифестации БА [4]. Влияние витамина D на иммунную систему определяется его способностью декодировать гены провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, участвующих в развитии воспаления дыхательных путей [5]. Степень обеспеченности организма витамином D определяется не только его поступлением с пищей или солнечной экспозицией, но и особенностями рецепторного аппарата. Ген рецептора витамина D (VDR) рассматривается как ген, с высокой вероятностью определяющий развитие БА [6, 7]. У разных народов частота различных вариантов полиморфизма VDR варьирует [8, 9].

Исходя из этого актуальными являются исследования по распространенности полиморфизма VDR у представителей различных рас и народов при заболеваниях и у здоровых.

Цель. Определить *TaqI*-полиморфизм гена рецептора витамина D (TT, TC и CC) у детей и подростков с верифицированным диагнозом «БА» на примере казахской популяции Западного Казахстана.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 54 ребенка-казахов с БА (Ме возраста 12,8 года, пределы колебаний 5–17 лет). Контрольную группу, обследованную совместно с А. Amanzholkyzy [10], составили жители этого же региона без БА: казахи – 66 детей, русские – 40 детей. В каждой из этих групп дети были рождены в третьем поколении семей, не имевших смешанных браков.

Обследование выполняли путем сбора венозной крови при наличии информированного согласия законного представителя ребенка/подростка. Образцы сохра-

нялись при температуре 80 °С до начала анализа с дальнейшим секвенированием ДНК и ПЦР на базе лаборатории «Инвитро».

Математическую обработку проводили с использованием критерия Стьюдента, хи-квадрат, однофакторного биномиального критерия и точного критерия Фишера. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Исследование одобрено этическим комитетом Западно-Казахстанского медицинского университета им. М. Оспанова и утверждено ученым советом.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По результатам обследования выяснилось, что в группе детей с БА чаще всего регистрировался вариант аллелей TT, реже – TC, ни разу не выявлялся вариант CC.

Как видно из *табл. 1*, процентное соотношение распределения аллелей у русских и казахов в контрольной группе отличается от такового среди пациентов с БА. При БА совершенно не выявлялась аллель CC. При математической обработке (четырёхпольная таблица, точный критерий Фишера) из-за ограниченного числа наблюдений получить статистическую значимость различий частоты носительства аллелей между русскими и казахами в контрольной группе не удалось: $P1-2 = 0,076$; $P1-3$ в зависимости от комбинаций составляло 0,063–0,083. Однако с учетом того, что в неевропейской популяции детей *TaqI*-полиморфизм гена VDR связан с БА [4], мы решили посмотреть распределение комбинаций аллелей TT как

● **Таблица 1.** Различия в частоте аллелей при бронхиальной астме и в группе без бронхиальной астмы

● **Table 1.** Differences in the frequency of alleles in bronchial asthma and in the group without bronchial asthma

№групп п/п	Обследо- ванные	TT	TC	CC	Итого
1	Контроль казахи	38 (57,6%)	23 (34,8%)	5 (7,6%)	66 (100%)
2	Контроль русские	14 (35,0%)	22 (55,0%)	4 (10,0%)	40 (100%)
3	БА казахи	40 (74,0%)	14 (26,0%)	-	54 (100%)

наиболее частой и ТС, СС как менее частых и в нашей группе в процентном отношении реже встречающихся при БА (табл. 2, 3).

Из табл. 2, 3 можно предположить, что аллель СС и условная математическая комбинация аллелей ТС и СС могут ассоциироваться с протективным эффектом по отношению к развитию БА.

Проведено сравнение частот аллелей внутри 1–3-й групп (табл. 4).

По результатам математического анализа видно, что для казахов с БА типично уменьшение частоты аллели ТС и отсутствие аллели СС. Иные варианты для этой группы нехарактерны.

ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование генетических механизмов, непосредственно или косвенно определяющих развитие БА, – важнейшее направление индивидуализации профилактики и лечения. Это положение полностью относится и к исследованиям полиморфизма VDR при БА. Оно наиболее актуально

● **Таблица 2.** Различия в частоте аллелей ТТ и суммарно ТС и СС
● **Table 2.** Differences in the frequency of TT alleles and total TS and SS alleles

№ групп п/п	Обследованные	ТТ	ТС и СС	Итого	p (точный критерий Фишера)
2	Контроль русские	14 (35%)	26 (65%)	40 (100%)	0,000 *
3	БА казахи	40 (74,0%)	14 (26%)	54 (100%)	

* Здесь и далее обозначены статистически значимые различия.

● **Таблица 3.** Различия в частоте аллелей СС и суммарно ТТ и ТС
● **Table 3.** Differences in the frequency of SS alleles and total TT and TS alleles

	ТТ и ТС	СС	Итого	p (точный критерий Фишера)
Контроль русские	36 (90%)	4 (10%)	40 (100%)	0,030*
БА казахи	54 (100%)	-	54 (100%)	

● **Таблица 4.** Статистическая значимость ($p < 0,05$ – значимые показатели) различий частот аллелей внутри групп по однофакторному биномиальному критерию

● **Table 4.** Statistical significance ($p < 0.05$ - significant values) of differences in allele frequencies within groups according to single factor binomial criterion

Варианты аллелей	Контроль русские	Контроль казахи	БА казахи
ТТ vs ТС	0,243	0,073	0,001*
ТТ – СС	0,031*	0,000*	-
ТС – СС	0,001*	0,001*	-
ТТ – ТС и СС	0,000*	0,000*	-
ТТ и ТС – СС	0,082	0,268	0,001*

для детей, т. к. у взрослых связь между полиморфизмом VDR и особенностями течения БА выражена значительно меньше, в частности изученный нами полиморфизм *TaqI* VDR [11, 12].

Ген VDR находится на длинном плече 12-й хромосомы и построен из 8 интронов и 9 экзонов. Наиболее значимые однонуклеотидные полиморфизмы известны как FokI, Apal, EcoRV, BsmI, TaqI, Tru9I, 3'UTR, Cdx2, polyA. Из них наиболее изучены FokI, BsmI, Apal и TaqI [13]. Причем в некоторых популяциях по результатам популяционных исследований доказана связь между одним или несколькими вариантами полиморфизмов и БА [14–16]. При близнецовых исследованиях такого однозначного заключения сделать невозможно. Наследственность кажется более весомым фактором, защитное действие вариантов рецептора гена витамина D кажется существенным для здоровых детей [17].

В нашей группе среди детей с БА при данной численности наблюдений совершенно не встречались дети с полиморфизмом СС. Получены особенности распределения типов полиморфизма (ТТ, ТС и СС) как между группами, так и внутри групп, что позволяет предположить прогностически благоприятное значение аллелей ТС, и особенно СС. Но это получено на примере обследованных нами казахов. В турецкой популяции детей с БА, по сравнению с контрольной группой, экспрессия информационной РНК VDR была снижена в генотипах СС и CA Apal и в генотипах ТТ и ТС TaqI [18]. В иранской популяции обсуждается значение полиморфизмов рецептора витамина D Apal (rs7975232), BsmI (rs1544410), FokI (rs2228570), TaqI (rs731236) в предрасположенности к туберкулезу [19]. Таким образом, можно говорить, что эффект полиморфизма VDR корректируется и генетическим портретом популяции. Это допущение подтверждается и на другой модели: частота рака определяется генетическими и этническими факторами, полиморфизм FokI, BsmI, Cdx2, Apa1 и Taq1 ассоциируется с риском злокачественных опухолей, но риск гормонзависимых форм рака модифицируется этнической принадлежностью [20].

При всех вариантах однонуклеотидного полиморфизма VDR, ассоциированного с астмией/астмой, только *TaqI* находится в кодирующем регионе (экзон 9). *TaqI* и дефицит витамина D оказываются специфичными не только для БА и астмы, но и для многих других иммунных и обменных заболеваний [11, 21]. Безоговорочно связывать структурные варианты VDR и развитие БА в детском возрасте нельзя. Дефицит витамина D у беременной женщины рассматривается как одно из условий развития БА или синдрома свистящих хрипов у потомства [22]. Полиморфизм VDR, особенно изоформа Gc, влияет на концентрацию 25(OH)D у беременных, хотя концентрация этого метаболита варьирует в зависимости от сезона и саплементации [23].

Таким образом, данный фактор мог подействовать уже на плод, стимулировать соответствующие процессы патогенеза, не будучи определяющим на более поздних этапах развития ребенка. Одновременно с этим существует множество других патогенных факторов (внешняя среда, инфекционные агенты, питание), варьирующих по своей значимости в зависимости от конкретных усло-

вий [24, 25]. Поэтому однозначно трактовать полученные нами результаты на данном этапе исследований невозможно, возникают новые вопросы. Наше познание подобно шару: чем больше шар (наше познание), тем больше точек соприкосновения с неизвестным.

Другой большой проблемой исследования полиморфизма генов является неоднородность любого большого народа. В частности, генетическая характеристика русского населения Казахстана может оказаться очень вариабельной: русские прибывали в Казахстан из всех регионов России, Украины и Белоруссии. Легко возникали браки вне зависимости от места исхода предков. Внутри казахского народа существуют исторически сложившиеся объединения – жузы: старший, средний и младший, не считая некоторых других объединений (например, торе, ходжа, толентиг) [26, 27]. Генетические особенности этих групп с вариабельностью как между жузами, так и внутри жуза в различных племенах уже продемонстрированы в научной литературе [28–30]. Обследованные нами дети и подростки проживают в Северно-Западном Казахстане, месте

традиционного расселения младшего жуза. Внутри младшего жуза находятся 3 союза племен и 26 родов. Одно это делает сложными и в то же время актуальными исследования генетических особенностей популяции.

Выводы

Нельзя исключить протективное значение аллели СС. Но окончательное мнение о функциональном значении полиморфизма сформулировать пока невозможно. Ограничением первого этапа данной работы является недостаточное число наблюдений, что не позволяет сделать окончательные выводы. Предстоят дальнейшие исследования, результаты которых помогут понять связь между особенностями структуры VDR и аллергическими болезнями, в частности астмой. Это направление – одно из основных условий развития персонализированной медицины. 

Поступила / Received 15.03.2021

Поступила после рецензирования / Revised 15.04.2021

Принята в печать / Accepted 11.05.2021

Список литературы

- Schauberg E., Biagini Myers J.M. Epidemiology of Asthma and Allergic Diseases. In: Burks A.W., Holgate S.T., O'Hehir R.E., Bacharier L.B., Broide D.H., Hershey G.K.K., Peebles R.S. Jr (eds). *Middleton's Allergy: Principles and Practice*. 9th ed. Elsevier; 2020. P. 713.e1–744.e1. Available at: <https://www.clinicalkey.com/#/content/book/3-s2.0-B9780323544245000460>.
- Eisenman T.S., Jariwala S.P., Lovasi G.S. Urban Trees and Asthma: A Call for Epidemiological Research. *Lancet Respir Med*. 2019;7(7):e19–e20. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30193-6](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30193-6).
- Savers I., Holloway J. Genetics and Epigenetics in Allergic Diseases and Asthma. In: Burks A.W., Holgate S.T., O'Hehir R.E., Bacharier L.B., Broide D.H., Hershey G.K.K., Peebles R.S. Jr (eds). *Middleton's Allergy: Principles and Practice*. 9th ed. Elsevier; 2020. P. 330.e1–351.e1. Available at: <https://www.clinicalkey.com/#/content/book/3-s2.0-B978032354424500023X>.
- Pfeffer P.E., Hawrylowicz C.M. Vitamin D in Asthma: Mechanisms of Action and Considerations for Clinical Trials. *Chest*. 2018;153(5):1229–1239. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.09.005>.
- Wöbke T.K., Sorg B.L., Steinhilber D. Vitamin D in Inflammatory Diseases. *Front Physiol*. 2014;5:244. <https://doi.org/10.3389/fphys.2014.00244>.
- Yin K., Agrawal D.K. Vitamin D and Inflammatory Diseases. *J Inflamm Res*. 2014;7:69–87. <https://doi.org/10.2147/JIR.S63898>.
- Boulet L.P., Reddel H.K., Bateman E., Pedersen S., FitzGerald J.M., O'Byrne P.M. The Global Initiative for Asthma (GINA): 25 years later. *Eur Respir J*. 2019;54(2):1900598. <https://doi.org/10.1183/13993003.00598-2019>.
- Maalmi H., Sassi F.H., Berraies A., Ammar J., Hamzaoui K., Hamzaoui A. Association of Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms with Susceptibility to Asthma in Tunisian Children: A Case Control Study. *Hum Immunol*. 2013;74(2):234–240. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2012.11.005>.
- Despotovic M., Jevtic Stojmenov T., Stankovic I., Basic J., Pavlovic D. Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms in Serbian Patients With Bronchial Asthma: A Case-Control Study. *J Cell Biochem*. 2017;118(11):3986–3992. <https://doi.org/10.1002/jcb.26054>.
- Аманжолқызы А., Нургалиева Р.Е., Досимов Ж.Б., Қалдыбаева А.Т., Балмаганбетова Ф.К., Досимов А.Ж., Кулжанова Д.С. Жасөспірімдердегі Д витамині деңгейінің сүйек тіні минералды тығыздығымен байланысы. *Батыс Қазақстан медицина журналы*. 2016;(51):28–29. Режим доступа: <https://zkgmu.kz/docs/journal/3.51.2016.pdf>.
- Poon A.H., Laprise C., Lemire M., Montpetit A., Sinnett D., Schurr E., Hudson T.J. Association of Vitamin D Receptor Genetic Variants with Susceptibility to Asthma and Atopy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170(9):967–73. <https://doi.org/10.1164/rccm.200403-4120C>.
- Camargo C.A. 112. Vitamin D, Acute Respiratory Infection, and Asthma/Chronic Obstructive Pulmonary Disease. In: Feldman D., Pike J.W., Bouillon R., Giovannucci E., Goltzman D., Hewison M. (eds). *Vitamin D*. Vol. 2: Health, Disease and Therapeutics. 4th ed. Elsevier; 2018. pp. 1096–1120. Available at: <https://www.elsevier.com/books/vitamin-d/hewison/978-0-12-809963-6>.
- Wang T.T., Tavera-Mendoza L.E., Laperriere D., Libby E., MacLeod N.B., Nagai Y. et al. Large-Scale in Silico and Microarray-Based Identification of Direct 1,25-Dihydroxyvitamin D3 Target Genes. *Mol Endocrinol*. 2005;19(11):2685–2695. <https://doi.org/10.1210/me.2005-0106>.
- Tizaoui K., Berraies A., Hamdi B., Kaabachi W., Hamzaoui K., Hamzaoui A. Association of Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms with Asthma Risk: Systematic Review and Updated Meta-Analysis of Case-Control Studies. *Lung*. 2014;192(6):955–965. <https://doi.org/10.1007/s00408-014-9648-8>.
- Papadopolou A., Kouis P., Middleton N., Kolokotroni O., Karpathios Th., Nicolaidou P., Yiallouris P.K. Association of Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms and Vitamin D Levels with Asthma and Atopy in Cypriot Adolescents: A Case-Control Study. *Multidiscip Respir Med*. 2015;10(1):26. <https://doi.org/10.1186/s40248-015-0025-0>.
- Han J.C., Du J., Zhang Y.J., Qi G.B., Li H.B., Zhang Y.J., Yu X.L. Vitamin D Receptor Polymorphisms May Contribute to Asthma Risk. *J Asthma*. 2016;53(8):790–800. <https://doi.org/10.3109/02770903.2016.1158267>.
- Wjst M. Variants in the Vitamin D Receptor Gene and Asthma. *BMC Genet*. 2005;6:2. <https://doi.org/10.1186/1471-2156-6-2>.
- Kilic M., Ecin S., Taskin E., Sen A., Kara M. The Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms in Asthmatic Children: A Case-Control Study. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol*. 2019;32(2):63–69. <https://doi.org/10.1089/ped.2018.0948>.
- Mohammadi A., Khanbabaee H., Nasiri-Kalmarzi R., Khademi F., Jafari M., Tajik N. Vitamin D Receptor Apal (rs7975232), BsmI (rs1544410), FokI (rs2228570), and TaqI (rs731236) Gene Polymorphisms and Susceptibility to Pulmonary Tuberculosis in an Iranian Population: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Microbiol Immunol Infect*. 2020;53(6):827–835. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2019.08.011>.
- Gnagnarella P., Raimondi S., Aristarco V., Johansson H., Bellerba F., Corso F. et al. Ethnicity as Modifier of Risk for Vitamin D Receptors Polymorphisms: Comprehensive Meta-Analysis of All Cancer Sites. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2021;158:103202. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2020.103202>.
- Yamamoto E., Jørgensen T.N. Immunological Effects of Vitamin D and Their Relations to Autoimmunity. *J Autoimmun*. 2019;100:7–16. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2019.03.002>.
- Lu M., Litonjua A.A., O'Connor G.T., Zeiger R.S., Bacharier L., Schatz M. et al. Effect of Early and Late Prenatal Vitamin D and Maternal Asthma Status on Offspring Asthma or Recurrent Wheeze. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;147(4):1234.e3–1241.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.06.041>.
- Wu J., Shao B., Xin X., Luo W., Mo M., Jiang W. et al. Association of Vitamin D Pathway Gene Polymorphisms with Vitamin D Level During Pregnancy Was Modified by Season and Vitamin D Supplement. *Clinical Nutrition*. Elsevier; 2020. Available at: <https://www.clinicalkey.com/#/content/journal/1-s2.0-S0261561420307044>.
- Forno E., Litonjua A.A. Pollution, Obesity, Vitamin D, or Why Is Asthma So Complicated-and Interesting. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(6):1823–1824. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.04.015>.
- Jackson D. Infections and Asthma in Childhood. In: Leung D., Akdis C., Bacharier L., Cunningham-Rundles C., Sicherer S., Sampson H. (eds).

- Pediatric Allergy: Principals and Practice*. 4th ed. Elsevier; 2020. P. 185–192. Available at: <https://www.elsevier.com/books/pediatric-allergy-principles-and-practice/leung/978-0-323-67462-1>.
- Востров В.В., Муканов М.С. *Родоплеменной состав и расселение казахов (конец XIX – начало XX в.)*. Алма-Ата: Наука; 1968. 255 с.
 - Даниярова Е.А., Огольцева Е.Г., Нурлигенова З.Н. *Материалы по истории Казахстана с древнейшего времени до начала XX века (в таблицах и схемах)*. Караганда: КарГТУ; 2009. 113 с. Режим доступа: <https://www.kstu.kz/wp-content/uploads/bibl/nov/arhiv/portfolio/folder/rus/historykaz/daniyarova%20i%20dr.pdf>.
 - Аширбеков Е.Е., Аширбекова А.Е., Айсина Д.Е., Батбаев Д.М., Белкожаев А.М., Хансеитова А.К. и др. Микросателлитная вариативность Y-хромосомы гаплогруппы C у казахов. *Доклады Национальной академии наук Республики Казахстан*. 2014;6(6):83–92. Режим доступа: <http://nblib.library.kz/elib/library.kz/jurnal/СЕРИЯ%20ДОКЛАД-06-2014/ASHIRBAKOV0614.pdf>.
 - Жабагин М.К., Сабитов Ж.М., Агджоян А.А., Юсупов Ю.М., Богунгов Ю.В., Лаврышина М.Б. и др. Генезис крупнейшей родоплеменной группы казахов – аргынов – в контексте популяционной генетики. *Вестник Московского университета. Серия XXIII. Антропология*. 2016;4(4):59–68. Режим доступа: <https://core.ac.uk/download/pdf/214472247.pdf>.
 - Жабагин М.К., Балановский О.П., Сабитов Ж.М., Темиргалиев А.З., Агджоян А.Т., Кошель С.М. и др. Реконструкция структуры генофонда казахов по данным об их расселении. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2018;22(7):895–904. <https://doi.org/10.18699/VJ18.431>.
 - Schauberg E., Biagini Myers J.M. Epidemiology of Asthma and Allergic Diseases. In: Burks A.W., Holgate S.T., O'Hehir R.E., Bacharier L.B., Broide D.H., Hershey G.K.K., Peebles R.S. Jr (eds). *Middleton's Allergy: Principles and Practice*. 9th ed. Elsevier; 2020. pp. 713.e1–744.e1. Available at: <https://www.clinicalkey.com/#!/content/book/3-s2.0-B9780323544245000460>.
 - Eisenman T.S., Jariwala S.P., Lovasi G.S. Urban Trees and Asthma: A Call for Epidemiological Research. *Lancet Respir Med*. 2019;7(7):e19–e20. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30193-6](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30193-6).
 - Savers I., Holloway J. Genetics and Epigenetics in Allergic Diseases and Asthma. In: Burks A.W., Holgate S.T., O'Hehir R.E., Bacharier L.B., Broide D.H., Hershey G.K.K., Peebles R.S. Jr (eds). *Middleton's Allergy: Principles and Practice*. 9th ed. Elsevier; 2020. pp. 330.e1–351.e1. Available at: <https://www.clinicalkey.com/#!/content/book/3-s2.0-B978032354424500023X>.
 - Pfeffer P.E., Hawrylowicz C.M. Vitamin D in Asthma: Mechanisms of Action and Considerations for Clinical Trials. *Chest*. 2018;153(5):1229–1239. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.09.005>.
 - Wöbke T.K., Sorg B.L., Steinhilber D. Vitamin D in Inflammatory Diseases. *Front Physiol*. 2014;5:244. <https://doi.org/10.3389/fphys.2014.00244>.
 - Yin K., Agrawal D.K. Vitamin D and Inflammatory Diseases. *J Inflamm Res*. 2014;7:69–87. <https://doi.org/10.2147/JIR.S63898>.
 - Boulet L.P., Reddel H.K., Bateman E., Pedersen S., FitzGerald J.M., O'Byrne P.M. The Global Initiative for Asthma (GINA): 25 years later. *Eur Respir J*. 2019;54(2):1900598. <https://doi.org/10.1183/13993003.00598-2019>.
 - Maalmi H., Sassi F.H., Berraies A., Ammar J., Hamzaoui K., Hamzaoui A. Association of Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms with Susceptibility to Asthma in Tunisian Children: A Case Control Study. *Hum Immunol*. 2015;74(2):234–240. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2012.11.005>.
 - Despotovic M., Jevtovic Stojmenov T., Stankovic I., Basic J., Pavlovic D. Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms in Serbian Patients With Bronchial Asthma: A Case-Control Study. *J Cell Biochem*. 2017;118(11):3986–3992. <https://doi.org/10.1002/jcb.26054>.
 - Amanzholkzy A., Nurgaliyeva R.Ye., Dosimov Zh.B., Kaldybayeva A.T., Balmaganbetova F.K., Dosimov A.Zh., Kulzhanova D.S. Correlation Between Vitamin D Degree and Bone Mineral Density in Adolescents. *West Kazakhstan Medical Journal*. 2016;3(51):28–29. (In Kazakh) Available at: <https://zkgmu.kz/docs/journal/3.51.2016.pdf>.
 - Poon A.H., Laprise C., Lemire M., Montpetit A., Sinnett D., Schurr E., Hudson T.J. Association of Vitamin D Receptor Genetic Variants with Susceptibility to Asthma and Atopy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170(9):967–73. <https://doi.org/10.1164/rccm.200403-4120C>.
 - Camargo C.A. 12. Vitamin D, Acute Respiratory Infection, and Asthma/Chronic Obstructive Pulmonary Disease. In: Feldman D., Pike J.W., Bouillon R., Giovannucci E., Goltzman D., Hewison M. (eds). *Vitamin D*. Vol. 2: Health, Disease and Therapeutics. 4th ed. Elsevier; 2018. pp. 1096–1120. Available at: <https://www.elsevier.com/books/vitamin-d/hewison/978-0-12-809963-6>.
 - Wang T.T., Tavera-Mendoza L.E., Laperriere D., Libby E., MacLeod N.B., Nagai Y. et al. Large-Scale in Silico and Microarray-Based Identification of Direct 1,25-Dihydroxyvitamin D3 Target Genes. *Mol Endocrinol*. 2005;19(11):2685–2695. <https://doi.org/10.1210/me.2005-0106>.
 - Tizaoui K., Berraies A., Hamdi B., Kaabachi W., Hamzaoui K., Hamzaoui A. Association of Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms with Asthma Risk: Systematic Review and Updated Meta-Analysis of Case-Control Studies. *Lung*. 2014;192(6):955–965. <https://doi.org/10.1007/s00408-014-9648-8>.
 - Papadopolou A., Kouis P., Middleton N., Kolokotroni O., Karpachios Th., Nicolaidou P., Yiallouris P.K. Association of Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms and Vitamin D Levels with Asthma and Atopy in Cypriot Adolescents: A Case-Control Study. *Multidiscip Respir Med*. 2015;10(1):26. <https://doi.org/10.1186/s40248-015-0025-0>.
 - Han J.C., Du J., Zhang Y.J., Qi G.B., Li H.B., Zhang Y.J., Yu X.L. Vitamin D Receptor Polymorphisms May Contribute to Asthma Risk. *J Asthma*. 2016;53(8):790–800. <https://doi.org/10.3109/02770903.2016.1158267>.
 - Wjst M. Variants in the Vitamin D Receptor Gene and Asthma. *BMC Genet*. 2005;6:2. <https://doi.org/10.1186/1471-2156-6-2>.
 - Kilic M., Ecin S., Taskin E., Sen A., Kara M. The Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms in Pulmonary Children: A Case-Control Study. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol*. 2019;32(2):63–69. <https://doi.org/10.1089/ped.2018.0948>.
 - Mohammadi A., Khanbabaee H., Nasiri-Kalmarzi R., Khademi F., Jafari M., Tajik N. Vitamin D Receptor Apal (rs7975232), Bsm1 (rs1544410), Fok1 (rs2228570), and Taq1 (rs731236) Gene Polymorphisms and Susceptibility to Pulmonary Tuberculosis in an Iranian Population: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Microbiol Immunol Infect*. 2020;53(6):827–835. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2019.08.011>.
 - Gnagnarella P., Raimondi S., Arstarco V., Johansson H., Bellerba F., Corso F. et al. Ethnicity as Modifier of Risk for Vitamin D Receptors Polymorphisms: Comprehensive Meta-Analysis of All Cancer Sites. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2021;158:103202. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2020.103202>.
 - Yamamoto E., Jørgensen T.N. Immunological Effects of Vitamin D and Their Relations to Autoimmunity. *J Autoimmun*. 2019;100:7–16. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2019.03.002>.
 - Lu M., Litonjua A.A., O'Connor G.T., Zeiger R.S., Bacharier L., Schatz M. et al. Effect of Early and Late Prenatal Vitamin D and Maternal Asthma Status on Offspring Asthma or Recurrent Wheeze. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;147(4):1234.e3–1241.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.06.041>.
 - Wu J., Shao B., Xin X., Luo W., Mo M., Jiang W. et al. Association of Vitamin D Pathway Gene Polymorphisms with Vitamin D Level During Pregnancy Was Modified by Season and Vitamin D Supplement. *Clinical Nutrition*. Elsevier; 2020. Available at: <https://www.clinicalkey.com/#!/content/journal/1-s2.0-S0261561420307044>.
 - Forno E., Litonjua A.A. Pollution, Obesity, Vitamin D, or Why Is Asthma So Complicated and Interesting. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(6):1823–1824. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.04.015>.
 - Jackson D. Infections and Asthma in Childhood. In: Leung D., Akdis C., Bacharier L., Cunningham-Rundles C., Sicherer S., Sampson H. (eds). *Pediatric Allergy: Principals and Practice*. 4th ed. Elsevier; 2020. pp. 185–192. Available at: <https://www.elsevier.com/books/pediatric-allergy-principles-and-practice/leung/978-0-323-67462-1>.
 - Vostrov V.V., Mukanov M.S. *Tribal Composition and Settlement of Kazakhs (Late 19th – Early 20th Centuries)*. Alma-Ata: Nauka; 1968. 255 p. (In Russ.).
 - Daniyarova E.A., Ogoltseva E.G., Nurligenova Z.N. *Materials on the History of Kazakhstan from Ancient Times to the Beginning of the 20th Century (in Tables and Diagrams)*. Karaganda: KarGTU; 2009. 113 p. (In Russ.) Available at: <https://www.kstu.kz/wp-content/uploads/bibl/nov/arhiv/portfolio/folder/rus/historykaz/daniyarova%20i%20dr.pdf>.
 - Ashirbekov Y.Y., Ashirbekova A.Y., Aisina D.E., Botbaev D.M., Belkozhaev A.M., Khanseitova A.K. et al. Microsatellite Variability of Y Chromosome C Haplogroup of Kazakhs. *Doklady Nacional'noy akademii nauk Respubliki Kazakhstan = Report of National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan*. 2014;6(6):83–92. (In Russ.) Available at: <http://nblib.library.kz/elib/library.kz/jurnal/СЕРИЯ%20ДОКЛАД-06-2014/ASHIRBAKOV0614.pdf>.
 - Zhabagin M.K., Sabitov Zh.M., Agdzhojan A.A., Yusupov Yu.M., Bogunov Yu.V., Lavryashina M.B. et al. Genesis of the Largest Tribal Group of Kazakhs – the Argyns – in the Context of Population Genetics. *Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya XXIII. Antropologiya = Moscow University Bulletin. Series XXIII. Anthropology*. 2016;4(4):59–68. (In Russ.) Available at: <https://core.ac.uk/download/pdf/214472247.pdf>.
 - Zhabagin M.K., Balanovsky O.P., Sabitov Zh.M., Temirgaliyev A.Z., Agdzhojan A.T., Koshel S.M. et al. Reconstruction of the Genetic Structure of the Kazakh from Clan Distribution Data. *Vavilovskiy zhurnal genetiki i selektsii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2018;22(7):895–904. (In Russ.) <https://doi.org/10.18699/VJ18.431>.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – Досимов Ж.Б.
 Написание текста – Досимов Ж.Б., Делягин В.М.
 Сбор и обработка материала – Досимов А.Ж., Губай Н.А.
 Научная курация проводимого исследования – Делягин В.М.
 Анализ материала – Ким С.В., Нурғалиева Р.Е.
 Курация пациентов, диспансерное наблюдение – Долотова Л.В., Давидович С.Г.
 Статистическая обработка – Петренец Т.А.

Contribution of authors:

Concept and design of the study – Zhumabek B. Dosimov
 Text development – Zhumabek B. Dosimov, Wassili M. Delyagin
 Collection and processing of material – Arstan J. Dosimov, Nazgul A. Gubai
 Scientific supervision of ongoing research – Wassili M. Delyagin
 Material analysis – Svetlana V. Kim, Rosa E. Nurgalieva
 Follow-up of patients, Patient outclinical management – Lyudmila V. Dolotova, Svetlana G. Davidovich
 Statistical processing – Tatiana A. Petrenec

Информация об авторах:

Досимов Жумабек Баймишевич, д.м.н., профессор, кафедра «Детские болезни №2», Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова; 030019, Казахстан, Актобе, ул. Маресьева, д. 68; соисполнитель, кафедра педиатрии и организации здравоохранения, Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева; 117997, Россия, Москва, ул. Саморы Машела; dossimov_zkgma@mail.ru

Досимов Арстан Жумабекович, к.м.н., доцент, кафедра «Детские болезни №2», Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова; 030019, Казахстан, Актобе, ул. Маресьева, д. 68; соисполнитель, кафедра педиатрии и организации здравоохранения, Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева; 117997, Россия, Москва, ул. Саморы Машела, д. 1; dossimov_zkgma@mail.ru

Губай Назгуль Асанкызы, докторант, кафедра детских болезней «Детские болезни №2», Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова; 030019, Казахстан, Актобе, ул. Маресьева, д. 68; nazgul.gubaj@mail.ru

Делягин Василий Михайлович, д.м.н., профессор, кафедра педиатрии и организации здравоохранения, отдел междисциплинарной онкологии, Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева; 117997, Россия, Москва, ул. Саморы Машела, д. 1; ORCID: 0000-0001-8149-7669, delyagin-doktor@yandex.ru

Ким Светлана Валентиновна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой «Детские болезни №2», Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова; 030019, Казахстан, Актобе, ул. Маресьева, д. 68; kurmgalieva.kim@mail.ru

Нурғалиева Роза Ергалиевна, д.м.н., профессор, кафедра нормальной физиологии, Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова; 030019, Казахстан, Актобе, ул. Маресьева, д. 68; info@zkgmu.kz

Долотова Людмила Викторовна, к.м.н., доцент, кафедра «Детские болезни №2», Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова; 030019, Казахстан, Актобе, ул. Маресьева, д. 68; dolotova.lv@mail.ru

Давидович Светлана Георгиевна, к.м.н., ассистент, кафедра «Детские болезни №2», Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова; 030019, Казахстан, Актобе, ул. Маресьева, д. 68; sdavidovich@mail.ru

Петренец Татьяна Александровна, соискатель ученой степени к.м.н., Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева; 117997, Россия, Москва, ул. Саморы Машела, д. 1; petrenec@mail.ru

Information about the authors:

Zhumabek B. Dosimov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Children's Diseases No. 2, West Kazakhstan Medical University named after Marat Ospanov; 68, St. Maresyev, Aktobe, 030019, Kazakhstan; Applicant, Department of Pediatrics and Health Organization, Department of Interdisciplinary Oncology, National Medical Research Center for Children's Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev; 1, Samora Mashel St., Moscow, 117997, Russia; dossimov_zkgma@mail.ru

Arstan J. Dosimov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Children's Diseases No. 2, West Kazakhstan Medical University named after Marat Ospanov; 68, St. Maresyev, Aktobe, 030019, Kazakhstan; Co-executor, Department of Pediatrics and Health Organization, Department of Interdisciplinary Oncology, National Medical Research Center for Children's Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev; 1, Samora Mashel St., Moscow, 117997, Russia; dossimov_zkgma@mail.ru

Nazgul A. Gubai, Doctoral Student, Department of Children's Diseases No. 2, West Kazakhstan Medical University named after Marat Ospanov; 68, St. Maresyev, Aktobe, 030019, Kazakhstan; nazgul.gubaj@mail.ru

Wassili M. Delyagin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Pediatrics and Health Organization, Department of Interdisciplinary Oncology, National Medical Research Center for Children's Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev; 1, Samora Mashel St., Moscow, 117997, Russia; ORCID: 0000-0001-8149-7669; delyagin-doktor@yandex.ru

Svetlana V. Kim, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Children's Diseases No. 2, West Kazakhstan Medical University named after Marat Ospanov; 68, St. Maresyev, Aktobe, 030019, Kazakhstan; kurmgalieva.kim@mail.ru

Rosa E. Nurgalieva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Normal Physiology, West Kazakhstan Medical University named after Marat Ospanov; 68, St. Maresyev, Aktobe, 030019, Kazakhstan; info@zkgmu.kz

Lyudmila V. Dolotova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Children's Diseases No. 2, West Kazakhstan Medical University named after Marat Ospanov; 68, St. Maresyev, Aktobe, 030019, Kazakhstan; dolotova.lv@mail.ru

Svetlana G. Davidovich, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Children's Diseases No. 2, West Kazakhstan Medical University named after Marat Ospanov; 68, St. Maresyev, Aktobe, 030019, Kazakhstan; sdavidovich@mail.ru

Tatiana A. Petrenec, Applicant for the Degree of Cand. Sci. (Med.), National Medical Research Center for Children's Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev; 1, Samora Mashel St., Moscow, 117997, Russia; petrenec@mail.ru

ЗАБОЛЕВАНИЯ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ

Инструкция:
выберите один правильный ответ.

- Максимальная активность лактазы у плода достигается при сроке беременности:
 - 38–40 нед.
 - 35–38 нед.
 - 30–35 нед.
 - 25–30 нед.
 - 20–25 нед.
- Боль при пилороспазме характеризуется как:
 - висцеральная, спастическая
 - висцеральная, ишемическая
 - висцеральная, с воспалением и повреждением слизистой
 - париетальная
 - иррадиирующая
- Симптомокомплекс, обусловленный недостаточностью привратника:
 - синдром раздраженной кишки
 - дуоденальная гипертензия
 - синдром избыточного роста
 - синдром мальабсорбции
 - функциональные расстройства
- Для недостаточности привратника характерно:
 - метеоризм
 - тошкочные боли в эпигастрии
 - боли перед дефекацией
 - запоры
 - изжога
- При недостаточности привратника рекомендуется:
 - прием антисекреторных средств
 - запивать пищу жидкостью
 - прием спазмолитиков
 - прием прокинетиков
 - тепловые физиопроцедуры на эпигастриальную область
- Характерный клинический симптом функциональной диспепсии:
 - абдоминальная боль после дефекации
 - боли натеопак в эпигастрии
 - кровь в кале
 - боли в правом подреберье при физической нагрузке
 - повышенное газообразование
- Боли и чувство жжения за грудиной могут быть вызваны:
 - гиперацидностью
 - раздражением слизистой оболочки пищевода при рефлюкс-эзофагите
 - метеоризмом
 - повышением внутрибрюшного давления
 - спазмом сфинктера Одди
- У ребенка 3 месяцев интенсивные колики и запоры. Для вскармливания рекомендуется молочная смесь:
 - Нутрилак Премиум
 - Фрисовом
 - Энфамил AP
 - Симилак комфорт
 - НЭННИ
- Характерная сопутствующая патология хронического дуоденита:
 - хронический тонзиллит
 - эзофагит
 - желчнокаменная болезнь
 - хронический колит
 - склерозирующий холангит
- «Золотой стандарт» диагностики хеликобактериоза:
 - уреазный дыхательный тест
 - положительный уреазный тест в биоптате
 - выделение чистой культуры *H. pylori* из биоптата
 - уреазный тест с изотопами
 - иммуноферментный анализ
- Метод определения *H. pylori*, рекомендуемый в качестве контроля эффективности проводимой антихеликобактерной терапии:
 - иммуноферментный анализ
 - гистологический
 - бактериологический
 - уреазный дыхательный тест
 - радиоизотопный метод
- При хеликобактер-ассоциированном гастрите у детей чаще поражается:
 - кардиальная часть желудка
 - антральная часть желудка
 - тело желудка
 - весь желудок
 - дно желудка
- Характерный клинический симптом гиперацидности:
 - диарея
 - тошкочные боли в эпигастрии
 - боли в эпигастрии сразу после еды
 - боли перед дефекацией
 - положительные симптомы холепатии
- Для ребенка с гастроинтестинальной формой пищевой аллергии характерно развитие гастрита:
 - атрофического
 - эозинофильного
 - рефлюксного антрального
 - гипертрофического
 - гранулематозного
- Дуоденогастральный рефлюкс способствует развитию:
 - дивертикула желудка
 - перегиба желудка
 - гастроэзофагальной рефлюксной болезни
 - антрального гастрита
 - синдрома раздраженной кишки
- Основной патогенетический механизм внепеченочного холестаза у детей:
 - нарушение образования желчных кислот
 - задержка выделения желчных кислот
 - обструкция протоков, аномалия развития
 - образование желчных тромбов
 - сгущение желчи
- Основная причина внепеченочного холестаза у детей до года:
 - фетальный гепатит
 - дискинезия желчных протоков
 - длительное парентеральное питание
 - панкреатит
 - обменные заболевания
- Для внутрипеченочного холестаза характерно:
 - атрезия внепеченочных желчных протоков
 - киста общего желчного протока
 - желчнокаменная болезнь
 - обменные заболевания
 - врожденный стеноз общего желчного протока
- Для синдрома холестаза характерно:
 - повышение гаммаглутамилтранспептидазы
 - повышение уровня глюкозы в крови
 - повышение уровня непрямого билирубина
 - повышение уровня холестерина
 - увеличение панкреатической липазы
- Для синдрома Жильбера характерны изменения в биохимическом анализе крови:
 - повышение непрямой фракции билирубина
 - повышение АЛТ
 - повышение прямой фракции билирубина
 - повышение холестерина
 - снижение уровня общего белка
- Для синдрома Жильбера характерно:
 - гепатомегалия
 - положительные пузырные симптомы
 - иктеричность склер
 - спленомегалия
 - кожный зуд
- Развитие первичного склерозирующего холангита возможно при:
 - хроническом холецистите
 - жировом гепатозе
 - язвенном колите
 - желчнокаменной болезни
 - болезни Жильбера
- Ранним манифестирующим признаком первичного билиарного цирроза является:
 - асцит
 - кожный зуд
 - варикозное расширение вен пищевода
 - желтуха
 - спленомегалия

24. Наличие митохондриальных антител характерно для:
 1. острого гепатита А
 2. первичного билиарного цирроза
 3. жирового гепатоза
 4. болезни Вильсона – Коновалова
 5. острого гепатита В
25. «Золотым стандартом» для определения панкреатической недостаточности является:
 1. копрология
 2. фекальная эластаза-1
 3. УЗИ брюшной полости
 4. биохимическое исследование крови
 5. pH-метрия
26. Противопоказанием к назначению ферментных препаратов является:
 1. диарея
 2. аллергия к продуктам из свинины, говядины
 3. непереносимость глютена
 4. запор
 5. хронический панкреатит
27. У ребенка 10 лет с периодическими кровавыми испражнениями в течение длительного времени, изменениями в копрограмме в виде большого количества слизи, эритроцитов, лейкоцитов при колоноскопии выявлено диффузное поверхностное воспаление толстой кишки, продольные эрозии и крипт-абсцессы. Представленные данные свидетельствуют в пользу диагноза:
 1. болезнь Крона
 2. язвенный колит
 3. проктосигмоидит
 4. синдром раздраженного кишечника
 5. острый гастроэнтерит
28. Характерным морфологическим признаком болезни Крона являются:
 1. крипт-абсцессы
 2. гранулемы
 3. инфильтрация слизистой эозинофилами и тучными клетками
 4. поверхностные язвы
 5. поражение только слизистого и подслизистого слоя
29. Какие микроорганизмы являются основой микробного пейзажа толстой кишки у младенцев:
 1. *B. infantis*
 2. *L. reuteri*
 3. *E. coli*
 4. *B. adolescentis*
 5. *L. lactis*
30. Синбиотики – это препараты, в состав которых входят:
 1. бифидобактерии и лактобактерии
 2. несколько штаммов бифидобактерий
 3. пребиотики
 4. пробиотики
 5. пребиотики и пробиотики
31. Подростку при синдроме избыточного бактериального роста в тонкой кишке целесообразно назначить антибактериальный препарат:
 1. левомицетин
 2. рифаксимин
 3. азитромицин
 4. амоксициллин
 5. цефазолин
32. Антибиотики, применение которых часто сопровождается развитием псевдомембранозного энтероколита:
 1. метронидазол
 2. рифампицин
 3. хинолоны
 4. цефалоспорины
 5. аминогликозиды
33. К 16-членным макролидам относятся:
 1. джозамицин
 2. кларитромицин
 3. эритромицин
 4. азитромицин
 5. рокситромицин
34. Возбудителем псевдомембранозного колита являются:
 1. клостридии
 2. золотистый стафилококк
 3. кишечная палочка
 4. протей
 5. дрожжеподобные грибы
35. К базисной терапии язвенного колита относятся:
 1. антибактериальные препараты
 2. сорбенты
 3. препараты месалазина
 4. панкреатические ферменты
 5. препараты интерферона
36. Характерным признаком экзокринной недостаточности поджелудочной железы по данным копрологии является обнаружение:
 1. мышечных волокон
 2. нейтрального жира
 3. жирных кислоты
 4. крахмала
 5. растительной клетчатки
37. Характерным признаком недостаточности желчеотделения по данным копрологии является обнаружение:
 1. мышечных волокон
 2. нейтрального жира
 3. жирных кислот
 4. крахмала
 5. растительной клетчатки
38. Основной причиной недержания кала в детском возрасте является:
 1. хронический запор
 2. опухоль кишечника
 3. анальные трещины
 4. дивертикулез
 5. болезнь Крона
39. Препаратом выбора для лечения обострения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у детей является:
 1. вентер
 2. ранитидин
 3. омепразол
 4. фосфалюгель
 5. гастал
40. Антисекреторные препараты в составе эрадикационной терапии:
 1. антациды
 2. блокаторы H1-гистаминовых рецепторов
 3. М-холиноблокаторы
 4. растворимые бикарбонаты
41. В рекомендуемую схему лечения обострения хронического гастрита, ассоциированного с *H. pylori*, в подростковом возрасте входят:
 1. антацид + антибиотик
 2. Де-Нол + гастропротектор
 3. 2 антибактериальных препарата + блокатор протоновой помпы
 4. антибиотик + сукральфат натрия
 5. Де-Нол + фуразолидон
42. Характерное лечебное свойство Маалокса:
 1. прокинетическое
 2. нейтрализация хлористо-водородной кислоты
 3. антихеликобактерная активность
 4. коррекция дисбиотических нарушений
 5. спазмолитическое
43. Применение антацидов показано при:
 1. язвенной болезни двенадцатиперстной кишки в качестве монотерапии
 2. запорах
 3. гастродуоденитах
 4. гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в качестве монотерапии
 5. язвенной болезни двенадцатиперстной кишки в составе эрадикационных схем
44. Препарат – ингибитор протонной помпы:
 1. ранитидин
 2. фамотидин
 3. омепразол
 4. гевискон
 5. альмагель
45. Структуру геля в желудке образует препарат:
 1. маалокс
 2. ранитидин
 3. викаир
 4. гевискон
 5. Де-Нол
46. Препарат, обладающий гастропротективными свойствами:
 1. Де-Нол
 2. фуразолидон
 3. клацид
 4. омепразол
 5. лоратадин

47. Антацид, разрешенный для применения у ребенка в возрасте 1 месяца при упорных срыгиваниях:

1. маалокс
2. альмагель
3. фосфалюгель
4. гевискон
5. ренни

48. Препарат из группы антацидов:

1. ранитидин
2. омепразол
3. фосфалюгель
4. рабепразол
5. фамотидин

49. Гастропротективным эффектом обладает:

1. ранитидин
2. вентер
3. омепразол
4. фамотидин
5. лоратадин

50. Гепатопротектор, рекомендуемый для лечения холестаза у ребенка до года:

1. гепабене
2. галстена
3. урсофальк
4. эссенциале
5. карсил

51. Ранитидин относится к группе:

1. адrenoблокаторов
2. М-холиноблокаторов
3. ингибиторов протонной помпы
4. антацидов
5. блокаторов гистаминовых H₂-рецепторов

52. Препарат, способный при длительном применении стимулировать образование язвы желудка:

1. инсулин
2. кетотифен
3. дигоксин
4. преднизолон
5. супрастин

53. Тримебутин (тримедат) обладает свойствами:

1. спазмолитика и прокинетики
2. гастропротектора
3. антибактериальным
4. антисекреторным
5. желчегонным

54. Противопоказанием для применения метоклопрамида у ребенка является:

1. диарея
2. запоры
3. синдром раздраженной кишки
4. механическая кишечная непроходимость
5. нарушение менструального цикла

55. Лактулоза обладает свойством:

1. антацидным
2. послабляющим
3. спазмолитическим
4. желчегонным
5. адсорбентным

56. Слабительное средство, рекомендуемое к использованию при простом хроническом запоре у ребенка 5 лет:

1. сульфат магния
2. фенолфталейн
3. экстракт крушины

4. лактулоза
5. корень ревеня

57. При проктогенном запоре подростку рекомендуется:

1. сульфат магния
2. корень ревеня
3. фенолфталейн
4. фортранс
5. свечи с глицерином

58. У ребенка с хроническим запором при рентгеноконтрастном исследовании выявлена зона сужения в дистальных отделах толстой кишки с воронкообразным переходом в расширение. Эти данные характерны для заболевания:

1. хронический функциональный запор
2. долихосигма
3. болезнь Гиршпрунга
4. кишечная непроходимость
5. инвагинация

59. У ребенка с хронической диареей, вздутием живота, с задержкой физического развития при морфологическом исследовании биоптата из дистального отдела двенадцатиперстной кишки выявлена атрофия ворсинок, гиперплазия крипт и межэпителиальные лимфоциты больше 40. Эти данные характерны для:

1. гастроинтестинальной формы пищевой аллергии
2. целиакии
3. гастроэнтерита
4. хронического панкреатита
5. лактазной недостаточности

Эталонные ответы к тестам и задачам по теме «Заболевания органов пищеварения» см.

на сайте <http://med-sovet.pro/jour/pages/view/answer>

https://www.med-sovet.pro/jour/pages/view/11_2021

