



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

МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

2022 | Том 16 | № 12

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, академик РАН,
д.м.н., профессор

Редакция:

Ответственный за выпуск: Юлия Чередниченко

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

Ответственный секретарь: Мария Панарина

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

Отдел продвижения и распространения:

Марина Ткачева
podpiska@remedium.ru

Автор обложки: Владимир Цеслер©

Адрес учредителя и редакции:

105082, Россия, Москва,
ул. Бакунинская, д. 71, стр. 10
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 редак-
ции. Воспроизведение материалов допускается
в соответствии с лицензией Creative Commons
BY-NC-ND.

Редакция не несет ответственности за содер-
жание рекламных материалов.

Печать: ООО ПК «Фонтеграфика»

Адрес: 127051, Россия, Москва, ул. Трубная,
д. 29, стр. 4.

Дата выхода в свет 30 июня 2022 г.

Тираж 40 000 экз.

Цена свободная.

Тираж сертифицирован Бюро тиражного

аудита АВС

© Медицинский совет, 2022

Год основания журнала: 2007

Периодичность: 23 выпуска в год

Цель журнала «Медицинский совет» – участие в последипломном образовании врачей путем предоставления научно-практической информации и ознакомление широкой врачебной аудиторией с практической и образовательной деятельностью в медицине. Каждый номер посвящен одному или нескольким разделам медицины и приурочен к крупному всероссийскому конгрессу или научно-практической конференции. Тематика номеров журнала: Акушерство и Гинекология, Гастроэнтерология, Дерматология, Кардиология, Неврология, Педиатрия, Онкология, Оториноларингология, Пульмонология, Ревматология, Эндокринология. Журнал публикует оригинальные статьи, посвященные практическим и теоретическим вопросам различных разделов медицины, проведенным клиническим, клинико-экспериментальным исследованиям 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 Федерации и ближнего зарубежья, а также материалы, подготовленные западными партнерами. Журнал открыт для сотрудничества как с российскими специалистами, так и со специалистами ближнего (СНГ) и дальнего зарубежья, включая страны Европы, Азии, Африки, Америки и Австралии.

Редакция принимает статьи на английском и русском языках. Статьи, пришедшие в редакцию на английском языке, переводятся на русский язык. Принятые в печать статьи публикуются 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» гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна	28.02.2022
№2	«Неврология/ревматология» гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	28.02.2022
№3	«Дерматология/косметология» гл. ред. вып. Жукова Ольга Владимировна	28.02.2022
№4	«Пульмонология» гл. ред. вып. Авдеев Сергей Николаевич	31.03.2022
№5	«Гинекология» гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович	31.03.2022
№6	«Терапия» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	31.03.2022
№7	«Гастроэнтерология» гл. ред. вып. Маев Игорь Вениаминович	30.04.2022
№8	«Оториноларингология» гл. ред. вып. Свистушкин Валерий Михайлович	30.04.2022
№9	«Онкология/онкогематология» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина	30.04.2022
№10	«Эндокринология» гл. ред. вып. Демидова Татьяна Юльевна	31.05.2022
№11	«Неврология/ревматология» гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	30.06.2022
№12	«Педиатрия» гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна	30.06.2022
№13	«Дерматология/косметология» гл. ред. вып. Жукова Ольга Владимировна	31.07.2022
№14	«Поликлиника» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	31.07.2022
№15	«Гастроэнтерология» гл. ред. вып. Минушкин Олег Николаевич	30.09.2022
№16	«Гинекология» гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович	30.09.2022
№17	«Кардиология» гл. ред. вып. Напалков Дмитрий Александрович	30.09.2022
№18	«Пульмонология» гл. ред. вып. Авдеев Сергей Николаевич	30.09.2022
№19	«Педиатрия» гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна	31.10.2022
№20	«Оториноларингология» гл. ред. вып. Рязанцев Сергей Валентинович	31.10.2022
№21	«Неврология/ревматология» гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	31.10.2022
№22	«Онкология» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина	30.11.2022
№23	«Поликлиника» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	30.12.2022



Founder and publisher:
REMEDIIUM GROUP LLC

Editor-in-Chief:

Aydar Ishmukhametov, Academician RAS,
Dr. Sci. (Med.), Prof.

Editorial office:

Responsible to sign-off: Yulia Cherednichenko

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

Executive Secretary: Mariya Panarina

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

Promotion and Distribution Department:

Marina Tkacheva,
podpiska@remedium.ru

Cover Author: Vladimir Tsesler©

Address of the founder and editorial office:

71, Bldg. 10, Bakuninskaya St.,
Moscow, 105082, 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 REMEDIUM 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 PK "Fontegrafika" LLC:

29, Bldg. 4, Trubnaya St., Moscow, 127051, Russia.

The Issue was sent to the printer on June 30, 2022.

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

The circulation is certified by the Bureau of

Circulation Audit ABC

© Medical Council, 2022

Year of journal foundation: 2007

Publication frequency: 23 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 <i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	28.02.2022
№2	Neurology/Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	28.02.2022
№3	Dermatology/Cosmetology <i>Issue chief editor Olga V. Zhukova</i>	28.02.2022
№4	Pulmonology <i>Issue chief editor Sergey N. Avdeev</i>	31.03.2022
№5	Obstetrics and Gynecology <i>Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh</i>	31.03.2022
№6	Therapy <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	31.03.2022
№7	Gastroenterology <i>Issue chief editor Igor V. Maev</i>	30.04.2022
№8	Otorhinolaryngology <i>Issue chief editor Valeriy M. Svistushkin</i>	30.04.2022
№9	Oncology/Oncohematology <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i> with the support of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology	30.04.2022
№10	Endocrinology <i>Issue chief editor Tatiana Yu. Demidova</i>	31.05.2022
№11	Neurology/Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	30.06.2022
№12	Pediatrics <i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	30.06.2022
№13	Dermatology/Cosmetology <i>Issue chief editor Olga V. Zhukova</i>	31.07.2022
№14	Polyclinic <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	31.07.2022
№15	Gastroenterology <i>Issue chief editor Oleg N. Minushkin</i>	30.09.2022
№16	Obstetrics and Gynecology <i>Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh</i>	30.09.2022
№17	Cardiology <i>Issue chief editor Dmitriy A. Napalkov</i>	30.09.2022
№18	Pulmonology <i>Issue chief editor Sergey N. Avdeev</i>	30.09.2022
№19	Pediatrics <i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	31.10.2022
№20	Otorhinolaryngology <i>Issue chief editor Sergey V. Ryazantsev</i>	31.10.2022
№21	Neurology/Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	31.10.2022
№22	Oncology <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i> with the support of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology	30.11.2022
№23	Polyclinic <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	30.12.2022



Главный редактор журнала:

Ишмухаметов Айдар Айратович, академик 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., академик РАН, д.м.н., профессор, Научно-исследовательский институт пульмонологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (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., доцент, 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*)

Вербовой А.Ф., эксперт РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии, Самарский государственный медицинский университет (Самара, Россия) (*эндокринология*)

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

Вялова 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*)

Гнусев 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 Саня (Sanja Kolacek, 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) (*аллергология, дерматовенерология*)

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

Кузденбаева Р.С., академик НАН 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*)

Никифоров В.С., д.м.н., профессор, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия) (*кардиология*)

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 (Francesco Savino), 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*)

Свечников Е.В., д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии, Новосибирский государственный медицинский университет; заведующая отделением дерматовенерологии и косметологии, Поликлиника №1 Управления делами Президента Российской Федерации; (Москва, Россия) (*дерматология*)

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

Семилгазов 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*)

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



Editor in Chief of the Journal:

Aydar A. Ishmukhametov, Acad. 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, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Pulmonology Research Institute, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Pulmonology*)

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

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

D.N. Andreev, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, 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.F. Verbovoy, RAS expert, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Endocrinology, Samara State Medical University (Samara, Russia) (*endocrinology*)

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

A.A. Vyalkova, 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*)

S.F. Gnusaev, 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 Dermatovenereology and Cosmetology of the Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia) (*Dermatovenereology*)

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

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) (*Allergy, Dermatovenereology*)

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

R.S. Kuzdenbaeva, Acad. 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. Mikhin, 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*)

V.S. Nikiforov, Dr. Sci. (Med.), Prof., North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (St Petersburg, Russia) (*Cardiology*)

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*)

E.V. Svechnikova, Dr. Sci. (Med.), Professor of Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Novosibirsk State Medical University; Head of Dermatovenereology and Cosmetology Unit, Polyclinic No. 1 of the Administrative Department of the President of the Russian Federation (Moscow, Russia) (*Dermatology*)

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

V.F. Semiglazov, Corr. Member 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. 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. 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. Sushkova, 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) (*Allergy, Immunology*)

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

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

Новости. Открытия и события 8

Неонатология

- Верисокина Н.Е., Курьянинова В.А., Петросян М.А.,
Захарова И.Н., Заплатников А.Л., Зубков В.В., Климов Л.Я.,
Дмитриева Д.В., Бекетова Н.Ю., Момотова А.А.
Анализ обеспеченности витамином D недоношенных
новорожденных на юге России. 10

Здоровый ребенок

- Дроботько Л.Н., Зуева Т.Е.
Прорезывание временных зубов у детей. 21

Бронхопульмонология и отоларингология

- Кириченко И.М.
Болевой синдром в горле у детей: диагностика, лечение,
профилактика 28
- Мизерницкий Ю.Л., Новак А.А., Шудуева А.Р.
Опыт ингаляционного применения гипертонического
раствора в пульмонологии детского возраста. 36
- Николаева С.В., Хлыпков Ю.Н., Горелов А.В.
Острые респираторные инфекции сочетанной этиологии
у детей. 40

Гастроэнтерология

- Дедикова О.В., Кучина А.Е., Бережная И.В., Захарова И.Н.
L. reuteri DSM 17938: от истории открытия штамма
до появления доказательных исследований
(штаммоспецифичности). 44
- Сафина А.И.
Запоры у детей в практике врача-педиатра 50
- Захарова И.Н., Цуцаева А.Н., Климов Л.Я.
Особенности функционального состава козьего молока
и его значение в качестве основы для детских смесей 58

Эндокринология

- Витебская А.В., Красновидова А.Е., Римская А.М.
Факторы, влияющие на выбор и использование глюкометров
при сахарном диабете 1-го типа у детей и подростков 64
- Мотовилин О.Г., Саверская Е.Н., Хаиров Р.Р.
Дети с сахарным диабетом и социальный мир:
проблемы и возможности (социальная оздоровительно-
образовательная программа «Диабет. Танцы. Дети»). 71
- Никитина И.Л., Саракаева Л.Р., Баиров В.Г., Сухоцкая А.А.,
Сморodin А.П., Рыжкова Д.В., Митрофанова Л.Б., Ефтич Е.А.,
Меликян М.А., Кельмансон И.А.
Психомоторное развитие и нейрофизиологические параметры
у детей в исходе терапии врожденного гиперинсулинизма 86

Дерматология

- Шарова Н.М., Кукало С.В.
Пимекролимус в клинической практике дерматолога 96
- Стадникова А.С.
Клинические наблюдения комплексной терапии атопического
дерматита среднетяжелой степени тяжести. 100

Аллергология и иммунология

- Закирова А.М., Тамбова Н.А., Самороднова Е.А.,
Лазарева О.М., Иванова Н.В.
Новые реальности ветряной оспы. 106

- Мотанова Л.Н., Кудря М.Н.
Туберкулез у детей с разным статусом вакцинации
против туберкулеза на территории с высокой
распространенностью заболевания. 114

Клинический случай/практика

- Захарова И.Н., Османов И.М., Бережная И.В., Сугян Н.Г.,
Майкова И.Д., Самитова Э.Р., Колушкин Д.С.,
Пупыкина В.В., Родионов И.А.
Новые девайсы для контроля лихорадки у детей
с COVID-19 и другими острыми респираторными
инфекциями. 122
- Камилова А.Т., Азимова Н.Д., Дустихамедова Д.Х.
Описание клинического случая
серонегативной целиакии у девочки 5 лет 130
- Захарова И.Н., Бережная И.В., Сугян Н.Г., Свиницкая В.И.,
Новиков Д.В., Федоров П.В., Гостюхина А.Д., Сабина Т.С.
Жаропонижающие препараты:
польза и нежелательные последствия. 136

Трудный диагноз

- Пыков М.И., Кузьмина Н.Е., Ростовцев Н.М.
Возможности эластографии сдвиговой волной в комплексной
оценке паренхимы печени у детей 146

Школа педиатра

- Захарова И.Н., Дмитриева Д.К., Бережная И.В.,
Серикова Л.С., Сугян Н.Г., Гостюхина А.Д.
Клинические эффекты влияния пробиотиков
на функционирование «оси кишечник – головной мозг»
у детей. 152
- Зябкин И.В., Яременко Е.Ю., Юнусов А.С., Гаращенко Т.И.,
Грачев Н.С.
Фармакоэкономический анализ хирургического
лечения ювенильной ангиофибром носоглотки
и основания черепа в зависимости от степени
предоперационной эмболизации. 160
- Санталова Г.В., Плахотникова С.В.
Клиническое наблюдение успешного лечения
блокатором рецепторов интерлейкина 6 системного
варианта юношеского артрита, связанного
с травмой позвоночника 173
- Трусова О.В., Камаев А.В., Гайдук И.М., Кузнецова И.В.
Эволюция бронхиальной астмы у детей в течение
трех лет от постановки диагноза 178
- Овсянкина Е.С., Панова Л.В.
Директивные и методические документы по применению
кожных иммунологических тестов для скрининга
туберкулезной инфекции у детей и подростков:
обзор и комментарии фтизиатра 186
- Балашова Е.А., Мазур Л.И., Шадрин И.Л.
Состояние здоровья мальчиков-подростков, обучающихся
в кадетском корпусе 193
- Ткачук Е.А.
Использование синдромального подхода к диагностике
аутизма у детей. 200
- Никитин С.С., Гусева Н.Б., Дербенев В.В., Шевченко И.Ю.,
Никитин В.С.
История педиатрической эндоскопии
в Республике Карелия. 205

Content

News, discoveries and events 8

Neonatology

- Verisokina N.E., Kuryaninova V.A., Petrosyan M.A., Zakharova I.N., Zaplatnikov A.L., Zubkov V.V., Klimov L.Ya., Dmitrieva D.V., Beketova N.Yu., Momotova A.A.
Analysis of vitamin D availability of premature infants in the south of Russia. 10

Healthy child

- Drobotko L.N., Zueva T.E.
Eruption of temporary teeth in children 21

Bronchopulmonology, otorhinolaryngology

- Kirichenko I.M.
Sore throat in children: diagnosis, treatment, prevention 28
- Mizernitskiy Yu.L., Novak A.A., Shudueva A.R.
Experience of inhaled hypertonic saline use in pediatric pulmonology. 36
- Nikolaeva S.V., Khlypovka Yu.N., Gorelov A.V.
Acute respiratory infections of concomitant etiology in children. 40

Gastroenterology

- Dedikova O.V., Kuchina A.E., Berezhnaya I.V., Zakharova I.N.
L. reuteri DSM 17938: from the history of the discovery of the strain to the emergence of evidence-based studies (strain specificity). 44
- Safina A.I.
Constipation in children in the practice of a pediatrician. 50
- Zakharova I.N., Tsutsaeva A.N., Klimov L.Ya.
Features of the functional composition of goat's milk and its importance as the basis for infant formula. 58

Endocrinology

- Vitebskaya A.V., Krasnovidova A.E., Rimskaya A.M.
Factors affecting the choice and usage of glucometers in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. 64
- Motovilin O.G., Saverskaya Y.N., Khairov R.R.
Children with diabetes and the social world: problems and opportunities (social health and educational program "Diabetes. Dances. Children"). 71
- Nikitina I.L., Sarakaeva L.R., Bairov V.G., Sukhotskaya A.A., Smorodin A.P., Ryzhkova D.V., Mitrofanova L.B., Eftich E.A., Melikyan M.A., Kelmanson I.A.
Neurodevelopmental outcomes and neurophysiological parameters in children with congenital hyperinsulinism 86

Dermatology

- Sharova N.M., Kukalo S.V.
Pimecrolimus in the clinical practice of a dermatologist 96
- Stadnikova A.A.
Clinical observations of complex therapy of atopic dermatitis of moderate severity. 100

Allergology and immunology

- Zakirova A.M., Tambova N.A., Samorodnova E.A., Lazareva O.M., Ivanova N.V.
New realities of chickenpox 106
- Motanova L.N., Kudrya M.N.
Tuberculosis in children with different TB vaccination status on the territories with a high prevalence of the disease. 114

Clinical case / practice

- Zakharova I.N., Osmanov I.M., Berezhnaya I.V., Sugian N.G., Maykova I.D., Samitova E.R., Kolushkin D.S., Pupykina V.V., Rodionov I.A.
New devices to control fever in children with COVID-19 and other acute respiratory infections. 122
- Kamilova A.T., Azimova N.D., Dustmukhamedova D.Kh.
Description of a clinical case of seronegative celiac disease in a 5-year-old girl 130
- Zakharova I.N., Berezhnaya I.V., Sugian N.G., Svintsitskaya V.I., Novikov D.V., Fedorov P.V., Gostyukhina A.D., Sabinina T.S.
Antipyretic drugs: benefits and undesirable consequences. 136

Difficult diagnosis

- Pykov M.I., Kuzmina N.E., Rostovtsev N.M.
Shear wave elastography options in the integrated assessment of liver parenchyma in children 146

Pediatrician school

- Zakharova I.N., Dmitrieva D.K., Berezhnaya I.V., Serikova L.S., Sugian N.G., Gostyukhina A.D.
Clinical effects of probiotics on the functioning of the gut-brain axis in children. 152
- Zyabkin I.V., Iaremenko E.Yu., Yunusov A.S., Garashchenko T.I., Grachev N.S.
Pharmacoeconomic research of surgical treatment of juvenile nasopharyngeal angiofibroma: preoperative endovascularly occlusion classes 160
- Santalova G.V., Plakhotnikova S.V.
A clinical case of successful treatment with an interleukin 6 receptor blocker of a systemic variant of juvenile arthritis associated with spinal injury. 173
- Trusova O.V., Kamaev A.V., Gaiduk I.M., Kuznetsova I.V.
Bronchial asthma evolution in children within 3 years from the diagnosis 178
- Ovsyankina E.S., Panova L.M.
Directive and guidance documents on the use of skin immunological tests for screening tuberculosis infection in children and adolescents: phthisiologist's review and comments. 186
- Balashova E.A., Mazur L.I., Shadrina I.L.
Physical development of adolescent boys studying in cadet school. 193
- Tkachuk E.A.
Using the syndrome approach to the diagnosis of autism in children. 200
- Nikitin S.S., Guseva N.B., Derbenev V.V., Shevchenko I.Yu., Nikitin V.S.
History of pediatric endoscopy in the Republic of Karelia. 205

Анализ обеспеченности витамином D недоношенных новорожденных на юге России

Н.Е. Верисокина^{1,2✉}, veris.natalya@yandex.ru, В.А. Курьянинова¹, М.А. Петросян^{1,2}, И.Н. Захарова³, А.Л. Заплатников³, В.В. Зубков⁴, Л.Я. Климов⁴, Д.В. Дмитриева⁵, Н.Ю. Бекетова¹, А.А. Момотова¹

¹ Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310

² Ставропольский краевой клинический перинатальный центр; 355041, Россия, Ставрополь, ул. Ломоносова, д. 44

³ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

⁴ Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени акад. В.И. Кулакова; 117198, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

⁵ Ставропольский краевой клинический перинатальный центр №1; 355029, Россия, Ставрополь, ул. Семашко, д. 3/1

Резюме

Введение. Недостаточная обеспеченность витамином D во всем мире является проблемой общественного здравоохранения. Низкий уровень витамина D во время беременности может привести к аномальной плацентации, плацентарной недостаточности и аномальному развитию плода, что способствует ухудшению здоровья после рождения.

Цель исследования. Провести анализ обеспеченности витамином D недоношенных детей, родившихся на юге России.

Материалы и методы. Проведено обследование 141 недоношенного новорожденного. ЭНМТ имели 19 (13,4%) новорожденных, ОНМТ – 35 (24,8%), НМТ – 75 (53,2%).

Результаты и обсуждение. Недоношенные новорожденные в большинстве случаев (51%) имели дефицит витамина D, медиана составила 16,9 [11,7; 22,9] нг/мл. Корреляционный анализ продемонстрировал положительную связь между уровнем 25(ОН)D и массой тела у детей с очень низкой массой тела при рождении ($r = 0,34$, $p = 0,043$). Концентрация витамина D в сыворотке крови у новорожденных, матери которых не получали поливитамины, в 1,6 раза ниже, чем у детей, матери которых принимали поливитамины, – 13,8 [9,7; 20,9] и 21,6 [16,9; 28,6] нг/мл соответственно ($p = 0,001$). Младенцы с оценкой по шкале Апгар 7–10 баллов имели более высокий уровень витамина D – 17,8 [11,9; 22,7] нг/мл, чем дети с тяжелой асфиксией – 13,8 [9,9; 16,8] нг/мл ($p = 0,036$). Недоношенные дети с врожденной инфекцией имели более низкий уровень 25(ОН)D, чем дети без инфекционного процесса, – 15,6 [10,8; 22,9] и 18,4 [14,2; 22,7] нг/мл соответственно. Дети с инфекционным процессом, впоследствии завершившимся летальным исходом, имели более низкий уровень 25(ОН)D, чем дети без инфекционного процесса ($p = 0,001$). Дети с церебральной ишемией имели более низкую концентрацию 25(ОН)D в сравнении с детьми без церебральной ишемии ($p = 0,001$).

Выводы. Недоношенные дети, родившиеся на юге России, более чем в половине случаев имеют дефицит витамина D. Прием препаратов, содержащих холекальциферол, позволяет сократить долю новорожденных с тяжелым дефицитом витамина D, но не позволяет обеспечить оптимальный уровень в сыворотке крови. Исходно низкий уровень 25(ОН)D может рассматриваться в качестве неблагоприятного прогностического признака на фоне развития врожденной инфекции.

Ключевые слова: новорожденные, недоношенные, витамин D, витаминно-минеральные комплексы, инфекционный процесс

Для цитирования: Верисокина Н.Е., Курьянинова В.А., Петросян М.А., Захарова И.Н., Заплатников А.Л., Зубков В.В., Климов Л.Я., Дмитриева Д.В., Бекетова Н.Ю., Момотова А.А. Анализ обеспеченности витамином D недоношенных новорожденных на юге России. *Медицинский совет*. 2022;16(12):10–19. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-12-10-19>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Analysis of vitamin D availability of premature infants in the south of Russia

Natalya E. Verisokina^{1,2✉}, veris.natalya@yandex.ru, Victoriya A. Kuryaninova¹, Meline A. Petrosyan^{1,2}, Irina N. Zakharova³, Andrey L. Zaplatnikov³, Viktor V. Zubkov⁴, Leonid Ya. Klimov⁴, Darya V. Dmitrieva⁵, Nina Yu. Beketova¹, Alena A. Momotova¹

¹ Stavropol State Medical University; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia

² Stavropol Regional Clinical Perinatal Center; 44, Lomonosov St., Stavropol, 355041, Russia

³ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

⁴ National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after academician V.I. Kulakov; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia

⁵ Stavropol Regional Clinical Perinatal Center №1; 3/1, Semashko St., Stavropol, 355029, Russia

Abstract

Introduction. Inadequate vitamin D supply worldwide is a public health problem. Low vitamin D levels during pregnancy can lead to abnormal placentation, placental insufficiency and abnormal fetal development, which contributes to poor health after birth.

Objective of the study is to analyze the vitamin D status of premature infants born in the south of Russia.

Materials and methods. A total of 141 premature infants were examined. Extremely low birth weight was found in 19 (13.4%) newborns, very low birth weight in 35 (24.8%), and low birth weight in 75 (53.2%).

Results and discussion. Premature infants had vitamin D deficiency in the majority of cases (51%), with a median of 16.9 [11.7; 22.9] ng/mL. Correlation analysis demonstrated a positive association between 25(OH)D levels and body weight in very low birth weight infants ($r = 0.34$, $p = 0.043$). Serum vitamin D concentrations were 1.6 times lower in infants whose mothers did not receive multivitamins than in those whose mothers received multivitamins, 13.8 [9.7; 20.9] and 21.6 [16.9; 28.6] ng/mL, respectively ($p = 0.001$). Infants with an Apgar score of 7–10 had higher vitamin D levels, 17.8 [11.9; 22.7] ng/mL, than infants with severe asphyxia, 13.8 [9.9; 16.8] ng/mL ($p = 0.036$). Premature infants with congenital infection had lower 25(OH)D levels than infants without an infectious process, 15.6 [10.8; 22.9] and 18.4 [14.2; 22.7] ng/mL, respectively. Children with an infectious process that subsequently ended in death had lower 25(OH)D levels than children without an infectious process ($p = 0.001$). Children with cerebral ischemia had lower 25(OH)D concentrations than children without cerebral ischemia ($p = 0.001$).

Conclusions. Premature infants born in the south of Russia have vitamin D deficiency in more than half of the cases. Administration of preparations containing cholecalciferol reduces the proportion of newborns with severe vitamin D deficiency, but does not ensure optimal serum levels. Initially low levels of 25(OH)D can be considered as an unfavorable prognostic sign against the background of the development of congenital infection.

Keywords: newborns, premature babies, vitamin D, vitamin-mineral complexes, infectious process

For citation: Verisokina N.E., Kuryaninova V.A., Petrosyan M.A., Zakharova I.N., Zaplatnikov A.L., Zubkov V.V., Klimov L.Ya., Dmitrieva D.V., Beketova N.Yu., Momotova A.A. Analysis of vitamin D availability of premature infants in the south of Russia. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(12):10–19. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-12-10-19>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Уникальные биологические свойства, мультисистемные кальциемические, и в особенности некальциемические, эффекты витамина D определяют непрерывно увеличивающийся интерес врачей различных специальностей к вопросам профилактики и коррекции его недостаточности на протяжении всех этапов онтогенеза [1, 2].

Витамин D – один из ключевых факторов поддержания стабильности генома, индуцирует экспрессию более 3 000 генов, среди которых многие влияют на развитие плода [3]. Это важнейший микронутриент, который путем генетической и эпигенетической регуляции обеспечивает, начиная с внутриутробного этапа развития, оптимальное формирование практически всех органов и систем, будучи гормоноподобным соединением, принимает участие в разнообразных обменных процессах [1–3].

ВЛИЯНИЕ ВИТАМИНА D НА БЕРЕМЕННОСТЬ И ПЛОД

Широкая распространенность дефицита витамина D среди беременных женщин объясняет высокий уровень дефицита кальцидиола у новорожденных и детей первых месяцев жизни [4–6]. Концентрация 25(OH)D в пуповинной крови ребенка составляет не более 60–80% от его уровня в крови матери, независимо от срока гестации [7].

Проведенные в разных странах исследования убедительно продемонстрировали, что недостаточность витамина D способствует возникновению осложнений во время беременности: угрозы преждевременных родов, развитию плацентарной недостаточности, преэклампсии, гестационного диабета, бактериального вагиноза, увеличению частоты операции кесарева сечения [8–12].

К одной из наиболее восприимчивых групп по развитию дефицита витамина D относятся новорожденные дети, как доношенные, так и рожденные раньше срока [13]. Благодаря достижениям перинатальной медицины выживаемость недоношенных детей с очень низкой (ОНМТ) и экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) значительно выросла. Частота рождения недоношенных (ранее 37-й нед. гестации) в среднем составляет 10% [14].

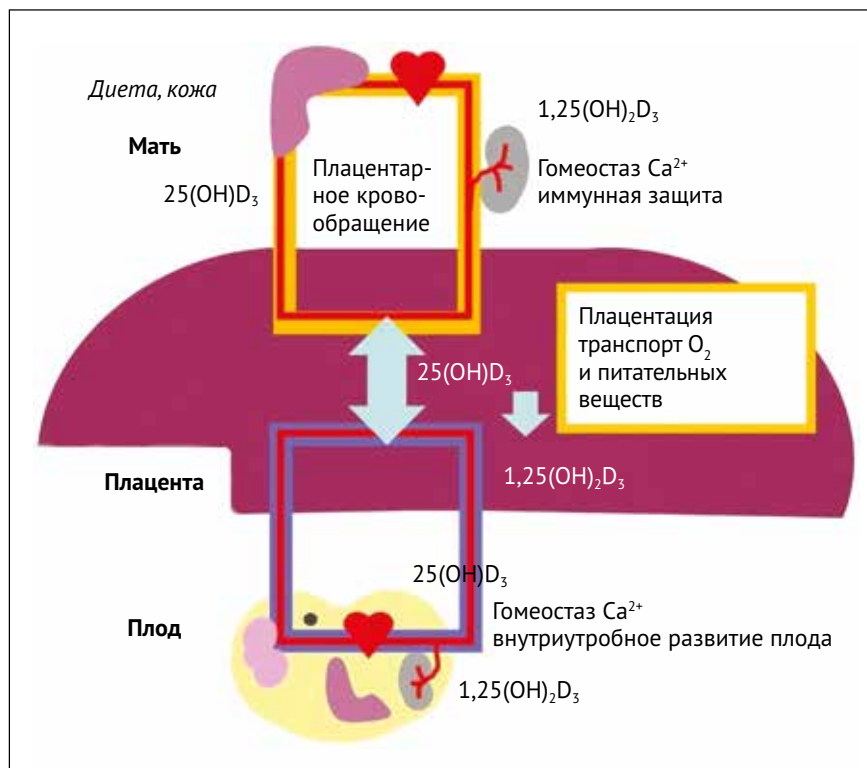
Несмотря на проводимое высокотехнологичное лечение, каждый 10-й младенец рождается с задержкой внутриутробного развития. Одной из важнейших причин развития синдрома задержки роста плода (СЗВРП) является нарушение плацентации [15]. Доказано, что витамин D влияет на регуляцию генов, ответственных за инвазию трофобласта и ангиогенез, критически значимых для имплантации плаценты и ее нормального функционирования [16].

МЕТАБОЛИЗМ И РОЛЬ ВИТАМИНА D В СИСТЕМЕ «МАТЬ – ПЛАЦЕНТА – ПЛОД»

Метаболизм витамина D у детей в период их внутриутробного развития изучен недостаточно. Через плаценту витамин D переходит в транспортной форме 25(OH)D, а затем метаболизируется в $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ в почках плода уже с 24-й нед. гестации. Считается, что почки плода являются основным источником фетального кальцитриола ($1,25(\text{OH})_2\text{D}$) – активного метаболита витамина D (рис. 1) [17, 18].

Витамин D во время беременности важен для плацентации (миграции трофобластов и ремоделирования спиральных артерий), иммунной толерантности, поддержания гомеостаза кальция у матери и, следовательно, для развития плода, включая костную систему

- **Рисунок 1.** Плацентарный транспорт и роль 25(OH)D₃ и 1,25(OH)₂D₃ в функции плаценты и развитии плода [19]
- **Figure 1.** Placental transport and the role of 25(OH)D₃ and 1,25(OH)₂D₃ in placental function and fetal development [19]



ВИТАМИН D И РАННЕЕ РАЗВИТИЕ РЕБЕНКА

Согласно результатам исследований недостаточное обеспечение плода витамином D не только неблагоприятно сказывается на его развитии, но и определяет различные патологические нарушения в постнатальном периоде [25–27]. Дефицит витамина D в организме плода может приводить к нарушению минерализации костной ткани, метаболическим сдвигам, задержке формирования структур мозга и физического развития, гипокальциемическим судорогам, гипербилирубинемии, увеличению частоты некротического энтероколита и бронхолегочной дисплазии, а также повышать риск развития инфекций нижних дыхательных путей и сепсиса [28–30].

Одним из наиболее клинически важных эффектов витамина D является его влияние на иммунную систему начиная с ранних стадий онтогенеза. Активные метаболиты витамина D стимулируют образование антимикробных пептидов, а именно β_2 -дефензинов и кателицидинов, обладающих

бактерицидной активностью, что способствует снижению частоты развития инфекционных процессов и неонатального сепсиса [31, 32].

Не менее важно, что метаболиты витамина D влияют на синтез сурфактанта и развитие легочной ткани. Закономерно, что дефицит витамина D у новорожденных, особенно недоношенных, является дополнительным фактором, повышающим потребность в оксигенации, что объясняет высокий риск развития респираторного дистресс-синдрома и инфекций дыхательных путей [29].

Учитывая недостаточное содержание витамина D в грудном молоке (от 10 до 80 МЕ в 1 л) и молочной смеси (от 350 до 480 Ед в 1 л), все новорожденные нуждаются в профилактической дотации витамина D [32]. Согласно рекомендациям Европейского общества детских гастроэнтерологов и нутрициологов (ESPGHAN), суточная потребность в кальцидиоле у недоношенных детей 800–1000 МЕ/сут, а после достижения постконцептуального возраста 40 нед. – 400 МЕ/сут [33]. Для нормализации суточной потребности организма в витамине D у детей необходима дотация витамина D в виде его нативной формы – витамина D₃ (холекальциферола). Существуют различные формы выпуска витамина D₃, но стоит отметить БАД для детей с рождения Детримакс® Бэби в форме капель, представляющих собой чистый масляный раствор (среднецепочечные триглицериды) с дозой холекальциферола 200 МЕ в 1 капле, что позволяет наиболее точно подобрать индивидуальную дозу для маловесных, недоношенных и доношенных новорожден-

и мозг. Низкий уровень витамина D во время беременности может привести к аномальной плацентации, плацентарной недостаточности и аномальному развитию плода, что приведет к ухудшению здоровья после рождения [19].

В настоящее время общепризнано, что фенотип новорожденного может определяться состоянием питания матери. Недостаток витамина D в критический период развития может привести к необратимым изменениям в физиологических процессах [20, 21].

Эпигенетическая модификация, определяемая как ненаследуемые изменения в экспрессии генов, может происходить внутриутробно. Внутриутробное эпигенетическое программирование плода может активировать специфические гены, которые контролируют развитие плода, увеличивая риск заболевания [22].

В течение первых суток после рождения синтез 1,25(OH)₂D активизируется как у доношенных, так и у недоношенных детей в ответ на снижение концентрации кальция и рост уровня паратгормона в крови. Повышение синтеза 1,25(OH)₂D сразу после рождения, возможно, связано с необходимостью стимуляции всасывания кальция в кишечнике [18, 23]. Имеются данные, что из-за незрелости экспрессии 24-гидроксилазы CYP24A1 у детей, рожденных раньше срока, происходит недостаточная конверсия витамина D в форму 24,25(OH)₂D. Возможно, это позволяет поддерживать более высокую концентрацию 1,25(OH)₂D для обеспечения роста скелета недоношенным детям [24].

ных. Следует подчеркнуть, что Детримакс® Бэби не содержит химических консервантов, ароматизаторов, красителей, а также сахара и подсластителей, что существенно для такой категории детей. Среднецепочечные триглицериды (Medium Chain Triglycerides, или МСТ) представляют собой вид диетического жира, впервые полученного в фармацевтической промышленности из кокосового масла в 50-х гг. прошлого века специально для людей, не способных переваривать обычные жиры. МСТ практически моментально попадают в печень, пассивно диффундируя из кишечника в порталную систему без необходимости модификации. МСТ не требуют участия липазы и солей желчи для всасывания из ЖКТ.

Таким образом, во всем мире недостаточная обеспеченность витамином D является проблемой общественного здравоохранения. В силу многогранности и мультисистемности эффектов витамина D он выступает чрезвычайно значимым фактором, определяющим благоприятное течение беременности, а также адекватное внутриутробное и постнатальное развитие ребенка. В связи с этим своевременная диагностика недостаточной обеспеченности витамином D беременных и новорожденных детей должна стать обязательным компонентом в профилактической работе акушеров-гинекологов, неонатологов и педиатров.

Цель работы – провести анализ обеспеченности витамином D недоношенных детей, родившихся на юге России.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено антропометрическое и лабораторное обследование 141 недоношенного новорожденного, появившихся на свет в период с февраля 2018 г. по январь 2021 г. в ГБУЗ СК «СККПЦ» и ГБУЗ СК «СККПЦ №1» г. Ставрополя. Все недоношенные младенцы были разделены на группы в зависимости от массы тела при рождении. ЭНМТ имели 19 (13,4%) новорожденных, ОНМТ – 35 (24,8%), НМТ – 75 (53,2%).

Забор крови у всех новорожденных осуществлялся из центральной вены в первые трое суток жизни. Определение содержания витамина D в сыворотке крови у детей проводилось методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем производства Euroimmun AG (Германия).

Оценка полученных результатов уровня 25(ОН)D осуществлялась согласно критериям Национальной программы «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции»: уровень кальцидиола сыворотки менее 10 нг/мл (менее 25 нмоль/л) – тяжелый дефицит витамина D; от 10 до 20 нг/мл (25–50 нмоль/л) – дефицит; от 20 до 30 нг/мл (51–75 нмоль/л) – недостаточность; адекватный уровень витамина D определялся как концентрация 25(ОН)D более 30 нг/мл (более 75 нмоль/л) [34].

Статистическая обработка и анализ результатов исследования проводились с использованием пакета программ AtteStat. Для выяснения типа распределения данных использовали тест Шапиро – Уилка. По каждому

признаку в сравниваемых группах определяли среднее арифметическое значение (M) и ошибку средней арифметической величины (m), медиану (Me), а также 25-й и 75-й квартили (25Q; 75Q).

Для оценки межгрупповых различий использовали U-критерий Манна – Уитни. Для оценки связи между показателями использовали коэффициент парной корреляции Пирсона (r). Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Все новорожденные появились на свет недоношенными от женщин с экстрагенитальной патологией, а также патологией, возникшей во время беременности, и находились в отделении реанимации и интенсивной терапии (табл. 1, 2).

● **Таблица 1.** Структура экстрагенитальной патологии среди женщин

● **Table 1.** Patterns of extragenital pathology among women

Патология	Исследуемая группа, n = 141
Заболевания сердечно-сосудистой системы, в т. ч. артериальная гипертензия	65 (46,1%)
Эндокринная патология (ожирение, СД)	66 (46,8%)
Заболевания органов зрения (миопия, астигматизм)	58 (41,1%)
Заболевания мочевыделительной системы (хронический пиелонефрит, цистит, гломерулонефрит, нефропатия)	48 (34,0%)
Заболевание щитовидной железы (диффузный или узловой зоб, аутоиммунный тиреоидит)	31 (21,9%)
Заболевания органов пищеварения (язвенная болезнь, хронический гастрит, холецистит)	33 (23,4%)
Другие заболевания (органов дыхания, лор-органов)	56 (39,4%)

● **Таблица 2.** Патология, возникшая у женщин во время беременности

● **Table 2.** Pathology encountered in women during pregnancy

Патология в период беременности	Частота у матерей, n = 141	Уровень 25(ОН)D младенцев, нг/мл
Плацентарная недостаточность	78 (55,3%)	17,4 [12,7; 22,8]
Угроза прерывания беременности/ преждевременных родов	72 (51,1%)	18,1 [12,5; 22,8]
Инфекционный процесс (вагинит, кольпит, хориоамнионит и т. д.)	52 (36,9%)	16,7 [12,2; 23,8]
Презекламсия	48 (34,0%)	15,6 [12,2; 21,3]
Анемия	47 (33,3%)	14,9 [9,0; 21,4]
Токсикоз различной степени тяжести	29 (20,6%)	17,9 [13,7; 21,1]
ГСД	20 (14,2%)	13,7 [7,8; 20,3]

В ходе исследования была выявлена высокая частота экстрагенитальной патологии у матерей, родивших раньше срока. Чаще всего встречалась эндокринная патология (46,8%), заболевания сердечно-сосудистой системы (46,1%) и патология органов зрения (41,1%).

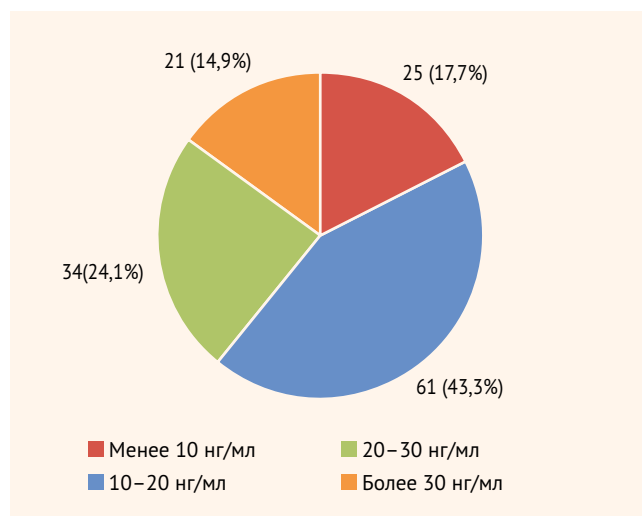
Подавляющее большинство женщин также имели осложнения течения гестационного периода.

Анализируя данные *табл. 2*, видно, что более 50% женщин имели плацентарную недостаточность и угрозу прерывания беременности, у 36,9% беременных диагностирован инфекционный процесс. Следует отметить, что медиана кальцидиола у новорожденных детей во всех группах соответствовала критериям дефицита витамина D.

Через естественные родовые пути на свет появились 57 (39,5%) новорожденных, 84 (59,6%) – путем операции кесарева сечения. Срок гестации в исследуемой группе соста-

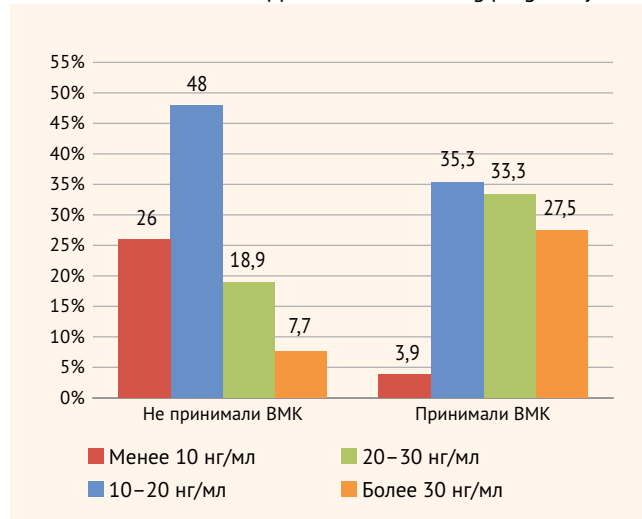
● **Рисунок 2.** Структура обеспеченности витамином D недоношенных новорожденных

● **Figure 2.** Structure of vitamin D supply in preterm infants



● **Рисунок 3.** Показатели обеспеченности недоношенных новорожденных витамином D в зависимости от приема витаминно-минеральных комплексов во время беременности

● **Figure 3.** Vitamin D status of premature infants as a function of vitamin and mineral supplementation during pregnancy



вил 33,0 [30,0–34,0] нед. Масса недоношенных детей при рождении – 1 830 [1 200–2 250] г, рост – 43,0 [38,0–46,0] см. Мальчиков было 82 (58,2%), девочек – 59 (41,8%).

Медиана 25(OH)D в группе недоношенных новорожденных на юге России составила 16,9 [11,7; 22,9] нг/мл, что соответствует дефициту витамина D.

На *рис. 2* представлена структура обеспеченности витамином D недоношенных детей.

Тяжелый дефицит 25(OH)D (менее 10 нг/мл) имели 25 (17,7%) недоношенных детей, дефицит (10–20 нг/мл) – 61 (43,3%), недостаточность (20–30 нг/мл) – 34 (24,1%), и лишь 21 (14,9%) ребенок имел оптимальный уровень кальцидиола (более 30 нг/мл). Очевидно, что недоношенные новорожденные входят в группу риска по развитию дефицита витамина D – уровень кальцидиола менее 20 нг/мл к моменту рождения имели 61,0% детей.

На *рис. 3* представлены данные о структуре показателей 25(OH)D при рождении у недоношенных новорожденных в зависимости от того, принимали или не принимали матери детей в период беременности витаминно-минеральные комплексы (ВМК), содержащие холекальциферол.

Анализ представленных данных показывает, что прием препаратов, содержащих холекальциферол, позволяет сократить долю новорожденных с тяжелым дефицитом витамина D в 6,6 раза – с 25,6 до 3,9% ($p = 0,004$). Среди 90 детей, чьи матери не принимали ВМК, дефицит при рождении выявлен у 66 (73,4%), а нормальный уровень – лишь у 7 (7,7%), в то время как среди недоношенных, чьи матери принимали ВМК, дефицит диагностирован у 20 (39,2%) ($p = 0,001$), а нормальный уровень 25(OH)D – у 14 (27,5%). Очевидно, что назначение беременной женщине ВМК позволяет снизить риски формирования наиболее тяжелого гиповитаминоза D у новорожденного, однако в трех из четырех случаев достичь нормальной обеспеченности без целенаправленного пролонгированного приема препаратов холекальциферола невозможно. Предстоящее широкое внедрение рекомендованных в Междисциплинарном руководстве по профилактике и лечению дефицита витамина D в прегравидарном периоде, во время беременности и после родов доз витамина D (800–1200 МЕ/сут), с нашей точки зрения, должно неизбежно повысить долю детей с нормальной обеспеченностью витамином D [35].

Закономерно, что медиана 25(OH)D в сыворотке крови у новорожденных, матери которых не получали поливитамины, в 1,6 раза ниже, чем у детей, матери которых принимали поливитамины, – 13,8 [9,7; 20,9] и 21,6 [16,9; 28,6] нг/мл соответственно ($p = 0,001$).

В раннем неонатальном периоде недоношенных новорожденных с наибольшей частотой встречались врожденная инфекция (73,0%) и церебральная ишемия (61,7%) (*табл. 3*).

Содержание кальцидиола у детей с тяжелой асфиксией было меньше в 1,7 раза, чем у детей с асфиксией умеренной степени тяжести ($p = 0,001$). Младенцы, появившиеся на свет раньше срока с оценкой по шкале Апгар 7–10 баллов (83 (58,9%) ребенка), имели статистически значимо более высокий уровень витамина D – 17,8 [11,9; 22,7] нг/мл, чем

● **Таблица 3.** Оценка состояния здоровья недоношенных новорожденных

● **Table 3.** Assessment of the health status of premature infants

Показатель	Количество, абс. (%)	25(ОН)D, нг/мл
Асфиксия умеренной степени тяжести при рождении	25 (17,7%)	23,2* ^{**} [19,0; 37,2]
Тяжелая асфиксия при рождении	33 (23,4%)	13,8 [9,9; 16,8]
Отсутствие асфиксии при рождении	83 (58,9%)	17,8 [11,9; 22,7]
Врожденная инфекция	103 (73,0%)	15,6 [10,8; 22,9]
Отсутствие врожденной инфекции	38 (27,0%)	18,4 [14,2; 22,7]
Церебральная ишемия	87 (61,7%)	13,7 [10,1; 20,6]
Отсутствие церебральной ишемии	54 (38,3%)	20,9 [16,8; 25,2]
Умерли	10 (7,1%)	13,8 [10,1; 17,1]

* $p = 0,001$ при сравнении детей с асфиксией умеренной и тяжелой степени тяжести.

** $p = 0,036$ при сравнении детей с асфиксией тяжелой степени тяжести и детей без асфиксии;

дети с тяжелой асфиксией – 13,8 [9,9; 16,8] ($p = 0,036$), но более низкий, чем у детей, родившихся с асфиксией умеренной степени тяжести ($p = 0,013$).

Уровень 25(ОН)D у 103 (73,0%) недоношенных с врожденной инфекцией был ниже – 15,6 [10,8; 22,9] нг/мл, чем у 38 (27,0%) детей без инфекционного процесса – 18,4 [14,2; 22,7] нг/мл, но различия статистически незначимы ($p = 0,18$).

У детей с церебральной ишемией зарегистрирована статистически значимо более низкая концентрация 25(ОН)D в сравнении с детьми без церебральной ишемии – 13,7 [10,1; 20,6] и 20,9 [16,8; 25,2] нг/мл соответственно ($p = 0,001$).

Среди 10 умерших детей в 90,0% случаев причиной смерти стал инфекционный процесс (ВУИ, сепсис, врожденная пневмония), 1 (10%) младенец умер от внутрижелудочкового кровоизлияния 3-й степени. Показательно, что дети с завершившимся впоследствии летальным исходом инфекционным процессом уже в первые трое суток жизни имели статистически значимо более низкий уровень 25(ОН)D, чем дети без инфекционного процесса ($p = 0,001$). Очевидно, что, как показано в ряде работ, низкий исходный уровень 25(ОН)D может рассматриваться в качестве неблагоприятного прогностического признака на фоне развития врожденной инфекции [8, 18, 23, 33].

Проведен анализ уровня кальцидиола у детей в зависимости от массы тела при рождении (рис. 4).

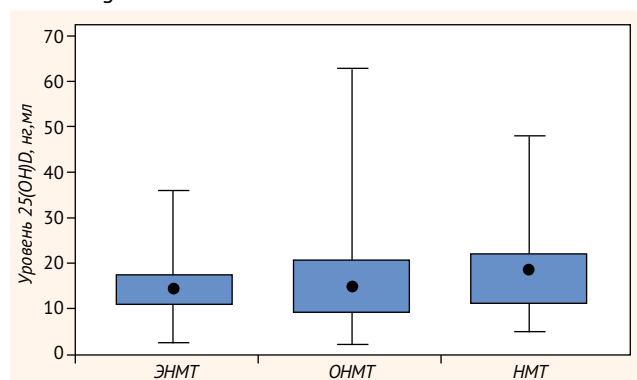
Новорожденные дети с ЭНМТ, ОНМТ и НМТ имели дефицит витамина D – 13,9 [11,6; 16,5], 14,9 [9,0; 21,1] и 18,7 [12,2; 22,9] нг/мл соответственно.

Дети с ЭНМТ имели более низкий показатель кальцидиола в сравнении с детьми с ОНМТ и НМТ, но достоверных отличий не получено. Корреляционный анализ продемонстрировал положительную связь между уровнем 25(ОН)D и массой тела у детей с ОНМТ ($r = 0,34$, $p = 0,043$).

На рис. 5 изображена диаграмма распределения показателей 25(ОН)D в зависимости от массы тела.

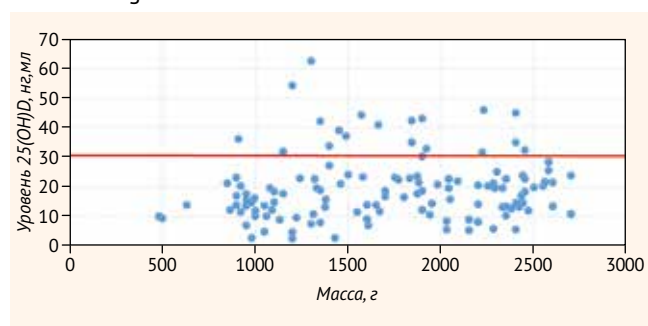
● **Рисунок 4.** Уровень кальцидиола у недоношенных новорожденных с различной массой тела

● **Figure 4.** Calcidiol levels in preterm infants with different birth weights



● **Рисунок 5.** Распределение показателя 25(ОН)D у детей в зависимости от массы тела

● **Figure 5.** Distribution of 25(ОН)D in infants as a function of birth weight



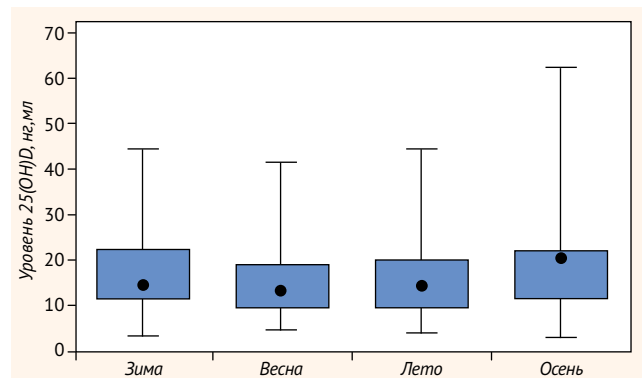
Анализируя рис. 5, можно сделать вывод, что в общей группе недоношенных детей уровень 25(ОН)D более 30 нг/мл выявлен лишь у 21 (14,9%) ребенка.

Среди 19 детей с ЭНМТ частота дефицита, недостаточности и нормальной обеспеченности витамином D составила 15 (78,9%), 3 (15,8%) и 1 (5,3%) соответственно. В группе 35 недоношенных с ОНМТ структура обеспеченности такова: дефицит у 24 (68,6%), недостаточность – у 4 (11,4%) и нормальная обеспеченность – у 7 (20,1%) детей. У 75 детей с НМТ дефицит, недостаточность и нормальная обеспеченность выявлены в 43 (57,3%), 19 (25,3%) и 13 (17,4%) случаях соответственно. Очевидно, частота дефицита, максимальная у детей с ЭНМТ, во всех группах заметно превосходит 50%, в то время как доля детей с нормальным статусом витамина D не превышает 20,1% в лучшей из групп. При отсутствии сведений об антенатальной профилактике всем недоношенным детям, независимо от массы при рождении, показана ранняя постнатальная коррекция гиповитаминоза D с целью предупреждения как ранних, так и отсроченных неблагоприятных эффектов низкой обеспеченности этим важнейшим микронутриентом.

В ходе исследования был проведен анализ обеспеченности 25(ОН)D и связь с сезоном рождения недоношенных детей (рис. 6). В зимний период на свет появились 54 (38,3%) ребенка, весной – 22 (15,6%), летом – 16 (11,3%), осенью – 49 (34,8%).

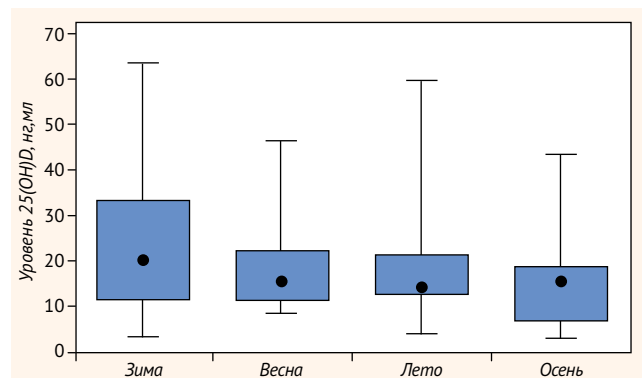
● **Рисунок 6.** Уровень 25(ОН)D у недоношенных в зависимости от сезона рождения

● **Figure 6.** 25(ОН)D levels in preterm infants as a function of season of birth



● **Рисунок 7.** Уровень кальцидиола у недоношенных в зависимости от сезона наступления беременности

● **Figure 7.** Calcidiol levels in preterm infants as a function of season of onset



Недоношенные дети, появившиеся на свет зимой, весной и летом имели более низкое содержание кальцидиола в сыворотке крови, чем дети, рожденные осенью, но достоверных отличий получено не было.

Также проанализирована зависимость уровня кальцидиола при рождении от сезона зачатия недоношенных детей (рис. 7). В зимнее время года беременность наступила у 26 (18,4%) женщин, весной – у 43 (30,5%), летом – у 51 (36,2%), осенью – у 21 (14,9%) женщины.

Новорожденные матерей, у которых беременность наступила в зимнее время года, имели более высокий уровень 25(ОН)D, чем младенцы матерей, беременность которых наступила весной, летом и осенью, но достоверных отличий получено не было.

Очевидно, что если сравнить между собой данные рис. 6 и 7, то видно, что даже на юге России не существует сезона года, рождение в течение которого гарантирова-

ло бы отсутствие дефицита витамина D у недоношенного ребенка без целенаправленного приема препаратов холекальциферола в течение беременности.

ВЫВОДЫ

■ Недоношенные дети, родившиеся на юге России, более чем в половине случаев имеют дефицит витамина D (менее 20 нг/мл), нормальная обеспеченность выявлена лишь в 14,9% случаев, медиана 25(ОН)D составила 16,9 [11,7–22,9] нг/мл.

■ Прием женщинами в течение беременности содержащих холекальциферол ВМК статистически значимо повышает концентрацию кальцидиола у недоношенных детей, однако в подавляющем большинстве случаев не позволяет обеспечить оптимальный уровень 25(ОН)D более 30 нг/мл к моменту рождения.

■ Дети с ЭНМТ имели более низкий показатель кальцидиола в сравнении с детьми с ОНМТ и НМТ. Корреляционный анализ продемонстрировал положительную связь между уровнем 25(ОН)D и массой тела у детей с ОНМТ ($r = 0,34$, $p = 0,043$).

■ Содержание кальцидиола в сыворотке крови у детей с тяжелой асфиксией статистически значимо ниже, чем у детей с асфиксией умеренной степени тяжести ($p = 0,001$). Младенцы с оценкой по шкале Апгар 7–10 баллов имели статистически значимо более высокий уровень витамина D, чем дети с тяжелой асфиксией ($p = 0,036$).

■ У детей с церебральной ишемией зарегистрирована статистически значимо более низкая концентрация 25(ОН)D в сравнении с детьми без церебральной ишемии ($p = 0,001$).

■ Недоношенные дети с инфекционным процессом, завершившимся впоследствии летальным исходом, в первые 3 сут. имели более низкий уровень 25(ОН)D, чем дети без внутриутробной инфекции.

■ На юге России не выявлено статистически значимых различий в уровне 25(ОН)D у недоношенных новорожденных в зависимости от сезона рождения и сезона наступления беременности.

■ Европейское общество детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN) рекомендует назначать 800–1000 МЕ/сут независимо от массы тела, срока гестации и сезона рождения. В нашей стране клинические рекомендации, где была бы указана дозировка препаратов холекальциферола для эффективной и безопасной профилактики гиповитаминоза D у недоношенных новорожденных, до настоящего времени отсутствуют. Очевидна необходимость проведения в России исследований по дотации витамина D у недоношенных детей с рождения.

Поступила / Received 01.04.2022
Поступила после рецензирования / Revised 20.04.2022
Принята в печать / Accepted 25.04.2022

Список литературы / References

1. Спиричев В.Б. О биологических эффектах витамина D. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2011;90(6):113–119. Режим доступа: https://pediatrjournal.ru/files/upload/mags/318/2011_6_3244.pdf. Spirichev V.B. About the biological effects of vitamin D. *Pediatrics*. 2011;90(6):113–119. (In Russ.) Available at: https://pediatrjournal.ru/files/upload/mags/318/2011_6_3244.pdf.
2. Захарова И.Н., Климов Л.Я., Ягупова А.В., Курьянинова В.А., Долбня С.В., Цуцаева А.Н. и др. Внедрение национальной программы по профилактике и коррекции гиповитаминоза D у детей: первые результаты в группе раннего возраста. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2021;100(1):67–74. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2021-100-1-67-74>.

- Zakharova I.N., Klimov L.Ya., Yagupova A.V., Kuryaninova V.A., Dolbnya S.V., Tsutsaeva A.N. et al. Implementation of the national program for the prevention and correction of vitamin D deficiency in children: first results in the early age group. *Pediatrics*. 2021;100(1):67–74. (In Russ.) <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2021-100-1-67-74>.
3. Pike J.W., Christakos S. Biology and Mechanisms of Action of the Vitamin D Hormone. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2017;46(4):815–843. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2017.07.001>.
 4. Saraf R., Morton S.M., Camargo C.A.Jr., Grant C.C. Global summary of vitamin D status in mothers and newborns – a systematic review. *Matern Child Nutr*. 2016;12(4):647–668. <https://doi.org/10.1111/mcn.12210>.
 5. Streym V.S., Moller K.U., Rejnmark L., Heickendorff L., Mosekilde L., Vestergaard P. Maternal and infant vitamin D status during the first 9 months of infant life-a cohort study. *Eur J Clin Nutr*. 2013;67(10):1022–1028. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2013.152>.
 6. Климов Л.Я., Долбня С.В., Курьянинова В.А., Алавердян Л.С., Касьянова А.Н., Бобрышев Д.В. и др. Обеспеченность витамином D новорожденных Ставропольского края. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2015;10(2):159–163. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2015.10037>.
 7. Klimov L.Ya., Dolbnya S.V., Kuryaninova V.A., Alaverdyan L.S., Kasyanova A.N., Bobryshev D.V. et al. Vitamin D levels in newborns children of Stavropol Region. *Medical News of North Caucasus*. 2015;10(2):159–163. (In Russ.) <https://doi.org/10.14300/mnnc.2015.10037>.
 8. Pfotenhauer K.M., Shubrook J.H. Vitamin D deficiency, its role in health and disease, and current supplementation recommendations. *J Am Osteopath Assoc*. 2017;117(5):301–305. <https://doi.org/10.7556/jaoa.2017.055>.
 9. Qin L.L., Lu F.G., Yang Sh., Xu H.L., Luo B.A. Does vitamin D deficiency in a mother increase the risk of preterm birth: a meta-analysis of observational studies. *Nutrients*. 2016;8(5):E301. <https://doi.org/10.3390/nu8050301>.
 10. Khaing W., Vallibhakara S.A., Tantrakul V., Vallibhakara O., Rattanasiri S., McEvoy M. et al. Calcium and vitamin D supplements for the prevention of preeclampsia: a systematic review and network meta-analysis. *Nutrients*. 2017;9(10):E1141. <https://doi.org/10.3390/nu9101141>.
 11. Zhang Y., Gong Y., Xue H., Xiong J., Cheng G. Vitamin D and gestational diabetes mellitus: a systematic review based on Hawthorne-free data. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2018;125(7):784–793. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.15060>.
 12. Еремкина А.К., Мокрышева Н.Г., Пигарова Е.А., Мирная С.С. Витамин D: влияние на течение и исходы беременности, развитие плода и здоровье детей в постнатальном периоде. *Терапевтический архив*. 2018;10(1):115–127. <https://doi.org/10.26442/terarkh20189010115-127>.
 13. Eremkina A.K., Mokrysheva N.G., Pigarova E.A., Mirnaya S.S. Vitamin D: influence on the course and outcomes of pregnancy, fetal development and children's health in the postnatal period. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2018;10(1):115–127. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/terarkh20189010115-127>.
 14. Elson D.H., Hammoud M.S. Vitamin D deficiency in mothers, neonates and children. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2018;175:195–199. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2017.01.023>.
 15. Pfotenhauer K.M., Shubrook J.H. Vitamin D deficiency, its role in health and disease, and current supplementation recommendations. *J Am Osteopath Assoc*. 2017;117(5):301–305. <https://doi.org/10.7556/jaoa.2017.055>.
 16. Platt M.J. Outcomes in preterm infants. *Public Health*. 2014;128(5):399–403. <https://doi.org/10.1016/j.puhe.2014.03.010>.
 17. Unterscheider J., O'Donoghue K., Malone F.D. Guidelines on fetal growth restriction: A comparison of recent national publications. *Amer J Perinatol*. 2015;32(4):307–315. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1387927>.
 18. Nguyen T.P., Yong H.E., Chollangi T., Borg A.J., Brennecke S.P., Murthi P. Placental vitamin D receptor expression is decreased in human idiopathic fetal growth restriction. *J Mol Med (Berl)*. 2015;93(7):795–805. <https://doi.org/10.1007/s00109-015-1267-1>.
 19. Mimouni F.B. Vitamin D in the newborn. Part I: Assessment of status and deficiency risk factors. Vitamin D in the newborn, Part II: Bases for current dietary recommendations in term and preterm neonates. *Neoreviews*. 2014;15:187–198. <https://doi.org/10.1542/neo.15-5-e187>.
 20. Мальцев С.В., Мансурова Г.Ш., Закирова А.М., Мальцева Л.И., Васильева Э.Н. Роль витамина D в системе «мать – плацента – плод». *Практическая медицина*. 2016;1(93):26–31. <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2020-3-174-181>.
 21. Maltsev S.V., Mansurova G.Sh., Zakirova A.M., Maltseva L.I., Vasilyeva E.N. The role of vitamin D in the mother-placenta-fetus system. *Practical Medicine*. 2016;1(93):26–31. (In Russ.) <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2020-3-174-181>.
 22. Cyprian F., Lefkou E., Varoudi K., Girardi G. Immunomodulatory effects of vitamin D in pregnancy and beyond. *Front Immunol*. 2019;10:27–39. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02739>.
 23. Климов Л.Я., Атанесян Р.А., Верисокина Н.Е., Шанина С.В., Долбня С.В., Курьянинова В.А. и др. Роль эндокринной патологии матери в патогенезе нарушений внутриутробного и постнатального развития детей: современный взгляд в рамках концепции пищевого программирования (обзор литературы). *Медицинский совет*. 2018;1(7):38–46. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-17-38-46>.
 24. Klimov L.Y., Atanesyan R.A., Verisokina N.E., Shanina S.V., Dolbnya S.V., Kuryaninova V.A. et al. Role of the endocrine disorders in pregnancy in the pathogenesis of intrauterine and postnatal developmental disorders in children: modern view within the concept of nutritional programming (literature review). *Meditinskiy Sovet*. 2018;1(7):38–46. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-17-38-46>.
 25. Дружинина Н.А., Мерзлякова Д.Р., Вахитова Г.А., Шангареева З.А., Хабибуллина А.Р., Хафизова Н.Р., Шагарова С.В. Лабораторные показатели костного метаболизма у недоношенных детей и детей экстракорпорального оплодотворения. *Вестник восстановительной медицины*. 2021;20(6):103–110. <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2021-20-6-103-110>.
 26. Druzhinina N.A., Merzlyakova D.R., Vakhitova G.A., Shangareeva Z.A., Khabibullina A.R., Khafizova N.R., Shagarova S.V. Laboratory Parameters of Bone Metabolism in Premature Infants and Children Born Using In Vitro Fertilization. *Vestnik Vosstanovitel'noy Meditsiny*. 2021;20(6):103–110. (In Russ.) <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2021-20-6-103-110>.
 27. Anderson C.M., Gillespie S.H., Thiele D.K., Ralph J.L., Ohm J.E. Effects of maternal vitamin D Supplementation on the Maternal and Infant epigenome. *Breastfeeding Medicine*. 2018;13(5):371–380. <https://doi.org/10.1089/bfm.2017.0231>.
 28. Журавлева Л.Н., Новикова В.И. Опыт применения витамина D в комплексной терапии пневмоний у недоношенных новорожденных. *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа*. 2020;10(5):598–605. <https://doi.org/10.34883/PI.2020.10.5.007>.
 29. Zhuravleva L.N., Novikova V.I. Experience in the use of vitamin D in the complex therapy of pneumonia in premature newborns. *Reproductive Health. Eastern Europe*. 2020;10(5):598–605. (In Russ.) <https://doi.org/10.34883/PI.2020.10.5.007>.
 30. Hanson C., Jones G., Lyden E., Kaufmann M., Armas L., Anderson-Berry A. Vitamin D metabolism in the premature newborn: A randomized trial. *Clin Nutr*. 2016;35(4):835–841. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2015.07.023>.
 31. Захарова И.Н., Мальцев С.В., Зубков В.В., Курьянинова В.А., Дмитриев А.В., Малавская С.И. и др. Витамин D, маловесные, рожденные раньше срока и доношенные новорожденные дети: время изменить парадигму. *ПМЖ. Мать и дитя*. 2020;3(2):142–148. <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2020-3-2-142-148>.
 32. Zakharova I.N., Maltsev S.V., Zubkov V.V., Kuryaninova V.A., Dmitriev A.V., Malayavskaya S.I. et al. Vitamin D, low-weight, prematurely born and full-term newborns: time to change the paradigm. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2020;3(2):142–148. (In Russ.) <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2020-3-2-142-148>.
 33. Заячникова Т.Е., Белан Э.Б., Красильникова А.С. Дефицит витамина D в системе «мать – плацента – плод» как фактор риска нарушений физического и неврологического развития у недоношенных детей. *ПМЖ. Медицинское обозрение*. 2019;5(5):20–25. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/pediatrics/Deficit_vitamina_D_v_sisteme_maty_placenta_plod_kak_faktor_riska_narusheniy_fizicheskogo_i_nevrologicheskogo_razvitiya_u_nedonoshennyh_detey.
 34. Zayachnikova T.E., Belan E.B., Krasilnikova A.S. Vitamin D deficiency in the “mother – placenta – fetus” system as a risk factor for disorders of physical and neurological development in premature infants. *RMJ. Medical Review*. 2019;5(5):20–25. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/pediatrics/Deficit_vitamina_D_v_sisteme_maty_placenta_plod_kak_faktor_riska_narusheniy_fizicheskogo_i_nevrologicheskogo_razvitiya_u_nedonoshennyh_detey.
 35. Захарова И.Н., Мальцев С.В., Зубков В.В., Курьянинова В.А., Дмитриев А.В., Мальцева Л.И. и др. Влияние витамина D на течение беременности и здоровье новорожденных и детей раннего возраста: современный взгляд на проблему. *ПМЖ. Мать и дитя*. 2020;3(2):142–148. <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2020-3-3-174-181>.
 36. Zakharova I.N., Maltsev S.V., Zubkov V.V., Kuryaninova V.A., Dmitriev A.V., Maltseva L.I. et al. The effect of vitamin D on the course of pregnancy and the health of newborns and young children: a modern view of the problem. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2020;3(2):142–148. (In Russ.) <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2020-3-3-174-181>.
 37. Curtis E.M., Moon R.J., Dennison E.M., Harvey N.C. Prenatal calcium and vitamin D intake, and bone mass in later life. *Curr Osteoporos Rep*. 2014;12:194–204. <https://doi.org/10.1007/s11914-014-0210-7>.
 38. Нароган М.В., Рюмина И.И., Крохина К.Н., Зубков В.В., Захарова И.Н., Климов Л.Я., Курьянинова В.А. Витамин D у новорожденных и недоношенных детей. *Неонатология: новости, мнения, обучение*. 2018;3(21):134–138. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/vitamin-d-u-novorozhdennyh-i-nedonoshennyh-detey>.
 39. Narogan M.V., Ryumina I.I., Krokhina K.N., Zubkov V.V., Zakharova I.N., Klimov L.Ya., Kuryaninova V.A. Vitamin D in newborns and premature infants. *Neonatology: News, Opinions, Training*. 2018;3(21):134–138. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/vitamin-d-u-novorozhdennyh-i-nedonoshennyh-detey>.
 40. 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. <https://doi.org/10.20953/1729-9225-2018-3-69-78>.
 41. Zakharova I.N., Klimov L.Ya., Kasyanova A.N., Kuryaninova V.A., Dolbnya S.V., Gorelov A.V. et al. The relationship between infectious morbidity and vita-

- min D deficiency: the current state of the problem. *Infectious Diseases*. 2018;16(3):69–78. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1729-9225-2018-3-69-78>.
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 противомикробной защиты. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2017;96(4):171–179. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2017-96-4-171-179>. 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-infective protection. *Pediatrics*. 2017;96(4):171–179. (In Russ.) <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2017-96-4-171-179>.
 32. Abrams S.A. Vitamin D in preterm and full-term infants. *Ann Nutr Metab*. 2020;76(2):6–14. <https://doi.org/10.1159/000508421>.
 33. Agostoni C., Buonocore G., Carnielli V.P., De Curtis M., Darmaun D., Decsi T. et al. Enteral nutrient supply for preterm infants: commentary from the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010;50(1):85–91. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e3181adaee0>.
 34. Баранов А.А., Тутельян 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. Режим доступа: <https://mamazanuda.ru/wp-content/uploads/2019/04/vitamin-D-2018-full.pdf>. 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.) Available at: <https://mamazanuda.ru/wp-content/uploads/2019/04/vitamin-D-2018-full.pdf>.
 35. Баранов А.Н., Дорофейков В.В., Зазерская И.Е., Кузнецова Л.В., Ярмолинская М.И., Корсак В.С. и др. *Междисциплинарное руководство по профилактике и лечению дефицита витамина D в прегравидарном периоде, во время беременности и после родов (код по Международной классификации болезней 10-го пересмотра – E55)*. СПб.: Эко-Вектор; 2020. 79 с. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=44361844>. Baranov A.N., Dorofeykov V.V., Zazerskaya I.E., Kuznetsova L.V., Yarmolinskaya M.I., Korsak V.S. et al. *Interdisciplinary Guidelines for the Prevention and Treatment of Vitamin D Deficiency in Pre-Pregnancy, Pre-Pregnancy, and Postpartum (International Classification of Diseases Revision 10, code E55)*. St Petersburg: Eco-Vector; 2020. 79 p. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=44361844>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Верисокина Н.Е., Климов Л.Я.
 Концепция и дизайн исследования – Курьянинова В.А., Захарова И.Н., Заплатников А.Л., Зубков В.В., Климов Л.Я.
 Написание текста – Верисокина Н.Е., Петросян М.А., Бекетова Н.Ю., Момотова А.А.
 Сбор и обработка материала – Верисокина Н.Е., Дмитриева Д.В.
 Обзор литературы – Верисокина Н.Е., Петросян М.А., Бекетова Н.Ю., Момотова А.А.
 Перевод на английский язык – Бекетова Н.Ю.
 Анализ материала – Верисокина Н.Е., Курьянинова В.А., Климов Л.Я.
 Статистическая обработка – Верисокина Н.Е., Петросян М.А.

Contribution of authors:

Concept of the article – Natalya E. Verisokina, Leonid Ya. Klimov
 Study concept and design – Victoriya A. Kuryaninova, Irina N. Zakharova, Andrey L. Zaplatnikov, Viktor V. Zubkov, Leonid Ya. Klimov
 Text development – Natalya E. Verisokina, Meline A. Petrosyan, Nina Yu. Beketova, Alena A. Momotova
 Collection and processing of material – Natalya E. Verisokina, Darya V. Dmitrieva
 Literature review – Natalya E. Verisokina, Meline A. Petrosyan
 Translation into English – Nina Yu. Beketova
 Material analysis – Natalya E. Verisokina, Victoriya A. Kuryaninova, Leonid Ya. Klimov
 Statistical processing – Natalya E. Verisokina, Meline A. Petrosyan

Информация об авторах:

Верисокина Наталья Евгеньевна, к.м.н., ассистент кафедры факультетской педиатрии, Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; врач реаниматолог-неонатолог, Ставропольский краевой клинический перинатальный центр; 355041, Россия, Ставрополь, ул. Ломоносова, д. 44; veris.natalya@yandex.ru
Курьянинова Виктория Александровна, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики детских болезней, Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; <https://orcid.org/0000-0002-0731-7153>; vichkak@mail.ru
Петросян Мелине Артуровна, ассистент кафедры факультетской педиатрии, Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; врач-неонатолог отделения для новорожденных, Ставропольский краевой клинический перинатальный центр; 355041, Россия, Ставрополь, ул. Ломоносова, д. 44 meline.petrosyan.94@bk.ru
Захарова Ирина Николаевна, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, заведующая кафедрой педиатрии с курсом поликлинической педиатрии имени Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>; zakharova-rmapo@yandex.ru;
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 последипломного образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0003-1303-8318>; zaplatnikov@mail.ru
Зубков Виктор Васильевич, д.м.н., профессор, директор Института неонатологии и педиатрии, заведующий кафедрой неонатологии, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени В.И. Кулакова; 117198, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; victor.zubkov@mail.ru
Климов Леонид Яковлевич, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой факультетской педиатрии, декан педиатрического факультета, Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; <https://orcid.org/0000-0001-7248-1614>; klimov_leo@mail.ru
Дмитриева Дарья Васильевна, заведующая клинико-диагностической лабораторией, Ставропольский краевой клинический перинатальный центр №1; 355029, Россия, Ставрополь, ул. Семашко, д. 3/1; dmitrieva.d.v@mail.ru
Бекетова Нина Юрьевна, студент педиатрического факультета, Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; nina_bva99@mail.ru
Момотова Алена Алексеевна, студент педиатрического факультета, Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; <https://orcid.org/0000-0003-1766-8085>; alena_efremova_1995@list.ru

Information about the authors:

Natalya E. Verisokina, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor of the Department of Pediatrics, Stavropol State Medical University; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia; neonatologist, Stavropol Regional Clinical Perinatal Center; 44, Lomonosov St., Stavropol, 355041, Russia, veris.natalya@yandex.ru

Victoriya A. Kuryaninova, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor of the Department of Propaedeutics of Children's Diseases, Stavropol State Medical University; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0731-7153>; vichkak@mail.ru

Meline A. Petrosyan, Assistant of the Department of Propaedeutics of Children's Diseases, Stavropol State Medical University; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia; Neonatologist, Neonatal Department, Regional Clinical Perinatal Center; 44, Lomonosov St., Stavropol, 355041, Russia; meline.petrosyan.94@bk.ru

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; <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>; zakharova-rmapo@yandex.ru

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; <https://orcid.org/0000-0003-1303-8318>; zaplatnikov@mail.ru

Viktor V. Zubkov, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Director of the Institute of Neonatology and Pediatrics, Head of the Department of Neonatology, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; victor.zubkov@mail.ru

Leonid Ya. Klimov, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor Head of the Department of Pediatrics, Stavropol State Medical University; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7248-1614>; klimov_leo@mail.ru

Darya V. Dmitrieva, Head of Clinical Diagnostic Laboratory, Stavropol Regional Clinical Perinatal Center №1; 3/1, Semashko St., Stavropol, 355029, Russia; dmitrieva.d.v@mail.ru

Nina Yu. Beketova, студентка педиатрического факультета, Stavropol State Medical University; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia; nina_bva99@mail.ru

Alena A. Momotova, Student of the Faculty of Pediatrics Stavropol State Medical University; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1766-8085>; alena_efremova_1995@list.ru;

Прорезывание временных зубов у детей

Л.Н. Дроботко[✉], <https://orcid.org/0000-0002-1399-2841>, drobotko@yandex.ru

Т.Е. Зуева, <https://orcid.org/0000-0002-5489-5888>, tatyana_zueva@mail.ru

Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127206, Россия, Москва, ул. Вучетича, д. 9а

Резюме

Прорезывание зубов – многофакторный процесс, требующий тщательного анализа общего состояния здоровья ребенка. В период прорезывания временных зубов могут возникать неприятные ощущения, связанные с набуханием и болезненностью в области десен и сопровождаемые избыточным слюноотделением, температурой, насморком, повышенной беспокойностью, плохим аппетитом и т. д. На сегодняшний день существуют фармакологические и нефармакологические методы терапии симптомов прорезывания временных зубов. В статье представлены возможные подходы к облегчению симптомов, возникающих в этот период, привлекается внимание к проблеме грамотной и своевременной оценки симптоматики и выявления подлинных причин плохого самочувствия малышей, а также рисков использования фармакологических препаратов. Среди родителей и медицинских работников распространено мнение, что симптомы прорезывания зубов могут и должны контролироваться. К местным симптомам при затрудненном прорезывании временных зубов относят отек и покраснение десны, а также болезненность при пальпации в области прорезывания. Для уменьшения выраженности симптомов прорезывания зубов у младенцев применяются различные фармакологические и нефармакологические методы. Один из них – детский растительный гель для десен при прорезывании зубов. Показания к применению геля – болевой синдром при прорезывании зубов у детей (для массажа десен). Противопоказания не выявлены. Не рекомендовано пользоваться в случае повышенной чувствительности к гелю или его компонентам. Действующие вещества – исключительно натуральные компоненты. К нефармакологическим методам терапии симптомов прорезывания временных зубов относят простой и доступный метод – массаж десневых валиков. При надавливании на них уменьшается болевой синдром. Для массажа можно использовать специальные силиконовые щетки. Уменьшают отек, также снижая болевые ощущения, прохладные гелевые или силиконовые прорезыватели.

Ключевые слова: дети, временные зубы, прорезывание временных зубов, десна, терапия, растительный гель

Для цитирования: Дроботко Л.Н., Зуева Т.Е. Прорезывание временных зубов у детей. *Медицинский совет.* 2022;16(12):21–27. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-12-21-27>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Eruption of temporary teeth in children

Lyudmila N. Drobotko[✉], <https://orcid.org/0000-0002-1399-2841>, drobotko@yandex.ru

Tatyana E. Zueva, <https://orcid.org/0000-0002-5489-5888>, tatyana_zueva@mail.ru

Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 9a, Vuchetich St., Moscow, 127206, Russia

Abstract

Teeth eruption is a multifactorial process, which requires a thorough evaluation of a child's general state of health. During temporary teeth eruption, unpleasant sensation associated with swelling and tenderness in the gingival area, which is accompanied by excessive salivation, fever, rhinorrhea, increased anxiety, poor appetite, etc. may occur. Today, there are pharmacological and non-pharmacological treatments for easing the symptoms of eruption of temporary teeth. The article presents feasible approaches to the relief of symptoms that occur at this period. It draws attention to the issue of competent and timely evaluation of symptoms and signs and identification of underlying causes of babies' unwellness, as well as risks of using pharmacological products. The prevailing opinion among parents and medical professionals suggests that the symptoms of teeth eruption can and should be controlled. The local symptoms during difficult eruption of temporary teeth include gingival edema and hyperemia, as well as tenderness on palpation in the eruption area. Different pharmacological and non-pharmacological methods are used to reduce the symptom load of teeth eruption in children. One of them is a baby herbal teething gel. Therapeutic indications for using the gel are pain syndrome in baby tooth eruption (for massaging gums). No contraindications have been identified. If the gel or its components cause a hypersensitivity reaction, its use is not recommended. Active ingredients are exclusively of natural origin. Non-pharmacological treatments to ease the symptoms of temporary teeth eruption include a simple and available method - massage of predeciduous dentition. Putting pressure on them reduces the pain syndrome. Specialized silicone brushes can be used for massage. Gel-filled cooling or silicone teething toys reduce swelling and relieve painful sensation.

Keywords: babies, temporal teeth, temporal teeth eruption, gingiva, therapy, infants, herbal gel

For citation: Drobotko L.N., Zueva T.E. Eruption of temporary teeth in children. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(12):21–27. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-12-21-27>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Образование зачатков зубов начинается с формирования так называемой зубной пластинки из эпителия первичной ротовой полости, вросшего в подлежащую мезенхиму челюстей. Постепенно вдоль свободного края зубной пластинки на ее передней (вестибулярной) поверхности образуются разрастания эпителия, имеющие форму колбовидных выпячиваний, которые в дальнейшем превращаются в эмалевые органы временных зубов. В каждой челюсти возникает по десять таких образований соответственно количеству временных зубов. В результате сложных клеточных перемещений образуется зубной зачаток, который состоит из эпителиального эмалевого органа и мезенхимальных клеток зубного сосочка и мешочка. На этом заканчивается первая стадия развития зуба – образование и обособление зубных зачатков. Первые признаки начала развития зубов у человека заметны на 6–7-й неделе эмбриональной жизни [1, с. 183–194]. На этой стадии начинают проявляться взаимодействия эпителиальных и мезенхимальных клеток.

МЕХАНИЗМ РАЗВИТИЯ И ОСОБЕННОСТИ ВРЕМЕННЫХ ЗУБОВ

Необходимо отметить, что закладка зачатков различных зубов происходит не одновременно. Первыми закладываются нижние временные резцы, последними – вторые временные моляры. Если в этот период на плод будут воздействовать различные неблагоприятные факторы, возможны нарушение процесса закладки зачатков зубов, развитие гиподентии или адентии временных зубов. Обызвествление зачатков временных зубов начинается с 4–4,5 мес. эмбриональной жизни. К моменту рождения ребенка минерализованы большая часть коронки резцов, половина коронки клыков, жевательная поверхность моляров. Из постоянных зубов на девятом месяце эмбриональной жизни начинают минерализоваться только первые моляры, а иногда это происходит лишь после рождения ребенка. Когда коронки временных зубов сформированы, начинается развитие корня зуба, которое происходит в постэмбриональном периоде незадолго до прорезывания и продолжается после прорезывания зуба [2], которое начинается, когда корень сформирован на 25–50%.

Развитие у человека двух генераций зубов – временных и постоянных – явление, связанное с адаптацией размеров и количества зубов к размерам челюсти. Постоянные зубы крупнее временных, количество их больше, поэтому если бы у ребенка сразу появлялись постоянные зубы, они не смогли бы разместиться в недостаточно крупных челюстях. Из-за этого в маленьких челюстях первоначально образуются более мелкие временные зубы в уменьшенном числе, и лишь в дальнейшем, по мере роста челюстных костей, в них образуется большее количество более крупных постоянных зубов. В конечном счете размеры и функция зубов соответствуют размерам челюстей.

Хотя развитие временных и постоянных зубов протекает однотипно, они имеют ряд особенностей как на отдельных этапах развития, так и после его завершения. Различия между полностью сформированными временными и постоянными зубами касаются и анатомических признаков, и микроскопической структуры. Временные зубы отличаются от постоянных меньшими размерами и числом. Как правило, по размерам они в два раза меньше замещающих их постоянных. Форма коронки временных зубов сферическая, более выпуклая, чем у соответствующих постоянных зубов, а в области шейки отмечено значительное сужение. Корни временных зубов длинные и тонкие, а у временных моляров широко расходятся, что способствует расположению подлежащих зачатков постоянных зубов и обеспечивает их защиту. Толщина эмали и дентина временных зубов меньше, чем постоянных. Временные зубы белее постоянных, нередко имеют голубоватый оттенок [1, с. 183–194; 2].

ТЕОРИИ ПРОРЕЗЫВАНИЯ ЗУБОВ

Процесс прорезывания зубов является объектом исследования многих авторов. Однако, несмотря на это, в настоящее время существует много нерешенных вопросов. Даже современные представления о таком ключевом вопросе, как механизм прорезывания, принято объединять в группы теорий, порой противоречащих друг другу.

1. Теория растущих корней (Hunter, 1870): в процессе роста корень упирается в дно лунки, при этом происходит прорезывание коронки.

2. Теория непрерывного прорезывания (B. Gottlieb, 1921): после окончания формирования корня происходит пассивное прорезывание за счет новообразования цемента, которое компенсирует стираемость эмали.

3. Гидродинамическая теория (Г.В. Явосин, 1929, 1936): давление мезенхимы зубного сосочка действует как реактивный двигатель при выдвигании зуба из кости.

4. Теория Reichborn-Kjennerud, 1959: в основе прорезывания лежат концентрические наложения костной ткани в области дна лунки.

5. Теория А.Я. Катца, 1940: только процесс перестройки костной ткани впереди и позади зубного зачатка при одновременном развитии напряжения в базальной его части, вызванного повышением внутрисосочкового давления, и отложение костной ткани на дне альвеолы дает полное объяснение движению зуба в ходе прорезывания.

6. Биомеханическая теория (М.Я. Берри, 1986): прорезывание объясняется распределением внутренних напряжений в нижней челюсти и наличием стимулирующего влияния давления стенок костной полости на корень зачатка.

Приведенные данные свидетельствуют о том, что прорезывание зуба является результатом взаимодействия двух компонентов: зубного зачатка и окружающей его костной ткани. Различия же во взглядах исследователей определяются тем, что автор считает первичным.

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА СРОКИ ПРОРЕЗЫВАНИЯ ВРЕМЕННЫХ ЗУБОВ

Прорезывание временных зубов – физиологический процесс, не сопровождаемый, как правило, никакими общими и местными патологическими проявлениями. Однако у некоторых детей при прорезывании временных зубов отмечают нарушения общего состояния, характеризующиеся повышением температуры тела, отказом от приема пищи, возможны диспепсические явления. Ребенок становится беспокойным, плохо спит. Отмечены гиперсаливация, в полости рта – гиперемия и локальный отек десны в проекции прорезывающегося зуба.

На прорезывание временных зубов оказывает влияние множество факторов. Некоторые исследователи отводят основную роль генотипу, однако нельзя отрицать и влияние факторов внешней среды. На вопрос о половых особенностях прорезывания временных зубов в литературе отвечают неоднозначно. И все же большинство авторов считают, что половых различий нет. В литературе есть данные о процессе прорезывания временных зубов у детей с отягощенным антенатальным анамнезом. Существует прямая зависимость между степенью недоношенности ребенка и сроками прорезывания временных зубов. Течение беременности также влияет на процесс прорезывания. Изменения метаболизма более выражены при токсикозе беременности [1, с. 183–194]. При обследовании детей до трех лет, матери которых перенесли токсикоз беременности, установлено, что сроки прорезывания временных зубов у них удлиняются приблизительно в два раза.

Состояние здоровья матери оказывает прямое влияние на прорезывание. Некоторые авторы отмечают, что прорезывание временных зубов возникает в более поздние сроки у детей, рожденных от матерей с пороками сердца. При проведении анализа взаимосвязей между состоянием полости рта ребенка и уровнем стоматологического здоровья матери в период беременности выявлено, что наиболее сильная корреляция наблюдалась между сроками прорезывания временных зубов у детей и содержанием общего кальция в слюне женщин в начале и конце беременности. Более раннее прорезывание зубов у ребенка наблюдали тогда, когда у матери в период беременности отмечалась более высокая концентрация кальция в смешанной слюне.

Некоторые авторы считают, что на сроки прорезывания временных зубов влияет очередность рождения детей [1, с. 183–194]. У первенцев зубы появляются несколько раньше, чем у последующих детей. На начало прорезывания временных зубов оказывает влияние возраст родителей: у детей родителей более старшего возраста (45 лет и старше) зубы появляются раньше, чем у детей очень молодых родителей (16–20 лет). По некоторым данным, чем больше масса тела ребенка при рождении, тем раньше начинается прорезывание временных зубов, т. е. самое раннее прорезывание

отмечено у детей с большой массой тела (4500 г), далее – с нормальной и малой (1700–3200 г).

Из числа причин, приводящих к более позднему прорезыванию временных зубов, можно отметить плохое питание и неблагоприятные условия быта в раннем детском возрасте. Наибольшее влияние на сроки прорезывания временных зубов оказывают перенесенные в первый год жизни ребенка заболевания, умеренное – вредные привычки матери, токсикоз второй половины беременности. Слабое влияние на сроки прорезывания временных зубов оказывают хронические заболевания у матери и заболевания во время беременности [1, с. 183–194; 2].

СЛИЗИСТАЯ ОБОЛОЧКА ПОЛОСТИ РТА НОВОРОЖДЕННЫХ И ДЕТЕЙ ДО ГОДА

У новорожденного отсутствуют зубы в полости рта. В этот период покрывающая край альвеолярного отростка слизистая оболочка образует поверх него плотный валик. Слизистая оболочка полости рта у новорожденных имеет сходное строение во всех отделах, различия проявляются позже. Десна у грудных детей отличается по своему строению от десны взрослых: соединительная ткань нежнее, меньше эластических волокон, больше клеточных элементов. В конце первого года жизни ребенка происходит заметное увеличение эластичной ткани в деснах. В окружающих зуб мягких тканях до прорезывания отмечена небольшая гиперемия. По мере развития фолликулов зубов альвеолярный отросток начинает приподниматься над уровнем дна полости рта и твердого неба. На местах прорезывания зубов появляются небольшие возвышения – выпячивания десны над приблизившимися к поверхности зубами.

ОСОБЕННОСТИ И СРОКИ ПРОРЕЗЫВАНИЯ ЗУБОВ

Прорезывание – одна из стадий развития зуба, которое начинается во внутриутробном периоде и продолжается в течение нескольких лет после прорезывания. Этот процесс связан с ростом и развитием всего организма ребенка. Прорезывание зубов идет медленно. Зубы считают прорезавшимися, когда достигают окклюзионной поверхности, т. е. контактируют с зубами противоположной челюсти. При этом часть эмали в пришеечной области остается под десной.

Временные зубы начинают прорезываться у ребенка в 6–7 мес. Сроки формирования зубов, их прорезывания, образования и резорбции корней у каждого ребенка индивидуальны, поэтому разные авторы указывают различные данные [1, с. 183–194; 2]. Сроки прорезывания временных зубов – одна из морфофункциональных констант детского организма, поэтому исследованием этого процесса занимаются не только стоматологи, но и педиатры. В педиатрической практике используют данные о сроках прорезывания временных зубов [3, 4]. Ретроспективный анализ лите-

ратурных данных позволил выявить колебания полученных разными исследователями сроков прорезывания временных зубов (таблица).

Прорезывание временных зубов у здоровых детей обычно протекает в пределах средних сроков, однако возможны некоторые отклонения. Более раннее прорезывание временных зубов может неблагоприятно отразиться на резистентности их тканей к действию неблагоприятных факторов. При прорезывании зубов у ребенка в возрасте 3 мес. из-за несовершенства структуры, недостаточной минерализации твердых тканей и отсутствия гигиенического ухода возможно более раннее поражение временных зубов кариесом.

Особое внимание следует обратить на внутриутробно прорезавшиеся временные зубы. Чаще всего это нижние центральные резцы, очень редко – верхние. Структура внутриутробно прорезавшихся зубов неполноценна, корни у них еще не сформировались. Наличие таких временных зубов приводит к осложнениям со стороны как матери, так и ребенка. При сосании зуб травмирует сосок, что нередко становится причиной мастита. Такие зубы следует удалять вскоре после рождения. Общепризнанного объяснения причин преждевременного прорезывания в настоящее время нет. При нормальном развитии ребенка прорезывание временных зубов происходит в средние сроки.

Значительная задержка начала прорезывания свидетельствует о нарушении физического развития ребенка, о каком-либо нарушении обмена веществ или общесоматическом заболевании. У практически здоровых детей в 3,25% случаев возможно позднее прорезывание временных зубов, когда нижние центральные резцы появляются после года. Данные анамнеза свидетельствуют, что поздние сроки прорезывания временных зубов характерны для одного из родителей ребенка. Полученная информация подтверждает влияние генетического фактора на процесс прорезывания временных зубов у ребенка.

Возраст прорезывания зубов у детей – один из показателей физиологической зрелости организма [1, с. 183–194, 2, 4]. Ускорение или задержка прорезывания зубов может служить одним из показателей нарушения функции желез внутренней секреции: у детей с гипопункцией щитовидной железы, в том числе после

ее удаления, наблюдают резкое замедление прорезывания зубов. Многие исследователи отмечают, что при врожденном гипотиреозе прорезывание временных зубов задерживается на 1–2 года, смена временных зубов постоянными запаздывает на 2–3 года.

СИМПТОМЫ, СОПРОВОЖДАЮЩИЕ ПРОРЕЗЫВАНИЕ ВРЕМЕННЫХ ЗУБОВ

Проблемой прорезывания временных зубов у детей стали активно заниматься со 2-й половины XX в. [5–14]. В разные годы проводились исследования, в ходе которых были получены отличные друг от друга результаты. В одном из последних сообщений по данной проблеме (сентябрь 2017 г.) [10] для систематического обзора из 83 потенциальных исследований были отобраны только 6, в которых обсуждается связь между лихорадкой и прорезыванием зубов. В общем метаанализе авторами не было обнаружено никакой ассоциации между ними (отношение шансов (ОШ) 1,32; 95% доверительный интервал (ДИ): 0,88–1,96), и лишь при анализе подгрупп, когда методом измерения лихорадки была ректальная температура, между лихорадкой и появлением молочных зубов обнаружена ассоциация (ОШ 2,82; 95% ДИ: 0,88–1,96).

Другими авторами отмечено, что сочетание симптомов и их интенсивность у каждого ребенка индивидуальны, и сегодня не существует симптомного кластера прорезывания зубов, что ведет к необоснованному назначению двух-трех и более лекарственных средств, порой неуместных при синдроме прорезывания зубов.

Период прорезывания временных зубов всегда достаточно напряженный в жизни ребенка и его родителей, вызывает беспокойство у тех и других. Среди как родителей, так и педиатров и детских стоматологов существует мнение, что именно прорезыванием зубов могут быть обусловлены, в частности, такие симптомы, как боль, отечность десен, ринит, температура, диарея и др. В большинстве случаев прорезывание зубов у детей начинается в возрасте 4–7 мес. и происходит в более-менее определенной последовательности: резцы, премоляры, клыки, моляры. Несмотря на то что это естественный физиологический процесс, почти все дети в период прорезывания зубов капризничают, ощущают дискомфорт, становятся беспокойными.

● **Таблица.** Сроки прорезывания временных зубов

● **Table.** Temporary teeth eruption timetable

Автор	Год публикации данных	Срок прорезывания временных зубов, мес.				
		I	II	III	IV	V
Г.В. Ясвоин	1953	6–8	7–8	16–20	12–15	20–24
Л.Л. Соловейчик	1967	6–9	11–12	20	16–17	28–29
В. Кунцель	1988	6–8	8–10	16–20	12–16	20–30
Т.Ф. Виноградова	1988	7–9	10–12	16–20	12–16	24–30
Н.Н. Бажанов	2002	6–9	7–10	16–21	12–16	21–30

В настоящее время большинство врачей сходятся во мнении, что симптомы прорезывания зубов неспецифичны для данного состояния, хотя в определенных случаях очевидна связь между ухудшением состояния ребенка и появлением зубов. Тем не менее повышение температуры, появление насморка, кашля, диареи не включены в список возможных проявлений прорезывания зубов. И это вполне объяснимо, поскольку прорезывание временных зубов приходится на период от 4 до 36 мес., что совпадает со временем наибольшего риска развития различных инфекций, с которыми сталкивается растущий организм. Приписывать прорезыванию зубов каждый эпизод подъема температуры, кашля, насморка, диареи будет ошибочным.

ПОМОЩЬ ПРИ ПРОЯВЛЕНИИ СИМПТОМОВ ПРОРЕЗЫВАНИЯ

При появлении симптомов, которые чаще других ассоциируются с прорезыванием временных зубов, прежде всего следует исключить альтернативные причины (особенно инфекции) и помочь ребенку справиться с дискомфортом. Рассмотрим основные причины беспокойства. Обычно период прорезывания каждого зуба длится от 2–3 до 8 дней, и в лучшем случае облегчить боль можно, отвлекая малыша от нее, переключая его внимание. Дети, находящиеся на естественном вскармливании, в дни прорезывания чаще просят грудь, и не стоит им препятствовать, это успокаивает ребенка. Следуя желаниям малышей погрызть или пожевать что-нибудь, можно дать им специальные резиновые кольца, игрушки, охладив их предварительно в холодильнике, сухарик, сушку, детское печенье, охлажденный детский йогурт, фруктовое пюре. Все это помогает снять неприятные ощущения. В 35–60% случаев наблюдаются слюнотечение, повышение температуры тела, желание кусаться, сыпь на лице от раздражения слюной, появление насморка, влажного кашля и разжиженного стула.

Повышение температура тела (обычно не более 37,4–38 °С и не дольше 1–2 дней) при прорезывании зубов обусловлено выделением биологически активных веществ в зоне роста зуба (зубов). Если температура тела ребенка превышает 39 °С и длится более 2 дней, следует показать его врачу, а для ее снижения необходимо использовать только безопасные, разрешенные к применению у детей лекарственные средства – ибупрофен, парацетамол, давая их точно в той дозировке, которую назначил врач и которая указана в инструкции к препарату.

Насморк во время прорезывания зубов длится не более 3–5 дней и связан с повышенным образованием слизи железами полости носа. Его лечение можно проводить с помощью элиминационно-ирригационной терапии, включающей промывание носа изотоническим раствором морской воды и закапывание безопасных детских комплексных сосудосуживающих средств.

Причиной кашля во время прорезывания зубов, как правило, служит скопление в верхних дыхательных путях

выделяющейся в большом количестве слюны. Кашель влажный и грубый, достаточно продуктивный, редкий, усиливающийся в положении лежа. Лечение кашля на фоне прорезывания зубов обычно не требуется, он проходит самостоятельно сразу после прорезывания, но могут пригодиться безопасные сиропы, облегчающие отхождение мокроты, которые назначает врач.

Наличие у детей первых лет жизни на фоне прорезывания зубов таких симптомов, как гипертермия, сиалорея/гиперсаливация, нарушения сна и раздражительность, подтверждается работами М. Memarpoor et al., С. Massignan et al., а также М.А. Nemezio et al., причем в двух последних публикациях использованы инструменты и подходы доказательной медицины – систематический обзор и метаанализ [8–10].

Следует обратить внимание, что родители, у которых возникают сомнения в том, что насморк/кашель у ребенка связан с прорезыванием зубов, обязательно должны проконсультироваться с педиатром, чтобы избежать тяжелых осложнений. Вопрос по поводу того, может ли диарея быть связана с прорезыванием зубов или нет, вызывает разногласия у врачей. Тем не менее по опросу медиков и родителей примерно у 10–35% детей отмечается проявление разжиженного стула, кратность которого может достигать до 3–4 раз в сутки, но длительность диареи не превышает 1–3 дня. Разжижение и учащение стула во время прорезывания зубов объясняют большим объемом выделяющейся слюны, ускоряющей перистальтику кишечника. Но если стул стал более частым и водянистым, в нем появились слизь и (или) зелень, прожилки крови, ребенка надо срочно показать врачу, это уже не симптом прорезывания зубов [15–17].

К местным симптомам при затрудненном прорезывании временных зубов относят отек и покраснение десны, а также болезненность при пальпации в области прорезывания. В ряде случаев отмечается гематома в области прорезывающегося зуба – так называемая гематома прорезывания.

Для уменьшения выраженности симптомов прорезывания зубов у младенцев применяются различные фармакологические и нефармакологические методы [18–22]. Один из них – детский гель для десен при прорезывании зубов Dentinale® natura 20 мл, который производится известной фармацевтической компанией Montefarmaco OTC, основанной в 1945 г. Dentinale® natura – детский гель для десен при прорезывании зубов с алоэ вера, экстрактами босвеллии и ромашки. Dentinale® natura образует на воспаленных деснах защитную пленку, уменьшает чувствительность, раздражение и воспаление десен, эффективно блокирует боль, помогая ребенку легче пережить период прорезывания зубов, не прибегая к анальгетикам и анестетикам.

Показания к применению геля – болевой синдром при прорезывании зубов у детей (для массажа десен). Противопоказания не выявлены. Не рекомендовано пользоваться в случае повышенной чувствительности к гелю или его компонентам. Способ применения: небольшое количество геля следует выдавить на кончик

чистого пальца и нанести массирующими движениями на десны ребенка. При необходимости гель можно наносить повторно 3–5 раз в день¹. В течение 20–30 мин после нанесения геля не рекомендуется употребление пищи или жидкости во избежание преждевременного удаления геля с десен. Действующие вещества геля Dentinele® natura – исключительно натуральные компоненты: алоэ вера, экстракты босвеллии и ромашки, которые оказывают противовоспалительное, антисептическое и ранозаживляющее действия. Гель Dentinele® natura абсолютно безвреден при проглатывании, имеет приятный ментоловый вкус, не содержит сахар, парабены и синтетические обезболивающие вещества (лидокаин и пр.).

К нефармакологическим методам терапии симптомов прорезывания временных зубов относят простой и доступный метод – массаж десневых валиков [3, 15]. При надавливании на них уменьшается болевой синдром. Для массажа можно использовать специальные силиконовые щетки. Уменьшают отек, также снижая болевые ощущения, прохладные гелевые или силиконовые прорезыватели.

¹ Дентинале натура (Dentinele® natura). Инструкция по применению. Режим доступа: <https://www.vidal.ru/drugs/dentinele-natura>.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дальнейшие исследования по вопросам прорезывания зубов с целью разработки единой тактики в отношении облегчения дискомфорта в этот сложный период лечения и профилактики возможных нарушений в состоянии здоровья малышей должны продолжаться. При оценке физического развития ребенка обычно диагностируют биологический возраст (степень зрелости организма), необходимый для определения наиболее благоприятного периода для поступления в дошкольное учреждение и школу, оптимального периода ранней спортивной ориентации, а также для проведения разных медико-судебных экспертиз. Для многих хронических заболеваний раннего детского возраста не существует определенной симптоматики. Именно поэтому нарушение физического развития может служить одним из первых признаков неблагополучия и показанием для углубленного обследования ребенка. Зубной возраст (количество прорезавшихся зубов) – один из важнейших признаков физиологического развития ребенка.

Поступила / Received 02.06.2022
Поступила после рецензирования / Revised 16.06.2022
Принята в печать / Accepted 17.06.2022

Список литературы / References

1. Леонтьев В.К., Кисельникова Л.П. (ред.). *Детская терапевтическая стоматология: национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010. 896 с. Leontiev V.K., Kiselnikova L.P. (eds.). *Pediatric therapeutic dentistry: national guidelines*. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. 896 p. (In Russ.)
2. Демидова И.И., Андреев А.Р. Некоторые вопросы биомеханики прорезывания зубов. *Стоматология детского возраста и профилактика*. 2002;(3–4):24. Demidova I.I., Andreiev A.R. Some questions of the biomechanics of teething. *Pediatric Dentistry and Dental Prophylaxis*. 2002;(3–4):24. (In Russ.)
3. Кисельникова Л.П., Дроботко Л.Н. Прорезывание временных зубов у детей. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2017;(3):70–73. Режим доступа: https://omnidoc.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/pediatrica-consilium-medicum/ped2017/ped2017_3/prorezyvanie-vremennykh-zubov-u-detey/. Kiselnikova L.P., Drobotko L.N. Growth of the temporary teeth in children. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2017;(3):70–73. (In Russ.) Available at: https://omnidoc.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/pediatrica-consilium-medicum/ped2017/ped2017_3/prorezyvanie-vremennykh-zubov-u-detey/.
4. Тур А.Ф. *Пропедевтика детских болезней*. Л.: Медицина; 1967. 492 с. Tur A.F. *Propaedeutics of childhood diseases*. Leningrad: Meditsina; 1967. 492 p. (In Russ.)
5. Bousquet J., Focchi A. Prevention of recurrent respiratory tract infections in children using a ribosomal immunotherapeutic agent: a clinical review. *Paediatr Drugs*. 2006;8(4):235–243. <https://doi.org/10.2165/00148581-200608040-00003>.
6. Cunha R.F., Pugliesi D.M., Garcia L.D., Murata S.S. Systemic and local teething disturbances: prevalence in a clinic for infants. *J Dent Child (Chic)*. 2004;71(1):24–26. Available at: <https://www.ingentaconnect.com/content/aapd/jodc/2004/00000071/00000001/art00006?sessionid=1q1ej22hjb-fud.x-ic-live-01>.
7. Macknin M.L., Piedmonte M., Jacobs J., Skibinski C. Symptoms associated with infant teething: a prospective study. *Pediatrics*. 2000;105(4–1):747–752. <https://doi.org/10.1542/peds.105.4.747>.
8. Memarpour M., Soltanimehr E., Eskandarian T. Signs and symptoms associated with primary tooth eruption: a clinical trial of nonpharmacological remedies. *BMC Oral Health*. 2015;15:88. <https://doi.org/10.1186/s12903-015-0070-2>.
9. Massignan C., Cardoso M., Porporatti A.L., Aydinov S., Canto Gde L., Mezzomo L.A., Bolan M. Signs and Symptoms of Primary Tooth Eruption: A Meta-analysis. *Pediatrics*. 2016;137(3):e20153501. <https://doi.org/10.1542/peds.2015-3501>.
10. Nemezio M.A., De Oliveira K.M.H., Romualdo P.C., Queiroz A.M., Paula-E-Silva F.W.G., Silva R.A.B., Küchler E.C. Association between Fever and Primary Tooth Eruption: A Systematic Review and Meta-analysis. *Int J Clin Pediatr Dent*. 2017;10(3):293–298. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10005-1453>.
11. Pitten F.A., Kramer A. Efficacy of cetylpyridinium chloride used as oropharyngeal antiseptic. *Arzneimittelforschung*. 2001;51(7):588–595. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1300084>.
12. Swann I.L. Teething complications, a persisting misconception. *Postgrad Med J*. 1979;55(639):24–25. <https://doi.org/10.1136/pgmj.55.639.24>.
13. Tighe M., Roe M.F. Does a teething child need serious illness excluding? *Arch Dis Child*. 2007;92(3):266–268. <https://doi.org/10.1136/adc.2006.110114>.
14. Wake M., Hesketh K., Lucas J. Teething and tooth eruption in infants: A cohort study. *Pediatrics*. 2000;106(6):1374–1379. <https://doi.org/10.1542/peds.106.6.1374>.
15. Казюкова Т.В., Котлюков В.К., Шевченко Н.Н., Русакова В.Д. Симптомы прорезывания зубов у младенцев: состояние или болезнь? *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2013;92(4):62–63. Режим доступа: http://pediatricajournal.ru/files/upload/mags/330/2013_4_3748.pdf. Kazyukova T.V., Kotlukov V.K., Shevchenko N.N., Rusakova V.D. Teething Symptoms in Babies: Condition or Disease? *Pediatrica*. 2013;92(4):62–63. (In Russ.) Available at: http://pediatricajournal.ru/files/upload/mags/330/2013_4_3748.pdf.
16. Казюкова Т.В., Радциг Е.Ю., Панкратов И.В., Алев А.С. Сравнение клинической эффективности и безопасности двух лекарственных препаратов в терапии симптомов прорезывания молочных зубов у детей раннего возраста («Дантинорм Бэби» vs «Калгель»). *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2018;97(1):122–130. Режим доступа: https://pediatricajournal.ru/files/upload/mags/362/2018_1_5150.pdf. Kazyukova T.V., Radtsig E.Yu., Pankratov I.V., Aleev A.S. comparison of clinical efficacy and safety of the two drugs in the therapy of symptoms of eruption of infant teeth («Dantinorm Baby» vs «Calgel»). *Pediatrica*. 2018;97(1):122–130. (In Russ.) Available at: https://pediatricajournal.ru/files/upload/mags/362/2018_1_5150.pdf.
17. Студеникин М.В. Прорезывание зубов у детей: современные представления. *Лечащий врач*. 2019;(1):7–11. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2019/01/15437181>.
18. Студеникин М.В. Teething in infants: contemporary notion. *Lechaschi Vrach*. 2019;(1):7–11. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2019/01/15437181>.
19. Овечкин А.М. Клиническая фармакология местных анестетиков: классические представления и новые перспективы применения в интенсивной терапии. *Региональная анестезия и лечение острой боли*. 2013;7(3):6–15. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20365753>.

- Ovechkin A.M. Clinical pharmacology of local anesthetics: classical concepts and new prospects for use in intensive care. *Regional Anesthesia and Acute Pain Treatment*. 2013;7(3):6–15. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20365753>.
19. Семкина О.А., Джавахян М.А., Левчук Т.А., Гагулашвили Л.И., Охотникова В.Ф. Вспомогательные вещества, используемые в технологии мягких лекарственных форм (мазей, гелей, линиментов, кремов): обзор. *Химико-фармацевтический журнал*. 2005;39(9):45–48. Режим доступа: <http://chem.folium.ru/index.php/chem/article/view/2085>. Semkina O.A., Dzavakhyan M.A., Levchuk T.A., Gagulashvili L.I., Okhotnikova V.F. Excipients used in the technology of soft dosage forms (ointments, gels, liniments, creams): a review. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2005;39(9):45–48. (In Russ.) Available at: <http://chem.folium.ru/index.php/chem/article/view/2085>.
 20. Хишова О.М., Бычкова Т.В., Яремчук А.А. Вспомогательные вещества в производстве мазей. *Вестник фармации*. 2009;4(4):97–104. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=13058729>.
 - Khishova O.M., Bychkovskaya T.V., Yaremchuk A.A. Auxiliary substances in the production of ointments. *Bulletin of Pharmacy*. 2009;4(4):97–104. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=13058729>.
 21. Шикова Ю.В., Лиходед В.А., Кадырова З.Р., Епифанова А.В., Елова Е.В., Лиходед А.В. и др. Современные вспомогательные вещества в изготовлении лекарств. *Фармация*. 2011;6(6):39–42. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=16824498>. Shikova Yu.V., Likhoded V.A., Kadyrova Z.R., Epifanova A.V., Elova E.V., Likhoded A.V. et al. Modern auxiliary substances in the manufacture of medicines. *Pharmacy*. 2011;6(6):39–42. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=16824498>.
 22. Штильман М.И. Полимеры в лекарственных системах (краткий обзор). *Биофармацевтический журнал*. 2009;1(2):5–14. Режим доступа: <https://submit.biopharmj.ru/ojs238/index.php/biopharmj/article/view/23>. Shtilman M.I. Polymers in drug systems (brief review). *Russian Journal of Biopharmaceuticals*. 2009;1(2):5–14. (In Russ.) Available at: <https://submit.biopharmj.ru/ojs238/index.php/biopharmj/article/view/23>.

Информация об авторах:

Дроботько Людмила Николаевна, к.м.н., доцент кафедры детской стоматологии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127206, Россия, Москва, ул. Вучетича, д. 9а; drobotko@yandex.ru

Зуева Татьяна Евгеньевна, к.м.н., доцент кафедры детской стоматологии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127206, Россия, Москва, ул. Вучетича, д. 9а; tatyana_zueva@mail.ru

Information about the authors:

Lyudmila N. Drobotko, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatric Dentistry, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 9a, Vuchetich St., Moscow, 127206, Russia; drobotko@yandex.ru

Tatyana E. Zueva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatric Dentistry, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 9a, Vuchetich St., Moscow, 127206, Russia; tatyana_zueva@mail.ru

Болевой синдром в горле у детей: диагностика, лечение, профилактика

И.М. Кириченко^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-6966-8656>, loririna@yandex.ru

¹ Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

² Международный медицинский центр «ОН-клиник»; 125373, Россия, Москва, ул. Воронцовская, д. 8, стр. 6

Резюме

Введение. Боли в горле часто сопровождают острый фарингит и тонзиллит как у детей, так и у взрослых. Воспаление задней стенки глотки – острый фарингит – у детей почти никогда не встречается изолированно и часто сопровождается симптомами острого аденоидита и/или тонзиллита.

Цель. Изучить эффективность лечения обострения хронического нестрептококкового тонзиллита в детском возрасте анти-септическим препаратом растительного происхождения.

Материалы и методы. Обследовали 58 детей с установленным диагнозом обострения хронического тонзиллита за период с июня 2018 г. по декабрь 2019 г. Возраст детей составил от 6 лет 4 мес. до 14 лет, средний возраст 8,3 ± 2,4 года, в состав группы входили 32 мальчика (55%) и 26 девочек (45%). Длительность заболевания составила от 1 до 5,5 года. Число обострений хронического тонзиллита составило 3–4 раза в год. Пациентам, включенным в исследование, проводили терапию анти-септическим препаратом растительного происхождения в каплях по 15 капель пять раз в сутки 7 дней, а затем по 15 капель три раза в сутки еще 7 дней. Курс терапии составлял 14 дней.

Результаты. По результатам проведенного курса лечения отмечена значительная положительная динамика: уменьшение интенсивности жалоб уже на втором визите, значительное их снижение на третьем визите и фактическое купирование жалоб к четвертому визиту на фоне монотерапии антисептическим препаратом растительного происхождения.

Выводы. Сохранение нормального микробиома верхних дыхательных путей у детей поддерживает эффективное функционирование MALT и тем самым уменьшает риск развития и хронизации воспаления в ротоглотке. Альтернативой антибиотикотерапии при обострении хронического тонзиллита у детей может быть лекарственный антисептический препарат растительного происхождения, который обладает multifunctional действием на слизистые оболочки верхних дыхательных путей, стимулирует врожденный и адаптивный иммунитет, повышает устойчивость слизистых к воздействию патогенов.

Ключевые слова: острый тонзиллофарингит, диагностика, терапия, антисептик растительного происхождения, растительный лекарственный препарат

Для цитирования: Кириченко И.М. Болевой синдром в горле у детей: диагностика, лечение, профилактика. *Медицинский совет.* 2022;16(12):28–35. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-12-28-35>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Sore throat in children: diagnosis, treatment, prevention

Irina M. Kirichenko^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-6966-8656>, loririna@yandex.ru

¹ Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklaya St., Moscow, 117198, Russia

² International Medical Center ON Clinic; 8, Bldg. 6, Vorontsovskaya St., Moscow, 125373, Russia

Abstract

Introduction. Sore throat often accompanies acute pharyngitis and tonsillitis in both children and adults. Inflammation of the posterior pharyngeal wall, acute pharyngitis, almost never occurs in isolated form in children and is often accompanied by symptoms of acute adenoiditis and / or tonsillitis.

Aim. To study the effectiveness of the treatment of exacerbation of chronic non-streptococcal tonsillitis with an antiseptic herbal product in childhood.

Materials and methods. We examined 58 children diagnosed with exacerbation of chronic tonsillitis for the period from June 2018 to December 2019. The age of the children ranged from 6 years 4 months up to 14 years old, the average age was 8.3 ± 2.4 years, the group included 32 boys (55%) and 26 girls (45%). The duration of the disease ranged from 1 to 5.5 years. The exacerbations of chronic tonsillitis occurred 3–4 times a year. The patients included in the study received the antiseptic herbal product in the form of drops at a dose of 15 drops five times/day for 7 days, and then 15 drops three times/day for another 7 days. The course of therapy was 14 days.

Results. The provided course of therapy resulted in the significant positive changes overtime: reduced intensity of complaints already at the second visit, significant reduction of complaints at the third visit and actual relief of complaints by the fourth visit in the patients receiving the monotherapy with antiseptic herbal product.

Conclusions. Preservation of the normal microbiome of the upper respiratory tract in children maintains effective functioning of MALT and thereby reduces the risk of the development and chronification of inflammation in the oropharynx. The antiseptic herbal medicinal product may be regarded as the alternative to antibiotic therapy in children with exacerbation of chronic tonsillitis, as it has a multifunctional effect on the mucous membranes lining upper respiratory tract, stimulates innate and adaptive immunity, and increases the resistance of mucous membranes to the pathogens.

Keywords: acute tonsillopharyngitis, diagnosis, therapy, herbal antiseptic, herbal medicinal product

For citation: Kirichenko I.M. Sore throat in children: diagnosis, treatment, prevention. *Meditinskiy Sovet*. 2022;16(12):28–35. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-12-28-35>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Болевой синдром в горле – одно из первых и наиболее частых проявлений острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ), среди возбудителей которых наиболее часто встречаются риновирусы, коронавирусы, аденовирусы, вирусы гриппа и парагриппа. Также существуют виды воспаления в горле, связанные с конкретными возбудителями, например вирус Эпштейна – Барр при инфекционном мононуклеозе, *Yersinia enterocolitica* при иерсиниозе и т.д.

Боли в горле часто сопровождают острый фарингит и тонзиллит как у детей, так и у взрослых. Воспаление задней стенки глотки, или острый фарингит, у детей почти никогда не встречается изолированно и часто сопровождается симптомами острого аденоидита и/или тонзиллита. Следует помнить, что острый фарингит может быть первым проявлением некоторых детских инфекционных болезней: кори, скарлатины, краснухи. В ряде случаев требуется проведение дифференциальной диагностики с болезнью Кавасаки и синдромом Стивенса – Джонсона [1].

Острый тонзиллофарингит

Острый тонзиллофарингит (ОТФ) является собирательным понятием и объединяет острое воспаление не только небных миндалин, но и глотки с окружающими миндалины тканями [2]. В возрасте от 3 до 13 лет его распространенность составляет 30–40% от всей патологии лор-органов, у детей младше трех лет этот процент снижается до 5–10%. Среди городского населения заболеваемость ОТФ у детей выше, чем в сельской местности, что может быть обусловлено как большей плотностью городского населения, так и образом жизни, загрязнением окружающей среды, повышением количества иммуносупрессивных состояний [3]. Слизистая оболочка глотки, в силу своего анатомического расположения, является местом, где перекрещиваются дыхательные и пищеварительные пути и обезвреживаются основные респираторные патогены, которые могут попасть непосредственно через рот или спуститься из носоглотки. Также свой вклад в обсеменение ротоглотки вносят заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и зубочелюстной системы, поэтому для правильного функционирования ротоглотки важно сохранение ее микробиома и хорошей регенеративной способности, которая обеспечивается благодаря активному кровоснабжению и богатой иннервации. Иммунный барьер глотки обусловлен содержанием в лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками т. н. MALT-системы (Mucosa Associated Lymphoid Tissue), в виде скоплений (структуры лимфаденоидного глоточного кольца) и отдельных диффузно рассеянных лимфоидных клеток [4].

Лимфоидные ткани, связанные со слизистой оболочкой (MALT), являются основными участками индукции

иммунных ответов слизистых оболочек и подразделяются в зависимости от анатомического расположения [5]. Небные миндалины являются частью MALT, в них происходят такие важные процессы, как лимфопоз, образование антител и секреторных Ig, регуляция процессов миграции фагоцитов, экзоцитоза и фагоцитоза, выработка естественных антибиотиков (дефензинов, лактоферрина), протеолитических ферментов (протеазы, липазы, гликозидазы, фосфатазы) и лизоцима. Согласно современным представлениям, в миндалинах В-лимфоциты принимают активное участие в продукции активной формы секреторного иммуноглобулина А (sIgA), а также IgM и IgG.

В первые годы жизни ребенка лимфоидные структуры глотки достигают наибольшего развития, а с момента пубертата (13–15 лет) происходит их постепенная инволюция [6].

Строение небных миндалин в детском возрасте с образованием глубоких крипт затрудняет дренаж, способствует застою отделяемого и, в случаях присоединения инфекции, хронизации воспалительного процесса, в особенности при гипертрофии небных миндалин на фоне инфицирования вирусами Эпштейна – Барр, цитомегаловирусом, вирусом герпеса 6-го типа [7].

Выбор терапии

В настоящее время широкое и нерациональное применение в амбулаторной практике системных антибиотиков при различных воспалительных заболеваниях лор-органов приводит к росту антибиотикорезистентности респираторной патогенной микрофлоры и развитию дисбиоза ротоглотки.

К сожалению, наибольшее количество антимикробных препаратов назначается врачами первичного звена в случаях острых респираторных инфекций, следовательно, наиболее важным является рациональное назначение антибиотиков именно в амбулаторной практике, что уменьшит вероятность появления новых антибиотикорезистентных штаммов [8]. Вопрос о влиянии микробиоты ротовой полости на развитие ОТФ до конца не изучен, т. к. ее видовой состав различается даже у здоровых индивидуумов и представляет собой уникальные сообщества микроорганизмов, включающих аэробную и факультативную анаэробную, а также облигатную анаэробную и непостоянную флору. Известно, что микрофлора ротовой полости является мощным фактором стимуляции мукозального иммунитета и индикатором иммунологического ответа слизистой. В случае развития различных патологических состояний она может становиться источником бактериальной суперинфекции, особенно при необоснованной антибиотикотерапии на фоне иммунодефицитных состояний [9, 10].

Обострение хронического тонзиллита или фарингита, так же как и острый тонзиллофарингит, в 70–90% всех случаев имеет вирусное происхождение. Чаще всего его провоцируют простудные вирусы (адено-, рино- и корона-

вирусы, вирусы гриппа и др.) [11]. Реже причиной развития заболевания являются бактерии, наиболее частый и важный возбудитель среди которых – β -гемолитический стрептококк группы А (БГСА, *Streptococcus pyogenes*). С ним связано 15–36% случаев заболевания у детей и 5–10% у взрослых [12, 13].

По результатам исследования A.L. Bisno БГСА определяется в 31% случаев ОТФ [7]. Однако по результатам исследований других авторов в роли бактериальных возбудителей ОТФ могут выступать стрептококки группы С и G, *Streptococcus pneumoniae*, а также *Arcanobacterium haemolyticum*, анаэробы, *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae* [14–16].

В последней редакции клинических рекомендаций Министерства здравоохранения России «Острый тонзиллит и фарингит (Острый тонзиллофарингит)» от 2021 г. сформулированы показания и противопоказания к назначению антибактериальной терапии при остром тонзиллофарингите, указано, что при вирусной инфекции антибактериальные препараты системного действия не рекомендованы, системная антибактериальная терапия неэффективна в отношении вирусных тонзиллофарингитов и не предотвращает развитие бактериальной суперинфекции [17]. Также важным вопросом в назначении антибактериальной терапии больным с ОТФ и обострением хронического тонзиллита является диагностика БГСА, т. к. при его выявлении назначение антибиотикотерапии (АБТ) обязательно [17].

Культуральное бактериологическое исследование материала из ротоглотки считается основным методом диагностики БГСА, но оно соблюдения ряда условий забора, транспортировки и требует времени, необходимого для роста бактерий. К сожалению, в реальности в амбулаторной клинической практике в большинстве случаев проведение этого исследования с соблюдением всех условий затруднительно и часто забор материала проводят уже после назначения антибиотиков. С целью быстрой диагностики БГСА может быть использован экспресс-тест «Стрептатест», основанный на механизмах иммуноферментного анализа, иммунохроматографии и оптического иммунного анализа с достижением показателей чувствительности и специфичности в среднем (в зависимости от производителя) до 85 и 96% соответственно. Применение теста помогает сократить назначе-

ние антибиотиков при заболеваниях глотки на 41% [18]. Однако не всегда возможно проведение теста в амбулаторной практике в связи с дополнительными экономическими затратами.

В 1998 г. W.J. McIsaac предложил универсальную шкалу для выявления стрептококкового тонзиллофарингита у больных с жалобой на боль в горле в зависимости от возраста (табл. 1) [19].

Установлено, что дети более подвержены стрептококковой инфекции, следовательно, детский возраст является фактором, повышающим вероятность стрептококковой этиологии ОТФ, а возраст старше 45 лет, напротив, снижает вероятность выделения БГСА. Удобство шкалы МакАйзека заключается в том, что она применима для пациентов любого возраста.

В результате оценки состояния пациента по шкале МакАйзека врач узнает вероятность выделения стрептококка при культуральном исследовании мазка из ротоглотки. Чем выше суммарная оценка, тем больше вероятность выделения БГСА.

Из табл. 2 следует, что антибактериальная терапия по шкале МакАйзека проводится только при оценке в 3–4 балла.

Внедрение этой клинической шкалы в повседневную практику диагностики и лечения фарингита у детей и взрослых привело к снижению на 64% частоты необоснованного назначения АБТ.

Значение имеет и клиническая картина заболевания (рис. 1). При вирусном ОТФ видна яркая гиперемия слизистой оболочки всей полости глотки и имеются отечные небные миндалины, дополнительно могут присутствовать симптомы ринита или аденоидита у детей

В отличие от вирусного, при бактериальном ОТФ в воспаление вовлекаются небные миндалины, небный язычок и дужки, а в лакунах миндалин определяется белое или желтоватого цвета содержимое или бело-желтые налеты на их поверхности, одновременно диагностируется серый налет на языке, но при этом следует в любом случае иметь в виду, что налеты на миндалинах могут отмечаться и при вирусном воспалении, что требует внимательного подхода к каждому пациенту и использования всего клинического опыта для проведения качественной дифференциальной диагностики [20].

● Таблица 1. Шкала МакАйзека

● Table 1. McIsaac score

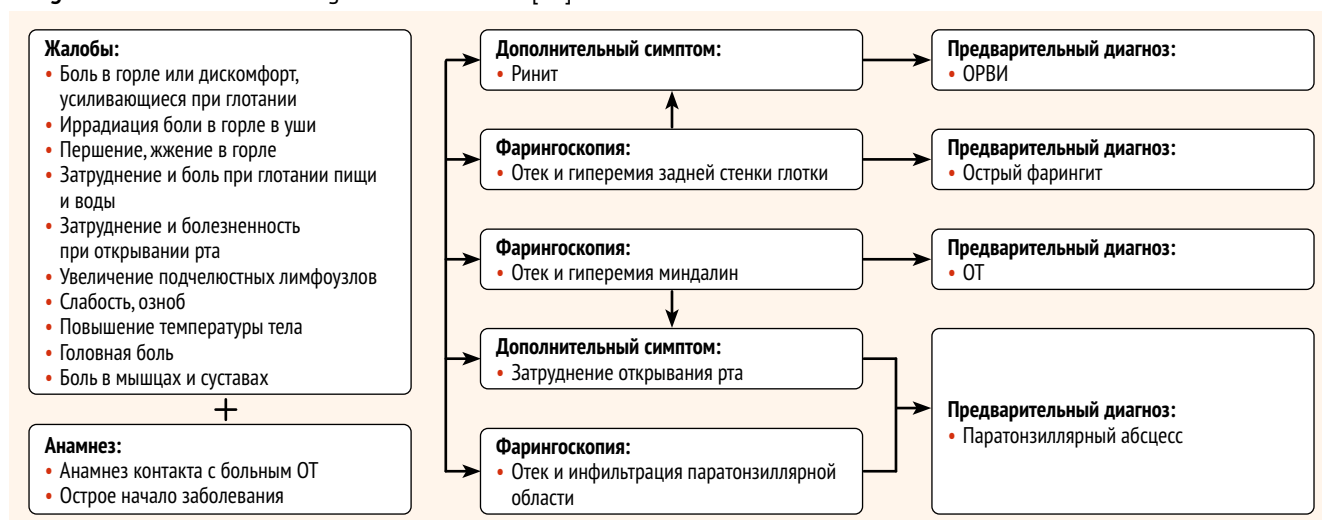
Критерий	Оценка в баллах
Температура тела > 38 °C	1
Отсутствие кашля	1
Увеличение и болезненность шейных лимфоузлов	1
Отечность миндалин и наличие экссудата	1
Возраст, лет	
3–14	1
15–44	0
45 и более	-

● Таблица 2. Тактика лечения на основе шкалы МакАйзека

● Table 2. Therapeutic approach based on the McIsaac scoring system

Количество баллов	Риск БГСА-инфекции, %	Тактика
0–1	5–10	Нет необходимости в дальнейшем обследовании и лечении
2–3	28–35	Бактериологическое исследование мазка, антимикробная терапия при положительном результате
>4	51–53	Эмпирическое лечение (при высокой лихорадке, плохом общем состоянии и недавнем начале) или микробиологическая диагностика

- **Рисунок 1.** Схема диагностики боли в горле [20]
 ● **Figure 1.** Scheme used to diagnose a sore throat [20]



Эффективность антисептического растительного препарата

В поисках рационального пути лечения тонзиллофарингита был проведен ряд исследований эффективности антисептического средства растительного происхождения лекарственного препарата Тонзилгон Н.

В клинических рекомендациях Минздрава РФ по лечению острого тонзиллофарингита последней редакции 2021 г. данный препарат представлен в перечне лекарственных средств, утвержденных к применению при остром тонзиллофарингите как стрептококкового, так и нестрептококкового генеза, т. к. он оказывает комплексное действие на ключевые звенья патогенеза ОТФ, в т. ч. и при рецидивирующем ОТФ [17].

Также в клинических рекомендациях отмечена необходимость курсового приема Тонзилгона Н в межрецидивный период с целью профилактики развития и улучшения течения ОТФ, что также было продемонстрировано в исследовании В. Вавиловой, включающем 518 детей с рецидивирующей острой респираторной вирусной инфекцией и симптомами назофарингита и тонзиллофарингита [21]. На фоне лечения препаратом Тонзилгон Н отмечалось сокращение периода проявления симптомов на три дня по сравнению с прошлыми эпизодами ОРВИ. При этом врачи и пациенты отмечали хорошую переносимость лечения, что также было показано в более раннем исследовании лечения детей с хроническим тонзиллитом, где препарат применялся длительно в течение 6 мес. В этом исследовании было отмечено не только быстрое и эффективное купирование симптомов вирусной инфекции и обострений хронического тонзиллита, но и достижение длительной ремиссии хронического тонзиллита и улучшение иммунологических показателей в течение 1 года после прекращения лечения [21].

Тонзилгон Н (Bionorica SE, Германия) – лекарственный растительный препарат, используемый для лечения и профилактики воспалительных заболеваний лимфоидного аппарата глотки, особенно у часто болеющих детей.

Он оказывает комплекс эффектов на слизистую оболочку верхних дыхательных путей, обладая противовоспалительным, антисептическим, иммуномодулирующим и местным обволакивающим действием.

Разнонаправленность воздействия препарата Тонзилгон Н обусловлена растительными компонентами, такими как корень алтея, цветки ромашки, трава хвоща, листья грецкого ореха, трава тысячелистника, кора дуба и трава одуванчика лекарственного. Благодаря содержанию флавоноидов, фенольных кислот, терпеновых соединений, макро- и микроэлементов, витаминов и других веществ, применение Тонзилгона Н способствует активации неспецифических факторов защиты организма за счет повышения фагоцитарной активности как макрофагов, так и гранулоцитов. Полисахариды, эфирные масла и флавоноиды ромашки, алтея, тысячелистника оказывают противовоспалительное действие и купируют отек слизистой оболочки дыхательных путей. Дуб и орех содержат танины, обладающие вяжущим действием и антивирусной активностью. Также преимуществом препарата является возможность его использования у детей в возрасте старше года и удобная форма выпуска в виде капель и таблеток. При необходимости возможно совместное применение Тонзилгона Н с антибиотиками. Взрослые в острый период принимают по две таблетки или 25 капель 5–6 раз в день, дети от 6 лет – по одной таблетке или 15 капель 5–6 раз в день. Детям от одного года необходимо принимать Тонзилгон Н по 10 капель 5–6 раз в день¹.

Проведен ряд исследований, доказывающих улучшение показателей местного и системного иммунитета у пациентов с острыми респираторными инфекциями и хроническими заболеваниями глотки после курса лечения Тонзилгоном Н.

Так, О. Мельников и О. Рильская выявили влияние препарата на относительное содержание клеток с фенотипом CD4, CD25 и CD56 в культуре клеток небных миндалин больных хроническим тонзиллитом [22].

¹ Инструкция по применению Тонзилгона Н. Режим доступа: https://www.tonsilgon.ru/?utm_source=yandex_direct&utm_medium=cpc&utm_campaign=tonsilgon-search-thematic&utm_content=ch_yandex_direct&utm_term=%D0%BB%D0%B5%D1%87%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D0%B5%20%D0%B3%D0%BE%D1%80%D0%BB%D0%B0%20%D1%83%20%D0%B4%D0%B5%D1%82%D0%B5%D0%B9&yclid=7739477002119078538.

Г. Дрынов с соавт. отметили, что Тонзилгон Н при обострении хронического тонзиллита у детей обладает выраженным иммуностимулирующим действием. Проведенное автором лечение было оценено как высокоэффективное, снижалась частота и тяжесть обострения хронического тонзиллита [23].

М. Дроздова и С. Рязанцев в 2016 г. провели исследование по использованию Тонзилгона Н у часто болеющих детей с хроническим тонзиллитом и получили достоверное снижение частоты ОРВИ и риска развития декомпенсированной формы хронического тонзиллита в группе детей, применяющих Тонзилгон Н [24].

Изучение эффективности препарата Тонзилгон Н при не остром БГСА-тонзиллофарингите у взрослых проведено в 2015–2017 гг. Г. Тарасовой, И. Кириченко и Е. Мирзабеяна. В результате исследования была показана эффективность монотерапии у пациентов с ОТФ препаратом Тонзилгон Н в каплях и возможность использования его в качестве профилактического средства, снижающего число обострений воспалительных заболеваний глотки в период после лечебного курса [25].

В исследовании, проведенном В. Попович с соавт., у 120 пациентов, перенесших COVID-19 легкой степени, было отмечено значительное уменьшение симптомов интоксикации и гипертермии, а также улучшение общего состояния на фоне приема препарата Тонзилгон Н. Авторы рекомендуют включить этот лекарственный препарат в схему лечения пациентов с легкой COVID-19. Это исследование открывает новые возможности для дальнейшего изучения препарата Тонзилгон Н применительно к пациентам, болеющим или перенесшим COVID-19 и страдающим постковидным синдромом [26].

Клиническое исследование

Нами было проведено клиническое неконтролируемое проспективное моноцентровое открытое исследование без рандомизации, целью которого было изучение эффективности лечения обострения хронического нестрептококкового тонзиллита в детском возрасте препаратом Тонзилгон Н.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Мы обследовали 58 детей с установленным диагнозом обострения хронического тонзиллита за период с июня 2018 г. по декабрь 2019 г. Возраст детей составил от 6 лет 4 мес. до 14 лет, средний возраст $8,3 \pm 2,4$ года, в состав группы входили 32 мальчика (55%) и 26 девочек (45%). Длительность заболевания составила от 1 до 5,5 года. Число обострений хронического тонзиллита составило 3–4 раза в год.

Критерии включения:

- пациенты в возрасте от 6 до 18 лет с установленным диагнозом обострения хронического тонзиллита;
- дети, которым не требовалась системная антибиотикотерапия на момент включения в исследование;
- отрицательный «Стрептатест»;
- температура тела $\leq 38,0$ °C;
- информированное согласие родителей.

Критерии исключения:

- наличие признаков стрептококкового тонзиллофарингита (положительный «Стрептатест»);
- пациенты младше 6 лет, пациенты в возрасте 18 лет и старше;
- использование антибиотиков в течение 2 мес. до включения в исследование;
- наличие симптомов острого риносинусита или отита;
- пациенты с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, обострением хронической герпес-вирусной инфекции, наличие распространенного кариеса зубов;
- наличие аллергии на компоненты фитопрепарата Тонзилгон Н.

Диагностика заболевания и оценка состояния пациентов проводилась на основании: сбора анамнеза, общего клинического и оториноларингологического осмотров. Анализ качества жизни проводился по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), которая включала оценку жалоб пациентов и их родителей в баллах на общее самочувствие и/или усталость/утомляемость, боль при глотании, головную боль, кашель, охриплость, боль и сухость в глотке, затруднение глотания. По ВАШ 0 баллов – это отсутствие субъективных симптомов, 1 балл – наличие незначительных периодических легкопереносимых симптомов, 2 балла – симптомы умеренно выражены и влияют на дневную активность ребенка, 3 балла – развитие общего болезненного состояния, значительно ограничивающего дневную активность.

На приеме при осмотре пациентов оториноларинголог оценивал в баллах состояние лор-органов: степень увеличения регионарных лимфоузлов и небных миндалин, состояние лимфоидной ткани и слизистой задней стенки глотки, характер патологического отделяемого в лакунах небных миндалин.

Анализ состояния ротоглотки проводился по 4-балльной шкале, где 0 баллов – отсутствие воспалительных явлений в ротоглотке, небных миндалинах, неувеличенные регионарные лимфатические узлы; 1 балл – незначительная гиперемия в ротоглотке, отсутствие патологического содержимого в лакунах небных миндалин, увеличение региональных лимфатических узлов до 0,5 см; 2 балла – умеренная гиперемия ротоглотки, единичные казеозные пробки в лакунах небных миндалин, увеличение региональных лимфатических узлов от 0,5 до 1,0 см; 3 балла – значительная выраженность воспалительных проявлений, расширенные лакуны небных миндалин с казеозными пробками и жидким гноем, увеличение подчелюстных и шейных лимфатических узлов более 1 см с болезненностью при пальпации.

Для экспресс-диагностики БСГА использовался «Стрептатест»®, также учитывалось число обострений хронического тонзиллита за год, до включения пациента в исследование и наличие сопутствующих заболеваний.

Дизайн исследования

Пациентам, включенным в исследование, проводили терапию препаратом Тонзилгон Н в каплях по 15 капель 5 раз в сутки 7 дней, а затем по 15 капель 3 раза в сутки еще 7 дней. Курс терапии составлял 14 дней.

Во время первого визита проводили осмотр пациентов, оценку соответствия критериям включения в исследование и выраженность симптомов заболевания; назначали курс терапии, анализировали состояние качества жизни по ВАШ. Повторно на второй визит пациентов приглашали через 7 дней от начала терапии, а на третий визит – по окончании лечения. Четвертый визит проводили через 3 мес. после окончания терапии. На первом и четвертом визитах осуществляли балльную оценку жалоб пациентов и клинической картины обострения хронического тонзиллита, оценивали потребность в сопутствующей терапии.

При статистической обработке данных использовалось программное обеспечение компании StatSoft (Statistica 10). Определена достоверность различий по разным критериям в сравниваемых группах (парный тест Стьюдента).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам проведенного курса лечения отмечена значительная положительная динамика: уменьшение интенсивности жалоб уже на втором визите, значительное их снижение на третьем визите и фактическое купиро-

вание жалоб к четвертому визиту на фоне монотерапии препаратом Тонзилгон Н (рис. 2).

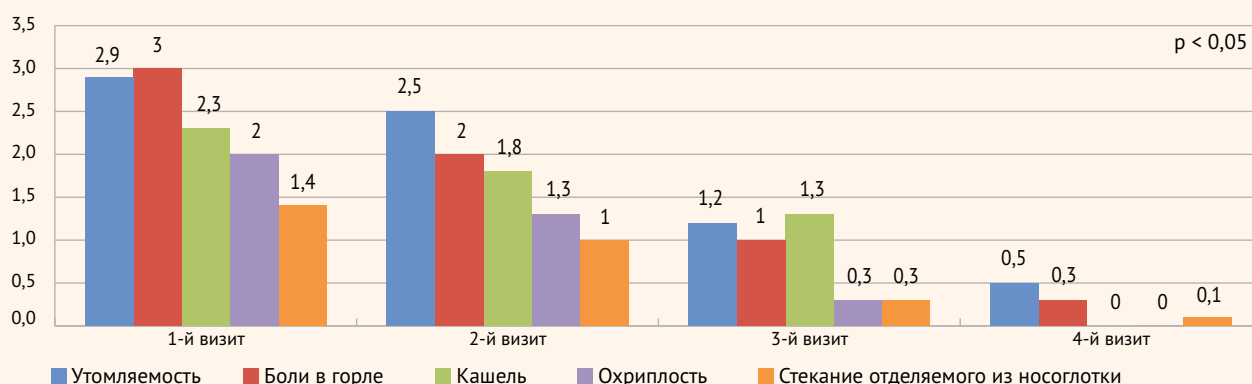
По результатам данных лор-осмотра и динамики клинической симптоматики обострения хронического тонзиллита можно сделать вывод о значительном уменьшении выраженности симптомов заболевания за период наблюдения пациентов. Отмечено уменьшение выраженности воспалительных явлений в области небных миндалин и задней стенки глотки, уменьшение размеров регионарных лимфоузлов (рис. 3).

За период наблюдения у всех пациентов не отмечено повторных обострений хронического тонзиллита или каких-либо нежелательных явлений со стороны лор-органов.

По результатам исследования можно заключить, что у пациентов детского возраста с обострением хронического нестрептококкового тонзиллита без выраженных явлений интоксикации монотерапия препаратом Тонзилгон Н в каплях в течение 14 дней является высокоэффективной. Это позволяет проводить лечение данной патологии без применения антибиотиков и избежать отрицательного воздействия на микробиом, проектировать ремиссию заболевания.

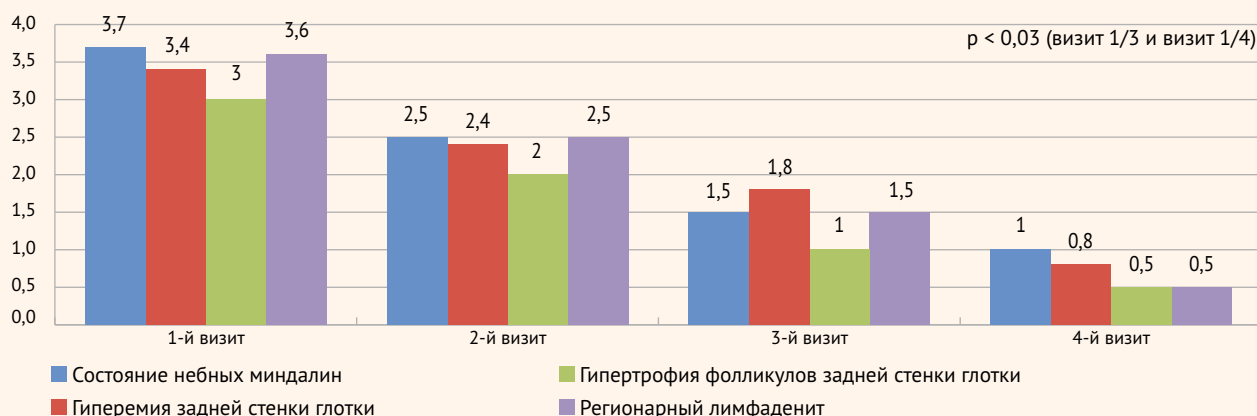
● **Рисунок 2.** Усредненные показатели визуально-аналоговой шкалы (в баллах) пациентов с обострением хронического тонзиллита за период наблюдения

● **Figure 2.** Average visual analogue scale scores of the patients with exacerbation of chronic tonsillitis during the observation period



● **Рисунок 3.** Изменение выраженности симптомов обострения хронического тонзиллита в процессе лечения по данным осмотра лор-органов

● **Figure 3.** Changes in the intensity of symptoms of exacerbation of chronic tonsillitis in the course of treatment according to the ENT examination findings



ВЫВОДЫ

Таким образом, важным в успешном лечении боли в горле у детей является правильная диагностика и оценка тяжести симптомов для принятия решения о необходимости назначения системной антибиотикотерапии. Сохранение нормального микробиота верхних дыхательных путей у детей поддерживает эффективное функционирование MALT и тем самым уменьшает риск развития и хронизации воспаления в ротоглотке. Альтернативой антибиотикотерапии при не БГСА ОТФ и обострении хронического тонзиллита у детей может быть лекарственный растительный препарат Тонзилгон Н, который обладает многофункциональным действием на слизистые оболочки верхних дыхательных путей, стимулирует

врожденный и адаптивный иммунитет, повышает устойчивость слизистых к воздействию патогенов. Немаловажно, что Тонзилгон Н не воздействует патологически на микрофлору ротоглотки и кишечника и может быть использован в качестве монотерапии для лечения и профилактики воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей. Учитывая новые вирусные угрозы, в частности связанные с постоянно мутирующими штаммами COVID-19, возможно расширение рамок применения препарата Тонзилгон Н у детей и взрослых при легкой форме течения COVID-19 для облегчения общих симптомов интоксикации и профилактики развития ОТФ. 

Поступила / Received 30.12.2021

Поступила после рецензирования / Revised 10.02.2022

Принята в печать / Accepted 05.03.2022

Список литературы / References

- Богомилский М.Р., Чистякова В.Р. *Детская оториноларингология: учебник*. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2012. 576 с. Режим доступа: <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970422595.html>. Bogomilsky M.R., Chistyakova V.R. *Children's otorhinolaryngology: textbook*. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2012. 576 p. (In Russ.) Available at: <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970422595.html>.
- Пискунов Г.З., Анготева И.Б. Острый тонзиллофарингит. *Лечащий врач*. 2007;(2):4–7. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2007/02/4534806>. Piskunov G.Z., Angoteva I.B. Acute tonsillopharyngitis. *Lechaschi Vrach*. 2007;(2):4–7. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2007/02/4534806>.
- Piñeiro Pérez R., Hijano Bandera F., Álvarez González F., Fernández Landaluce A., Silva Rico J.C., Pérez Cánovas C. et al. Documento de consenso sobre el diagnóstico y tratamiento de la faringoamigdalitis aguda. Consensus document on the diagnosis and treatment of acute tonsillopharyngitis. *An Pediatr (Barc)*. 2011;75(5):342.e1–342.e13. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2011.07.015>.
- Козлов С.Н., Страчунский Л.С., Рачина С.А., Дмитренко О.В., Илющенко Л.А., Кузин В.В. и др. Фармакотерапия острого тонзиллофарингита в амбулаторной практике: результаты многоцентрового фармакоэпидемиологического исследования. *Терапевтический архив*. 2004;(5):45–51. Режим доступа: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/29832>. Kozlov S.N., Strachunsky L.S., Rachina S.A., Dmitrenko O.V., Ilyushchenko L.A., Kuzin V.B. et al. Pharmacotherapy of acute tonsillopharyngitis in outpatient setting: results of a multicenter pharmacoepidemiological study. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2004;(5):45–51. (In Russ.) Available at: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/29832>.
- Allen H.K., Donato J., Wang H.H., Cloud-Hansen K.A., Davies J., Handelsman J. Call of the wild: antibiotic resistance genes in natural. *Nat Rev Microbiol*. 2010;8(4):251–259. <https://doi.org/10.1038/nrmicro231217>.
- Hsieh T.-H., Chena P.-Y., Huang F.-L., Wang J.-D., Wang L.-C., Lin H.-K. et al. Are empiric antibiotics for acute exudative tonsillitis in children? *J Microbiol Immunol Infect*. 2011;44(5):328–332. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2010.08.009>.
- Bisno A.L., Gerber M.A., Gwantley J.M., Kaplan E.L., Schwartz R.H. Practice guidelines for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis. *Clin Infect Dis*. 2002;35(2):113–125. <https://doi.org/10.1086/340949>.
- Bista M., Amatya R.C., Basnet P. Tonsillar microbial flora: a comparison of infected and non-infected tonsils. *Kathmandu Univ Med J*. 2006;4(1):18–21. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18603861>.
- Esposito S., Bosis S., Begliatti E., Droghetti R., Tremolati E., Tagliabue C. et al. Acute tonsillopharyngitis associated with atypical bacterial infection in children: natural history and impact of macrolide therapy. *Clin Infect Dis*. 2006;43(2):206–209. <https://doi.org/10.1086/505120>.
- Шубелько Р.В., Зуйкова И.Н., Шульженко А.Е. Мукозальный иммунитет верхних дыхательных путей. *Иммунология*. 2018;39(1):81–88. <https://doi.org/10.18821/0206-4952-2018-39-1-81-88>. Shchubelko R.V., Zuykova I.N., Shuljenko A.E. Mucosal immunity of the upper respiratory tract. *Immunologiya*. 2018;39(1):81–88. (In Russ.) <https://doi.org/10.18821/0206-4952-2018-39-1-81-88>.
- Brandtzaeg P., Pabst R. Let's go mucosal: communication on slippery ground. *Trends Immunol*. 2004;25(11):570–577. <https://doi.org/10.1016/j.it.2004.09.005>.
- Буцель А.С., Долина И.В. *Гипертрофия лимфоэпителиального кольца глотки: учеб.-метод. пособие*. Минск: БГМУ; 2011. 14 с. Режим доступа: <http://rep.bsmu.by/bitstream/handle/BSMU/3940/%D0%93%D0%B8%D0%BF%D0%B5%D1%80%D1%82%D1%80%D0%BE%D1%84%D0%B8%D1%8F%D0%20%D0%BB%D0%B8%D0%BC%D1%84%D0%BE%D1%8D%D0%BF%D0%B8%D1%82%D0%B5%D0%BB%D0%B8%D0%B0%D0%BB%D1%8C%D0%BD%D0%BE%D0%B3%D0%BE%D0%20%D0%BA%D0%BE%D0%BB%D1%8C%D1%86%D0%B0%20%D0%B3%D0%BB%D0%BE%D1%82%D0%BA%D0%B8.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
- Butsel A.Ch., Valley I.V. *Hypertrophy of the lymphoepithelial ring of the pharynx: study guide. Allowance*. Minsk: BGMU; 2011. 14 p. Available at: <http://rep.bsmu.by/bitstream/handle/BSMU/3940/%D0%93%D0%B8%D0%BF%D0%B5%D1%80%D1%82%D1%80%D0%BE%D1%84%D0%B8%D1%8F%D0%20%D0%BB%D0%B8%D0%BC%D1%84%D0%BE%D1%8D%D0%BF%D0%B8%D1%82%D0%B5%D0%BB%D0%B8%D0%B0%D0%BB%D1%8C%D0%BD%D0%BE%D0%B3%D0%BE%D0%20%D0%BA%D0%BE%D0%BB%D1%8C%D1%86%D0%B0%20%D0%B3%D0%BB%D0%BE%D1%82%D0%BA%D0%B8.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
- Cesta M.F. Normal Structure, Function, and Histology of Mucosa Associated Lymphoid Tissue. *Toxicologic Pathology*. 2006;34(5):599–608. <https://doi.org/10.1080/01926230600865531>.
- Яковлева С.В., Сидоренко С.В., Рафальский В.В., Спичак Т.В. (ред.). *Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике: Евразийские практические рекомендации*. М.: Пре100принт; 2016. 144 с. Режим доступа: <https://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/antib.pdf>. Yakovleva S.V., Sidorenko S.V., Rafalsky V.V., Spichak T.V. (eds.). *Strategy and tactics of the rational use of antimicrobial agents in outpatient practice: Eurasian practical recommendations*. Moscow: Pre100print; 2016. 144 p. (In Russ.) Available at: <https://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/antib.pdf>.
- Hersh A.L., Shapiro D.J., Pavia A.T., Shah S.S. Antibiotic Prescribing in Ambulatory Pediatrics in the United States. *Pediatrics*. 2011;128(6):1053–1067. <https://doi.org/10.1542/peds.2011-1337>.
- Nyquist A.C., Gonzales R., Steiner J.F., Sande M.A. Antibiotic prescribing for children with colds, upper respiratory tract infections, and bronchitis. *JAMA*. 1998;279(11):875–877. <https://doi.org/10.1001/jama.279.11.875>.
- Дайхес Н.А., Баранов А.А., Лобзин Ю.В., Намазова-Баранова Л.С., Козлов Р.С., Поляков Д.П. и др. *Острый тонзиллофарингит: клинические рекомендации*. М.; 2021. Режим доступа: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/402776263>. Daykhes N.A., Baranov A.A., Lobzin Yu.V., Namazova-Baranova L.S., Kozlov R.S., Polyakov D.P. et al. *Acute tonsillopharyngitis: clinical guidelines*. Moscow; 2021. (In Russ.) Available at: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/402776263>.
- Никифорова Г.Н., Волкова К.Б. Новые возможности терапии воспалительных заболеваний глотки. *Consilium Medicum*. 2015;17(11):103–107. Режим доступа: https://omnidoc.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/consilium-medicum/cm2015/cm2015_11_pulmo/novye-vozmozhnosti-terapii-vospalitelnykh-zabolevaniy-glotki. Nikiforova G.N., Volkova K.B. New treatment options for inflammatory diseases of the pharynx. *Consilium Medicum*. 2015;17(11):103–107. (In Russ.) Available at: https://omnidoc.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/consilium-medicum/cm2015/cm2015_11_pulmo/novye-vozmozhnosti-terapii-vospalitelnykh-zabolevaniy-glotki.
- Mclsaac W.J., White D., Tannenbaum D., Low D.E. A clinical score to reduce unnecessary antibiotic use in patients with sore throat. *Cmaj*. 1998;158(1):75–83. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1228750>.
- Пивоварова О.А. (ред.). *Система поддержки принятия врачебных решений. Отоларингология: клинические протоколы лечения*. М.: НИИОЗММ ДЗМ; 2021. 68 с. Режим доступа: https://mosgorzdrav.ru/uploads/imperavi/ru-RU/sppvr_doc005.pdf. Pivovarova O.A. (ed.). *Otorhinolaryngology: clinical treatment protocols*. Moscow: Research Institute of Health Organization and Medical Management of the Moscow City Health Department; 2021. 68 p. (In Russ.) Available at: https://mosgorzdrav.ru/uploads/imperavi/ru-RU/sppvr_doc005.pdf.
- Вавилова В.П., Абрамов-Соммарива Д., Стайндл Г., Воннеманн М., Рыжова Е.Г., Русова Т.В. и др. Клиническая эффективность и переносимость препарата Тонзилгон® Н при лечении рецидивирующих инфекций верхних

- дыхательных путей у детей: неинтервенционное исследование в России. *PMЖ*. 2017;(5):350–358. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/pediatric/Klinicheskaya_effektivnosty_i_perenosimosty_preparata_Tonzilgon_N_pri_lechenii_recidiviruyuschih_infekciy_verhnyh_dyhatelnyh_putey_u_detey_neintervencionnoe_issledovanie_v_Rossii/#ixzz7OkKDgmK5.
- Vavilova V., Abramov-Sommariva D., Steindl H., Wonnemann M., Ryzhova E.G., Rusova T.V. et al. Effectiveness and tolerability of TonsilgonN in the treatment of recurrent upper respiratory tract infections in children: a non-interventional study in Russia. *RMJ*. 2017;(5):350–358. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/pediatric/Klinicheskaya_effektivnosty_i_perenosimosty_preparata_Tonzilgon_N_pri_lechenii_recidiviruyuschih_infekciy_verhnyh_dyhatelnyh_putey_u_detey_neintervencionnoe_issledovanie_v_Rossii/#ixzz7OkKDgmK5.
22. Мельников О.Ф., Рыльская О.Т. Экспериментальное исследование иммуномодулирующих свойств Тонзилгона Н in vitro. *Журнал ушных, носовых и горловых хвороб*. 2005;(3):26. Режим доступа: https://bionorica.ru/rep/4_TonzilgonN/1_Pediatric/1_orvi-u-chbd/6_Melnikov_Eksperimentissledimmsv-v_2005.pdf. Melnikov O.F., Rylskaya O.T. Experimental study of the immunomodulatory properties of Tonsilgon N in vitro. *Journal of Ear, Nose and Throat Diseases*. 2005;(3):26. (In Russ.) Available at: https://bionorica.ru/rep/4_TonzilgonN/1_Pediatric/1_orvi-u-chbd/6_Melnikov_Eksperimentissledimmsv-v_2005.pdf.
 23. Дрынов Г.И., Иванюшина О.К., Дьякова Ф.Н. Результаты лечения детей с хроническим тонзиллитом препаратом Тонзилгон Н. *Детский доктор*. 2001;(1):67–69. Режим доступа: <https://medi.ru/info/10974>. Drynov G.I., Ivanyushina O.K., Dyakova F.N. The results of treatment of children with chronic tonsillitis with the drug Tonsilgon N. *Detskiy Doktor*. 2001;(1):67–69. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/info/10974>.
 24. Дроздова М.В., Рязанцев С.В. Опыт применения препарата Тонзилгон Н при лечении хронического тонзиллита у часто болеющих детей. *Российская оториноларингология*. 2016;(5):120–125. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2016-5-120-125>.
 - Drozдова M.V., Ryazantsev S.V. Experience of using the drug Tonsilgon N in the treatment of chronic tonsillitis in frequently ill children. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2016;(5):120–125. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2016-5-120-125>.
 25. Тарасова Г.Д., Мирзабекян Е.В., Кириченко И.М. Значение фитотерапии в лечении острого тонзиллофарингита нестрептококкового генеза. *Вестник оториноларингологии*. 2020;(85(5):65–70. <https://doi.org/10.17116/otorino20208505165>.
 - Tarasova G.D., Mirzabekyan E.V., Kirichenko I.M. The value of herbal medicine in the treatment of acute tonsillopharyngitis of non-streptococcal genesis. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2020;(85(5):65–70. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino20208505165>.
 26. Попович В., Кошел И., Хаман Ю., Лещак В., Малофийчук О., Капустина Н. и др. Рандомизированное открытое многоцентровое сравнительное исследование терапевтической эффективности, безопасности и переносимости комплексного растительного препарата BNO 1030 при лечении легких форм COVID-19. *PMЖ*. 2021;(10):11–20. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/infektsionnye_bolezni/Randomizirovannoe_otkrytoe_mnogocentrovoye_sravnitelnoye_issledovanie_terapevticheskoy_effektivnosti_bezopasnosti_iperenosimosti_kompleksnogo_rastitelnogo_preparata_BNO_1030_pri_lechenii_legkih_form_COVID-19/#ixzz7OkJ8hSpF. Popovich V., Koshel I., Khaman Yu., Leshchak V., Malofiychuk O., Kapustina N. et al. Randomized, open, multicentre comparative study of the therapeutic efficacy, safety and tolerability of a complex herbal preparation BNO 1030 in the treatment of mild forms of COVID-19. *RMJ*. 2021;(10):11–20. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/infektsionnye_bolezni/Randomizirovannoe_otkrytoe_mnogocentrovoye_sravnitelnoye_issledovanie_terapevticheskoy_effektivnosti_bezopasnosti_iperenosimosti_kompleksnogo_rastitelnogo_preparata_BNO_1030_pri_lechenii_legkih_form_COVID-19/#ixzz7OkJ8hSpF.

Информация об авторе:

Кириченко Ирина Михайловна, д.м.н., профессор, кафедра оториноларингологии медицинского института, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; главный оториноларинголог, международный медицинский центр «ОН-клиник»; 125373, Россия, Москва, ул. Воронцовская, д. 8, стр. 6; loririna@yandex.ru

Information about the author:

Irina M. Kirichenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Otorhinolaryngology of the Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklaya St., Moscow, 117198, Russia; Head of Department of Otorhinolaryngology, International Medical Center ON Clinic; 8, Bldg. 6, Vorontsovskaya St., Moscow, 125373, Russia; loririna@yandex.ru

Опыт ингаляционного применения гипертонического раствора в пульмонологии детского возраста

Ю.Л. Мизерницкий[✉], <https://orcid.org/0000-0002-0740-1718>, yulmiz@mail.ru

А.А. Новак, <https://orcid.org/0000-0001-9398-2215>, drnovakaa@yandex.ru

А.Р. Шудуева, <https://orcid.org/0000-0002-6956-1418>, shuduevadoc@mail.ru

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова; 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2

Резюме

Нарушение секреции слизи и ее выведения из дыхательных путей является важным патофизиологическим звеном в развитии ряда легочных патологий: хронической обструктивной болезни легких, бронхиальной астмы, бронхоэктатической болезни, кистозного фиброза легких и др. В статье анализируются современные подходы к использованию ингаляций гипертонических (3–7%) растворов хлорида натрия у детей с различной рецидивирующей и хронической бронхолегочной патологией. Сочетание гипертонического раствора хлорида натрия с гиалуроновой кислотой позволяет минимизировать неприятные эффекты гипертонического раствора, такие как раздражающий кашель, обусловленный воздействием соли на кашлевые рецепторы верхних дыхательных путей. Одновременно гиалуроновая кислота обладает уникальными водоудерживающими свойствами, поэтому она играет важную роль в регулировании баланса жидкости в интерстиции легких, увлажняет дыхательные пути, снижает гиперреактивность бронхов, уменьшает воспаление и разрушает биопленку, связанную с хронической инфекцией. Применение небулайзерных ингаляций комбинированного препарата, сочетающего в себе гипертонический раствор натрия хлорида и гиалуроновую кислоту, хорошо зарекомендовало себя в пульмонологической педиатрической практике. Авторы на собственном опыте убедились в высокой эффективности данной комбинации. Описанные клинические случаи демонстрируют положительный опыт ингаляционного использования отечественного комбинированного препарата 3%-ного гипертонического раствора хлорида натрия с гиалуроновой кислотой при лечении пациентов дошкольного возраста (5 лет) с диагнозами «рецидивирующий бронхит», «первичная цилиарная дискинезия (синдром Картагенера)». Такая ингаляционная терапия позволила улучшить не только реологические свойства мокроты, быстро санировать бронхи, снизить признаки воспаления дыхательных путей, но и в целом дыхание и качество жизни пациентов.

Ключевые слова: дети, бронхолегочная патология, ингаляционная терапия, гипертонический раствор NaCl, гиалуроновая кислота

Для цитирования: Мизерницкий Ю.Л., Новак А.А., Шудуева А.Р. Опыт ингаляционного применения гипертонического раствора в пульмонологии детского возраста. *Медицинский совет.* 2022;16(12):36–39. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-12-36-39>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Experience of inhaled hypertonic saline use in pediatric pulmonology

Yury L. Mizernitskiy[✉], <https://orcid.org/0000-0002-0740-1718>, yulmiz@mail.ru

Andrey A. Novak, <https://orcid.org/0000-0001-9398-2215>, drnovakaa@yandex.ru

Amina R. Shudueva, <https://orcid.org/0000-0002-6956-1418>, shuduevadoc@mail.ru

Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University; 2, Taldomskaya St., Moscow, 127412, Russia

Abstract

Impaired secretion and removal of mucus from the respiratory tract are important pathophysiological links in the development of several pulmonary pathologies: chronic obstructive pulmonary disease, bronchial asthma, bronchiectasis, cystic pulmonary fibrosis, etc. In the article, modern approaches to the use of inhaled hypertonic (3–7%) sodium chloride solutions in children with various recurrent and chronic bronchopulmonary pathologies are analysed. The combination of hypertonic sodium chloride solution and hyaluronic acid can minimize the unpleasant effects of hypertonic solution, such as irritating cough caused by the effect of salt on the cough receptors of the upper respiratory tract. At the same time, hyaluronic acid has unique water-retaining properties, therefore it plays an important role in regulating the fluid balance in the lung interstitium, moistens the airways, reduces bronchial hyperresponsiveness, decreases inflammation and destroys the biofilm associated with chronic infection. The use of nebulizer inhalations with a combination drug containing hypertonic sodium chloride solution and hyaluronic acid has proved to be successful in pulmonological pediatric practice. The authors have learned first-hand that this combination is highly efficient. The described clinical cases demonstrate the positive experience of inhaled use of the domestic combination drug of 3% hypertonic sodium chloride solution and hyaluronic acid in the treatment of preschool patients (5 years old) with the following diagnoses: recurrent bronchitis, primary ciliary dyskinesia (Kartagener's syndrome). This inhalation therapy helped not only to improve the rheological properties of sputum, quickly restore the bronchi to health, reduce signs of inflammation of the respiratory tract, but also generally improve the patients' breathing and quality of life.

Keywords: children, bronchopulmonary pathology, inhalation therapy, NaCl hypertonic solution, hyaluronic acid

For citation: Mizernitskiy Yu.L., Novak A.A., Shudueva A.R. Experience of inhaled hypertonic saline use in pediatric pulmonology. *Meditinskiy Sovet*. 2022;16(12):36–39. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-12-36-39>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Выбор адекватной, а значит, эффективной и безопасной муколитической терапии, особенно в детском возрасте, является актуальной задачей современной пульмонологии. Согласно широко используемой в течение двух десятилетий классификации муколитических средств, у различных их классов имеются свои излюбленные точки приложения в соответствии с различными механизмами их действия [1, с. 123–140]. В любом случае у детей необходимо проводить лечение средством, которое в достаточной степени увлажнит мокроту, без чрезмерного «заболачивания легких» [2].

Нарушение секреции слизи и ее выведения из дыхательных путей – важное патофизиологическое звено в развитии ряда легочных патологий: хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), бронхиальной астмы (БА), бронхоэктатической болезни, кистозного фиброза легких и др. [3–7]. В норме бронхиальная слизь состоит на 97% из воды и на 3% из твердых веществ (различных муцинов и немучиновых белков, солей, липидов и клеточного детрита). Гидратация муцина крайне важна для поддержания его вязкоэластических свойств. Муцины накапливаются в секреторных гранулах в дегидратированном виде и после выделения из гранул активно впитывают воду, увеличиваясь в объеме в несколько сотен раз. Слишком быстрое выделение муцинов из гранул может привести к истощению поверхностного слоя жидкости, в результате чего образуется густая, вязкая слизь, которую невозможно разбавить молекулами воды [5].

Бронхиальный секрет, выстилающий дыхательные пути, состоит из двух слоев: золя, который окутывает реснички мерцательного эпителия, и геля (муциновый слой), лежащего поверх золя. Золь (перилициарная жидкость) обладает защитной функцией, он позволяет ресничкам свободно в нем колебаться, обеспечивая работу мукоцилиарного эскалатора и выведение из бронхов различных частиц и микроорганизмов [2, 3].

Поскольку эпителий дыхательных путей хорошо проницаем для воды, объем жидкости на его поверхности регулируется концентрацией хлорида натрия. В свою очередь, концентрация NaCl зависит от абсорбции натрия через натриевые каналы в бронхиальном эпителии и выведения хлоридов в просвет дыхательных путей за счет активности трансмембранного регулятора и активируемых кальцием хлорных каналов. Для пациентов с бронхоэктазами задержка мокроты является наиболее важным фактором в поддержании порочного круга респираторных инфекций, воспаления и дальнейшего выделения мокроты [8]. Концентрации натрия хлорида в мокроте, образующейся при бронхоэктазах, существенно ниже концентраций в плазме и, соответственно, ниже оптимального значения для обеспечения выведения мокроты.

В последнее время в пульмонологической практике особый интерес представляет ингаляционное применение в составе комплексной терапии гипертонических (3–7%) растворов хлорида натрия (ГР).

Основными механизмами действия в легких ингалируемого гипертонического раствора являются [2, 5, 9, 10]:

- регидратация перилициарного слоя бронхиального секрета за счет «вытягивания» молекул воды из эпителиальных клеток согласно законам осмоса;
- разрыв ионных связей в гель-слое, способствующий снижению вязкости и эластичности слизистого секрета;
- стимуляция биения ресничек за счет высвобождения простагландина E2.

В настоящее время изучается эффект от применения гипертонического раствора в разных концентрациях (от 3 до 7%) при различных заболеваниях легких, таких как бронхолит, ХОБЛ, ателектазы, различные бронхоэктазии, кистозный фиброз легких, бронхиальная астма [2, 4, 9, 11].

Хотя большинство пациентов хорошо переносят ГР, некоторые авторы сообщают о нежелательных явлениях, среди которых сильный кашель, бронхоспазм, одышка, раздражение горла, стеснение в груди. Для предотвращения развития нежелательных явлений хорошей альтернативой является комбинация ГР и гиалуроновой кислоты (ГК) [2, 6]. Считается, что вдыхаемая ГК увлажняет дыхательные пути, снижает гиперреактивность бронхов, уменьшает воспаление и разрушает биопленку, связанную с хронической инфекцией. Кроме того, ГК улучшает переносимость ГР за счет уменьшения его соленого вкуса, что достаточно важно для применения в детской практике [12].

Гиалуроновая кислота представляет собой гликозаминогликан, играющий важную роль в регулировании баланса жидкости в межклеточном пространстве благодаря своей способности впитывать воду, облегчая вентиляцию и газообмен. ГК участвует во многих биологических процессах, таких как гомеостаз, ангиогенез, а также миграция и пролиферация клеток. Предполагается, что ГК и продукты ее распада могут играть важную роль в модуляции секреции нейтрофильной эластазы и ослаблении гиперреактивности бронхов [13, 14].

Уникальной ГК являются ее водоудерживающие свойства, поэтому ГК играет важную роль в регулировании баланса жидкости в интерстиции легких. В своей работе Luis Maiz Carro et al. отметили роль ГК в лечении хронических заболеваний дыхательных путей и определили, что вдыхание ГК увеличивало объем жидкости на поверхности дыхательных путей, что приводило к гидратации слизи, увеличению ее транспорта и уменьшению бронхиальной обструкции [15].

Одним из таких комбинированных препаратов, сочетающих в себе гипертонический раствор и гиалуроновую кислоту, является отечественный гипертонический стерильный раствор для ингаляций, показанный к применению как при острых, так и при обострении хронических бронхолегочных

заболеваний. Препарат доставляется с помощью небулайзера, зарегистрированы формы выпуска, различающиеся концентрациями гипертонического раствора (3–7%). Такая возможность выбора концентрации препарата позволяет персонализировать добавление к базисной терапии пациентам с разной тяжестью состояния и в разном возрасте [16].

Сочетание ГР с гиалуроновой кислотой позволяет минимизировать неприятные эффекты гипертонического раствора, такие как раздражающий кашель, обусловленный воздействием соли на кашлевые рецепторы верхних дыхательных путей.

В условиях нашего пульмонологического отделения данный препарат широко применяется у детей с хронической патологией органов дыхания, первичной цилиарной дискинезией, с хроническим течением бронхита.

Демонстрируя эффективность комбинированного препарата, включающего гипертонический раствор и гиалуроновую кислоту, в пульмонологической педиатрической практике, приводим клинические случаи.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

Девочка А. 5 лет, из семьи с неотягощенным анамнезом по аллергологической и бронхолегочной патологии. Из анамнеза известно, что с 1,5 года жизни ребенка стали беспокоить эпизоды подъема температуры тела, малопродуктивного кашля, симптомы интоксикации, в связи с чем неоднократно наблюдалась педиатрами по месту жительства, которыми устанавливался диагноз острого обструктивного бронхита и были рекомендованы курсы антибактериальной терапии в сочетании с комбинацией ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) и бронходилататоров пролонгированного действия – данная терапия имела слабоположительный эффект. В последующем ребенок был консультирован пульмонологом, рекомендовано полноценное обследование, по результатам которого признаков внутриклеточной инфекции не выявлено, иммунограмма в рамках нормальных значений, уровень общего и специфического IgE, а также хлориды пота в норме. Однако обострения бронхита продолжались в прежнем объеме. Ребенок был госпитализирован в стационар Москвы с целью верификации диагноза, где повторно были исключены инфекционные причины заболевания, иммунодефицитные состояния, было заподозрено течение ГЭРБ, инициировано соответствующее терапевтическое лечение. С диагнозом «рецидивирующий обструктивный бронхит» ребенок был выписан. В связи с тем, что терапия ГЭРБ не дала должного эффекта, ребенок был консультирован торакальным хирургом, по результатам обследования данных за наличие рефлюкса получено не было. С этого времени мать ребенка стала отмечать постоянный характер жалоб на влажные хрипы, оральную крепитацию, по поводу которых ребенок неоднократно находился на стационарном лечении, где проводился подбор доз ИГКС без должного эффекта в течение 2,5 года. В феврале 2021 г. девочка была впервые госпитализирована в отделение пульмонологии института Вельтищева, где при физикальном осмотре аускультативно отмечались рассеянные по всем легочным полям средне-

пузырчатые хрипы, ребенка беспокоил ежедневный малопродуктивный кашель. По результатам обследования в гемограмме все показатели были в рамках референсных значений, общий и специфический иммуноглобулин в норме, анализ хлоридов пота показал нормальные значения, оценка функции цилиарного эпителия слизистой оболочки нарушений не выявила, по результатам рентгенологического обследования – признаки бронхита, субсегментарный ателектаз средней доли, по данным спирометрии отмечалось выраженное снижение МОС75.

Ребенку была инициирована ингаляционная терапия комбинированным препаратом, включающим гипертонический раствор и гиалуроновую кислоту (3%), на фоне чего отмечалась отчетливая положительная динамика, количество хрипов уменьшилось, и на 2-й день ингаляций хрипы уже не выслушивались. Со слов мамы, ребенок впервые за долгие годы выглядел здоровым. С рекомендацией длительной ингаляционной терапии девочка была выписана по месту жительства. В межгоспитальном периоде, со слов мамы, отмечался однократный эпизод обострения бронхита, во время которого проводилась усиленная терапия, а в остальном состояние оставалось удовлетворительным и контролируемым.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

Мальчик М. 5 лет с диагнозом «врожденный порок развития органов дыхания: первичная цилиарная дискинезия – синдром Картагенера». Мальчик с 9 мес. жизни наблюдается в нашей клинике. Жалобы на хрипы, кашель, одышку отмечены с первого визита педиатра на дом, в рамках патронажа новорожденных, в связи с чем ребенок был госпитализирован в инфекционную больницу Москвы, где впервые обнаружено обратное расположение внутренних органов, ателектазы S6,8,10 правого легкого, наличие густой гнойной мокроты по результатам бронхоскопии, была рекомендована госпитализация в наше отделение, где по результатам обследования был установлен диагноз первичной цилиарной дискинезии и рекомендована постоянная ингаляционная терапия гипертоническим раствором. Однако из-за жалоб на сухой, раздражающий кашель в последующем проведена коррекция терапии с заменой препарата на комбинированный препарат, включающий гипертонический раствор и гиалуроновую кислоту (3%). На фоне данной терапии у ребенка отмечалась положительная динамика со стороны органов дыхания в виде ежедневного отхождения мокроты, что способствовало адекватному выведению патогенной микрофлоры и снижению количества обострений. При контрольном обследовании в декабре 2021 г., по данным компьютерной томографии органов грудной клетки, признаков уплотнения бронхов не отмечалось, по данным бодиплетизмографии, показатели бронхиального сопротивления были в норме. Учитывая хронический характер заболевания и положительную динамику на фоне проводимой терапии, достижение контроля над заболеванием, было рекомендовано продолжение назначенного лечения с динамическим контролем за состоянием здоровья.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на примере данных случаев, когда у детей отмечались жалобы на стойкий малопродуктивный кашель, длительно выслушиваемые хрипы при аускультации, рецидивирующие инфекции органов дыхания, применение гипертонического раствора натрия хлорида в сочетании с гиалуроновой кислотой

оказывало благоприятное воздействие, позволившее улучшить не только реологические свойства мокроты, санировать бронхи, снизить признаки воспаления дыхательных путей, но и в целом дыхание и качество жизни пациентов.



Поступила / Received 25.12.2021
Поступила после рецензирования / Revised 02.02.2022
Принята в печать / Accepted 10.03.2022

Список литературы / References

- Мизерницкий Ю.Л. Отхаркивающие и муколитические средства в терапии бронхолегочных заболеваний у детей. В: Царегородцев А.Д., Таболин В.А., Каганов С.Ю. (ред.). *Руководство по фармакотерапии в педиатрии и детской хирургии. Т. 1. Фармакотерапия в педиатрической пульмонологии*. М.: Медпрактика-М; 2002.
- Mizernitskiy Yu.L. Expectorants and mucolytics in the therapy of bronchopulmonary diseases in children. In: Tsaregorodtsev A.D., Tabolin V.A., Kaganov S.Yu. (ed.). *Guidelines for pharmacotherapy in pediatrics and pediatric surgery. Vol. 1. Pharmacotherapy in pediatric pulmonology*. Moscow: Medpraktika-M; 2002. (In Russ.)
- Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М. *Кашель и его терапия у детей*. М.: Медпрактика-М; 2020. 244 с.
- Mizernitskiy Yu.L., Melnikova I.M. *Cough and its therapy in children*. Moscow: Medpraktika-M; 2020. 244 p. (In Russ.)
- Мещерякова Н.Н. Влияние сочетания гипертонического раствора и гиалуроновой кислоты на мукоцилиарный клиренс у пациентов с заболеваниями легких. *Практическая пульмонология*. 2020;(4):48–52. Режим доступа: https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pulma_4_2020_48.pdf.
- Mescheriyakova N.N. Effect of Combination of Hypertonic Solution and Hyaluronic Acid on Mucociliary Clearance in Patients with Lung Diseases. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2020;(4):48–52. (In Russ.) Available at: https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pulma_4_2020_48.pdf.
- Петрова Д.В., Рудакова Д.М., Рещук Е.М., Петаева Е.М., Соснова О.Л., Михель С.Д. и др. Опыт применения ингаляционного гипертонического раствора с гиалуроновой кислотой у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Практическая пульмонология*. 2016;(4):65–69. Режим доступа: https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pp_4_2016_65.pdf.
- Petrova D.V., Rudakova D.M., Reutskaya E.M., Petaeva E.M., Sosnova O.L., Michel S.D. et al. The Use of Inhaled Hypertonic Saline and Hyaluronic Acid in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2016;(4):65–69. (In Russ.) Available at: https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pp_4_2016_65.pdf.
- Чикина С.Ю., Белевский А.С. Мукоцилиарный клиренс в норме и при патологии. *Атмосфера. Пульмонология и аллергология*. 2012;(1):2–5. Режим доступа: https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/ap_1_2012_02.pdf.
- Chikina S.Yu., Belevskiy A.S. Mucociliary clearance in health and in diseases. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2012;(1): 2–5. (In Russ.) Available at: https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/ap_1_2012_02.pdf.
- Шерман В.Д., Одинаева Н.Д., Черняк А.В. Исследование эффективности и переносимости медицинского изделия Гианеб и 7% гипертонического раствора NaCl у детей с муковисцидозом. *Сибирское медицинское обозрение*. 2019;(2):102–106. <https://doi.org/10.20333/2500136-2019-2-102-106>.
- Sherman V.D., Odinaeva N.D., Chernyak A.V. Investigation of the efficiency and tolerance of medical product Hyaneb and 7% hypertensive solution of NaCl in children with cystic fibrosis. *Siberian Medical Review*. 2019;(2):102–106. (In Russ.) <https://doi.org/10.20333/2500136-2019-2-102-106>.
- Fahy J.V., Dickey B.F. Airway mucus function and dysfunction. *N Engl J Med*. 2010;363(23):2233–2247. <https://doi.org/10.1056/NEJMra0910061>.
- Kellett F., Redfern J., Niven R.M. Evaluation of nebulised hypertonic saline (7%) as an adjunct to physiotherapy in patients with stable bronchiectasis. *Respir Med*. 2005;99(1):27–31. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2004.05.006>.
- Hsieh C.W., Chen C., Su H.C., Chen K.-H. Exploring the efficacy of using hypertonic saline for nebulizing treatment in children with bronchiolitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Pediatr*. 2020;20:434. <https://doi.org/10.1186/s12887-020-02314-3>.
- Mandelberg A., Amirav I. Hypertonic saline or high volume normal saline for viral bronchiolitis: mechanisms and rationale. *Pediatr Pulmonol*. 2010;45(1):36–40. <https://doi.org/10.1002/ppul.21185>.
- Каширская Н.Ю., Шерман В.Д., Капранов Н.И., Кондратьева Е.И., Красовский С.А., Амелина Е.Л. Место гипертонического раствора хлорида натрия в терапии муковисцидоза. *Пульмонология*. 2016;26(5):584–590. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2016-26-5-584-590>.
- Kashirskaya N.Yu., Sherman V.D., Kapranov N.I., Kondratyeva E.I., Krasovskiy S.A., Amelina E.L. A role of hypertonic saline solution in treatment of cystic fibrosis. *Pulmonologiya*. 2016;26(5):584–590. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2016-26-5-584-590>.
- Ratjen F. Restoring airway surface liquid in cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 2006;354(3):291–293. <https://doi.org/10.1056/NEJMe058293>.
- Petrigni G., Allegra L. Aerosolised hyaluronic acid prevents exercise-induced bronchoconstriction, suggesting novel hypotheses on the correction of matrix defects in asthma. *Pulm Pharmacol Ther*. 2006;19(3):166–171. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2005.03.002>.
- Turino G.M., Cantor J.O. Hyaluronan in respiratory injury and repair. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(9):1169–1175. <https://doi.org/10.1164/rccm.200205-449PP>.
- Carro Maiz L., Martínez-García M.A. Use of Hyaluronic Acid (HA) in Chronic Airway Diseases. *Cells*. 2020;9(10):2210. <https://doi.org/10.3390/cells9102210>.
- Камаев А.В., Трусова О.В., Макарова И.В., Коростовцев Д.С. Ингаляционная терапия бронхиальной обструкции у детей: традиционные подходы и новые возможности. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2021;(2):123–128. <https://doi.org/10.26442/26586630.2021.2.200986>.
- Kamaev A.V., Trusova O.V., Makarova I.V., Korostovtsev D.S. Inhalation therapy for bronchial obstruction in children: traditional approaches and new opportunities. *Consilium Medicum*. 2021;(2):123–128. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/26586630.2021.2.200986>.

Информация об авторах:

Мизерницкий Юрий Леонидович, д.м.н., профессор, заслуженный работник здравоохранения РФ, заведующий отделением хронических воспалительных и аллергических болезней легких, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова; 127412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2; yulmiz@mail.ru

Новак Андрей Александрович, младший научный сотрудник отделения хронических воспалительных и аллергических болезней легких, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова; 127412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2; drnovakaa@yandex.ru

Шудуева Амина Руслановна, врач-ординатор, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова; 125412, Москва, ул. Талдомская, д. 2; shuduevadoc@mail.ru

Information about the authors:

Yury L. Mizernitskiy, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honoured Healthcare Worker of the Russian Federation, Head of the Department of Lung Diseases, Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University; 2, Taldomskaya St., Moscow, 127412, Russia; yulmiz@mail.ru

Andrey A. Novak, Junior Research Fellow of the Department of Lung Diseases, Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University; 2, Taldomskaya St., Moscow, 127412, Russia; drnovakaa@yandex.ru

Amina R. Shudueva, Resident Doctor of Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University; 2, Taldomskaya St., Moscow, 127412, Russia; shuduevadoc@mail.ru

Острые респираторные инфекции сочетанной этиологии у детей

С.В. Николаева^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0003-3880-8112>, nikolaeva008@list.ru

Ю.Н. Хлыповка¹, <https://orcid.org/0000-0003-4821-676X>, ve-stu@mail.ru

А.В. Горелов^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-9257-0171>, crie@pcr.ru

¹ Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии; 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3, лит. А

² Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Резюме

В структуре инфекционной патологии острые респираторные инфекции (ОРИ) в настоящее время являются значимой проблемой. В Российской Федерации ОРИ входят в перечень заболеваний, имеющих наибольшую экономическую значимость. Согласно данным, приведенным в Государственном докладе «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году», ОРИ занимают ведущее место в структуре инфекционных и паразитарных болезней. На современном этапе чрезвычайно актуальна проблема сочетанного инфицирования. При сочетанных инфекциях возможно формирование 3 сценариев взаимодействия респираторных возбудителей между собой, реализующихся в виде синергизма (более тяжелое по сравнению с моноинфекциями течение болезни), антагонизма (более легкое течение инфекции) или индифферентности (отсутствие взаимосвязи 2 инфекционных патогенов, в результате чего болезнь течет как две отдельных инфекции). Возможно искажение клинических проявлений болезни, т. к. возникают новые симптомы, несвойственные для классического течения каждой из инфекций в отдельности. В клинической практике часто назначают антибактериальную терапию в тех случаях, когда этиологический агент инфекции не выявлен, при этом ориентиром является клиническая картина болезни и тяжесть состояния больного, обусловленная чаще всего симптомами интоксикации и выраженностью лихорадочной реакции, и имеющая схожие симптомы при вирусных и бактериальных ОРИ. Поэтому быстрое обнаружение возбудителя может помочь избежать нерациональной терапии и полипрагмазии. Приведен клинический пример лечения ОРИ сочетанной этиологии, которая требовала дифференцированного подхода с назначением противовирусного лекарственного средства.

Ключевые слова: респираторные инфекции, сочетанная этиология, симптомы, терапия, противовирусные средства

Для цитирования: Николаева С.В., Хлыповка Ю.Н., Горелов А.В. Острые респираторные инфекции сочетанной этиологии у детей. *Медицинский совет.* 2022;16(12):40–43. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-12-40-43>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Acute respiratory infections of concomitant etiology in children

Svetlana V. Nikolaeva^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0003-3880-8112>, nikolaeva008@list.ru

Yuliya N. Khlypovka¹, <https://orcid.org/0000-0003-4821-676X>, ve-stu@mail.ru

Aleksandr V. Gorelov^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-9257-0171>, crie@pcr.ru

¹ Central Research Institute of Epidemiology; 3, letter A, Novogireevskaya St., Moscow, 111123, Russia

² Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

Acute respiratory infections (ARIs) still represent a considerable challenge in the infectious pathology patterns. ARIs are included in the list of diseases with the greatest economic importance in the Russian Federation. According to the State Report on Sanitary and Epidemiological Welfare of Population in the Russian Federation in 2020, ARIs hold a dominant position in the infectious and parasitic disease patterns. The issue of concomitant infection is extremely topical today. Three scenarios of interaction between respiratory causative pathogens may develop in co-infections: synergism (more severe progress of a disease as compared to mono-infections), antagonism (milder progress of an infectious disease) or indifference (absence of interaction between two infectious pathogens, as a result of which a disease develops as two separate infections). A clinical symptom presentation of a disease may be distorted, as new symptoms that are not typical of the traditional progression of each of the infections may appear. In clinical practice, antibacterial therapy is often prescribed in cases where etiological infectious agents are not identified, and a reference point is the clinical characteristics of a disease and the severity of patient's condition that is most frequently caused by intoxication symptoms and intensity of feverish reaction and is exhibiting similar symptoms in viral and bacterial ARIs. That is why the rapid identification of the causative agents can help avoid irrational therapy and polypragmasia. The article provides a clinical case of the treatment of ARI of concomitant etiology which required a differentiated approach and prescription of an antiviral drug.

Keywords: respiratory infections, concomitant etiology, symptoms, therapy, antiviral drugs

For citation: Nikolaeva S.V., Khlypovka Yu.N., Gorelov A.V. Acute respiratory infections of concomitant etiology in children. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(12):40–43. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-12-40-43>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Эпидемиологическая ситуация и в мире, и в Российской Федерации по заболеваемости острыми респираторными инфекциями (ОРИ) остается на стабильно высоком уровне. Особую значимость данная проблема имеет для педиатрической практики, что обусловлено большой долей ОРИ в общей структуре инфекционной патологии у детей, высокой вероятностью развития угрожающих для жизни состояний и сохраняющейся летальностью. В периоды пика заболеваемости ОРИ диагностируются у 30% населения планеты, а частота респираторных вирусных инфекций в разы превосходит частоту остальных инфекционных заболеваний. В рейтинге экономической значимости среди всех инфекционных болезней ОРИ занимают 1-е место, и эта ситуация сохраняется на протяжении последних 15 лет¹.

ЭТИОЛОГИЯ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Этиологическая структура ОРИ в настоящее время характеризуется преобладанием вирусных агентов над бактериальными, при этом доминирующими возбудителями чаще всего являются риновирусная и гриппозная инфекции. Следует отметить, что в последние годы благодаря модернизации и широкому внедрению молекулярных методов верификации патогенов при ОРИ, таких как полимеразная цепная реакция (ПЦР), доля выявленных сочетанных инфекций возрастает. Накоплены фактические данные, подтверждающие, что инфицирование несколькими респираторными патогенами изменяет течение болезни, ее клинико-лабораторную картину, что затрудняет диагностический поиск и может приводить к развитию бактериальных осложнений и неблагоприятным исходам.

В последние годы уделяется больше внимание проблеме ОРИ сочетанной этиологии. В настоящее время широко распространены сочетанные инфекции вирусной этиологии, в которых встречается комбинация 2 инфекционных агентов (вирусно-вирусные, вирусно-бактериальные ассоциации), но также возможно развитие ОРИ, в которых возбудителями выступают 3 и даже 4 инфекционных патогена. Согласно данным литературы, частота сочетанных ОРИ может варьировать от 5 до 50%. Такой широкий диапазон выявления сочетанных инфекций зависит не только от сезона, региона, но и возраста заболевших, контингента обследованных лиц и пр. Клинические проявления ОРИ, независимо от этиологического агента, носят схожий характер: появляются симптомы интоксикации, лихорадка, катаральные явления (заложенность носа, ринорея, боль/першение в горле), кашель. Это обусловлено близкими патогенетическими механизмами развития поражений респираторного тракта, что согласно современной концепции патогенеза

инфекционного заболевания определяется входными воротами инфекции (путем заражения), тропными органами, реакцией макроорганизма, а также изменчивостью возбудителя при совместном воздействии на организм и при взаимодействии между собой [1, 2]. Поэтому взаимодействие нескольких респираторных возбудителей не может быть выражено суммированием признаков, характерных для каждой из входящих в сочетанную форму ОРИ моноинфекций. В организме человека респираторные возбудители формируют симбиоз, который может «запустить» инфекционный процесс по одному из следующих сценариев:

■ Активизация инфекционного процесса, вызванного всеми возбудителями, как правило, приводит к утяжелению клинического течения болезни, его затяжному течению, ухудшению прогноза болезни (синергизм).

■ Преимущественная активизация одного из инфекционных процессов может происходить под влиянием стимулирующего воздействия одного из возбудителей на другой или, напротив, в результате антагонизма, когда один из микроорганизмов оказывает угнетающее влияние.

■ Активизации инфекционного процесса не происходит из-за возникающего антагонизма между возбудителями сочетанных инфекций и угнетения их репродукции (например, одновременное заражение гриппом и парогриппом, гриппом и аденовирусной инфекцией приводит к развитию легких форм болезни).

■ Каждая из сочетанных инфекций при своем развитии не оказывает друг на друга влияния, и при оценке воздействия на организм их определяют как сумму моноинфекций – индифферентность (например, сочетание респираторно-синцитиального вируса (РСВ) и метапневмовируса не оказывает существенного влияния на течение болезни в сравнении с моноинфекциями) [3, 4].

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ СОЧЕТАННОЙ ОСТРОЙ РЕСПИРАТОРНОЙ ИНФЕКЦИИ

С учетом вышеизложенного клиническая картина ОРИ сочетанной этиологии может существенно отличаться от проявлений каждой инфекции в отдельности:

■ более тяжелое по сравнению с моноинфекциями течение болезни за счет синергизма взаимодействия инфекционных агентов, что приводит к увеличению частоты госпитализаций, в т. ч. в отделения интенсивной терапии, к увеличению продолжительности госпитализации и длительности использования искусственной вентиляции легких [5–7];

■ отсутствие изменения клинической картины в сторону утяжеления или более легкое течение может происходить за счет антагонизма возбудителей [8, 9];

■ отсутствие взаимосвязи двух инфекционных патогенов (индифферентность), в результате чего болезнь течет как две отдельные инфекции [3].

Кроме того, клиническая картина одной инфекции, накладываясь на другую, может искажать клинические про-

¹ Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году». М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2021. 256 с. Режим доступа: <https://36.rosпотреbnadzor.ru/download/gd2020.pdf>.

явления болезни, т. к. возникают новые симптомы, несвойственные для классического течения каждой из инфекций в отдельности. Таким образом, в настоящее время известно, что с механизмами, запускаемыми разными вирусами, способными усиливать, что наблюдается чаще всего, или подавлять действие друг друга при этом с более тяжелыми исходами, может быть связано инфицирование определенными сочетаниями респираторных патогенов (например, грипп и РСВ). Однако в практической медицине зачастую сложно предсказать, по какому именно сценарию пойдет инфекционный процесс респираторной инфекции, т. к. это зависит не только от возбудителей и их сочетаний, но и от реакции макроорганизма на болезнь. Поэтому основными задачами для практикующих врачей для определения тактики лечения при выявлении сочетанных форм инфекции являются этиологическая диагностика респираторной инфекции и установление основного и сопутствующего диагнозов.

ВЫБОР ТЕРАПИИ

Глобальной проблемой последних лет является необоснованно частое применение антибиотиков (АБ) для системного применения при вирусных инфекциях респираторного тракта. Так, в Австралии системные АБ назначаются в 4–9 раз чаще, чем предписывают терапевтические рекомендации: в 11% случаев гриппа, в 85% случаев острого бронхита/бронхиолита, в 94% случаев острого фарингита или тонзиллита, в 89% случаев острого отита [10]. Частота назначения АБ в Сербии достигает 87–96% при острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ), остром отите и остром тонзиллите [11]. В Греции за год хотя бы один курс системных АБ получают 45% детей, обратившихся за медицинской помощью по поводу острого среднего отита (27,3%), тонзиллофарингита (25,4%) и бронхита (17,8%). При фаринготонзиллитах, инфекциях мочевыводящих путей и кожи чаще всего назначают амоксициллин/клавулановую кислоту (30,5, 35,7 и 36,4% случаев соответственно), амоксициллин – при остром среднем отите и пневмонии (32,3 и 36,4% случаев соответственно), кларитромицин – при бронхите (27,7%) [12]. В России врачи назначают системные АБ при неосложненной ОРВИ в среднем в 59,6% случаев (в 8 из 18 городов, в которых проходило исследование, АБ назначали в 100% случаев). Чаще всего назначают амоксициллин, амоксициллин/клавулановую кислоту и азитромицин (32,6, 26,7 и 18,6% назначений соответственно). Частота антибактериальной терапии при остром среднем отите, остром тонзиллофарингите, остром риносинусите и остром бронхите составила 81,9, 94,5, 95,5 и 96,0% соответственно [13]. Неадекватное назначение системных АБ, в т. ч. при ОРВИ, имеет негативные последствия в виде увеличения длительности терапии и ухудшения прогноза заболевания, повышения риска побочных явлений, а также появления антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов, что в настоящее время постепенно превращается в глобальную угрозу [14].

Отличительной особенностью респираторных вирусов является их способность подавлять выработку интерферона (ИФН). Поэтому одним из важных вопросов, относящихся

к терапии респираторных инфекций, является назначение препаратов, применение которых обосновано в связи с развитием транзиторного иммунодефицита. Одним из таких препаратов является умифеновир, который обладает способностью подавлять респираторные вирусы. По механизму противовирусного действия умифеновир относится к ингибиторам слияния (фузии), взаимодействует с гемагглютинином вируса и препятствует слиянию липидной оболочки вируса и клеточных мембран. Препарат оказывает умеренное иммуномодулирующее действие, обладает интерферониндуцирующей активностью, стимулирует гуморальные и клеточные реакции иммунитета, фагоцитарную функцию макрофагов, повышает устойчивость организма к вирусным инфекциям, а также снижает частоту развития осложнений, связанных с вирусной инфекцией, и обострений хронических бактериальных заболеваний.

В качестве иллюстрации клинического течения сочетанной инфекции, вызванной двумя вирусами (риновирусом и вирусом парагриппа 1-го типа), представляем историю болезни пациентки Б. в возрасте 5 лет и 4 мес.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Пациентка Б., 5 лет и 4 мес., поступила в детское инфекционное отделение больницы г. Москвы с жалобами на повышение температуры и малопродуктивный кашель. Из анамнеза известно, что пациентка была больна двое суток. Заболевание началось с подъема температуры (максимально 38,5 °С), кашля, осиплости голоса, пациентка принимала жаропонижающие средства, сингуляр. Температура больной нормализовалась, однако сохранялся сухой кашель, поэтому девочка была госпитализирована. На момент поступления состояние пациентки было средней степени тяжести, температура тела достигала 37,4 °С. Кожные покровы обычной окраски, чистые. Лимфатические узлы не увеличены. Носовое дыхание умеренно затруднено. Отделяемое из носовых ходов скудное. Слизистая полости рта чистая. Зев гиперемирован, зернистость задней стенки глотки. Миндалины без наложений. Голос звонкий. При осмотре кашель был сухой частый. Дыхание бесшумное, одышки нет. В легких дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. Тоны сердца ритмичные, звучные. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень, селезенка не увеличены. Стул ежедневный, оформленный. Мочеиспускание свободное, безболезненное. При обследовании в клиническом анализе крови была выявлена умеренная лейкопения (Hb – 129 г/л, эритроциты – $4,7 \times 10^{12}$, лейкоциты – $5,81 \times 10^9$, палочкоядерные – 2%, сегментоядерные – 27%, лимфоциты – 65%, моноциты – 4%, тромбоциты – 252×10^9 , СОЭ – 7). Результаты биохимического анализа крови, коагулограмма находились в пределах возрастной нормы. На основании данных анамнеза, клинической картины, физикальных и лабораторных данных был выставлен диагноз: J06.9 ОРВИ. Было назначено следующее лечение: противовирусная терапия (умифеновир), ингаляции с лазолваном, сосудосуживающие капли в нос. На фоне комплексного лечения состояние ребенка значительно улучшилось, отмечалась положительная динамика тече-

ния ОРВИ: стойко нормализовалась температура, купировались катаральные явления в носоглотке, в связи с чем на 6-е сутки пациентка была выписана домой в удовлетворительном состоянии под наблюдение педиатра.

В представленном клиническом случае продемонстрировано течение сочетанной вирусной инфекции (риновирус и вирус парагриппа 1-го типа). В данном случае на фоне проведения комплексной терапии с включением противовирусной терапии было отмечено выздоровление пациентки, инфицированной двумя респираторными вирусами, без развития бактериальных осложнений. При назначении терапии необходимо было учитывать этиологическую значимость вирусов в развитии инфекционного процесса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, выявленные особенности взаимодействия возбудителей респираторных инфекций сочетанной этиологии необходимо учитывать при проведении дифференциальной диагностики на этапе постановки диагноза, и не исключать возможности наличия нескольких респираторных патогенов, что также нужно принимать во внимание при последующем определении тактики лечения пациента.



Поступила / Received 23.12.2021

Поступила после рецензирования / Revised 20.01.2022

Принята в печать / Accepted 10.02.2022

Список литературы / References

1. Селькова Е.П., Калюжин О.В. *ОРВИ и грипп: в помощь практикующему врачу*. М.: МИА; 2015. 224 с. Selkova E.P., Kalyuzhin O.V. *ARVI and influenza: in aid of a practising physician*. Moscow: MIA; 2015. 224 p. (In Russ.)
2. Учайкин В.Ф., Шамшева О.В. Три источника и три составные части концепции патогенеза инфекционного заболевания. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. 2013;(5):10–14. Режим доступа: <https://epidemiology-journal.ru/archive/article/12203>. Uchaikin V.F., Shamsheva O.V. Three sources and three components of the concept of the pathogenesis of an infectious disease. *Epidemiology and Infectious Diseases. Current Items*. 2013;(5):10–14. (In Russ.) Available at: <https://epidemiology-journal.ru/archive/article/12203>.
3. Шкарин В.В., Благоданова А.С., Чумаков М.Э. Эпидемиологические особенности сочетанных природно-очаговых инфекций. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2017;16(5):43–52. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2017-16-5-43-52>. Shkarin V.V., Blagodarova A.S., Chumakov E.M. Epidemiological features of combined natural-focal infections. *Epidemiologiya i Vaktsinoprofilaktika*. 2017;16(5):43–52. (In Russ.) <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2017-16-5-43-52>.
4. Lim F.J., de Klerk N., Blyth C.C., Fathima P., Moore H.C. Systematic review and meta-analysis of respiratory viral coinfections in children. *Respirology*. 2016;21(4):648–655. <https://doi.org/10.1111/resp.12741>.
5. Semple M.G., Cowell A., Dove W., Greensill J., McNamara P.S., Halfhide C. et al. Dual infection of infants by human metapneumovirus and human respiratory syncytial virus is strongly associated with severe bronchiolitis. *J Infect Dis*. 2005;191(3):382–386. <https://doi.org/10.1086/426457>.
6. Chauhan J.C., Slamon N.B. The impact of multiple viral respiratory infections on outcomes for critically ill children. *Pediatr Crit Care Med*. 2017;18(8):e333–e338. <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000001232>.
7. Cilla G., Onate E., Perez-Yarza E.G., Montes M., Vicente D., Perez-Trallero E. Viruses in community-acquired pneumonia in children aged less than 3 years old: high rate of viral coinfection. *J Med Virol*. 2008;80(10):1843–1849. <https://doi.org/10.1002/jmv.21271>.
8. Martin E.T., Kuypers J., Wald A., Englund J.A. Multiple versus single virus respiratory infections: viral load and clinical disease severity in hospitalized children. *Influenza Other Respir Viruses*. 2012;6(1):71–77. <https://doi.org/10.1111/j.1750-2659.2011.00265.x>.
9. Yen C.-Y., Wu W.-T., Chang C.-Y., Wong Y.-C., Lai C.-C., Chan Y.-J. et al. Viral etiologies of acute respiratory tract infections among hospitalized children – A comparison between single and multiple viral infections. *J Microbiol Immunol Infect*. 2019;52(6):902–910. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2019.08.013>.
10. McCullough A.R., Pollack A.J., Hansen M. P., Glasziou P.P., Looke D.F., Britt H.C., Del Mar C.B. Antibiotics for acute respiratory infections in general practice: comparison of prescribing rates with guideline recommendations. *Med J Aust*. 2017;207(2):65–69. <https://doi.org/10.5694/mja16.01042>.
11. Bozic B., Bajcetic M. Use of antibiotics in paediatric primary care settings in Serbia. *Arch Dis Child*. 2015;100(10):966–999. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2015-308274>.
12. Maltezou H.C., Dedoukou X., Asimaki H., Kontou I., Ioannidou L., Mitromara K. et al. Consumption of antibiotics by children in Greece: a cross-sectional study. *Int J Pediatr Adolesc Med*. 2017;4(3):108–111. <https://doi.org/10.1016/j.ijpam.2017.04.002>.
13. Рачина С.А., Козлов Р.С., Таточенко В.К., Жаркова Л.П., Дудникова Э.В., Сакулина И.Б. и др. Практика лечения острых респираторных инфекций у детей в амбулаторно-поликлинических учреждениях РФ: результаты многоцентрового фармакоэпидемиологического исследования. *Клиническая фармакология и терапия*. 2016;25(2):20–27. Режим доступа: https://clinpharm-journal.ru/files/issues/Clinical-Pharmacology-and-Therapy_2016.2.pdf.
14. Рачина С.А., Козлов Р.С., Таточенко В.К., Жаркова Л.П., Дудникова Э.В., Сакулина И.Б. et al. Paediatricians approach to prescribing of systemic antimicrobials in outpatient children with upper respiratory tract and ENT infections: data from multicenter survey. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2016;25(2):20–27. (In Russ.) Available at: https://clinpharm-journal.ru/files/issues/Clinical-Pharmacology-and-Therapy_2016.2.pdf.
15. Максимов М.Л., Кулагина Л.Ю., Замалутдинова А.Г., Николаева С.В., Горелов А.В., Каннер Е.В. *Клиническая фармакология антибактериальных препаратов*. Казань: МеДДок; 2021. 164 с. Maksimov M.L., Kulagina L.YU., Zamalutdinova A.G., Nikolaeva S.V., Gorelov A.V., Kanner E.V. *Clinical pharmacology of antibacterial drugs*. Kazan: MeDDok; 2021. 164 p. (In Russ.)

Информация об авторах:

Николаева Светлана Викторовна, к.м.н., старший научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии, Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии; 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3, лит. А; nikolaeva008@list.ru

Хлыпова Юлия Николаевна, к.м.н., младший научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии, Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии; 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3, лит. А; ve-stu@mail.ru

Горелов Александр Васильевич, академик РАН, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе, Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии; 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3, лит. А; 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:

Svetlana V. Nikolaeva, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Clinical Department of Infectious Pathology, Central Research Institute of Epidemiology; 3, letter A, Novogireevskaya St., Moscow, 111123, Russia; nikolaeva008@list.ru

Yuliya N. Khlypovka, Cand. Sci. (Med.), Junior Researcher of the Clinical Department of Infectious Pathology, Central Research Institute of Epidemiology; 3, letter A, Novogireevskaya St., Moscow, 111123, Russia; ve-stu@mail.ru

Aleksandr V. Gorelov, Academician RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Director for Science, Central Research Institute of Epidemiology; 3, letter A, Novogireevskaya St., Moscow, 111123, Russia; Professor of the Department of Children's Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; crie@pcr.ru

L. reuteri DSM 17938: от истории открытия штамма до появления доказательных исследований (штаммоспецифичности)

О.В. Дедикова^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-3335-7124>, olga.dedikova74@yandex.ru

А.Е. Кучина¹, <https://orcid.org/0000-0002-8998-264X>, kuchina_doc@mail.ru

И.В. Бережная¹, <https://orcid.org/0000-0002-2847-6268>, berezhnaya-irina26@yandex.ru

И.Н. Захарова^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>, zakharova-rmapo@yandex.ru

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

² Центр семейной медицины «МЕДЭП – Регионы»; 117630, Россия, Москва, Старокалужское шоссе, д. 62

Резюме

История применения ферментированных легкоусвояемых продуктов в лечении и для продления жизни началась задолго до того, как их основу стали называть пробиотиками. Рецепты сквашивания молока разных животных, наделяющие его целебными свойствами, имеют многовековую историю. Первые описания ферментации молока для получения кисломолочных напитков и сыра задокументированы в священном писании индийцев и относятся примерно к 2000 г. до н. э. Первые же попытки объяснения секретов кислого молока начались только во второй половине XIX в. и связаны с работами выдающихся ученых того времени – Луи Пастера, Анри Тиссье, И.И. Мечникова, Стамена Григорова и др. Сегодня в привычном нам понимании пробиотики – это живые микроорганизмы, приносящие пользу хозяину при введении в адекватных количествах. Совершенно очевидно, что принадлежность пробиотического штамма к разным видам и типам бактерий определяет различный набор иммунологических и неиммунологических эффектов, а также ряд специфических, уникальных качеств. *Lactobacillus reuteri* является одним из наиболее хорошо изученных видов в отношении как эффективности, так и безопасности. Благоприятные для здоровья эффекты штаммов *L. reuteri* (DSM 17938, ATCC PTA 6475, ATCC PTA 52899) подтверждены более чем в 200 клинических исследованиях с участием порядка 18 000 чел. всех возрастов. Наиболее полно в статье описаны эффекты *L. reuteri* DSM 17938, применение которой не ограничивается хорошо знакомым средством профилактики и лечения младенческих колик.

Ключевые слова: ферментация, пробиотики, *L. reuteri* DSM 17938, младенческие колики, микробиота

Для цитирования: Дедикова О.В., Кучина А.Е., Бережная И.В., Захарова И.Н. *L. reuteri* DSM 17938: от истории открытия штамма до появления доказательных исследований (штаммоспецифичности). *Медицинский совет*. 2022;16(12):44–48. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-12-44-48>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

L. reuteri DSM 17938: from the history of the discovery of the strain to the emergence of evidence-based studies (strain specificity)

Olga V. Dedikova^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-3335-7124>, olga.dedikova74@yandex.ru

Anastasiya E. Kuchina¹, <https://orcid.org/0000-0002-8998-264X>, kuchina_doc@mail.ru

Irina V. Berezhnaya¹, <https://orcid.org/0000-0002-2847-6268>, berezhnaya-irina26@yandex.ru

Irina N. Zakharova^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>, zakharova-rmapo@yandex.ru

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

² Center for Family Medicine “MEDEP – Regions”; 62, Starokaluzhskoe Shosse, Moscow, 117630, Russia

Abstract

The history of the use of fermented, easily digestible products in the treatment and for prolonging life began long before their basis was called probiotics. Recipes for fermenting milk from various animals, endowing it with healing properties, have a long history. The first descriptions of fermentation of milk for making sour milk drinks and cheese are documented in the sacred writings of Indians and date back to about 2000 B.C. The first attempts to explain the secrets of sour milk began only in the second half of the XIX century and are associated with the works of outstanding scientists of the time – Louis Pasteur, Henri Tisserand, I.I. Mechnikov, Stamen Grigorov and others. Today, in the usual sense, probiotics are living microorganisms that benefit the host when administered in adequate quantities. It is quite obvious that belonging of a probiotic strain to different species and types of bacteria determines a different set of immunological and non-immunological effects, as well as a number of specific, unique qualities. *Lactobacillus reuteri* is one of the most well-studied species with respect to both efficacy and safety. The beneficial

health effects of *L. reuteri* strains (DSM 17938, ATCC PTA 6475, ATCC PTA 52899) have been confirmed in more than 200 clinical trials with the participation of about 18,000 people of all ages. The article most fully describes the effects of *L. reuteri* DSM 17938, the use of which is not limited to the well-known means of prevention and treatment of infantile colic.

Keywords: fermentation, probiotics, *L. reuteri* DSM 17938, infant colic, microbiota

For citation: Dedikova O.V., Kuchina A.E., Berezhnaya I.V., Zakharova I.N. *L. reuteri* DSM 17938: from the history of the discovery of the strain to the emergence of evidence-based studies (strain specificity). *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(12):44–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-12-44-48>.

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

ВВЕДЕНИЕ

История применения ферментированных легкоусвояемых продуктов для лечения заболеваний, восстановления после болезни и продления жизни началась задолго до того, как их чудодейственную основу стали называть молочнокислыми бактериями, а позже пробиотиками. Поиск исторических сведений обратил наше внимание на занимательную работу «История пробиотиков: нерасказанная история» двух ученых из Турции – М. Ozen и E.C. Dinleyici, которые постарались прояснить историю как ферментации, так и пробиотиков, глубоко погрузившись в анализ достоверных литературных источников [1]. Первые сведения о ферментации молока для получения кисломолочных напитков и сыра задокументированы индийцами и относятся примерно к 2000 г. до н. э. Согласно анализу археологических раскопок, процессы брожения для производства пива и вина, используемые в лечебных целях, освоили куда раньше – около 7000 г. до н. э. Считается, что впервые вино было изобретено в Грузии примерно в 6000 г. до н. э., а первые специальные емкости для вина различных объемов и указания на использование смолы терпентинного дерева для сохранения вина от порчи были найдены на Среднем Востоке, в северных горах Загрос, и относятся примерно к 5500 г. до н. э. [1, 2, с. 639].

Рецепты сквашивания молока разных животных, наделяющие его целебными свойствами, имеют многовековую историю и есть, пожалуй, у всех народов мира. Пальму первенства все же отдают кочевым народам, которых считают создателями «кисломолочки». Авторы высказывают мысль о том, что успех армии Чингисхана был обусловлен постоянным употреблением кисломолочных напитков. Айраг из кобыльего молока, хоормог – из верблюжьего и простокваша тараг известны нам как традиционные молочные напитки монголов и по некоторым данным являются прародителями болгарской простокваши [3]. Скваженное кобылье молоко кумыс, или кумыс, считается у якутов национальным достоянием с ритуальным подтекстом, напитком богатырей, имеющим более десятка разновидностей в зависимости от степени зрелости и добавок [4]. Панчагавья, или панчагава, из коровьего молока несколько тысячелетий использовалась для оздоровления человека в аюрведической медицине [5]. Пожалуй, первым литературным источником

(в привычном нам понимании), содержащим описание целебных свойств сгущенного молока с приятной кислотой, является первая и самая полная древняя энциклопедия «Естественная история», составленная Плинием Старшим в I в. н. э. [1]. Первые же попытки объяснения секретов кислого молока начались только во второй половине XIX в. и связаны с работами выдающихся ученых того времени – Луи Пастера, Анри Тиссье, Ильи Ильича Мечникова, Стамена Григорова и др.

Судьбоносная неприятность, произошедшая на одной из винокурен, связанная с получением подобия кислого молока вместо вина и заставившая владельца обратиться за помощью к Луи Пастеру, положила начало цепочке великих открытий [1]. В 1857 г. Луи Пастер впервые выделил бактерии, продуцирующие молочную кислоту. В 1889 г. его последователь Анри Тиссье описал *Bacillus bifidus communis*, которую выделил из фекалий грудничков, вскармливаемых материнским молоком, и предположил, что при замене вредных бактерий на *Bifidobacterium spp.* можно было бы предотвратить кишечное заболевание.

Нельзя не упомянуть неоценимый для науки вклад гениального И.И. Мечникова, давшего научное обоснование механизму действия молочнокислых бактерий, заключающемуся в предотвращении кишечной аутоинтоксикации, ведущей к старению организма [1, 6, 7]. Считается, что научным изысканиям И.И. Мечникова способствовала работа молодого болгарского врача Стамена Григорова, изучавшего состав болгарского йогурта и определившего в составе закваски *Lactobacillus* [1].

Нам также встретилась работа польских коллег, которые очень ревностно относятся к заслугам нашего соотечественника, доказывая, что отцом пробиотиков является Юзеф Брудзинский, описавший применение *Bacillus lactis aerogenes* при острой диарее у детей раннего возраста задолго до научных идей И.И. Мечникова [8]. Позже немецкий профессор Альфред Ниссле изолировал непатогенный штамм *Escherichia coli* из фекалий солдат – участников Первой мировой войны. Данный штамм не вызывал развития энтероколита во время тяжелой эпидемии шигеллеза. Результаты исследований, проведенных с данным штаммом, показали, что их можно применять и при других заболеваниях желудочно-кишечного тракта, а не только при инфекционных болезнях [9].

ЧТО ЖЕ ТАКОЕ ПРОБИОТИКИ?

В привычном нам понимании этот термин употребляют с 2001 г.¹ Позже Всемирная гастроэнтерологическая организация предложила определение пробиотиков: это живые микроорганизмы, приносящие пользу хозяину при введении в адекватных количествах [10]. Уникальной средой и потенциальным источником пробиотиков является кишечная микробиота. Сегодня в качестве пробиотиков нам наиболее знакомы представители *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*. Важным фактором взаимодействия пробиотической бактерии и организма человека является механизм действия пробиотика, а также определенные эффекты – иммунологические и неиммунологические [10].

Иммунологические эффекты:

- активируют локальные макрофаги, повышая презентацию антигена В лимфоцитах и повышая продукцию секреторного иммуноглобулина А (IgA) как местно, так и системно;
- модулируют цитокиновый профиль;
- формируют развитие толерантности к пищевым антигенам.

Неиммунологические эффекты:

- способствуют пищеварению и конкурируют за питательные вещества с патогенами;
- изменяют местный pH для создания неблагоприятной местной окружающей среды для патогенов;
- вырабатывают бактериоцины для ингибирования патогенов;
- уничтожают супероксидные радикалы;
- стимулируют эпителиальную продукцию муцина;
- усиливают кишечную барьерную функцию;
- конкурируют с патогенами за адгезию;
- модифицируют исходящие из патогенов токсины.

Совершенно очевидно, что принадлежность пробиотического штамма к разным видам и типам бактерий определяет различный набор уже перечисленных общих эффектов, механизм достижения которых может кардинально отличаться, а также ряд специфических, уникальных качеств. Именно в соответствии с заявленным действием, доказанным в десятках исследований, в том числе на человеке, принимается решение о назначении монокомпонентного пробиотика или удачно подобранного сочетания нескольких штаммов, дополняющих или усиливающих действия друг друга [6].

До получения высокого статуса пробиотика бактерии проходят долгий тернистый путь: от споров по поводу их названия и смены «родословной» до потери нескольких генов. Пожалуй, самую богатую и интересную событиями историю «успеха» имеют лактобактерии, среди которых известны штаммы, без которых на сегодняшний день, кажется, невозможно справиться с младенческими коликами или избежать антибиотик-ассоциированной диареи.

Одним из таких представителей является *L. reuteri* DSM 17938. Изначально род *L. reuteri* был ошибочно отне-

сен к *Lactobacillus fermentum*, но в 1960-е гг. Герхард Рейтер, в честь которого этот вид в итоге был назван, реклассифицировал его как *L. fermentum* биотипа II [11]. Были обнаружены значительные различия между биотипом II и другими биотипами *L. fermentum*, вплоть до того, что в 1980 г. он был идентифицирован как отдельный вид, и была предложена формальная идентификация вида *L. reuteri*. В тот же период было обнаружено, что *L. reuteri* продуцирует реутерин, который был идентифицирован как продукт глицеринового брожения, связанного с образованием β-гидроксипропионовой кислоты и триметилленгликоля [12]. Реутерин обладает антимикробной активностью против широкого спектра патогенных микроорганизмов за счет того, что вызывает окислительный стресс микробной клетки [12, 13].

Штамм *L. reuteri* ATCC 55370 был впервые выделен из грудного молока перуанской женщины. Штамм был выделен из образца молозива, а с ноября 1994 г. передан на хранение в American Type Culture Collection, где получил обозначение *Lactobacillus* SD 2112, где SD, что означает «безопасное хранение». В 1995 г. штамм получил новое обозначение – ATCC 55370, с которым его начали использовать в медицине [14–17]. Но на тот момент он не являлся абсолютно безопасным, так как было обнаружено, что штамм *Lactobacillus reuteri* ATCC 55370 имеет две плазмиды, несущие гены устойчивости к тетрациклину и линкозамиду. Новый дочерний штамм *L. reuteri* DSM 17938 был получен из ATCC 55370 путем удаления двух плазмид, и было показано, что он потерял связанные с ними факторы резистентности. Прямое сравнение свойств родительского и дочернего штаммов *in vitro* и в клинических испытаниях на людях подтвердили, что новый штамм сохранил пробиотические свойства дочернего штамма, но является безопасным с позиции передачи антибиотикорезистентности [18]. В апреле 2020 г. *L. reuteri* был переведен в род *Limosilactobacillus* [19].

L. reuteri является одним из наиболее хорошо изученных пробиотиков в мире. Эффективность и безопасность различных штаммов *L. reuteri* (DSM 17938, ATCC PTA 6475, ATCC PTA 52899) подтверждены более чем в 200 клинических исследованиях с участием порядка 18 000 чел. всех возрастов². *L. reuteri* DSM 17938 является единственным штаммом, рекомендованным Всемирной гастроэнтерологической организацией для лечения и профилактики кишечных колик у младенцев [6]. В этом направлении проведено большое количество клинических исследований, в том числе двойных слепых плацебо-контролируемых, и подготовлено несколько метаанализов. В 2010 г. F. Savinon et al. было продемонстрировано, что применение *L. reuteri* DSM 17938 у младенцев с коликами значительно увеличивает содержание *Lactobacillus* и снижает *Escherichia coli* и аммиака в образцах кала, что клинически сопровождалось уменьшением частоты возникновения кишечных колик у младенцев в группе *L. reuteri* [20]. В исследовании, опубликованном в 2018 г., F. Savino et al. показали, что применение *L. reuteri* DSM 17938 у младенцев снижает содержание фекального кальпротектина

¹ Probiotics in food: health and nutritional properties and guidelines for evaluation. Available at: <https://www.fao.org/3/a0512e/a0512e.pdf>.

² One of the most studied probiotics in the world. Available at: <https://www.biogaia.com/research>.

и уменьшает время плача (на 56 мин в сутки) [21]. Клинически доказано, что применение *L. reuteri* DSM 17938 значительно уменьшает время плача и период беспокойства у младенцев с коликами, что также способствует снижению риска развития депрессии у матери [22–24].

Область применения *L. reuteri* DSM 17938 не ограничивается только кишечными коликами у младенцев. На сегодняшний день штамм активно используется в комплексной терапии запоров [25–27], острого гастроэнтерита [28, 29], функциональной абдоминальной боли у детей (FAB) [30, 31], профилактике антибиотик-ассоциированной диареи [32, 33]. В свете недостаточности витамина D₃ исследуются совместное применение пробиотика с витамином D и их комплексное воздействие на организм в целом и кишечную микробиоту

в частности [34, 35]. Кроме того, проведены исследования у детей, рожденных путем кесарева сечения, и влияние *L. reuteri* DSM 17938 на формирование у них микробиоты [36].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследования в этой области применения пробиотика продолжают, это дает надежду, что в дальнейшем с помощью определенных пробиотических штаммов через модуляцию кишечной микробиоты с рождения будет возможно предупреждать развитие социально значимых инфекционных и неинфекционных заболеваний.

Поступила / Received 25.01.2022

Поступила после рецензирования / Revised 15.02.2022

Принята в печать / Accepted 20.03.2022

Список литературы / References

- Ozen M., Dinleyici E.C. The history of probiotics: the untold story. *Benef Microbes*. 2015;6(2):159–165. <https://doi.org/10.3920/bm2014.0103>.
- Кульнич И.Д. История лозы и вина и культ бакизма. В: *Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения: Труды VI Всероссийской научно-практической конференции с международным участием*. Санкт-Петербург, 24–26 ноября 2011 г. СПб.; 2011. С. 639–643. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21690548>.
- Kulyanchich I.D. The history of the vine and wine and the cult of Buckin. In: *Health is the basis of human potential: problems and ways to solve them: Proceedings of the VI All-Russian scientific and practical conference with international participation*, St Petersburg, November 24–26, 2011. St Petersburg; 2011, pp. 639–643. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21690548>.
- Цэнд-Аюуш Ч., Ганина В.И. Микрофлора монгольских традиционных кисломолочных продуктов. *Молочная промышленность*. 2010;(2):81. Режим доступа: <https://moloprom.ru/2017/07/mikroflora-mongol-skih-traditsionny-h-kislomolochny-h-produktov/>.
- Tsend-Ayuush Ch., Ganina V.I. Microflora of Mongolian traditional fermented milk products. *Dairy Industry*. 2010;(2):81. (In Russ.) Available at: <https://moloprom.ru/2017/07/mikroflora-mongol-skih-traditsionny-h-kislomolochny-h-produktov/>.
- Николаева Т.Н. Кумыс в традиционной культуре якутов (на материале якутского героического эпоса – олонхо). *Эпосоведение*. 2016;(1):99–105. Режим доступа: <https://www.epossvfu.ru/index.php/1/article/view/22>.
- Nikolaeva T.N. Kumys in traditional culture of the Yakuts (on the basis of Olonkho the Yakut heroic epos). *Epic Studies*. 2016;(1):99–105. (In Russ.) Available at: <https://www.epossvfu.ru/index.php/1/article/view/22>.
- Prasad A., Kothari N. Cow products: boon to human health and food security. *Trop Anim Health Prod*. 2021;54(1):12. <https://doi.org/10.1007/s11250-021-03014-5>.
- Guarner F., Sanders M. E., Eliakim R., Fedorak R., Gangl A., Garisch J. et al. *Probiotics and prebiotics*. WGO Global Guideline; 2017. Available at: <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/probiotics-and-prebiotics-russian-2017.pdf>.
- Schmalstieg F.C. Jr, Goldman A.S. Ilya Ilich Metchnikoff (1845–1915) and Paul Ehrlich (1854–1915): the centennial of the 1908 Nobel Prize in Physiology or Medicine. *J Med Biogr*. 2008;16(2):96–103. <https://doi.org/10.1258/jmb.2008.008006>.
- Krawczyk R.T., Banaszekiewicz A. Dr. Józef Brudziński – the true 'Father of probiotics'. *Benef Microbes*. 2021;12(3):211–213. <https://doi.org/10.3920/BM2020.0201>.
- Sonnenborn U., Schulze J. The non-pathogenic *Escherichia coli* strain Nissle 1917 – features of a versatile probiotic. *Microb Ecol Health Dis*. 2009;21(3):122–158. <https://doi.org/10.3109/08910600903444267>.
- Hill C., Guarner F., Reid G., Gibson G.R., Merenstein D.J., Pot B. et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;11(8):506–514. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2014.66>.
- Reuter G. Das vorkommen von laktobazillen in lebensmitteln und ihr verhalten im menschlichen intestinaltrakt. *ZBL Bak Parasit Infec Hyg I Orig*. 1965;197(5):468–487.
- Talarico T.L., Dobrogosz W.J. Chemical characterization of an antimicrobial substance produced by *Lactobacillus reuteri*. *Antimicrob Agents Chemother*. 1989;33(5):674–679. <https://doi.org/10.1128/AAC.33.5.674>.
- Меньшикова Е.Б., Ланкин В.З., Зенков Н.К., Бондарь И.А., Круговых Н.Ф., Труфакин В.А. *Окислительный стресс. Проксиданты и антиоксиданты*. М.: Фирма «Слово»; 2006. 556 с.
- Menshchikova E.B., Lankin V.Z., Zenkov N.K., Bondar I.A., Krugovykh N.F., Trufakin V.A. *Oxidative stress. Prooxidants and antioxidants*. Moscow: Firma "Slovo"; 2006. 556 p. (In Russ.)
- Reid G., Bruce A.W. Urogenital infections in women: can probiotics help? *Postgrad Med J*. 2003;79(934):428–432. <https://doi.org/10.1136/pmj.79.934.428>.
- Ouweland A.C., Lagström H., Suomalainen T., Salminen S. Effect of probiotics on constipation, fecal azoreductase activity and fecal mucin content in the elderly. *Ann Nutr Metab*. 2002;46(3–4):159–162. <https://doi.org/10.1159/000063075>.
- Wolf B.W., Garleb K.A., Ataya D.G., Casas I.A. Safety and tolerance of *Lactobacillus reuteri* in healthy adult male subjects. *Microb Ecol Health Dis*. 1995;8(2):41–50. <https://doi.org/10.3109/08910609509141381>.
- Wolf B.W., Wheeler K.B., Ataya D.G., Garleb K.A. Safety and tolerance of *Lactobacillus reuteri* supplementation to a population infected with the human immunodeficiency virus. *Food Chem Toxicol*. 1998;36(12):1085–1094. [https://doi.org/10.1016/S0278-6915\(98\)00090-8](https://doi.org/10.1016/S0278-6915(98)00090-8).
- Rosander A., Connolly E., Roos S. Removal of antibiotic resistance gene-carrying plasmids from *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 and characterization of the resulting daughter strain, *L. reuteri* DSM 17938. *Appl Environ Microbiol*. 2008;74(19):6032–6040. <https://doi.org/10.1128/AEM.00991-08>.
- Zheng J., Wittouck S., Salvetti E., Franz C.M.A.P., Harris H.M.B., Mattarelli P. et al. A taxonomic note on the genus *Lactobacillus*: Description of 23 novel genera, emended description of the genus *Lactobacillus* Beijerinck 1901, and union of *Lactobacillaceae* and *Leuconostocaceae*. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2020;70(4):2782–2858. <https://doi.org/10.1099/ijsem.0.004107>.
- Savino F., Cordisco L., Tarasco V., Palumeri E., Calabrese R., Oggero R. et al. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 in infantile colic: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatrics*. 2010;126(3):e526–533. <https://doi.org/10.1542/peds.2010-0433>.
- Zheng J., Garro M., Montanari P., Galliano I., Bergallo M. Crying Time and RORγ/FOXP3 Expression in *Lactobacillus reuteri* DSM17938-Treated Infants with Colic: A Randomized Trial. *J Pediatr*. 2018;192:171–177.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.08.062>.
- Xu M., Wang J., Wang N., Sun F., Wang L., Liu X.H. The Efficacy and Safety of the Probiotic Bacterium *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 for Infantile Colic: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS ONE*. 2015;10(10):e0141445. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0141445>.
- Chau K., Lau E., Greenberg S., Jacobson S., Yazdani-Brojeni P., Verma N., Koren G. Probiotics for infantile colic: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial investigating *Lactobacillus reuteri* DSM 17938. *J Pediatr*. 2015;166(1):74–78. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2014.09.020>.
- Mi G.L., Zhao L., Qiao D.D., Kang W.Q., Tang M.Q., Xu J.K. Effectiveness of *Lactobacillus reuteri* in infantile colic and colicky induced maternal depression: a prospective single blind randomized trial. *Antonie Van Leeuwenhoek*. 2015;107(6):1547–1553. <https://doi.org/10.1007/s10482-015-0448-9>.
- Coccorullo P., Strisciuglio C., Martinelli M., Miele E., Greco L., Staiano A. *Lactobacillus reuteri* (DSM 17938) in infants with functional chronic con-

- stipation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Pediatr*. 2010;157(4):598–602. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2010.04.066>.
26. Asburçe M., Olgaç B., Sezer O.B., Özçay F. Comparison of probiotic and lactulose treatments in children with functional constipation and determination of the effects of constipation treatment on quality of life. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2013;56(1):1–7. Available at: http://www.cshd.org.tr/uploads/pdf_CSH_481.pdf.
 27. García Contreras A.A., Vásquez Garibay E.M., Sánchez Ramírez C.A., Fafutis Morris M., Delgado Rizo V. Lactobacillus reuteri DSM 17938 and Agave Inulin in Children with Cerebral Palsy and Chronic Constipation: A Double-Blind Randomized Placebo Controlled Clinical Trial. *Nutrients*. 2020;12(10):2971. <https://doi.org/10.3390/nu12102971>.
 28. Urbańska M., Gieruszczak-Białek D., Szajewska H. Systematic review with meta-analysis: Lactobacillus reuteri DSM 17938 for diarrhoeal diseases in children. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43(10):1025–1034. <https://doi.org/10.1111/apt.13590>.
 29. Szajewska H., Urbańska M., Chmielewska A., Weizman Z., Shamir R. Meta-analysis: Lactobacillus reuteri strain DSM 17938 (and the original strain ATCC 55730) for treating acute gastroenteritis in children. *Benef Microbes*. 2014;5(3):285–293. <https://doi.org/10.3920/BM2013.0056>.
 30. Eftekhari K., Vahedi Z., Kamali Aghdam M., Noemi Diaz D. A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial of Lactobacillus reuteri for Chronic Functional Abdominal Pain in Children. *Iran J Pediatr*. 2015;25(6):e2616. <https://doi.org/10.5812/ijp.2616>.
 31. Jadrešin O., Sila S., Trivić I., Mišak Z., Kolaček S., Hojsak I. Lactobacillus reuteri DSM 17938 is effective in the treatment of functional abdominal pain in children: Results of the double-blind randomized study. *Clin Nutr*. 2020;39(12):3645–3651. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.04.019>.
 32. Baù M., Moretti A., Bertoni E., Vazzoler V., Luini C., Agosti M., Salvatore S. Risk and Protective Factors for Gastrointestinal Symptoms associated with Antibiotic Treatment in Children: A Population Study. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2020;23(1):35–48. <https://doi.org/10.5223/pghn.2020.23.1.35>.
 33. Georgieva M., Pancheva R., Rasheva N., Usheva N., Ivanova L., Koleva K. Use of the probiotic Lactobacillus reuteri DSM 17938 in the prevention of antibiotic-associated infections in hospitalized Bulgarian children: a randomized, controlled trial. *J of IMAB*. 2015;21(4):895–900. <https://doi.org/10.5272/jimab.2015214.895>.
 34. Wu S., Yoon S., Zhang Y.G., Lu R., Xia Y., Wan J. et al. Vitamin D receptor pathway is required for probiotic protection in colitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2015;309(5):G341–349. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00105.2015>.
 35. Luthold R.V., Fernandes G.R., Franco-de-Moraes A.C., Folchetti L.G., Ferreira S.R. Gut microbiota interactions with the immunomodulatory role of vitamin D in normal individuals. *Metabolism*. 2017;69:76–86. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.01.007>.
 36. Garcia Rodenas C.L., Lepage M., Ngom-Bru C., Fotiou A., Papagaroufalos K., Berger B. Effect of Formula Containing Lactobacillus reuteri DSM 17938 on Fecal Microbiota of Infants Born by Cesarean-Section. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016;63(6):681–687. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001198>.

Информация об авторах:

Дедикова Ольга Валерьевна, соискатель кафедры педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; врач-педиатр, Центр семейной медицины «МЕДЭП – Регионы»; 117630, Россия, Москва, Старокалужское шоссе, д. 62; olga.dedikova74@yandex.ru

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

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

Information about the authors:

Olga V. Dedikova, Applicant of the Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; Pediatrician, Center for Family Medicine “MEDEP – Regions”; 62, Starokaluzhskoe Shosse, Moscow, 117630, Russia; olga.dedikova74@yandex.ru

Anastasiya E. Kuchina, PostGraduate Student of the Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; kuchina_doc@mail.ru

Irina V. Berezhnaya, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; berezhnaya-irina26@yandex.ru

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

Запоры у детей в практике врача-педиатра

А.И. Сафина, <http://orcid.org/0000-0002-3261-1143>, safina_asia@mail.ru

Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 36

Резюме

В настоящее время запор у детей является одной из основных жалоб, которые предъявляют родители на приеме у педиатра. В статье обсуждаются вопросы диагностики и терапии функциональных запоров у детей на основании международных и российских клинических рекомендаций. Приведены главные причины запоров у детей младшего возраста. Возникновение запоров чаще всего обусловлено дискинезией толстой кишки (гипо- и гипермоторные расстройства), нарушением и болезненным актом дефекации (спазм сфинктеров прямой кишки, ослабление тонуса гладкой мускулатуры и др.) или сочетанием этих факторов. В редких случаях причиной запоров являются органические нарушения. Также низкий социально-экономический статус родителей, низкий уровень образования, депрессия, невротизм, отношение родителей к воспитанию, такое как чрезмерная защита, и отношение, способствующее высокому или низкому уровню автономии, повышают риск функциональных запоров. Кроме этого, подробно изложены факторы, приводящие к запору у детей старшего возраста и подростков. Приведен патогенез функциональных запоров, и описана проблема психологического запора. Описана тактика лечения: коррекция питания, соблюдение питьевого режима, поведенческая и медикаментозная терапия. Приводится собственный опыт применения натрия пикосульфата в терапии запоров у детей. Запоры у детей являются распространенной проблемой, в 95% случаев они носят функциональный характер, поэтому чаще всего не требуют уточняющих методов диагностики. В то же время у детей раннего возраста нельзя забывать о возможности органической патологии, пороков развития. Запоры у детей нуждаются в своевременном назначении комплексного лечения.

Ключевые слова: функциональные запоры, дети, диагностика, терапия, слабительные, натрия пикосульфат

Для цитирования: Сафина А.И. Запоры у детей в практике врача-педиатра. *Медицинский совет*. 2022;16(12):50–57. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-12-50-57>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Constipation in children in the practice of a pediatrician

Asiya I. Safina, <http://orcid.org/0000-0002-3261-1143>, safina_asia@mail.ru

Kazan State Medical Academy – a branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 36, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia

Abstract

Constipation in children is currently one of the major complaints that parents present at a pediatrician's appointment. The article discusses the issues of diagnosis and treatment of functional constipation in children based on the international and Russian clinical guidelines. The following are some major causes of constipation in young children. Constipation is most often caused by colon dyskinesia (hypo- and hypermotor disorders), impaired and painful bowel movement (spasm of the rectal sphincters, weakened smooth muscle tone, etc.) or a combination of these factors. In rare cases, the cause of constipation is organic disorders. Also, low parental socio-economic status, low educational level, depression, neuroticism, attitude of parents towards their children's upbringing such as being overprotective, and attitudes that promote high or low levels of autonomy, increase the risk of functional constipation. In addition, the article sets detailed factors leading to constipation in older children and adolescents. The pathogenesis of functional constipation is given, and the problem of psychological constipation is described. The outlined therapeutic approach includes dietary intervention, compliance with drinking water treatment, behavioural and drug therapy. The author presents its own experience of using sodium picosulfate to treat constipation in children. Constipation in children is a common problem, functional constipation accounts for 95% of cases, therefore in most cases they do not require clarifying diagnostic methods. Besides, you shouldn't forget about the possibility of organic pathology, malformations in young children. Constipation in children requires the timely administration of complex treatment.

Keywords: functional constipation, children, diagnostics, therapy, laxatives, sodium picosulfate

For citation: Safina A.I. Constipation in children in the practice of a pediatrician. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(12):50–57. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-12-50-57>.

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

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время запор у детей, особенно первых лет жизни, является одной из основных жалоб, которые предъявляют родители на приеме как у педиатра, так и у детского гастроэнтеролога. В последнем метаанализе, посвященном изучению запоров у детей и объединившем исследования в 35 странах, частота запора колеблется от 3 до 32%, средняя частота составляет 9,5% (нет разницы в его частоте у девочек и мальчиков), более высокая распространенностью отмечается у детей до 4 лет – 17,5% [1]. Частота стула у детей считается нормальной, если в возрасте от 0 до 4 мес. происходит от 7 до 1 акта дефекации в сутки, от 4 мес. до 2 лет – от 3 до 1 акта (табл. 1) [2]. У здоровых младенцев частота стула зависит от характера вскармливания: на грудном частота опорожнений кишечника может быть от 5 до 40 в неделю (примерно от 2 до 6–7 в сутки), на искусственном – 5–28 в неделю (примерно 1–4 раза в сутки).

ОПРЕДЕЛЕНИЕ И ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ЗАПОРОВ (K59.0 ПО МКБ-10)

Согласно Римским критериям IV пересмотра (2016) [3], для детей младше 4 лет основой постановки диагноза «запор» является наличие не менее двух из перечисленных симптомов в течение 1 мес.:

- 2 и менее дефекации в неделю;
- наличие в анамнезе эпизодов задержки стула;
- болезненные дефекации плотными каловыми массами;
- каловые массы большого диаметра;
- большое количество каловых масс в прямой кишке после акта дефекации.

Для детей старше 4 лет и подростков приводятся следующие диагностические критерии, которых также должно быть 2 или более, возникающих как минимум 1 раз в неделю, продолжительностью не менее 1 мес.:

- 2 или менее дефекации в неделю в туалете у развитых детей в возрасте до 4 лет;
- минимум 1 эпизод недержания кала в неделю;
- волевое удержание кала;
- болезненный или твердый стул в анамнезе;
- наличие большого количества каловых масс в прямой кишке после акта дефекации;
- каловые массы большого диаметра.

ПРИЧИНЫ ЗАПОРОВ

Возникновение запоров чаще всего обусловлено дискинезией толстой кишки (гипо- и гипермоторные расстройства), нарушением и болезненным актом дефекации (спазм сфинктеров прямой кишки, ослабление тонуса гладкой мускулатуры и др.) или сочетанием этих факторов. В редких случаях причиной запоров являются органические нарушения. Считается, что существует два основных критических периода в жизни ребенка, в течение которых риск развития запоров функционального характера становится наиболее высоким: это период

● **Таблица 1.** Частота дефекаций у здоровых детей разного возраста [2]

● **Table 1.** Frequency of bowel movements in healthy children of different ages [2]

Возраст	Число дефекаций в неделю	Число дефекаций в сутки
0–3 мес.: • грудное вскармливание; • искусственное вскармливание	5–40 5–20	2,9 2,0
4–12 мес.	5–28	1,8
1–3 года	4–21	1,4
4 года и старше	3–14	1,0

приучения ребенка к горшку, т. е. момент формирования у ребенка гигиенических навыков, и начало посещения детского сада или школы.

Низкий социально-экономический статус родителей, низкий уровень образования, депрессия, невротизм, отношение родителей к воспитанию, такое как чрезмерная защита, и отношение, способствующее высокому или низкому уровню автономии, повышают риск функциональных запоров [4, 5]. Нарушенные отношения между родителями и детьми и эмоциональный стресс также могут привести к нерегулярным привычкам кишечника у детей. Если позыв к дефекации постоянно игнорируется, мозг ребенка может стать менее восприимчивым к дальнейшим позывам к дефекации [6, 7].

У детей старшего возраста к развитию запоров могут приводить также:

- алиментарные причины: нарушение режима и характера питания с недостаточным содержанием в рационе питания продуктов, богатых пищевыми волокнами, растительными маслами, или злоупотребление напитками, содержащими большое количество вяжущих веществ, – чаем, кофе, какао;
- гиподинамия;
- заболевания центральной нервной системы, желудочно-кишечного тракта, эндокринные, инфекционные болезни;
- аномалии развития толстой кишки;
- психическая травма или стресс (психогенные запоры);
- систематическое подавление физиологических позывов к дефекации, связанное, например, с началом посещения детского сада или школы и т. п.;
- оперативные вмешательства на органах брюшной полости (динамическая, спаечная непроходимость);
- опухоли (создающие механическое препятствие для полноценного опорожнения кишечника);
- употребление лекарственных препаратов (миорелаксантов, ганглиоблокаторов, холинолитиков, опиатов, противосудорожных, антацидов, препаратов висмута, лоперамида, бифидосодержащих пробиотиков, ферментных препаратов, мочегонных, барбитуратов, транквилизаторов, нестероидных противовоспалительных средств, препаратов железа и кальция, блокаторов кальциевых каналов);
- острые и хронические отравления ядовитыми веществами (свинцом, таллием, никотином и др.);
- трещины ануса, анусит, сфинктерный проктит первичный и вторичный на фоне других воспалительных за-

болеваний анального канала, прямой кишки и параректальной клетчатки, болевая реакция в виде нарушения расслабления сфинктера, а также раннее принудительное (конфликтное) приучение к горшку являются причинами острого запора.

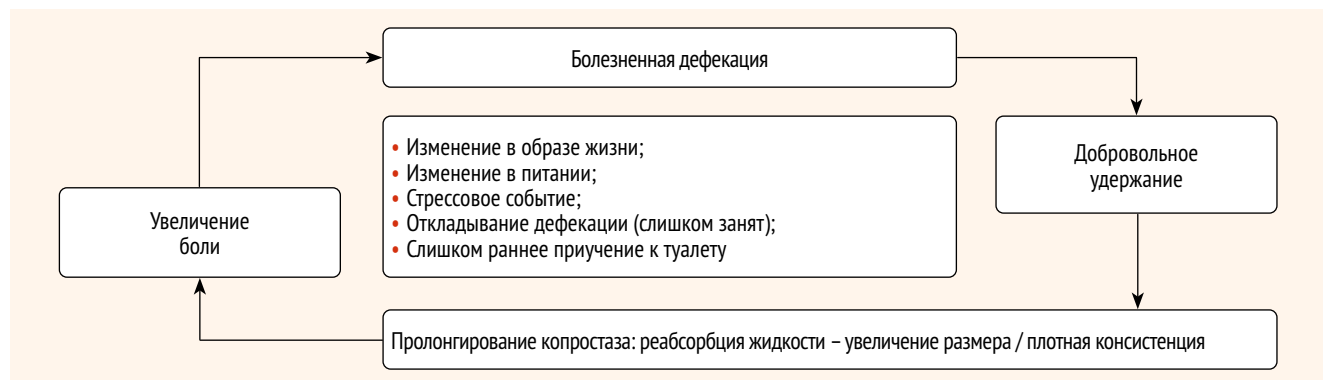
Немаловажное значение в возникновении острых запоров имеют стесняющие, некомфортные условия для опорожнения кишечника в детском саду или школе, часто антисанитарное состояние туалетов, непривычные для ребенка открытые кабинки и наличие других детей в этом же месте. В результате – ситуация «терпеть до дома», которая быстро трансформируется в привычный запор.

У подростков с недавним началом запора врачи должны исключить наличие расстройства пищевого поведения. Стрессовые жизненные события, такие как психологическая или физическая травма (включая сексуальное насилие), чаще встречаются у детей с функциональными запорами [8].

ПАТОГЕНЕЗ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО ЗАПОРА

Ключевым фактором в развитии функционального запора в детском возрасте является боль, возникающая при дефекации (*рисунок*) [9]. Чем дольше каловый комок стоит в прямой кишке, тем сильнее всасывается вода и тем толще и плотнее становятся каловые массы. Со временем эти толстые и жесткие каловые массы, проходя через анальное отверстие, надорвут его слизистую – возникнет трещина ануса, ребенок испытает острую боль, в каловых массах родители начнут замечать примесь алой крови, и, соответственно, только тогда может состояться первый визит к врачу. На самом деле именно после возникновения острой боли при дефекации стартует порочный круг, и ребенок начинает намеренно удерживать стул, боясь повторения болевых ощущений. Соответственно, чем дольше ребенок сможет препятствовать дефекации, тем толще образуется фекалома и тем сильнее она травмирует анус при следующей дефекации, тем сильнее будет боль, которую ребенок вновь испытает при следующем позыве. Безусловно, этот порочный круг, который принято называть психологическим запором, нуждается в прерывании.

- **Рисунок.** Порочный круг функционального запора у детей [9]
- **Figure.** A vicious cycle of functional constipation in children [9]



ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Большой клинический опыт и полноценные научные исследования позволяют утверждать, что хорошо собранный анамнез и тщательный осмотр ребенка обычно бывают достаточными, чтобы исключить органическую причину запора. Нет необходимости проводить сложный комплекс обследований и лабораторных исследований прежде, чем начинать лечение.

В *международных рекомендациях* четко определены показания к проведению дополнительных исследований, уточняющих этиологию запоров [10]:

- рентгенологическое исследование брюшной полости не используется для рутинной диагностики функциональных запоров; обычное рентгенологическое исследование брюшной полости может быть использовано в случаях колостаз, когда объективное обследование невозможно или его результаты малоинформативны;
- исследование транзита (пассаж бария) по желудочно-кишечному тракту может использоваться в дифференциальной диагностике функциональных запоров и функционального недержания кала, а также в неясных случаях;
- диагностика аллергии к белкам коровьего молока не проводится у детей с запором без симптомов тревоги;
- диагностическая элиминационная диета сроком от 2 до 4 нед. может назначаться детям с рефрактерным запором;
- лабораторная диагностика-скрининг на гипотиреоз, целиакию и гиперкальциемию не проводится детям с запором без симптомов тревоги;
- основным показанием к аноректальной манометрии для оценки ректоанального ингибиторного рефлекса является рефрактерный запор;
- биопсия слизистой оболочки прямой кишки является золотым стандартом диагностики болезни Гиршпрунга;
- ирригография не является стартовым исследованием, используемым у детей для оценки запоров;
- толстокишечная манометрия показана детям с рефрактерным запором до решения вопроса о необходимости хирургического вмешательства;
- магнитно-резонансную томографию спинного мозга не рекомендуется использовать в рутинной практике

- **Таблица 2.** Симптомы тревоги, которые указывают на органическую причину запора
- **Table 2.** Anxiety symptoms that suggest an organic cause of constipation

Симптомы тревоги	Дифференциальный диагноз
Отхождение мекония позже первых 48 ч жизни (у 99% детей меконий отходит в первые 24 ч, у остальных – до 48 ч)	Исключить болезнь Гиршпрунга
Кровь в кале яркая, большим количеством	Трещины ануса, полипы кишечника, язвенный колит
Кровь и слизь в кале	Пищевая аллергия к белкам коровьего молока, острые кишечные инфекции
Кровь и слизь в кале с лихорадкой и (или) рвотой	Инвазивные кишечные инфекции, язвенный колит, болезнь Крона
Потеря массы тела, интоксикация и (или) лихорадка	Инвазивные кишечные инфекции, язвенный колит, болезнь Крона
Кровь в кале в виде малинового желе	Инвагинация
Густой, липкий, жирный стул	Муковисцидоз, дефицит α 1-антитрипсина

в случае рефрактерного запора без других неврологических симптомов;

■ биопсия толстой кишки для диагностики нейромышечных заболеваний толстой кишки не рекомендуется у детей с рефрактерным запором;

■ скintiграфия толстой кишки не рекомендуется у детей с рефрактерным запором.

Таким образом, согласно современным рекомендациям, только наличие симптомов тревоги (табл. 2) и рефрактерного запора (табл. 3) требует более углубленного обследования с использованием как лабораторных, так и инструментальных методов исследования [10].

ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С ЗАПОРАМИ

В группе пациентов с функциональными запорами раннее лечение приводит к лучшему результату, в то время как задержка адекватного лечения может вызвать недержание кала и психологические последствия [11].

Добиться поставленных целей возможно в результате тщательного выполнения комплекса мероприятий, направленных на коррекцию питания и поведения (туалетный тренинг), ежедневного приема слабительных препаратов и регуляторов моторики / спазмолитиков [12, 13].

КОРРЕКЦИЯ ПИТАНИЯ

При запорах выбором первой линии и обязательным компонентом лечения является диета, включающая зерновые, фрукты и овощи [14]. Недостаточное употребление пищевых волокон является фактором риска возникновения запора. Национальной академией наук США (United States National Academy of Sciences) предложена норма потребления пищевых волокон из расчета 14 г на 1000 ккал (15 г для годовалого ребенка в сутки), комитетом по питанию Американской академии педиатрии (American Academy of Pediatrics, AAP) – 0,5 г/кг (до 35 г/сут). При употреблении в пищу грубой клетчатки необходимо обеспечить достаточное потребление воды. Только одновременное употребление 25 г растительной

- **Таблица 3.** Частота развития запоров при различных формах патологии у детей в зависимости от возраста

- **Table 3.** Incidence rates of constipation in various forms of pathology in children depending on age

Возраст	Патология
У детей раннего возраста	• целиакия; • нарушения обмена веществ: гипотиреозидизм, гиперкальциемия, гипокалиемия; • аллергия на продукты, содержащие белок; • медикаменты, токсины: опиаты, антихолинергические препараты, антидепрессанты; • интоксикация витамином D; • муковисцидоз; • болезнь Гиршпрунга; • проктоатрезия; • анатомические мальформации: частичная или полная непроходимость ануса; • дефекты развития передней брюшной стенки (гастрошизис и т.д.)
У детей старшего возраста	• замедленный кишечный транзит; • сахарный диабет; • синдром множественной эндокринной неоплазии 2-го типа
Независимо от возраста	• химиотерапия, отравление тяжелыми металлами; • ботулизм; • крестцово-копчиковая тератома; • аномалии или травмы спинного мозга; • псевдообструкция кишечника

клетчатки и не менее 2 л жидкости в сутки ускоряет кишечный транзит и размягчает кал. Российское общество детских гастроэнтерологов рекомендует следующий расчет нормы потребления пищевых волокон: к возрасту ребенка прибавить 5–10 г/сут, т.е. (5–10) + п, где п – возраст в годах [15].

Из питания рекомендуется исключить продукты, задерживающие опорожнение кишечника (табл. 4) [16]. Не рекомендуются пища-размазня, пюреобразная, еда на ходу, перекусы. Наоборот, показана рассыпчатая пища, мясо/птица/рыба куском. Обязателен объемный завтрак для стимуляции гастроцекального рефлекса [6, 17–20].

● **Таблица 4.** Влияние пищевых веществ на опорожнение кишечника [16]

● **Table 4.** Effect of nutrients on bowel movement [16]

Способствуют опорожнению	Задерживают опорожнение
• Продукты, содержащие органические кислоты: кислое молоко, фруктовые соки, черный хлеб, кислые фрукты и др.; • сахаристые вещества: различные сахара, мед, варенье, джем, сиропы, сладкие блюда; • блюда, богатые поваренной солью; • продукты, содержащие уголек (минеральные воды); • жиры, преимущественно растительные; • продукты, богатые оболочками растительных клеток: овощи, блюда из овсяной, гречневой, ячменной, перловой круп; • продукты в холодном виде; • жилистое мясо, хрящи; • отруби; • хлеб «Здоровье», «Барвихинский», «Докторский» и т. п.	• Продукты, содержащие танин: крепкий чай, кофе, какао; • гранат, черника, кизил, хурма, груша; • редька, лук, чеснок; • пища в протертом виде; • каши манная и рисовая; • слизистые супы; • кисели; • теплые и горячие блюда
ИнDIFFЕРЕНТНЫЕ ПРОДУКТЫ	
Мясо, рыба, паровые блюда, пшеничный хлеб, пресный творог	

С целью «оживления» двигательной функции кишечника детям с запорами показан прием прохладной жидкости натошак (питьевой и минеральной воды, сока, компотов, кваса), для усиления послабляющего эффекта возможно добавление меда, ксилита или сорбита. При гипомоторной дискинезии толстой кишки вода должна быть холодной (20–25 °С), средней и высокой минерализации («Ессентуки №17», «Баталинская», «Арзни», Donat Mg и др.).

Обязательно соблюдение питьевого режима:

- потребность в воде для здоровых детей с массой от 10 до 20 кг рассчитывают по следующей формуле: 100 мл (объем воды для детей в возрасте до 1 года) + 50 мл на каждый кг при массе тела свыше 10 кг;
- для детей массой свыше 20 кг расчет потребности в воде: 600 мл (потребность в воде для ребенка массой 20 кг) + 20 мл на каждый кг при массе тела свыше 20 кг;
- для детей 3–5 лет – 50–60 мл/кг, старше 7 лет – 30 мл/кг массы тела в сутки.

ПОВЕДЕНЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

Основывается на выработке режима посещения туалета с целью регулярной дефекации, которая должна быть каждый раз в одно и то же время. В основе позыва к дефекации лежит гастроилеоцекальный рефлекс, который проявляется утром через 1 ч после еды. Ребенку необходимо проводить в туалете достаточно времени – от 5 до 10 мин 3–4 раза в день сразу после основного приема пищи в течение первых месяцев.

Обязательное условие эффективной дефекации – обеспечить хороший упор для ног [21]. Это может быть достигнуто наличием в туалете низкой скамейки для ребенка, на которую он может поставить ноги (повышение внутрибрюшного давления в позе Вальсальвы). Если дефекация не удалась, ребенка ни в коем случае нельзя наказывать и, наоборот, хвалить в случае удачи. Рекомендуется увеличить физическую активность ребенка для повышения моторики кишечника [11, 22].

МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ

Основной целью использования слабительных препаратов является опорожнение прямой кишки и (или) разрешение калового завала. Под термином «каловый завал» понимается скопление большого количества плотных каловых масс иногда каменистой плотности («каловых камней») в терминальных отделах толстой кишки. Как правило, для диагностики калового завала не требуется дополнительное рентгенологическое исследование. Плотные каловые массы легко определяются при физикальном обследовании. Для эвакуации из кишки плотных каловых масс могут быть использованы пероральные и ректальные препараты (табл. 5): очистительные клизмы, минеральные масла или микроклизмы с лаурилсульфатом [22]. Освобождение прямой кишки от каловых масс у младенцев достигается путем применения свечей с глицеролом. Освобождение прямой кишки от каловых масс у детей более старшего возраста достигается с помощью как оральных, так и ректальных медикаментов, включая клизмы. На сегодняшний день существуют разные виды и классы слабительных препаратов. Препараты, разрешенные в Российской Федерации, приведены в табл. 5 [15]. Из всех групп слабительных, применяемых в детской практике, предпочтение отдается препаратам, обладающим осмотическим эффектом. Основным механизмом их действия является размягчение стула за счет удержания воды, что облегчает транспортировку химуса и делает дефекацию менее затрудненной.

В то же время при выработке тактики лечения запоров у детей крайне важна индивидуальная программа лечения с учетом возраста ребенка, характера моторики и сопутствующей патологии (например, синдром раздраженного кишечника или трещина ануса).

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Приведем клинический пример ребенка 8 лет, страдающего запором. Со слов родителей, задержка стула у ребенка в среднем составляет от 3 до 5 дней,

● **Таблица 5.** Средства, используемые для лечения запора у детей в Российской Федерации [15]

● **Table 5.** Drugs used to treat constipation in children in the Russian Federation [15]

Препарат	Режим дозирования	Побочные эффекты	Примечание
Осмотические средства			
Лактулоза	• дети до 1 года – начальная и поддерживающая суточная доза – до 5 мл; • дети от 1 года до 6 лет – начальная и поддерживающая суточная доза – 5–10 мл; • дети 7–14 лет – начальная суточная доза – 15 мл, поддерживающая – 10–15 мл; • подростки – начальная суточная доза – 15–45 мл, поддерживающая – 15–30 мл	Метеоризм, боль в животе	• разрешен к применению у детей с рождения; • суточную дозу можно принимать однократно, либо разделив ее на два приема; • доза подбирается индивидуально; • продолжительность приема не ограничена
Полиэтиленгликоль 4000	• дети от 6 мес. до 1 года – 4000 мг/сут; • дети от 1 года до 4 лет – 4000–8000 мг/сут; • дети 4–8 лет – 8000–16 000 мг/сут; • дети старше 8 лет – 10 000–20 000 мг/сут	Метеоризм, боль в животе	• разрешен к применению у детей с 6 мес.; • продолжительность приема не более 3 мес.
Лактитол	• дети от 1 года до 6 лет – 2,5–5 г в сут; • дети 6–12 лет – 5–10 г в сут; • дети 12–16 лет – 10–20 г в сут; • старше 16 лет – 20 г в сут	Метеоризм, дискомфорт в животе	• нет данных о возможностях применения и дозах препарата для детей до 1 года; • суточную дозу следует принимать однократно
Смазывающие средства			
Минеральное масло	• дети от 1 года – 1–3 мл/кг/сут	–	• не рекомендуется к применению детям до 1 года
Стимулирующие средства			
Сенна	• дети 2–6 лет – 4–7,5 мг/сут; • дети 6–12 лет – 6,5–13,5 мг/сут; • дети 12 лет и старше – 13,5–27 мг/сут	Идиосинкразический гепатит, меланоз толстой кишки (регрессирует через 4–12 мес. после отмены препарата), гипертрофическая остеоартропатия, анальгетическая нефропатия	• не рекомендуется к применению детям до 2 лет; • дети 2–6 лет – с осторожностью; • курсовой прием не более 2 нед.
Бисакодил	• дети 4–10 лет – 5 мг/сут; • дети от 10 лет – 5–10 мг/сут	Боль в животе, тошнота, диарея и гипокалиемия, колит, проктит	• не рекомендуется к применению детям до 4 лет; • не рекомендуется длительный ежедневный прием (более 10 дней)
Натрия пикосульфат (Регулакс Пикосульфат)	• дети 4–10 лет – 2,5–5 мг (5–10 капель)	Боль в животе, тошнота, диарея	• противопоказан при непереносимости тяжелой дегидратации, фруктозы и при индивидуальной непереносимости препарата; • не рекомендуется длительный ежедневный прием (более 10 дней)
Местные средства			
Суппозитории ректальные с глицеролом	• дети до 3 лет – по 1/2 суппозитория (1/2 от 1,24 г); • дети 3–7 лет – по 1 суппозиторию (1,24 г); • дети старше 7 лет – по 1 суппозиторию (2,11 г)	Жжение в ректальной области	• суппозитории 1,24 г разрешены к применению с рождения
Микроклизмы, содержащие натрия лаурилсульфоацетат	• дети до 3 лет – в индивидуальной дозе однократно 1–4 мл; • дети старше 3 лет – по 5 мл	Жжение в ректальной области	• раствор для ректального введения; • разрешен к применению с рождения
Прокинетики			
Тримебутин	• дети 3–5 лет – по 25 мг 3 раза в сутки, • дети 5–12 лет – по 50 мг 3 раза в сутки; • дети с 12 лет и взрослые – по 100–200 мг 3 раза в сутки. Длительность лечения – не менее 4 нед.	Редко кожные реакции	• разрешен к применению детям старше 3 лет; • может применяться в качестве базисной терапии при синдроме раздраженного кишечника и функциональных заболеваниях в сочетании со слабительными и (или) пре- и пробиотиками

т. е. стул 1–2 раза в неделю. Отмечается отсутствие позыва к дефекации, только после длительных уговоров. Со слов родителей и ребенка, стул большого диаметра, очень жесткий. Запор у ребенка возник после начала посещения школы (в 7 лет), постепенно происходило урежение дефекации: сначала через день, далее 1–2 раза в неделю. В течение года эпизоды болезненных дефекаций, был эпизод кровавистых выделений (трещины ануса).

При осмотре ребенка живот умеренно увеличен в объеме, пальпируются плотные каловые массы в области толстого кишечника. Рекомендованы коррекция рациона питания (обогащение рациона клетчаткой, коррекция питьевого режима, овощи и фрукты 300–400 г в день), поведенческая терапия, физическая активность. С учетом длительности и тяжести течения запора проведено очищение кишечника с помощью очистительной клизмы, и сразу после очищения кишечника назначена комбинация слабительных препаратов – осмотического и стимулирующего слабительного (Регулакс Пикосульфат) с учетом замедленного времени кишечного транзита.

Регулакс Пикосульфат (натрия пикосульфат) относится к стимулирующим слабительным, вызывающим ритмические сокращения мышц кишечника, что показано в данном случае, поскольку у ребенка замедлен пассаж кишечного содержимого. При приеме внутрь он подвергается превращениям под действием ферментов кишечной микробиоты с образованием конечного продукта – активного метаболита бифенола. Бифенол воздействует на кальциевые каналы гладкомышечных клеток кишечника и усиливает естественные высокоамплитудные сокращения толстой кишки, распространяющиеся на десятки сантиметров по ходу кишечника. В норме подобные пропульсивные сокращения возникают у здорового человека 6–7 раз в сутки, главным образом

после пробуждения и приема пищи. Поэтому прием пикосульфата натрия внутрь необходимо координировать с утренней активацией перистальтики (т. е. принимать на ночь).

Рекомендован курс лечения Регулаксом Пикосульфатом в течение 7 дней, суточная доза была назначена согласно инструкции и составляла 5 капель 1 раз перед сном. При повторном обращении через 10 дней у ребенка отмечается улучшение состояния, стул ежедневный, безболезненный, мягкой консистенции. Рекомендовано продолжить соблюдение режима питания, посещения туалета, физической активности, прием лактулозы. Родителям рекомендовано использовать Регулакс Пикосульфат при возникновении запоров с продолжительностью курса терапии не более 7 дней.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, запоры у детей являются распространенной проблемой, в 95% случаев носят функциональный характер и у большинства детей не требуют уточняющих методов диагностики. В то же время у детей раннего возраста нельзя забывать и о возможности органической патологии, пороков развития. Запоры у детей нуждаются в своевременном назначении комплексного лечения, которое включает диетическую коррекцию, поведенческую и медикаментозную терапию со стартовым освобождением прямой кишки от каловых масс и последующей базисной поддерживающей терапией, цель которой – регулярный безболезненный стул мягкой консистенции и профилактика повторного формирования плотного калового завала.



Поступила / Received 28.04.2022

Поступила после рецензирования / Revised 12.05.2022

Принята в печать / Accepted 14.05.2022

Список литературы / References

- Southwell B.R. Treatment of childhood constipation: a synthesis of systematic reviews and meta-analyses. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020;14(3):163–174. <https://doi.org/10.1080/17474124.2020.1733974>.
- Clifford T., Gorodzensky F.P. Toilet learning: Anticipatory guidance with a child-oriented approach. *Paediatr Child Health*. 2000;5(6):333–344. <https://doi.org/10.1093/pch/5.6.333>.
- Benninga M.A., Faure C., Hyman P.E., St James Roberts I., Schechter N.L., Nurko S. Childhood Functional Gastrointestinal Disorders: Neonate/Toddler. *Gastroenterology*. 2016;150(6): 1443–1455.e2. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.016>.
- Çağan Appak Y., Yalın Sapmaz Ş., Doğan G., Herdem A., Özyurt B.C., Kasirga E. Clinical findings, child and mother psychosocial status in functional constipation. *Türk J Gastroenterol*. 2017;28(6):465–470. <https://doi.org/10.5152/tjg.2017.17216>.
- Udoh E.E., Rajindrajith S., Devanarayana N.M., Benninga M.A. Prevalence and risk factors for functional constipation in adolescent Nigerians. *Arch Dis Child*. 2017;102(9):841–844. <https://doi.org/10.1136/archdis-child-2016-311908>.
- Inan M., Aydinler C.Y., Tokuc B., Aksu B., Ayvaz S., Ayhan S. et al. Factors associated with childhood constipation. *J Paediatr Child Health*. 2007;43(10):700–706. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1754.2007.01165.x>.
- Laffolie J., Ibrahim G., Zimmer K.P. Poor Perception of School Toilets and Increase of Functional Constipation. *Klin Padiatr*. 2021;233(1):5–9. <https://doi.org/10.1055/a-1263-0747>.
- Vriesman M.H., Koppen I.J.N., Camilleri M., Di Lorenzo C., Benninga M.A. Management of functional constipation in children and adults. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020;17(1):21–39. <https://doi.org/10.1038/s41575-019-0222-y>.
- Podar U. Approach to Constipation in Children. *Indian Pediatr*. 2016;53(4):319–327. <https://doi.org/10.1007/s13312-016-0845-9>.
- Tabbers M.M., DiLorenzo C., Berger M.Y., Faure C., Langendam M.W., Nurko S. et al. Evaluation and treatment of functional constipation in infants and children: evidence-based recommendations from ESPGHAN and NASPGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;58(2):258–274. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000266>.
- Mouterde O. Traitements de la constipation du nourrisson et de l'enfant. *Arch Pediatr*. 2016;23(6):664–667. <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2016.03.003>.
- Bekkali N.L., van den Berg M.M., Dijkgraaf M.G., van Wijk M.P., Bongers M.E., Liem O., Benninga M.A. Rectal fecal impaction treatment in childhood constipation: enemas versus high doses oral PEG. *Pediatrics*. 2009;124(6):e1108–1115. <https://doi.org/10.1542/peds.2009-0022>.
- Tolia V., Lin C.H., Elitsur Y. A prospective randomized study with mineral oil and oral lavage solution for treatment of faecal impaction in children. *Aliment Pharmacol Ther*. 1993;7(5):523–529. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.1993.tb00128.x>.
- Rowan-Legg A. Managing functional constipation in children. *Paediatr Child Health*. 2011;16(10):661–670. <http://doi.org/10.1093/pch/16.10.661>.
- Хавкин А.И., Бельмер С.В., Горелов А.В., Звягин А.А., Корниенко Е.А., Нижевич А.А. и др. Диагностика и тактика ведения детей с функциональными запорами: рекомендации общества детских гастроэнтерологов. *Вопросы детской диетологии*. 2014;12(4):49–63. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22857092>.

- Khavkin A.I., Belmer S.V., Gorelov A.V., Zvyagin A.A., Kornienko E.A., Nizhevich A.A. et al. Diagnosis and management of children with functional constipation: recommendations of the Society of Pediatric Gastroenterologists. *Pediatric Nutrition*. 2014;12(4):49–63. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22857092>.
16. Carbohydrate and dietary fiber. In: Kleinman R.E. (ed.). *Pediatric nutrition: policy of the American Academy of Pediatrics*. 7th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2009.
 17. Morais M.B., Vitolo M.R., Aguirre A.N., Fagundes-Neto U. Measurement of low dietary fiber intake as a risk factor for chronic constipation in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1999;29(2):132–135. <https://doi.org/10.1097/00005176-199908000-00007>.
 18. Lee W.T., Ip K.S., Chan J.S., Lui N.W., Young B.W. Increased prevalence of constipation in pre-school children is attributable to under-consumption of plant foods: A community-based study. *J Paediatr Child Health*. 2008;44(4):170–175. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1754.2007.01212.x>.
 19. Castillejo G., Bulló M., Anguera A., Escribano J., Salas-Salvadó J. A controlled, randomized, double-blind trial to evaluate the effect of a supplement of cocoa husk that is rich in dietary fiber on colonic transit in constipated pediatric patients. *Pediatrics*. 2006;118(3):e641–648. <https://doi.org/10.1542/peds.2006-0090>.
 20. Wisten A., Messner T. Fruit and fibre (Pajala porridge) in the prevention of constipation. *Scand J Caring Sci*. 2005;19(1):71–76. <https://doi.org/10.1111/j.1471-6712.2004.00308.x>.
 21. Loening-Baucke V. Polyethylene glycol without electrolytes for children with constipation and encopresis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2002;34(4):372–377. <https://doi.org/10.1097/00005176-200204000-00011>.
 22. Ho J.M.D., How C.H. Chronic constipation in infants and children. *Singapore Med J*. 2020;61(2):63–68. <https://doi.org/10.11622/smedj.2020014>.

Информация об авторе:

Сафина Асия Ильдусовна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии и неонатологии, Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 36; safina_asia@mail.ru

Information about the author:

Asiya I. Safina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatrics and Neonatology, Kazan State Medical Academy – a branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 36, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; safina_asia@mail.ru

Особенности функционального состава козьего молока и его значение в качестве основы для детских смесей

И.Н. Захарова¹, <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>, zakharova-rmapo@yandex.ru

А.Н. Цуцаева^{2,3}, <https://orcid.org/0000-0002-9524-8724>, a.nicolaevnakasjanova@yandex.ru

Л.Я. Климов², <https://orcid.org/0000-0001-7248-1614>, klimov_leo@mail.ru

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

Резюме

Козье молоко в питании человека имеет долгую историю использования. На сегодняшний день имеется множество исследований, посвященных изучению функциональных свойств и питательной ценности козьего молока и его значения в производстве различных молочных продуктов. Раньше натуральное козье молоко широко использовалось в питании детей раннего возраста при отсутствии возможности грудного вскармливания. Однако на сегодняшний день практика кормления немодифицированным козьим молоком, равно как и коровьим, младенцев младше 12 мес. настоятельно не рекомендуется, поскольку это сопряжено с риском нарушения электролитного баланса, дефицита железа, фолиевой кислоты и витамина B₁₂. Коммерческое производство смесей, приготовленных на основе козьего молока, началось в 1980-е гг., и на сегодняшний день имеется множество исследований, демонстрирующих безопасность и эффективность применения данных смесей. В обзоре представлены данные современных исследований о составе и функциональных свойствах отдельных компонентов козьего молока и смесей на его основе. Подробно описан белковый и аминокислотный состав козьего молока, а также особенности его влияния на формирование кишечной микробиоты младенца. Представлены исследования, изучающие олигосахариды козьего молока и их сходство с олигосахаридами женского молока. Продемонстрирована характеристика жирового профиля козьего молока. В качестве примера адаптированной молочной смеси на основе козьего молока представлена формула, разработанная с учетом всех стандартов. Жировой профиль представленной смеси модифицирован за счет включения в состав запатентованного липидного комплекса, состоящего из β-пальмитата. Помимо этого, в состав представленной смеси включены олигосахариды – галакто- и фруктоолигосахариды, благодаря наличию которых обеспечивается формирование оптимальной кишечной микробиоты.

Ключевые слова: козье молоко, заменитель женского молока, молочные смеси, питание детей, олигосахариды, β-пальмитат

Для цитирования: Захарова И.Н., Цуцаева А.Н., Климов Л.Я. Особенности функционального состава козьего молока и его значение в качестве основы для детских смесей. *Медицинский совет*. 2022;16(12):58–63. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-12-58-63>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Features of the functional composition of goat's milk and its importance as the basis for infant formula

Irina N. Zakharova¹, <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>, zakharova-rmapo@yandex.ru

Anna N. Tsutsaeva^{2,3}, <https://orcid.org/0000-0002-9524-8724>, a.nicolaevnakasjanova@yandex.ru

Leonid Ya. Klimov², <https://orcid.org/0000-0001-7248-1614>, klimov_leo@mail.ru

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

² Stavropol State Medical University; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia

³ Regional Children's Clinical Hospital; 3, Semashko St., 355029, Stavropol, Russia

Abstract

Goat milk has a long history of use in human nutrition. There are currently many studies examining the functional characteristics and nutritional value of goat milk and its importance in the production of various dairy products. Before, native goat milk was widely used for feeding young children if the breastfeeding was impossible. To date, however, the practice of feeding unmodified goat milk, as well as cow milk, to infants under 12 months of age is strongly discouraged, as this leaves them exposed to the risk of electrolyte imbalance, as well as iron, folic acid, and vitamin B12 deficiencies. Commercial production of formulas based on goat milk began in the 1980s, and since then there have been many studies which show the safety and effectiveness of these formulas. The review provides the latest evidenced-based information on the composition and functional properties of individual components of the goat milk and goat milk formulas. The protein and amino acid composition

of goat milk, as well as the features of its effects on the formation of the infant's intestinal microbiota, are described in detail. The studies investigating goat milk oligosaccharides and their similarity to human milk oligosaccharides are presented. The characteristics of the goat milk fat profile have been demonstrated. As an example of an adapted goat milk formula, a formula designed to meet all standards is presented. The fat profile of the presented formula is modified by introducing a patented lipid complex consisting of β -palmitate in its composition. In addition, the presented formula composition includes such oligosaccharides as galacto- and fructo-oligosaccharides, which availability ensure the formation of an optimal intestinal microbiota.

Keywords: goat milk, human milk substitute, milk formulas, infant nutrition, oligosaccharides, β -palmitate

For citation: Zakharova I.N., Tsutsaeva A.N., Klimov L.Ya. Features of the functional composition of goat's milk and its importance as the basis for infant formula. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(12):58–63. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-12-58-63>.

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

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день одним из наиболее важных направлений современной педиатрии является обеспечение детей оптимальным питанием, соответствующим потребностям организма на разных этапах развития. Концепция ЮНЕСКО «Первые 1000 дней» (270 дней внутриутробного развития и первые два года жизни) подчеркивает важность правильного питания для будущего здоровья ребенка именно в этот период развития. Данное направление обеспечивает не просто оптимальный рост и развитие ребенка в раннем детстве, но также является залогом его будущего здоровья [1–3].

Неопровержимым считается факт преимущества грудного вскармливания, что делает вопросы поддержки грудного вскармливания приоритетными в педиатрии и детской нутрициологии [3, 4]. Однако при отсутствии возможности грудного вскармливания перед педиатром неизбежно встает вопрос выбора заменителя грудного молока, подходящего для конкретного ребенка.

Наиболее привычными в качестве заменителей грудного молока по-прежнему являются смеси на основе коровьего молока. Однако в последнее время все большее распространение в мире и в нашей стране приобретают смеси, приготовленные на основе козьего молока [5–7].

Первая коммерчески доступная формула на основе козьего молока была разработана в конце 1980-х гг. Первоначально существовали опасения по поводу пригодности белка козьего молока для младенцев в основном лишь потому, что общедоступные научные данные об адекватности данных смесей были недостаточными [8]. Но в 2012 г. Европейское управление по безопасности пищевых продуктов (EFSA) пришло к выводу, что козье молоко подходит в качестве источника белка для детского питания и последующих смесей [9].

Безусловно, козье молоко существенно отличается по составу от женского молока, но в то же время при сравнении с привычным коровьим молоком, чаще используемым для изготовления заменителей женского молока, различия минимальны [10–14]. В табл. 1 представлены особенности состава козьего, коровьего и женского молока по ключевым питательным компонентам по данным современных исследований.

● **Таблица 1.** Состав козьего, коровьего и женского молока [10–14]

● **Table 1.** Composition of goat, cow, and human milk [10–14]

Показатель	Козье молоко	Коровье молоко	Женское молоко
Общий белок, г/100 мл	3,3	3,4	0,9
Казеин, %	83	83	27
Сывороточный белок, %	17	17	73
Лактоза, г/100 мл	4,1	4,5	6,5
Олигосахариды, г/л	0,3	0,06	12
Общий жир, г/100 мл	3,5	3	3,4
Насыщенные жирные кислоты, %	66,9	62,8	28,9
Среднецепочечные триглицериды, %	18,6	12,8	4,7
Мононенасыщенные жирные кислоты, %	23,6	25,2	20,6
Полиненасыщенные жирные кислоты, %	9,4	12	50,5
Кальций, мг/100 мл	121	87	26
Фосфор, мг/100 мл	104	76	16

ОСОБЕННОСТИ БЕЛКОВОГО СОСТАВА КОЗЬЕГО МОЛОКА

Концентрации отдельных видов белков также различаются. В сыворотке грудного молока отсутствует β -лактоглобулин, в то же время в козьем и коровьем молоке он составляет примерно 16% от общего белка [10]. При этом из-за структурных различий в строении β -лактоглобулина, которые делают его менее устойчивым к ферментам желудочно-кишечного тракта, сыворотка козьего молока переваривается существенно легче по сравнению с сывороткой коровьего молока. Так, лабораторные исследования демонстрируют, что под действием желудочного и кишечного сока переваривается 77% козьего β -лактоглобулина и только 17% коровьего [15].

Основу казеиновой фракции козьего молока составляет β -казеин, содержание которого более чем в 10 раз выше по сравнению с грудным молоком [16, 17]. Благодаря такому соотношению казеиновой фракции – когда

β -казеин преобладает над α 1-казеином – происходит более равномерное формирование мягкого белкового сгустка в желудке ребенка. Это также способствует более быстрому и легкому перевариванию казеина козьего молока по сравнению с казеином коровьего молока [17–19]. Концентрации α 1-казеина в козьем молоке сильно зависят от генетических полиморфизмов, составляя до 25% от общего белка в молоке коз с аллелями А, В или С, тогда как у коз с аллелями О или N нет α 1-казеина [20, 21]. Напротив, α 1-казеин в коровьем молоке, как правило, более стабилен и составляет в среднем 25% от общего количества белка [22, 23].

В недавнем исследовании, оценивающем влияние белковых фракций козьего и коровьего молока на кишечную микробиоту мышей методом секвенирования гена *16S rRNA*, было продемонстрировано, что содержание β -казеина напрямую коррелирует с бактериями родов *Enterococcus* и *Allobaculum*, в то время как α 1-казеин способствует росту *Akkermansia*, *Bifidobacterium* и *Eubacterium* [24]. Также авторам удалось установить, что при использовании козьего молока формирование микробиоты происходит быстрее. Помимо этого, было показано, что в группе мышей, у которых применялось козье молоко, метаболизм пирувата, нуклеотидов и линолевой кислоты значительно выше по сравнению с группой мышей, питающихся коровьим молоком [24].

Аминокислотная последовательность белков коровьего и козьего молока имеет общую гомологию на 88% [25], но только на 60% гомологична белкам женского молока [26].

В табл. 2 представлена сравнительная характеристика аминокислотного состава разных видов молока [8, 27, 28].

В пересчете на долю общего белка концентрации большинства аминокислот в козьем и коровьем молоке относительно одинаковы. По сравнению с человеческим молоком в козьем и коровьем молоке содержится больше

● **Таблица 2.** Содержание аминокислот в козьем, коровьем и Женском молоке, мг/г [8, 27, 28]

● **Table 2.** Amino acid content in goat, cow and human milk, mg/g [8, 27, 28]

Аминокислота	Козье молоко	Коровье молоко	Женское молоко
Гистидин	186	168	139
Изолейцин	317	318	288
Лейцин	610	625	551
Лизин	520	531	363
Фенилаланин	330	312	205
Треонин	335	300	248
Триптофан	104	93	106
Тирозин	265	318	264
Валин	480	394	305
Цистеин	61	50	126
Метионин	165	168	87

метионина и меньше цистеина, а в коровьем молоке меньше триптофана. Следовательно, оба вида молока требуют корректировки отдельных аминокислот для детского питания [9]. Кормление козьим молоком без модификации отдельных аминокислот также может привести к чрезмерному уровню метионина и фенилаланина у младенцев [9, 29].

ХАРАКТЕРИСТИКА УГЛЕВОДНОГО СОСТАВА КОЗЬЕГО МОЛОКА

Углеводный состав козьего молока также практически не отличается от коровьего молока, кроме содержания олигосахаридов. Показано, в частности, что концентрации олигосахаридов в козьем молоке в 10 раз выше, чем в коровьем [30, 31].

В недавнем исследовании S.S. van Leeuwen et al. (2020) продемонстрировано, что в козьем молоке содержание олигосахаридов варьирует от 60 до 350 мг/л в зрелом и от 200 до 650 мг/л в молозиве [32]. A. Martinez-Ferez et al. (2006) установили, что зрелое молоко коз породы Мурсиано-Гранадина содержит 250–300 мг/л олигосахаридов, что примерно в 5 раз выше уровня олигосахаридов коровьего молока (30–60 мг/л) [33]. В другом исследовании молока этой породы коз концентрации олигосахаридов колебались в диапазоне 251–572 мг/л [34]. Общие уровни нейтральных олигосахаридов варьировали от 140 до 315 мг/л, а общие уровни кислых – от 83 до 251 мг/л. Наиболее распространенными олигосахаридами были галактосиллактозы, их значения варьировали от 128,7 до 274,3 мг/л. Авторы получили более высокие уровни 2'-фукозиллактозы (2,2–31,6 мг/л) по сравнению с фукозиллактозамином (3,1–6,15 мг/л). Кроме того, выявлено, что, как и в случае с человеческим молоком, все образцы козьего молозива содержали более высокие концентрации 6'-сиалиллактозы (29–124 мг/л), чем 3'-сиалиллактозы (3–12 мг/л). В то же время в нескольких других исследованиях были показаны противоположные результаты, демонстрирующие преобладание 3'-сиалиллактозы в козьем молоке [35–37].

В целом по данным различных исследований в зрелом козьем молоке было охарактеризовано в общей сложности 40 различных олигосахаридов [34, 38–40]. В исследовании S. Albrecht et al. (2014) в козьем молоке впервые была идентифицирована 3'-фукозиллактоза, являющаяся одним из распространенных олигосахаридов грудного молока [39]. В исследовании A. Leong et al. (2019) изучалось наличие природных олигосахаридов в детских смесях (стартовых и последующих) на основе козьего молока, а также их пребиотические и противоинфекционные свойства. Результаты показали наличие 14 поддающихся количественному определению олигосахаридов в детских смесях на основе козьего молока, что было аналогично количеству олигосахаридов, обнаруженных в свежем козьем молоке. Из них пять (2'-фукозиллактоза, 3'-сиалиллактоза, 6'-сиалиллактоза, лакто-N-гексаоза и лакто-N-неотетраоза) были аналогичны олигосахаридам грудного молока. Помимо этого, авторы установили, что олигосаха-

риды смесей на основе козьего молока значительно усиливают рост бифидобактерий и лактобактерий и снижают адгезию кишечной палочки NCTC 10418 и *S. typhimurium*. В совокупности эти результаты свидетельствуют о том, что олигосахариды, естественным образом присутствующие в детских смесях на основе козьего молока, обладают сильными пребиотическими и антипатогенными адгезионными свойствами и могут принести пользу здоровью кишечника младенцев [40].

Несмотря на то что концентрации олигосахаридов козьего молока выше по сравнению с коровьим молоком, для достижения уровней, сопоставимых с уровнями олигосахаридов грудного молока, требуется дополнительное введение олигосахаридов в молочные формулы на основе козьего молока [30, 31]. Инновации в крупномасштабном производстве олигосахаридов, аналогичных олигосахаридам грудного молока, позволяют добавлять их в молочные смеси на основе коровьего молока [41]. Однако пока не изучен вопрос, будут ли работать в синергии добавленные в формулы на козьем молоке олигосахариды с естественным присутствующими в исходном сырье олигосахаридами.

ЖИРОВОЙ ПРОФИЛЬ КОЗЬЕГО МОЛОКА

Жировой состав козьего молока также является более оптимальным для переваривания незрелыми ферментными системами ребенка по сравнению с коровьим молоком [17]. Как показано в исследованиях, жировые глобулы козьего молока имеют существенно меньший размер, в отличие от глобул коровьего молока, что обеспечивает более легкое воздействие панкреатической липазы [7, 17].

Козье молоко содержит большее количество коротко- и среднецепочечных жирных кислот – капроновой, каприловой, каприновой, лауриновой и миристиновой кислот, которые всасываются в кишечнике непосредственно в венозную сеть, что облегчает усвоение жира [17].

Особого интереса заслуживает пальмитиновая кислота, относящаяся к одноосновным насыщенным жирным кислотам, которая является одной из основных жирных кислот грудного молока. Как известно, пальмитиновая кислота грудного молока в молекуле триглицерида этерифицируется в основном в Sn-2 положении (β-пальмитат) [42, 43]. В то же время в большинстве молочных смесей пальмитиновая кислота этерифицирована до Sn-1, Sn-3 положения триглицерида (α-пальмитат) [44].

Напомним физиологический аспект преимущества β-пальмитата. Первым ферментом, переваривающим жиры, является желудочная липаза, которая к моменту рождения у ребенка уже достаточно хорошо функционирует. В то же время панкреатическая липаза не настолько эффективна ввиду незрелости в течение первых недель жизни экзокринной функции поджелудочной железы. Желудочная липаза стереоспецифична – она подвергает гидролизу эфирные связи в молекуле глицерола в позиции n-3, а липаза поджелудочной железы отщепляет жирные кислоты в позиции Sn-1 и Sn-3, в то время как среднее положение (Sn-2) относительно устойчиво к фер-

ментолитической активности. При поступлении в организм грудного ребенка пальмитиновой кислоты, расположенной в молекуле триглицерида в Sn-1 и Sn-3 положениях, насыщенная пальмитиновая кислота высвобождается из эфирных связей, что при наличии достаточного количества кальция в просвете кишечника создает предпосылки для образования нерастворимых кальциевых мыл, в результате чего биодоступность кальция снижается. Образование в просвете кишечника нерастворимых кальциевых мыл отвечает за более плотный стул. При расположении пальмитиновой кислоты в Sn-2 положении большая часть этого моноглицерида (β-пальмитат) всасывается и поступает в хиломикроны лимфатической системы кишечника [45].

К современным адаптированным смесям на основе козьего молока относится линейка Kabrita® Gold (производство Группы компаний Ausnutria, Голландия), дифференцированная по возрасту. Для оптимизации жирового профиля в молочные смеси Kabrita® Gold включен запатентованный липидный комплекс DigestX®, состав которого близок к жирнокислому составу грудного молока. Особенностью липидного комплекса DigestX® является высокое содержание в нем пальмитиновой кислоты в Sn-2 положении в молекуле триглицерида (β-пальмитат) аналогично грудному молоку. Научные исследования подтвердили безопасность применения DigestX® для производства продуктов детского питания. Помимо этого, молочные смеси Kabrita® Gold обогащены витаминами и минеральными веществами в соответствии с физиологическими потребностями грудных детей, а также пребиотиками – галакто- и фруктоолигосахаридами, что обеспечивает формирование у младенца оптимальной микробиоты.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на сегодняшний день доказано, что козье молоко является оптимальным источником белка для детского питания и создания на его основе молочных смесей. Функциональный состав козьего молока обеспечивает возможность создания смесей с максимально приближенным к грудному молоку составом. Обнаруженные в последние годы в козьем молоке и молочных смесях на его основе олигосахариды в количествах, существенно превышающих таковые в коровьем молоке, а также данные об их пребиотических и противомикробных свойствах, являются дополнительными положительными факторами, позволяющими использовать для искусственного вскармливания детей раннего возраста смеси на основе козьего молока в качестве альтернативы традиционным смесям на основе коровьего молока. Примером адаптированных смесей на основе козьего молока являются смеси Kabrita® Gold, изготовленные с учетом всех стандартов и норм качества, а также включающие липидный комплекс DigestX®, приближающий их состав к составу женского молока.



Поступила / Received 07.05.2022
Поступила после рецензирования / Revised 23.05.2022
Принята в печать / Accepted 24.05.2022

Список литературы / References

- Захарова И.Н., Бережная И.В., Мачнева Е.Б., Кучина А.Е., Облогина И.С. Грудное молоко – первый шаг к программированию здоровья в течение последующей жизни. *Вестник Росздравнадзора*. 2018;(1):28–33. Режим доступа: <https://roszdravnadzor.gov.ru/i/upload/images/2019/11/15/1573800708.79346-1-23051.pdf>.
- Zakharova I.N., Berezhnaya I.V., Machneva E.B., Kuchina A.E., Oblogina I.S. Breast milk is the first step to health programming during the subsequent life. *Vestnik Roszdravnadzora*. 2018;(1):28–33. (In Russ.) Available at: <https://roszdravnadzor.gov.ru/i/upload/images/2019/11/15/1573800708.79346-1-23051.pdf>.
- Andreas NJ., Kampmann B., Mehring Le-Doare K. Human breast milk: A review on its composition and bioactivity. *Early Hum Dev*. 2015;91(11):629–635. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2015.08.013>.
- 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>.
- Zakharova I.N., Machneva E.B., Oblogina I.S. Breast milk is a living tissue! How to preserve breastfeeding? *Meditsinskiy Sovet*. 2017;(19):24–29. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-19-24-29>.
- Украинцев С.Е., Самаль Т.Н. Грудное молоко, каким мы его не знали: хронобиология грудного молока. *Вопросы современной педиатрии*. 2018;17(2):148–151. <https://doi.org/10.15690/vsp.v17i2.1881>.
- Ukrainets S.E., Samal T.N. Breast milk that we did not know: chronobiology of breast milk. *Current Pediatrics*. 2018;17(2):148–151. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vsp.v17i2.1881>.
- Казюкова Т.В., Ильенко Л.И., Котлуков В.К. Козье молоко в питании детей грудного и раннего возраста. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2017;96(1):75–82. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2017-96-1-75-82>.
- Kazyukova T.V., Ilyenko L.I., Kotlukov V.K. Goat milk in nutrition of infants and young children. *Pediatrics*. 2017;96(1):75–82. (In Russ.) <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2017-96-1-75-82>.
- Turck D. Cow's milk and goat's milk. *World Rev Nutr Diet*. 2013;108:56–62. <https://doi.org/10.1159/000351485>.
- Haenlein G. Goat milk in human nutrition. *Small Rumin Res*. 2004;51(2):155–163. <https://doi.org/10.1016/j.smallrumres.2003.08.010>.
- EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Opinion of the scientific panel on dietetic products, nutrition and allergies on a request from the Commission relating to the evaluation of goats' milk protein as a protein source for infant formulae and follow-on formulae. *EFSA J*. 2004;2(3):32. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2004.32>.
- EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific opinion on the suitability of goat milk protein as a source of protein in infant formulae and in follow-on formulae. *EFSA J*. 2012;10(3):2603. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2012.2603>.
- Liao Y., Weber D., Xu W., Durbin-Johnson B.P., Phinney B.S., Lönnerdal B. Absolute quantification of human milk caseins and the whey/casein ratio during the first year of lactation. *J Proteome Res*. 2017;16(11):4113–4121. <https://doi.org/10.1021/acs.jproteome.7b00486>.
- Ceballos L.S., Morales E.R., Adare G.D., Castro J.D., Martínez L.P., Sampelayo M.R. Composition of goat and cow milk produced under similar conditions and analyzed by identical methodology. *J Food Compos Anal*. 2009;22(4):322–329. <https://doi.org/10.1016/j.jfca.2008.10.020>.
- Gidrewicz D.A., Fenton T.R. A systematic review and meta-analysis of the nutrient content of preterm and term breast milk. *BMC Pediatr*. 2014;14:216. <https://doi.org/10.1186/1471-2431-14-216>.
- Wang L., Li X., Liu L., da Zhang H., Zhang Y., Chang Y.H., Zhu Q.P. Comparative lipidomics analysis of human, bovine and caprine milk by UHPLC-Q-TOF-MS. *Food Chemistry*. 2020;310:125865. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2019.125865>.
- Wang Y., Zhou X., Gong P., Chen Y., Feng Z., Liu P. et al. Comparative major oligosaccharides and lactose between Chinese human and animal milk. *Int Dairy J*. 2020;108:104727. <https://doi.org/10.1016/j.idairyj.2020.104727>.
- Almaas H., Cases A.-L., Devold T., Holm H., Langrud T., Aabakken L. et al. In vitro digestion of bovine and caprine milk by human gastric and duodenal enzymes. *Int Dairy J*. 2006;16(9):961–968. <https://doi.org/10.1016/j.idairyj.2005.10.029>.
- Park Y.W. Goat milk-chemistry and nutrition. In: Park W., Park Y.W., Haenlein G.F.W. (eds.). *Handbook of Milk of Non-Bovine Mammals*. Oxford, UK: Blackwell Publishing; 2006, pp. 34–58. <https://doi.org/10.1002/9780470999738.CH3>.
- Тутельян В.А., Конь И.Я. *Детское питание: Руководство для врачей*. 4-е изд. М.: Медицинское формационное агентство; 2017. 784 с.
- Tutelyan V.A., Kon' I.Ya. *Baby food: A guide for physicians*. 4th ed. Moscow: Medical Formation Agency; 2017. 784 p. (In Russ.)
- Inglingstad R.A., Devold T.G., Eriksen E.K. Comparison of the digestion of caseins and whey proteins in equine, bovine, caprine and human milks by human gastrointestinal enzymes. *Dairy Sci Technol*. 2010;90:549–563. <https://doi.org/10.1051/DST/2010018>.
- Ingham B., Smialowska A., Kirby N.M., Wang C., Carr A.J. A structural comparison of casein micelles in cow, goat and sheep milk using X-ray scattering. *Soft Matter*. 2018;14(17):3336–3343. <https://doi.org/10.1039/c8sm00458g>.
- Clark S., Mora García M.B. A 100-Year Review: Advances in goat milk research. *J Dairy Sci*. 2017;100(12):10026–10044. <https://doi.org/10.3168/jds.2017-13287>.
- Selvaggi M., Laudadio V., Dario C., Tufarelli V. Major proteins in goat milk: an updated overview on genetic variability. *Mol Biol Rep*. 2014;41(2):1035–1048. <https://doi.org/10.1007/s11033-013-2949-9>.
- Martin P., Szymanowska M., Zwierzchowski L., Leroux C. The impact of genetic polymorphisms on the protein composition of ruminant milks. *Reprod Nutr Dev*. 2002;42(5):433–459. <https://doi.org/10.1051/rnd:2002036>.
- Ceballos L.S., Morales E.R., Advare G.T., Castro J.D., Marínez L.P., Sampelayo M.R.S. Composition of goat and cow milk produced under similar conditions and analyzed by identical methodology. *J Food Compos Anal*. 2009;22(4):322–329. <https://doi.org/10.1016/j.jfca.2008.10.020>.
- Wang Z., Jiang S., Ma C., Huo D., Peng Q., Shao Y., Zhang J. Evaluation of the nutrition and function of cow and goat milk based on intestinal microbiota by metagenomic analysis. *Food Funct*. 2018;9(4):2320–2327. <https://doi.org/10.1039/c7fo01780d>.
- Tsabori S., Douros K., Priftis K.N. Cow's milk allergenicity. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2014;14(1):16–26. <https://doi.org/10.2174/1871530314666140121144224>.
- Roncada P., Piras C., Soggiu A., Turk R., Urbani A., Bonizzi L. Farm animal milk proteomics. *J Proteomics*. 2012;75(14):4259–4274. <https://doi.org/10.1016/j.jprotp.2012.05.028>.
- Rutherford S., Moughan P., Lowry D., Prosser C.G. Amino acid composition determined using multiple hydrolysis times for three goat milk formulations. *Int J Food Sci*. 2008;59(7–8):679–690. <https://doi.org/10.1080/09637480701705424>.
- Zhang Z., Adelman A.S., Rai D., Boettcher J., Lönnerdal B. Amino acid profiles in term and preterm human milk through lactation: a systematic review. *Nutrients*. 2013;5(12):4800–4821. <https://doi.org/10.3390/nu5124800>.
- Maines E., Gugelmo G., Tadiotto E., Pietrobelli A., Campostrini N., Pasini A. et al. High-protein goat's milk diet identified through newborn screening: clinical warning of a potentially dangerous dietetic practice. *Public Health Nutr*. 2017;20(15):2806–2809. <https://doi.org/10.1017/S1368890017001628>.
- Meyrand M., Dallas D.C., Caillat H., Bouvier F., Martin P., Barile D. Comparison of milk oligosaccharides between goats with and without the genetic ability to synthesize αs1-casein. *Small Rumin Res*. 2013;113(2–3):411–420. <https://doi.org/10.1016/j.smallrumres.2013.03.014>.
- Giorgio S., Di Trana A., Claps S. Oligosaccharides, polyamines and sphingolipids in ruminant milk. *Small Rumin Res*. 2018;160:23–30. <https://doi.org/10.1016/j.smallrumres.2018.01.006>.
- Van Leeuwen S.S., Schoemaker R.J., Timmer C.J., Kamerling J.P., Dijkhuizen L. Use of Wisteria floribunda agglutinin affinity chromatography in the structural analysis of the bovine lactoferrin N-linked glycosylation. *Biochim Biophys Acta*. 2012;1820(9):1444–1455. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2011.12.014>.
- Martínez-Ferez A., Rudloff S., Guadix A. Goats' milk as a natural source of lactose-derived oligosaccharides: Isolation by membrane technology. *Int Dairy J*. 2006;16(2):173–181. <https://doi.org/10.1016/j.idairyj.2005.02.003>.
- Martín-Ortiz A., Salcedo J., Barile D., Bunyatrachata A., Moreno F.J., Martín-García I. et al. Characterization of goat colostrum oligosaccharides by nano-liquid chromatography on chip quadrupole time-of-flight mass spectrometry and hydrophilic interaction liquid chromatography-quadrupole mass spectrometry. *J Chromatogr A*. 2016;1428:143–153. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2015.09.060>.
- Claps S., Di Napoli M.A., Sepe L., Caputo A.R., Rufrano D., Di Trana A. et al. Sialyloligosaccharides content in colostrum and milk of two goat breeds. *Small Rumin Res*. 2014;121(1):116–119. <https://doi.org/10.1016/j.smallrumres.2013.12.024>.
- Claps S., Di Napoli M.A., Caputo A.R., Rufrano D., Sepe L., Di Trana A. Factor affecting the 3' sialyllactose, 6' sialyllactose and dialyllactose content in caprine colostrum and milk: Breed and Parity. *Small Rumin Res*. 2016;134:8–13. <https://doi.org/10.1016/j.smallrumres.2015.11.002>.
- Quinn E.M., Slattery H., Thompson A.P., Kilcoyne M., Joshi L., Hickey R.M. Mining milk for factors which increase the adherence of Bifidobacterium longum subsp. infantis to intestinal cells. *Foods*. 2018;7(12):196. <https://doi.org/10.3390/foods7120196>.
- Albrecht S., Lane J.A., Mariño K., Al Busadah K.A., Carrington S.D., Hickey R.M., Rudd P.M. A comparative study of free oligosaccharides in the milk of domestic animals. *Br J Nutr*. 2014;111(7):1313–1328. <https://doi.org/10.1017/S0007114513003772>.
- Aldredge D.L., Geronimo M.R., Hua S., Nwosu C.C., Lebrilla C.B., Barile D. Annotation and structural elucidation of bovine milk oligosaccharides and determination of novel fucosylated structures. *Glycobiology*. 2013;23(6):664–676. <https://doi.org/10.1093/glycob/cwt007>.

40. Leong A., Liu Z., Almshawit H., Zisu B., Pillidge C., Rochfort S., Gill H. Oligosaccharides in goats' milk-based infant formula and their prebiotic and anti-infection properties. *Br J Nutr.* 2019;122(4):441–449. <https://doi.org/10.1017/S000711451900134X>.
41. Vandenplas Y., Berger B., Carnielli V.P., Ksiazek J., Lagstrom H., Luna M.S., Wabitsch M. Human milk oligosaccharides: 2-fucosyllactose (2-FL) and lacto-N-neotetraose (LNnT) in infant formula. *Nutrients.* 2018;10:1161. <https://doi.org/10.3390/nu10091161>.
42. Havlicekova Z., Jesenak M., Banovcin P., Kuchta M. Beta-palmitate – a natural component of human milk in supplemental milk formulas. *Nutr J.* 2016;17:15–28. <https://doi.org/10.1186/s12937-016-0145-1>.
43. Innis S.M., Dyer R., Nelson C.M. Evidence that palmitic acid is absorbed as sn-2 monoacylglycerol from human milk by breast-fed infants. *Lipids.* 1994;29(8):541–545. <https://doi.org/10.1007/BF02536625>.
44. López-López A., Castellote-Bargalló A.I., Campoy-Folgoso C., Rivero-Urgel M., Tormo-Carnicé R., Infante-Pina D., López-Sabater M.C. The influence of dietary palmitic acid triacylglyceride position on the fatty acid, calcium and magnesium contents of at term newborn faeces. *Early Hum Dev.* 2001;65(Suppl. 2):S83–94. [https://doi.org/10.1016/s0378-3782\(01\)00210-9](https://doi.org/10.1016/s0378-3782(01)00210-9).
45. Rogalska E., Ransac S., Verger R. Stereoselectivity of lipases. II. Stereoselective hydrolysis of triglycerides by gastric and pancreatic lipases. *J Biol Chem.* 1990;265(33):20271–20276. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(17\)30500-8](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(17)30500-8).

Информация об авторах:

Захарова Ирина Николаевна, д.м.н., профессор, заслуженный врач Российской Федерации, 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

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; a.nicolaevnakasjanova@yandex.ru

Климов Леонид Яковлевич, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой факультетской педиатрии, Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; klimov_leo@mail.ru

Information about the authors:

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

Anna N. Tsutsaeva, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Pediatrics, Stavropol State Medical University; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia; Pediatrician, Regional Children's Clinical Hospital; 3, Semashko St., 355029, Stavropol, Russia; a.nicolaevnakasjanova@yandex.ru

Leonid Ya. Klimov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatrics, Stavropol State Medical University; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia; klimov_leo@mail.ru

Факторы, влияющие на выбор и использование глюкометров при сахарном диабете 1-го типа у детей и подростков

А.В. Витебская✉, <https://orcid.org/0000-0001-5689-0194>, dr.vitebskaya@gmail.com

А.Е. Красновидова, <https://orcid.org/0000-0003-0250-343X>

А.М. Римская, <https://orcid.org/0000-0001-9536-5819>

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119435, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19

Резюме

Введение. Глюкометры – наиболее доступные приборы для контроля гликемии у детей с сахарным диабетом 1-го типа (СД1). Меняющиеся социальные условия и развитие современных технологий влияют на предпочтения пациентов в выборе аппарата.

Цель. Изучить факторы, влияющие на выбор и использование глюкометров при СД1 у детей и подростков в реальной клинической практике.

Материалы и методы. В период с июня 2020 г. по май 2021 г. 107 пациентов в возрасте 12,0 (8,8; 15,0) лет с СД1 с длительностью заболевания 4,4 (2,0; 7,6) года заполнили анкеты об использовании глюкометров.

Результаты и обсуждение. Во время опроса пациенты использовали глюкометры Контур (34 пациента, 31,7%), УанТач (33, 30,8%), Акку-Чек (33, 30,8%), Сателлит (3, 2,8%), АйЧек (1, 0,9%), Изи Тач (1, 0,9%). Дети начинают использовать глюкометр совместно с родителями с 4,5 (4,0; 5,3) года, самостоятельно – с 6,0 (5,0; 7,0) лет. Никогда не обрабатывают руки перед проколом пальца 55 (51,4%) пациентов, используют влажные салфетки 24 (22,4%) чел., антисептики – 26 (24,3%) чел., моют руки с мылом 2 (1,9%) чел. О случаях воспаления в местах проколов сообщил 21 пациент (19,6%). Пациенты, использующие антисептики, сталкивались с воспалением значительно реже других (ОШ = 2,7, 95% ДИ 0,6–12,6). О погрешностях в работе глюкометров сообщили 48 (44,9%) пациентов независимо от метода обработки рук. Выбирая глюкометр, пациенты обращают внимание на точность (76, 71,0%), размер капли (48, 44,9%), объем памяти (22, 20,6%), размер прибора (22, 20,6%), мобильное приложение (17, 15,9%), незаметность (10, 9,3%), дизайн (7, 6,5%), а также на подсветку, удобный прокалыватель, индикатор батарейки, возможность добора крови (по 1, по 0,9%).

Заключение. Дети и подростки с СД1 чаще используют глюкометры Контур, УанТач и Акку-Чек. Самостоятельное использование глюкометров начинается в дошкольном возрасте. Большинство пациентов никогда не обрабатывают руки перед проколом пальца. Отмечается также, что применение антисептиков снижает вероятность воспаления. При выборе глюкометров пациенты обращают внимание на технические характеристики и удобство.

Ключевые слова: сахарный диабет, контроль уровня глюкозы в крови, гликемия, глюкометр, предпочтения

Для цитирования: Витебская А.В., Красновидова А.Е., Римская А.М. Факторы, влияющие на выбор и использование глюкометров при сахарном диабете 1-го типа у детей и подростков. *Медицинский совет*. 2022;16(12):64–70.

<https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-12-64-70>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Factors affecting the choice and usage of glucometers in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus

Alisa V. Vitebskaya✉, <https://orcid.org/0000-0001-5689-0194>, dr.vitebskaya@gmail.com

Anastasia E. Krasnovidova, <https://orcid.org/0000-0003-0250-343X>

Alena M. Rimskaya, <https://orcid.org/0000-0001-9536-5819>

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 19, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119435, Russia

Abstract

Introduction. Glucometers are the most available devices for glycemic control in children with type 1 diabetes mellitus (DM1). Changing social conditions and development of modern technologies can influence patients' preferences.

Aim. To study the factors affecting the choice and usage of glucometers in children and adolescents with DM1 in real clinical practice

Materials and methods. In 06.2020–05.2021, 107 patients 12.0 (8.8; 15.0) years with DM1 for 4.4 (2.0; 7.6) years filled in a questionnaire about the usage of glucometers.

Results and discussion. While questioning patients used glucometers Contour (34 patients, 31.7%), OneTouch (33, 30.8%), Accu-Check (33, 30.8%), Satelit (3, 2.8%), AiChek (1, 0.9%), Easy Touch (1, 0.9%). Children start to use glucometer together with parents

at 4.5 (4.0; 5.3) years, by themselves – at 6.0 (5.0; 7.0) years. Do not clean hands before finger puncture 55 (51.4%) patients, use wet wipes – 24 (22.4%), use antiseptics – 26 (24.3%), wash hands with soap – 2 (1.9%). Episodes of inflammation at the sites of punctures were reported by 21 patients (19.6%); patients using antiseptics faced with inflammation significantly rarer than others – OR = 2.7 (95% CI 0.6–12.6). Errors of glucometers were reported by 48 (44.9%) patients independently to method how they clean hands. Choosing glucometers patients pay attention to accuracy (76, 71.0%), blood drop volume (48, 44.9%), memory amount (22, 20.6%), size of device (22, 20.6%), mobile application (17, 15.9%), invisibility (10, 9.3%), design (7, 6.5%); and lightening, comfortable blood pin, battery indicator, possibility to add blood sample (1 per each, 0.9%).

Conclusion. Children and adolescents with DM1 use glucometers Contour, OneTouch, and Accu-Check more often. Self-dependent usage of glucometers starts at preschool age. The majority of patients do not clean hands before puncture of a finger; antiseptics usage decreases the probability of inflammation. Choosing glucometers patients pay attention to technical characteristics and comfort.

Keywords: diabetes mellitus, blood glucose self-monitoring, glycemia, glucometer, preferences

For citation: Vitebskaya A.V., Krasnovidova A.E., Rimskaya A.M. Factors Affecting the Choice and Usage of Glucometers in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(12):64–70. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-12-64-70>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Современные клинические рекомендации по лечению сахарного диабета 1-го типа (СД1) у детей и подростков уделяют серьезное внимание контролю уровня глюкозы. Для минимизации риска развития осложнений СД1 пациентам следует поддерживать гликемию в пределах целевых значений. Для этого рекомендуется проводить измерение гликемии с помощью глюкометров не реже 6 раз в сутки [1, 2]. Благодаря развитию технологий все большее количество пациентов используют в повседневной жизни приборы для непрерывного (НМГ) и флеш-мониторинга гликемии (ФМГ). Несмотря на активное внедрение в клиническую практику НМГ и ФМГ, применение глюкометров не теряет своей актуальности, т. к. согласно отечественным клиническим рекомендациям пациентам необходимо продолжать контролировать гликемию с помощью глюкометров не реже 4 раз в сутки при использовании НМГ и не реже 2 раз в сутки при использовании ФМГ [2]. В то же время продолжается совершенствование глюкометров. Помимо повышения точности определения гликемии, уменьшения капли крови, необходимой для анализа, и увеличения объема памяти приборов, в последние годы появилась возможность использовать мобильные приложения, сопряженные с глюкометрами [3]. Все эти факторы могут оказывать существенное влияние на предпочтения пациентов в выборе приборов.

Цель исследования – изучить факторы, влияющие на выбор и использование глюкометров при СД1 у детей и подростков в реальной клинической практике.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Одноцентровое, обсервационное, одномоментное, неконтролируемое исследование проводилось в детском эндокринологическом отделении Университетской детской клинической больницы Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова в период с июня 2020 г. по май 2021 г. Были изучены пациенты, находящиеся на плановом стационарном обследовании. Критерии включения: дети до 18 лет с ранее установ-

ленным диагнозом СД1, использующие глюкометры, которые способны ответить самостоятельно или при помощи родителей на вопросы анкеты. Критерии исключения: нежелание пациентов принимать участие в опросе.

Исследование проводилось путем анкетирования участников: анкета была разработана специально для проведения данного исследования, содержала вопросы о длительности и компенсации СД1, факторах, влияющих на выбор и использование глюкометра.

Статистический анализ. Размер выборки предварительно не рассчитывался. Статистическая обработка данных была проведена с использованием Google Forms, Microsoft Excel LTSC MSO (версия 2111 Сборка 16.0.14701.20206). Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Описание количественных показателей было выполнено с указанием медианы (25-й; 75-й процентиля). Для предполагаемых факторов риска развития воспалительных изменений рассчитывали отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (ДИ).

Этическая экспертиза. Представленные в статье результаты анкетирования являются частью научно-исследовательской работы «Современные методы контроля гликемии у детей с сахарным диабетом 1 типа в реальной клинической практике», проведение которой одобрено Локальным этическим комитетом Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова от 01.04.2020 г. №06-20.

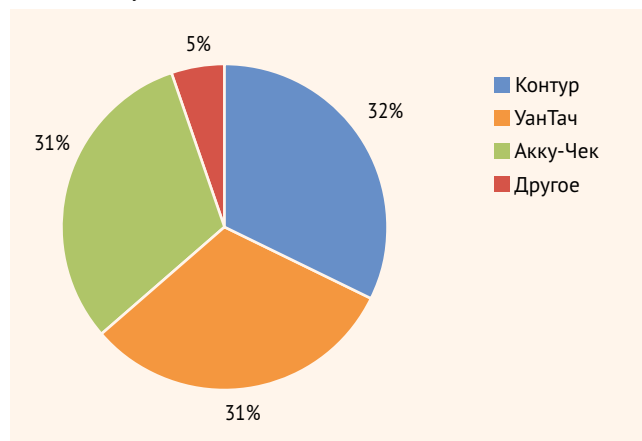
РЕЗУЛЬТАТЫ

В рамках клинического исследования был проведен опрос 107 пациентов (64 девочки, 43 мальчика) в возрасте 12,0 (8,8; 15,0) лет со средней длительностью СД в течение 4,4 (2,0; 7,6) года. Уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) составил 7,4% (6,8; 9,0), лишь у 29 пациентов (27,1%) он соответствовал целевым значениям (ниже 7,0%) [1, 2].

На момент опроса пациенты использовали глюкометры торговых марок Контур (34 пациента, 31,7%), УанТач (33 пациента, 30,8%), Акку-Чек (33 пациента, 30,8%),

● **Рисунок 1.** Торговые марки глюкометров, которыми пациенты пользовались на момент опроса

● **Figure 1.** Glucose meter brands used by patients at the time of the survey



● **Рисунок 2.** Обработка рук перед проколом пальца

● **Figure 2.** Handwashing before finger puncture



Сателлит (3 пациента, 2,8%), АйЧек (1 пациент, 0,9%), Изи Тач (1 пациент, 0,9%) (рис. 1). Однако пациенты отметили, что у каждого из них дома имеется от 1 до 5 различных глюкометров торговых марок УанТач (77 пациентов, 72,0%), Акку-Чек (66 пациентов, 61,7%), Контур (62 пациента, 57,9%), Сателлит (17 пациентов, 15,9%), Диаконт (2 пациента, 1,8%). Глюкометры других торговых марок (АйЧек, Изи Тач, Глюкокард) были упомянуты не более чем одним пациентом (по 0,9%).

Среди 50 участников опроса, заболевших СД1 в дошкольном возрасте (до 7 лет), средний возраст начала использования глюкометра совместно с родителями составил 4,5 (4,0; 5,3) года, а самостоятельного использования – 6,0 (5,0; 7,0) лет.

При использовании глюкометра никак не обрабатывают руки перед проколом пальца 55 (51,4%) пациентов, используют влажные салфетки 24 (22,4%) чел., применяют антисептик, в т. ч. спирт, 26 (24,3%) чел., а оставшиеся 2 пациента (1,9%) моют руки с мылом перед проколом (рис. 2).

О воспалительных изменениях в местах проколов сообщил 21 пациент (19,6%). Сопоставление числа пациентов, сообщивших, что они сталкивались с воспалением, с методами обработки рук перед проколом пальца, применяемыми этими пациентами, представлено в табл. 1. При использовании антисептика пациенты сталкивались с воспалительными изменениями значительно реже, чем при других методах (ОШ = 2,7, 95% ДИ 0,6–12,6).

С погрешностями в работе глюкометров сталкивались 48 (44,9%) пациентов, 22 из них указали величину погрешности от 1 до 8 ед. Связь между величиной погрешности, о которой сообщали пациенты, с методом обработки рук перед проколом пальца, который применяют больные, выявлена не была (табл. 2). Кроме этого, 3 респондента отметили проблемы в работе глюкометра на холоде.

● **Таблица 1.** Сопоставление жалоб пациентов на воспаление в местах прокола пальцев с методами обработки рук перед проколом

● **Таблица 1.** Comparison of patients' complaints about inflammation in the finger puncture sites and the handwash methods before puncture

Число пациентов, применяющих способ обработки рук	Никак не обрабатывают (n = 55)	Используют влажные салфетки (n = 24)	Используют антисептик, в т. ч. спирт (n = 26)	Моют руки с мылом (n = 2)	Всего пациентов (n = 107)
Число пациентов, сообщивших о том, что сталкивались с воспалительными изменениями	10 (18,2%)	8 (33,3%)	2 (7,7%)	1 (50,0%)	21

● **Таблица 2.** Сопоставление жалоб пациентов на величину погрешности при определении гликемии с методами обработки рук перед проколом пальца

● **Таблица 2.** Comparison of patients' complaints by the margin of error in determining glycemia and the handwash methods before finger puncture

Число пациентов, применяющих способ обработки рук		Никак не обрабатывают (n = 55)	Используют влажные салфетки (n = 24)	Используют антисептик, в т. ч. спирт (n = 26)	Моют руки с мылом (n = 2)	Всего пациентов (n = 107)
Величина погрешности, о которой сообщили пациенты	1–2 ед.	2	2	3	2	9
	3–4 ед.	2	2	1	–	5
	5–6 ед.	1	1	1	–	3
	7–8 ед.	3	1	1	–	5

В качестве наиболее важных характеристик при выборе глюкометра пациенты отметили точность (76, 71,0%), размер капли (48, 44,9%), объем памяти (22, 20,6%), размер прибора (22, 20,6%), наличие мобильного приложения (17, 15,9%), незаметность (10, 9,3%), дизайн (7, 6,5%). Также были отмечены такие дополнительные характеристики глюкометра, как подсветка, удобный прокалыватель, индикатор батарейки, возможность добора крови (по 1 пациенту, по 0,9%) (рис. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

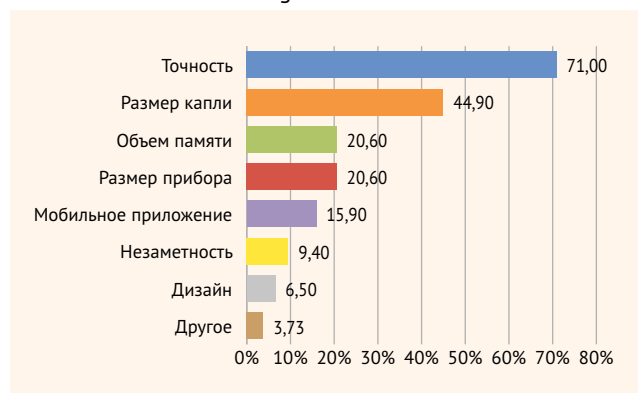
Проведенный опрос подчеркивает сохраняющуюся актуальность использования глюкометров в клинической практике. Ответы пациентов свидетельствуют о хорошей обеспеченности глюкометрами детей и подростков с СД1. Наиболее популярны глюкометры торговых марок Контур, УанТач и Акку-Чек – современные приборы, характеристики которых неоднократно сравнивались в различных исследованиях [4–6].

Для выявления тенденций изменения отношения пациентов к глюкометрам сравнивались результаты настоящего исследования с аналогичным опросом, проведенным на базе того же отделения в 2016 г. Тогда в опросе принимали участие 30 пациентов, использующих глюкометры Контур Плюс, средний возраст участников составил $11,6 \pm 4,6$ года, длительность СД1 – $4,3 \pm 3,3$ года и HbA1c – $8,6 \pm 1,8\%$, что является сопоставимым с аналогичными характеристиками пациентов в настоящем исследовании. Интересно, что процент тех пациентов (28%), у которых уровень HbA1c соответствовал целевым значениям (на тот момент $<7,5\%$ [7]), был аналогичен значениям, полученным в результате настоящего опроса [8, 9]. Возраст начала самостоятельного использования глюкометра не изменился. Как в предыдущем [9], так и в данном опросах он примерно совпадает с началом посещения школы, что согласуется с международными данными [10]. С учетом результатов первого исследования был сделан вывод о том, что детей с СД1 дошкольного возраста необходимо обучать правильному использованию глюкометром. В связи с чем в 2018 г. был разработан комикс для дошкольников «Путешествие Кати и глюкометра Контур Плюс», в котором подробно разобраны и проиллюстрированы ситуации применения глюкометра: измерение гликемии перед едой, необходимость взять прибор в поездку, мытье рук перед определением гликемии, отказ от использования прибора при низких температурах, хранение тест-полосок в закрытой банке [11] (рис. 4). Результаты опроса подтверждают сохраняющуюся актуальность этого направления работы.

Основным правилом, которому по мнению экспертов нужно обучать пациентов при использовании глюкометров, является чистота рук перед прокалыванием пальца для получения капли крови [10]. По результатам настоящего опроса более половины пациентов никак не обрабатывают руки, что может не только сказаться на результате исследования гликемии, но и быть причиной воспа-

● **Рисунок 3.** Характеристики глюкометра, на которые пациенты обращают внимание при выборе прибора

● **Figure 3.** Glucose meter characteristics that patients pay attention to when choosing a device



ления в местах проколов [12] (с этой проблемой столкнулись некоторые участники опроса). Каких-либо специальных рекомендации по обработке рук в бытовых условиях не существует: необходимо вымыть руки с мылом и высушить их перед забором крови. В клинических рекомендациях ISPAD подчеркивается, что руки должны быть чистыми и сухими [10].

Интересно, что реже всего о воспалительных изменениях сообщали респонденты, использующие различные антисептики для дезинфекции, в т. ч. спиртосодержащие (табл. 1). Это согласуется с Инструкцией безопасного измерения глюкозы крови в медицинских организациях, изложенной в Клинических рекомендациях по обеспечению эпидемиологической безопасности пациентов с диабетом. При подготовке к измерению гликемии в условиях стационара рекомендуется обработать место прокола антисептиком и просушить стерильным тампоном [12].

Современные тест-системы обладают высокой точностью и способны отличить глюкозу от других веществ. Например, в листке-вкладыше к тест-полоскам Контур Плюс сообщается об отсутствии интерференции с различными химическими производными, входящими в состав лекарственных средств, которые могут циркулировать в крови в достаточно высоких концентрациях, и, следовательно, присутствовать в образце крови для анализа¹[13]. Однако интерференция с химическими веществами, входящими в состав антисептиков, которые могут попасть в образец, не изучалась. В связи с этим необходимо объяснять пациентам, что капли раствора антисептика, оставшиеся на влажных пальцах, могут попасть в образец крови и повлиять на точность измерения гликемии.

Еще одна причина, которая может приводить к неправильной работе глюкометра, была отмечена тремя пациентами при попытке использования глюкометра при низких температурах. В инструкции к глюкометру указан диапазон температур выше 5 градусов, при котором может быть обеспечена точность результата. Если же прибор находился при низкой температуре, например, зимой

¹ Глюкометр Countour Plus ONE (Контур Плюс Уан). Ascensia Diabetes Care. Режим доступа: <https://contour.plus/catalog/glyukometr-contour-plus-one>.

● **Рисунок 4.** Комикс «Путешествие Кати и глюкометра Контур Плюс»

● **Figure 4.** «Journey of Katya and Contour Plus glucometer» comics



● **Рисунок 5.** Комикс «С глюкометром в портфеле. Катя и глюкометр Контур Плюс Уан в школе»

● **Figure 5.** «With a glucometer in her backpack. Katya and Contour Plus glucometer at school» comics



на улице, необходимо подождать 20 мин после того, как прибор окажется в помещении с температурой, пригодной для работы глюкометра² [14]. С учетом ответов участников опроса обучение пациентов также должно охватывать и этот аспект применения глюкометров (рис. 4).

Менее половины пациентов сообщило, что они сталкивались с погрешностями при измерении гликемии с помощью глюкометров. Согласно действующим стандартам точности 95% результатов исследования гликемии с помощью глюкометра должны отличаться от лабораторного определения глюкозы в том же образце не более чем на 0,83 ммоль/л при гликемии ниже 5,6 ммоль/л (или не более чем на 15% при гликемии 5,6 ммоль/л и выше)^{3,4} [15, 16]. Таким образом, погрешность на 1–2 ммоль/л, о которой чаще сообщали пациенты, является допустимой во многих клинических ситуациях. О большей величине погрешности сообщали единичные пациенты. Определить связь величины погрешности с конкретными методами обработки рук не удалось (табл. 2).

При анализе характеристик глюкометров, которые важны для пациентов, точность оказалась на первом месте. Интересно, что при аналогичном опросе в 2016 г. лишь 17% пациентов упомянули этот параметр [8]. За время, прошедшее с момента предыдущего исследования, стандарты, определяющие требования к точности глюкометров, не изменились [15, 16]. В то же время ужесточились критерии компенсации диабета [1, 2], что, вероятно, способствовало росту интереса пациентов к данным характеристикам, т. к. погрешность измерений может влиять на достижение целевых значений гликемии.

Наиболее популярный ответ, который был получен в 2016 г., – «размер капли крови, необходимый для анализа» – в текущем опросе занимает второе место, третье место занял ответ «размер прибора» (в предыдущем опросе был на 2-м месте) [8]. Появление ответа «объем памяти» среди наиболее популярных характеристик несколько неожиданно. Современные дети и подростки привыкли использовать различные гаджеты для ведения записей, в связи с чем многие пациенты отказываются от традиционных дневников. В такой ситуации, вероятно, более ощутимы преимущества глюкометров с достаточным объемом памяти [13]. Как и в прошлом опросе, пациенты продолжают уделять внимание «дизайну» глюкометра [8], но появились приверженцы такой новой характеристики, как «незаметность».

Еще одна новая характеристика глюкометра, на которую обращают внимание пациенты – «наличие мобильного приложения». Программы, передающие медицинские показатели, используются для контроля состояния пациентов с различными заболеваниями [14]. Первые публикации о разработке мобильного приложения, получающего по Bluetooth данные гликемии от глюкометра, появились

² Руководство пользователя. Глюкометр Countour Plus ONE (Контур Плюс Уан). Режим доступа: https://www.meddom.ru/Contour_plus_one_instruction.pdf.

³ ISO 15197: 2013 (En) In Vitro Diagnostic Test Systems—Requirements for Blood-Glucose Monitoring Systems for Self-Testing in Managing Diabetes Mellitus. Geneva: International Organization for Standardization; 2013. Available at: <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:15197:ed-2:v1:en>.

⁴ ГОСТ Р ИСО 15197-2015. Требования к системам мониторинга глюкозы в крови для самоконтроля при лечении сахарного диабета. М.: Стандартинформ; 2015. Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/1200120137?marker=8Q20LT§ion=text>.

около 15 лет назад [15]. Но использование подобных программ в Российской Федерации стало общедоступно лишь после 2018 г., когда на рынок вышел глюкометр Контур Плюс Уан с первым в России мобильным приложением для глюкометра Contour Diabetes (Контур Диабитис). Использование приложения Contour Diabetes позволяет не только фиксировать в электронном дневнике результаты измерения гликемии, проводимые сопряженным с приложением глюкометром Контур Плюс Уан, но и вносить дополнительные сведения о приемах пищи, физических нагрузках, лекарственных препаратах, устанавливать индивидуальный целевой диапазон, формировать отчеты, пересылать их по электронной почте⁵.

На протяжении нескольких лет оставался дискуссионным вопрос эффективности применения мобильных приложений при СД1, в то время как для СД2 положительное влияние считалось доказанным [16]. В 2021 г. был опубликован метаанализ 27 исследований с участием 2 887 пациентов, где было продемонстрировано статистически значимое снижение HbA1c как при СД1, так и при СД2 [17].

По данным опубликованных исследований с участием подростков использование ими мобильного приложения ассоциировано с большей частотой контроля гликемии [18], улучшением показателей HbA1c, с лучшей приверженностью к самостоятельному контролю СД1 [19]. Применение электронных дневников, сопряженных с глюкометром, особенно хорошо зарекомендовало себя в семьях детей и подростков с впервые выявленным СД1, т. к. способствовало формированию навыков самоконтроля [20].

В главе клинических рекомендаций ISPAD 2018 г., посвященной современным технологиям, применяемым при диабете, рекомендуется выявление и решение возможных проблем при внедрении новых технологий [3]. С целью информирования пациентов о возможности использования мобильного приложения, в т. ч. о возможности установить аналогичную программу на телефон родителя, что позволит получать информацию о гликемии ребенка из облачного хранилища дистанционно, нами

были разработаны комиксы для пациентов младшего школьного возраста [21] (рис. 5). В комиксах также рассматривается возможность повторного нанесения капли крови на тест-полоску в случае недозаполнения капилляра – технология «Второй шанс» (для глюкометра Контур Плюс в течение 30 сек, для глюкометра Контур Плюс Уан в течение 60 сек) [11, 21], отмеченная как преимущество в работе глюкометра одним из пациентов в нашем опросе.

В 2016 г. было неожиданным то, что первые места были отданы не финансовым характеристикам глюкометра («возможность получать тест-полоски бесплатно» и «низкая цена»), а критериям, характеризующим удобство применения. Более того, 10% пациентов добавили к предложенным вариантам ответов обобщенное понятие «удобство использования» [8]. В анкету, разработанную для настоящего исследования, не были включены в качестве готовых ответов характеристики финансовой доступности расходных материалов, и ни один из пациентов не указал их самостоятельно. В то же время пациенты конкретизировали понимание удобства применения, указав на такие факторы, как «подсветка», «удобство прокалывателя», «индикатор батарейки» и «возможность добора крови».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дети и подростки с СД1 чаще используют глюкометры торговых марок Контур, УанТач и Акку-Чек. Самостоятельное использование глюкометра начинается в дошкольном возрасте. Большинство пациентов не обрабатывают руки перед проколом пальца. Отмечается также, что применение антисептиков снижает вероятность воспаления. При выборе глюкометров пациенты чаще обращают внимание на технические характеристики (точность, размер капли крови, объем памяти, мобильное приложение) и в то же время уделяют внимание удобству использования прибора (размер, незаметность, дизайн и т. п.).

Поступила / Received 10.05.2022

Поступила после рецензирования / Revised 24.05.2022

Принята в печать / Accepted 25.05.2022

⁵ РУ №ФСЗ 2008/02237 от 18.12.2018 г., №ПЗН 2015/2584 от 17.12.2018 г.

Список литературы / References

- 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>.
- 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(15):4–40. <https://doi.org/10.14341/DM12504>.
- Peterkova V.A., Shestakova M.V., Bezlepina O.B., Laptev D.N., Kuraeva T.L., Mayorov A.Y. et al. Diabetes mellitus type 1 in childhood. *Diabetes Mellitus*. 2020;23(15):4–40. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM12504>.
- Sherr J.L., Tauschmann M., Battelino T., de Bock M., Forlenza G., Roman R. et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Diabetes technologies. *Pediatr Diabetes*. 2018;19(Suppl_27):302–325. <https://doi.org/10.1111/pedi.12731>.
- Al-Zahrani A., Alshareef R., Farahat F., Borai A. Assessing the Accuracy of Different Glucometers Based on the Laboratory Reference Method. *Clin Lab*. 2020;66(10). <https://doi.org/10.7754/Clin.Lab.2020.200132>.
- Freckmann G., Jendrike N., Baumstark A., Pleus S., Liebing C., Haug C. User Performance Evaluation of Four Blood Glucose Monitoring Systems Applying ISO 15197:2013 Accuracy Criteria and Calculation of Insulin Dosing Errors. *Diabetes Ther*. 2018;9(2):683–697. <https://doi.org/10.1007/s13300-018-0392-6>.
- Тимофеев А.В., Хайбулина Э.Т., Мамонов Р.А., Горст К.А. Проверка аналитических характеристик трех моделей глюкометров. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2016;61(1):39–45. Режим доступа: <http://www.medlit.ru/journalsview/lab/view/journal/2016/issue-1/521-proverka-analiticheskikh-harakteristik-treh-modeley-glyukometrov>.
- Timofeev A.V., Khaibulina E.T., Mamonov R.A., Gorst K.A. The verification of analytical characteristics of three models of glucometers. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2016;61(1):39–45. (In Russ.) Available at: <http://www.medlit.ru/journalsview/lab/view/journal/2016/issue-1/521-proverka-analiticheskikh-harakteristik-treh-modeley-glyukometrov>.
- Дедов И.И., Петеркова В.А. *Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями*. М.: Практика; 2014. 442 с. Режим доступа: https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recommendations/deti_20151.pdf.
- Dedov I.I., Peterkova V.A. *Federal clinical guidelines (protocols) for the management of children with endocrine disorders*. Moscow: Praktika; 2014. 442 p.

- (In Russ.) Available at: https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recommendations/deti_20151.pdf.
8. Витебская А.В. Преимущества современного глюкометра в педиатрической практике. *Медицинский совет*. 2016;(7):124–127. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-7-124-127>.
Vitebskaya A.V. Advantages of the new glucose meter in pediatric practice. *Meditsinskiy Sovet*. 2016;(7):124–127. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-07-124-127>.
 9. Витебская А.В. Современные аспекты контроля гликемии при сахарном диабете у детей младшего возраста. *Consilium Medicum*. 2017;19(12):106–108. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennye-aspekty-kontrolya-glikemii-pri-saharnom-diabete-u-detey-mladshogo-vozrasta>.
Vitebskaya V.V. Current aspects of glycemic control in young children with diabetes mellitus. *Consilium Medicum*. 2017;19(12):106–108. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennye-aspekty-kontrolya-glikemii-pri-saharnom-diabete-u-detey-mladshogo-vozrasta>.
 10. Sundberg F., Barnard K., Cato A., de Beaufort C., DiMeglio L.A., Dooley G. et al. ISPAD Guidelines. Managing diabetes in preschool children. *Pediatr Diabetes*. 2017;18(7):499–517. <https://doi.org/10.1111/pedi.12554>.
 11. Витебская А.В. Путешествие Кати и глюкометра Контур Плюс. В помощь детям с сахарным диабетом и их родителям. М.: Асцензия; 2018. 20 с.
Vitebskaya A.V. Journey of Katya and Contour Plus glucometer. To assist children with diabetes mellitus and their parents. Moscow: Astsenziya; 2018. 20 p. (In Russ.)
 12. Дедов И.И., Брико Н.И., Андрианова Е.А., Абрамова И.М., Брусина Е.Б., Бунова А.С. и др. Обеспечение эпидемиологической безопасности при оказании помощи пациентам с сахарным диабетом: федеральные клинические рекомендации. Проект. *Проблемы эндокринологии*. 2016;62(3):33–60. <https://doi.org/10.14341/probl201662333-60>.
Dedov I.I., Briko N.I., Andrianova E.A., Abramova I.M., Brusina E.B., Bunova A.S. et al. Assuring epidemiological safety for healthcare of patients with diabetes mellitus: federal clinical recommendations. Project. *Problemy Endokrinologii*. 2016;62(3):33–60. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/probl201662333-60>.
 13. Selvan C., Thukral A., Dutta D., Ghosh S., Chowdhury S. Impact of Self-monitoring of Blood Glucose Log Reliability on Long-term Glycemic Outcomes in Children with Type 1 Diabetes. *Indian J Endocrinol Metab*. 2017;21(3):382–386. https://doi.org/10.4103/ijem.IJEM_342_16.
 14. Margarido G.M., Shah A., Seto E. Smartphone applications for informal caregivers of chronically ill patients: a scoping review. *NPI Digit Med*. 2022;5(1):33. <https://doi.org/10.1038/s41746-022-00567-z>.
 15. Lanzola G., Capozzi D., D'Annunzio G., Ferrari P., Bellazzi R., Larizza C. Going mobile with a multiaccess service for the management of diabetic patients. *J Diabetes Sci Technol*. 2007;1(5):730–737. <https://doi.org/10.1177/193229680700100518>.
 16. Hou C., Carter B., Hewitt J., Francisa T., Mayor S. Do Mobile Phone Applications Improve Glycemic Control (HbA1c) in the Self-management of Diabetes? A Systematic Review, Meta-analysis, and GRADE of 14 Randomized Trials. *Diabetes Care*. 2016;39(11):2089–2095. <https://doi.org/10.2337/dc16-0346>.
 17. Eberle C., Löhnert M., Stichling S. Effectiveness of Disease-Specific mHealth Apps in Patients With Diabetes Mellitus: Scoping Review. *JMIR Mhealth Uhealth*. 2021;9(2):e23477. <https://doi.org/10.2196/23477>.
 18. Clements M.A., Staggs V.S. A Mobile App for Synchronizing Glucometer Data: Impact on Adherence and Glycemic Control Among Youths With Type 1 Diabetes in Routine Care. *J Diabetes Sci Technol*. 2017;11(3):461–467. <https://doi.org/10.1177/1932296817691302>.
 19. Goyal S., Nunn C.A., Rotondi M., Couperthwaite A.B., Reiser S., Simone A. et al. A Mobile App for the Self-Management of Type 1 Diabetes Among Adolescents: A Randomized Controlled Trial. *JMIR Mhealth Uhealth*. 2017;5(6):e82. <https://doi.org/10.2196/mhealth.7336>.
 20. Crossen S., Romero C., Reggiardo A., Michel J., Glaser N. Feasibility and Impact of Remote Glucose Monitoring Among Patients With Newly Diagnosed Type 1 Diabetes: Single-Center Pilot Study. *JMIR Diabetes*. 2022;7(1):e33639. <https://doi.org/10.2196/33639>.
 21. Витебская А.В. С глюкометром в портфеле. Катя и глюкометр Контур Плюс Уан в школе. М.: Асцензия; 2021. 20 с.
Vitebskaya A.V. With a glucometer in her backpack. Katya and Contour Plus glucometer at school. Moscow: Astsenziya; 2021. 20 p. (In Russ.)

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – Витебская А.В.

Написание текста – Витебская А.В.

Сбор и анализ материала – Красновидова А.Е., Римская А.М.

Contribution of the authors:

Study concept and design – Alisa V. Vitebskaya

Text development – Alisa V. Vitebskaya

Collection and processing of material – Anastasia E. Krasnovidova, Alena M. Rinskaya

Информация об авторах:

Витебская Алиса Витальевна, к.м.н., доцент кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119435, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19; dr.vitebskaya@gmail.com

Красновидова Анастасия Евгеньевна, ординатор кафедры педиатрии и детской ревматологии Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119435, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19

Римская Алена Михайловна, ординатор кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119435, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19

Information about the authors:

Alisa V. Vitebskaya, Cand. Sci. (Med.), Resident Physician of Department of Pediatrics and Pediatric Rheumatology, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 19, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119435, Russia; dr.vitebskaya@gmail.com

Anastasia E. Krasnovidova, Resident of the Department of Pediatrics and Pediatric Rheumatology, Clinical Institute of Children's Health named after N.F. Filatov, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 19, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119435, Russia

Alena M. Rinskaya, Resident Physician of Department of Childhood Diseases, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 19, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119435, Russia

Дети с сахарным диабетом и социальный мир: проблемы и возможности (социальная оздоровительно-образовательная программа «Диабет. Танцы. Дети»)

О.Г. Мотовилин^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-6950-8898>, motovil@yandex.ru

Е.Н. Саверская², <https://orcid.org/0000-0003-2954-8996>, lsaverskaya@mail.ru

Р.Р. Хаиров³, khairov1981@yandex.ru

¹ Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии; 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11

² Медицинский институт непрерывного образования Московского государственного университета пищевых производств; 125080, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 11

³ Центр творческого развития «Вера в себя»; 121069, Россия, Москва, ул. Большая Никитская, д. 43

Резюме

Сахарный диабет у детей оказывает влияние на социальный мир ребенка, изменяя его окружение и собственную роль. Комплексный подход к лечению сахарного диабета в детском возрасте предполагает учет особенностей растущего организма, анализ социально-психологических факторов и индивидуальных личностных особенностей. В статье проанализированы значимые социальные сферы, в которых выстраиваются взаимоотношения ребенка: семья, внесемейное окружение (сверстники и другие дети, воспитатели, учителя, врачи). Особое внимание уделено негативному влиянию интернета, социальных сетей на формирование мнений и отношений ребенка с диабетом и его семьи к врачам и лечению. Одной из задач терапии сахарного диабета является создание социальной ситуации, которая будет способствовать формированию в ребенке личностных качеств, необходимых для управления заболеванием и сохранения психологического благополучия. Инструментами реализации этого направления являются как традиционные школы диабета, так и перспективные типы программ с созданием групп детей, вовлеченных в активную совместную деятельность: художественную, спортивную, танцевальную, интеллектуальную и т.д. В качестве примера инновационного подхода к обучению, адаптации и инклюзии детей с сахарным диабетом в социум приводится социальная оздоровительно-образовательная программа «Диабет. Танцы. Дети», которая реализуется с 2020 г. в Москве. В программе принимают участие 15 детей с сахарным диабетом (5–15 лет), стаж диабета от 2 мес. до 10 лет. Особенности программы состоят в адаптации танцевальных нагрузок под показатели гликемии детей в динамике; участии в программе детей, их семейного окружения и друзей; сопровождении врачей-эндокринологов и клинических психологов; проведении семинаров для детей и родителей в рамках образовательного марафона; участии детей в танцевальных конкурсах и фестивалях, видеосъемках и различных творческих мероприятиях.

Ключевые слова: сахарный диабет, дети, социальная адаптация, танцы, школа диабета

Для цитирования: Мотовилин О.Г., Саверская Е.Н., Хаиров Р.Р. Дети с сахарным диабетом и социальный мир: проблемы и возможности (социальная оздоровительно-образовательная программа «Диабет. Танцы. Дети»). *Медицинский совет.* 2022;16(12):71–84. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-12-71-84>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Children with diabetes and the social world: problems and opportunities (social health and educational program “Diabetes. Dances. Children”)

Oleg G. Motovilin^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-6950-8898>, motovil@yandex.ru

Elena N. Saverskaya², <https://orcid.org/0000-0003-2954-8996>, lsaverskaya@mail.ru

Ruslan R. Khairov³, khairov1981@yandex.ru

¹ National Medical Research Center for Endocrinology; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia

² Medical Institute of Continuing Education, Moscow State University of Food Production; 11, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125080, Russia

³ Center for Creative Development "Faith in yourself"; 4, Bolshaya Nikitskaya St., Moscow, 121069, Russia

Abstract

Diabetes mellitus (DM) in children has an impact on the social world of the child, changing his environment and his own role. A comprehensive approach to the treatment of diabetes in childhood involves taking into account the characteristics of a growing organism, analyzing socio-psychological factors and individual personality traits. The article analyzes the significant social

spheres in which a child's relationships are built: family, non-family environment (peers and other children, educators, teachers, doctors). Special attention is paid to the negative impact of the Internet and social networks on the formation of opinions and attitudes of a child with diabetes and his parents to doctors and treatment. One of the tasks of DM therapy is to create a social situation that will contribute to the formation of personal qualities in a child that are necessary for managing the disease and maintaining psychological well-being. The tools for implementing this direction are both traditional diabetes schools and promising types of programs with the creation of groups of children involved in active joint activities: artistic, sports, dance, intellectual, etc. As an example of an innovative approach to teaching, adaptation and inclusion of children with diabetes in society, the social health and educational program "Diabetes. Dances. Children", which has been implemented since 2020 in Moscow. The program is attended by 15 children and adolescents with diabetes (5–15 years), diabetes experience from 2 months to 10 years. The features of the program consist in the adaptation of dance and physical activities to the glycemic indices of children in dynamics; participation in the program of children, their family environment and friends; accompanying endocrinologists and clinical psychologists; conducting seminars for children and parents as part of an educational marathon; participation of children in dance competitions and festivals, video filming and various creative events.

Keywords: diabetes mellitus, children, social adaptation, dancing, diabetes school

For citation: Motovilin O.G., Saverskaya Y.N., Khairov R.R. Children with diabetes and the social world: problems and opportunities (social health and educational program "Diabetes. Dances. Children"). *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(12):71–84. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-12-71-84>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД), как и многие другие хронические заболевания, создает особую социальную ситуацию развития ребенка, влияет на самые разные стороны его жизни. По выражению советского психолога Л.С. Выготского, дефект реализуется как социальный вывих [1]. Для врача на первое место, несомненно, выходят нарушения функционирования организма, именно им и посвящена работа медицинских специалистов. В то же время для самого ребенка, особенно в младшем возрасте, непосредственная симптоматика заболевания субъективно не всегда занимает ведущее место в его внутренней картине болезни (ВКБ)¹. На него попадают, прежде всего, многочисленные ограничения, а также субъективно неприятные лечебные действия, которые из СД проистекают [2]. Это могут быть ограничения питания, физической активности, учебной деятельности, общения со сверстниками и многие другие, с которыми сталкивается ребенок, заболевший СД, инъекции инсулина и измерения гликемии и т. д. [3]. Интересно, что ВКБ в детском возрасте, по мнению некоторых исследователей, не зависит от реальной тяжести заболевания [4].

Особенностью жизни человека является то, что он существует в социуме, постоянно взаимодействует с широким кругом людей. Без адекватного социального взаимодействия дети не имеют возможности развиваться как полноценные представители человеческого рода, о чем свидетельствуют многочисленные примеры детей-маугли, которые не освоили речь, привычные всем нам навыки самообслуживания, взаимодействия с другими людьми и т. д. И даже после попадания в социальный мир большинство из них не смогли в полной мере адаптироваться к нему, демонстрируя многие признаки поведения, характерного для животных [5].

Социальный мир, окружающий ребенка с СД, оказывает прямое влияние на его психическое развитие и субъектив-

ное благополучие. Более того, от особенностей социальных связей, в которые погружен ребенок, зависит и такой важный с медицинской точки зрения аспект, как приверженность лечению, а значит, и его эффективность [6, 7].

Комплексный индивидуализированный подход к лечению СД в детском возрасте предполагает не только учет особенностей организма, но и максимально полный анализ социально-психологических факторов, индивидуальных личностных качеств ребенка. Понимание специфики его развития в осложненных СД условиях полезно не только для психологов, педагогов, родителей, но и врачей, поскольку позволяет им легче прогнозировать поведение, искать релевантные подходы, грамотно работать с родителями.

СОЦИАЛЬНЫЙ МИР РЕБЕНКА С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

В рамках одной статьи невозможно охватить все социальные контексты, в которые включен ребенок. Поэтому мы решили остановиться на некоторых из них, которые можно считать наиболее значимыми. СД хотя и создает особые условия жизни и развития ребенка, но структуру его социальных контактов меняет в малой степени. Они остаются в целом такими же, как и у других детей.

Можно выделить несколько основных сфер, в которых выстраиваются взаимоотношения ребенка с окружающим социальным миром. Так, первой из них является семья, прежде всего родители, которые в течение всего детства остаются главными действующими лицами в жизни ребенка. По мере развития ребенок все чаще погружается во вторую сферу – общение со сверстниками и другими детьми. Особое значение оно приобретает в школьном и подростковом возрастах. Параллельно с этим происходит погружение в коммуникацию с другими взрослыми людьми: воспитателями и учителями, соседями и т. д. Спецификой жизни ребенка с СД является то, что он по сравнению со здоровыми сверстниками чаще

¹ Внутренняя картина болезни – субъективный образ болезни, складывающийся у самого больного.

взаимодействует с врачами, которые занимают в его жизни важное место.

Наконец, в современном мире все большее значение приобретает интернет и коммуникация в нем. В отличие от взрослых, большинство из которых, кроме самых молодых, стали приобщаться к нему, уже имея опыт жизни за его пределами, дети с рождения погружаются в него и находятся под его сильным влиянием, тогда как традиционные СМИ для современных детей представляют меньший интерес [8, 9].

Рассмотрим каждую из социальных составляющих и их роль в психологическом благополучии и приверженности лечению детей с СД.

1. РЕБЕНОК И СЕМЬЯ

С точки зрения возрастной психологии нормальное развитие ребенка предполагает постепенное изменение его взаимоотношений и способов взаимодействия с родителями, а также другими членами семьи. На ранних этапах родители, чаще всего мать, при взаимодействии с ребенком находятся в состоянии, которое можно охарактеризовать как психологический симбиоз [10]. Мать обеспечивает младенца всем необходимым, удовлетворяет все его потребности. По мере развития ребенка родители отпускают его, создают условия для самостоятельного удовлетворения своих потребностей. Тем самым симбиоз становится все менее выраженным и у ребенка формируются новые психологические качества и свойства, в т. ч. автономность, самостоятельность [11].

В определенных условиях, например при наличии у родителей некоторых неблагоприятных личностных черт, симбиоз может сохраняться очень долго. В таком случае происходит задержка формирования у ребенка навыков саморегуляции. По этой причине некоторые люди, переходящие из детства во взрослый возраст, оказываются неспособными развить у себя самостоятельность и самоконтроль, нуждаются в поддержке со стороны социального окружения, избегают принятия решений. Выраженность подобных характеристик формально взрослого человека свидетельствует о его инфантильности, личностной незрелости.

Особое значение самостоятельность и автономность имеют для ребенка с СД. Лечение СД – это процесс, требующий самоконтроля, способности управлять собственным поведением. От родителей требуется такое отношение к детям, стиль их воспитания, которые в максимальной степени будут способствовать развитию в ребенке данных качеств, а также его самооффективности² [12]. Однако в реальности ситуация нередко складывается иначе. Страх за жизнь ребенка заставляет родителей избыточно заботиться о нем и опекать его. В условиях СД гиперопека встречается значительно чаще, чем при воспитании детей без хронических заболеваний и даже детей с некоторыми иными хроническими болезнями [13–15]. Страх усугубляется при наличии у родителей

неблагоприятного опыта, например смерти кого-либо из детей, либо определенных личностных особенностей, таких как тревожность. Гиперопека негативно отражается на развитии навыков саморегуляции, управления СД, впрочем, как и слишком ранний отказ родителей от внешнего контроля поведения ребенка [12–14, 16, 17].

Одним из ключевых факторов, которые могут отразиться и на психологическом благополучии, и на эффективности лечения детей СД, является отношение родителей к заболеванию своего ребенка [14, 18, 19]. У взрослых пациентов отношение к собственному заболеванию прямо влияет как на их приверженность лечению, так и на психологическое благополучие. Неблагоприятные варианты отношения (например, восприятие болезни как непреодолимой преграды или игнорирование ее) провоцируют снижение готовности пациентов следовать медицинским рекомендациям, негативно отражаются на эмоциональном состоянии, ухудшают социальную адаптацию и т. д. Напротив, благоприятные варианты отношения (принятие болезни, восприятие ее как вызова или как источника развития) способствуют повышению приверженности и субъективного благополучия [20, 21].

Дети, особенно младшего возраста, имеют меньше возможностей для выработки собственного отношения, поэтому они вынуждены опираться на то, как к их заболеванию относятся родители. При этом большее значение имеет не то, что родители декларируют, а те чувства, которые они испытывают сами, даже если стараются скрыть их от ребенка. Сами того не желая, они выражают свое реальное отношение во множестве поведенческих проявлений, которые весьма точно фиксируются детьми. Родители, которые смогли субъективно переработать факт заболевания своего ребенка, например, выделили позитивные изменения, которые происходят в нем под влиянием заболевания, имеют высокие шансы помочь ему в формировании благоприятного варианта отношения к своей болезни.

На ранних стадиях заболевания, в частности на этапе постановки диагноза, у многих родителей возникает острая реакция, сопоставимая по тяжести с горем. Она включает в себя ощущение беспомощности и безнадежности, отчаяния, краха всех жизненных планов [22–25]. Данное состояние усугубляется личностными характеристиками: склонностью к депрессии, тревожностью, неуверенностью в себе и т. д.

Для других родителей характерен анозогнозический (отрицающий) тип отношения к болезни ребенка [22, 24]. В некоторых случаях речь идет о полном отрицании заболевания. Родители считают диагноз ошибочным, пытаются перепроверить его иными способами либо отрицают саму возможность СД у своего ребенка, например, заявляя о том, что ни у кого из родственников такой болезни нет и не было. Нередко анозогнозия является частичной. Родители полагают, что СД имеет временный характер, активно изучают литературу, которая подтверждает их точку зрения, стараются добиться от врача подтверждения своего мнения. Непринятие информации о пожизненности СД часто заставляет их искать альтернативные методы лечения,

² Самоэффективность – уверенность человека в собственных возможностях управления собой, достижения поставленных целей.

обращаться к целителям, экстрасенсам и т. д.³, что нередко приводит к ухудшению состояния ребенка, лабильности течения болезни, появлению или усугублению осложнений. Особой проблемой является то, что родители скрывают данный факт от лечащего врача как по причине опасения негативной реакции с его стороны, так и по указанию самого «целителя», не заинтересованного в противодействии со стороны медицинских специалистов.

На более поздних этапах отношения к заболеванию претерпевает различные изменения [22–27]. В некоторых случаях у родителей длительное время сохраняется хотя бы частичная анозогнозия в виде избегания вопросов, касающихся СД и его лечения. В других они, напротив, чрезмерно погружаются в болезнь, пытаются контролировать ее малейшие проявления. Практически всегда погружение сопровождается гиперопекой, постоянным контролем за действиями ребенка. Распространенным вариантом отношения становится также преградный, при котором родители испытывают чувство безысходности, полагая, что СД ломает жизнь ребенка, делает его несчастным [28].

Определенные личностные характеристики родителей могут усугублять негативность их отношения к СД. К такому можно отнести повышенную тревожность, склонность к депрессивным состояниям, неразвитость механизмов психологической саморегуляции, внешний локус контроля⁴ и т. д. [29]. Эти характеристики снижают уверенность человека в своих ресурсах, повышают страх нежелательного развития событий, субъективно утяжеляют влияние СД на их собственную жизнь и жизнь ребенка.

Дети по-своему перерабатывают информацию о заболевании. До подросткового возраста они еще не имеют сформированной жизненной перспективы, поэтому воспринимают СД не как пожизненное заболевание, влияющее на все их будущее, но прежде всего со стороны диктуемых им ограничений и болезненных действий: измерений гликемии, инъекций инсулина и т. д. [2–4, 25]. До определенного момента дети полагают, что СД является временным явлением, поэтому их переживания имеют менее тяжелый характер, чем у взрослых. Однако по мере привыкания к наличию у себя СД их отношение к болезни может существенно измениться [2, 30].

Одним из наиболее характерных для подростков вариантов отношения является компенсаторное, т. е. защитное, игнорирование – вариант анозогнозического отношения, при котором человек старается забыть о болезни, чтобы минимизировать собственную тревогу. Данный тип отношения к болезни характерен для подростков с различными заболеваниями, а не только с СД [31]. Преодоление подростком отрицающего или избегающего отношения к своему заболеванию, по мнению некоторых авторов, является ключевым фактором для повышения самооффективности и связанной с ней способности самостоятельно управлять СД [32].

В подростковом возрасте могут формироваться также и иные варианты отношения к своему заболеванию. В частности, повышается вероятность развития преградного типа отношения, причем сами подростки весьма ярко описывают свои переживания, обусловленные им: «маленький дьявол», «ад, ...который не позволяет получать удовольствие от жизни» [33]. В то же время погружение в болезнь менее характерно для детей, но может развиваться по мере взросления, перехода в подростковый и более взрослый возраст.

Неблагоприятные варианты отношения родителей к хронически больному ребенку в сочетании с гиперопекой выступают в качестве факторов, способствующих развитию у него специфических личностных характеристик: повышенной тревожности, низкой самооценки, неуверенности в своих возможностях, инвалидной жизненной позиции, что показано на примере различных хронических заболеваний [34, 35]. Напротив, преодоление родителями страха за ребенка в условиях болезни, отказ от гиперопеки в сочетании с его эмоциональной и инструментальной поддержкой, передача полномочий по управлению своим заболеванием в его руки приводят к тому, что у него развиваются механизмы психологической саморегуляции, снижается риск развития чувства неполноценности, формируется более адаптивная социальная позиция [36].

Вследствие этого одной из ключевых задач, которая встает перед врачом в процессе лечения ребенка с СД, становится формирование у родителей грамотной позиции благоприятного отношения к заболеванию. Информации о болезни недостаточно, даже если она полна и адекватна. Необходимо уделять особое внимание страхам родителей, прежде всего матери. Нужно показать перспективы нормального развития ребенка и его дальнейшей жизни в условиях СД, которые возникают в том случае, если родители предпринимают адекватные действия по контролю заболевания и вместе с тем дают возможность ребенку жить полноценной социальной жизнью, сопоставимой с его сверстниками без хронических заболеваний.

Помимо родителей ребенка окружают также и другие члены семьи: бабушки и дедушки, братья и сестры. В некоторых случаях их роль в жизни ребенка может быть весьма значимой. Так, иногда бабушки и – реже – дедушки выступают в качестве главных воспитателей для ребенка. Тогда описанные выше закономерности частично переносятся на них с родителей. Братья или сестры детей с диабетом выполняют иную функцию. Между ними могут возникать конкретные отношения. Ребенок с СД нередко оказывается в привилегированном положении с точки зрения внимания родителей. В этом случае братья и сестры чувствуют себя ущемленными, что может ухудшать их отношения с ребенком с СД [25]. Другим вариантом отношений ребенка с СД со своими братьями или сестрами является внутрисемейная поддержка с их стороны, которая позитивно отражается на социальной адаптации, повышает у ребенка ощущение собственной безопасности [37].

³ Россияне тратят \$30 млрд на колдунов и экстрасенсов. Интерфакс. 2013. 20 марта. Режим доступа: <https://www.interfax.ru/russia/296568>.

⁴ Внешний локус контроля, или экстернатность, – приписывание причин происходящих событий внешним факторам. Внутренний локус контроля, или интернатность, – приписывание причин событий собственным действиям.

2. РЕБЕНОК И ВНЕСЕМЕЙНОЕ СОЦИАЛЬНОЕ ОКРУЖЕНИЕ

По мере развития в жизни детей появляются иные люди, кроме семьи. Особое значение для любого ребенка имеют сверстники и другие дети. Кроме того, ему все чаще приходится общаться с различными взрослыми: воспитателями, учителями, соседями, живущими в отдалении родственниками. Дети с СД отличаются тем, что в их жизни значительно полнее представлены врачи, с которыми им постоянно приходится взаимодействовать по поводу своей болезни.

Общение со сверстниками и другими детьми

Полноценное развитие любого ребенка предполагает активное взаимодействие с теми, с кем они выстраивают не вертикальные, а горизонтальные отношения, т.е. с другими детьми. Дети с СД достаточно рано сталкиваются с ограничениями своих социальных контактов. Так, некоторых из них переводят на домашнее обучение, другие вынуждены реже ходить на школьные занятия из-за плохого самочувствия или пребывания в стационаре. У них могут возникать трудности с посещением секций или кружков, прогулками на свежем воздухе и т.д. Уже эти ограничения создают предпосылки для изменения Я-концепции⁵. Ребенок с СД, сравнивая себя со сверстниками, видит в себе то, что, по его мнению, делает его хуже других. На этом этапе может начать формироваться чувство собственной неполноценности, особенно в условиях декомпенсации СД [15, 38, 39].

Приближение к подростковому возрасту сопровождается сменой референтной группы⁶. На доподростковом этапе развития в качестве таковой выступают преимущественно родители. Подросток же смещает фокус своего внимания с родителей на сверстников, начинает ориентироваться в большей степени на их мнение, отношение к реальности. Это обусловлено становлением самосознания, формированием жизненной перспективы, поиском своего места в жизни. Для этого подростку необходимо найти тех людей, которые являются максимально похожими на него самого, чтобы иметь возможность сравнивать себя с ними.

В связи с данными процессами у многих подростков могут возникать нарушения в сфере самосознания. Наличие СД усугубляет этот риск. Подростки считают себя неполноценными и нередко стремятся минимизировать свое отличие от здоровых сверстников, в т.ч. за счет нарушений контроля СД [40]. Родительская гиперопека и неблагоприятные варианты отношения к СД повышают риск развития у подростков чувства неполноценности и социальной дезадаптации [41]. Ощущение себя хуже других провоцирует появление установки на социальное отвержение. Подросток, который считает себя неполноценным, ожидает негативного отношения к себе со стороны других, прежде всего своих сверстников. В процессе взаимодействия с окружающими он в большей степени сфокуси-

ван на негативных аспектах коммуникации, чем на позитивных. Поэтому он значительно легче заметит события, которые соответствуют его установке, – примеры негативного отношения к нему со стороны сверстников. Напротив, факты, опровергающие его установку, могут быть им проигнорированы. Под влиянием установки происходит также субъективная реинтерпретация коммуникативных феноменов. Подросток может ошибаться в интерпретации намерений своих оппонентов, приписывать им интенции в отношении себя, которые могут не соответствовать их собственным мыслям и действиям. Например, он увидит повод для обиды на них даже в тех случаях, когда никто не пытался в реальности его обидеть.

Чувство собственной неполноценности усиливают социальные страхи, из-за чего дети с СД с настороженностью относятся к разглашению информации о заболевании. Многие дети и нередко также их родители избирают путь скрытности, стараются максимально спрятать СД от окружающих людей [24, 42, 43]. Несмотря на позитивные мотивы, которые лежат в основе такого поведения (стремление к адаптации), в большинстве случаев оно негативно влияет как на психологическое благополучие детей, так и на приверженность лечению.

Скрытность приводит к тому, что дети постоянно чувствуют коммуникативный барьер. Они опасаются раскрытия их секрета, вынуждены держать оборону, из-за чего находятся в эмоциональном напряжении при нахождении в социальной среде. Процесс взаимодействия с другими людьми, в т.ч. и со сверстниками, снижает чувство удовлетворения от него, заставляет детей во многих случаях минимизировать коммуникацию, уходить от общения. Тем самым ухудшается эмоциональное состояние и социальная адаптация. Ради предотвращения раскрытия секрета дети вынуждены скрывать от других средства контроля диабета, например глюкометры или шприц-ручки. Многие из них перестают носить в школу глюкометр, а в отдельных случаях и шприц-ручку, что негативно отражается на контроле заболевания. Использование инсулиновой помпы и приборов для непрерывного мониторинга гликемии снижает остроту данной проблемы, но не решает ее.

В отличие от своих сверстников без хронических заболеваний, ребенок с СД погружается в коммуникацию не только со своими одноклассниками, соседями или друзьями, но и с другими детьми с диабетом, например, во время пребывания в стационаре или посредством различных групп общения в интернете, форумов, чатов и т.д. Подобное взаимодействие может таить в себе определенные риски с точки зрения психологического благополучия и приверженности лечению, но в то же время создает и благоприятные возможности. Как те, так и другие обусловлены содержанием коммуникации между детьми.

К негативным можно отнести обсуждение различных способов обмана взрослых, манипуляций с глюкометром, несанкционированных инъекций инсулина, например, с целью изменения состояний сознания и т.д. В данном случае другие дети выступают в качестве и источника нежелательной информации, и примера для подражания.

⁵ Я-концепция – система представлений человека о себе и отношений к себе, в качестве ключевых компонентов включающая самооценку и само отношение.

⁶ Референтная группа – социальная группа, выступающая в качестве ориентира для человека в формировании его представлений о реальности и отношения к ней.

Можно отметить также своеобразное соревнование между детьми, браваду своими осложнениями.

Однако общение с другими детьми, имеющими такое же заболевание, таит в себе и позитивный психотерапевтический эффект. Ребенок перестает чувствовать себя особенным, изгоем, теряет необходимость прятаться от других. Обсуждая свои проблемы с такими же, как он сам, ребенок формирует для себя новую референтную группу, мнение которой приобретает для него важное значение. Если в этой референтной группе преобладают или хотя бы представлены в числе неформальных лидеров дети или подростки с благоприятным вариантом отношения к СД, они могут способствовать формированию аналогичного отношения и у других [40]. Интересно, что их влияние нередко является определяющим для подростка, более весомым, чем влияние родителей или врачей. Причиной данного феномена является то, что, во-первых, в подростковом возрасте референтной группой являются именно сверстники, а не взрослые, а во-вторых, они не воспринимаются подростком как те, кто целенаправленно не пытается оказать на него влияния и поэтому не вызывает протестных реакций.

В силу вышесказанного врачу необходимо помнить о подобном влиянии и контролировать нежелательные феномены. Например, не следует в стационаре помещать ребенка с недавно выявленным СД в палату, где в это время находятся дети с выраженной декомпенсацией СД, и особенно с неблагоприятным отношением к нему. Данную закономерность можно использовать и в конструктивных целях. Так, на школе диабета очень полезно вовлекать участников группы в обсуждение изучаемых вопросов, особенно тех из них, кто отличается благоприятным вариантом отношения к болезни. Их активное включение в групповую дискуссию может дать позитивный пример и повод для размышлений другим участникам, в т. ч. и тем, которые имеют неблагоприятное отношение к СД.

Общение со взрослыми за пределами семьи

Хотя другие взрослые и не играют такой роли в жизни ребенка, как его родители или сверстники, во многих случаях их влияние также отражается на психологическом благополучии и приверженности лечению. Так, социальная адаптация детей с СД зависит в т. ч. от школьных учителей. Многие из учителей вполне могут быть осведомлены о наличии у ребенка СД, даже если ничего не знают о специфике данного заболевания. От учителя требуется педагогическая грамотность, умение не выделять ребенка с СД в коллективе и вместе с тем предоставлять ему возможности по управлению своим заболеванием [44]. Избыточные послабления в отношении ребенка, обусловленные страхом учителя, неизбежно привлекают к нему нежелательное внимание других детей, понижают его статус среди сверстников, а также могут усилить такие его негативные качества, как чувство неполноценности либо склонность к манипуляции.

Для ребенка с СД не меньшее значение имеют также врачи, с которыми им приходится часто взаимодействовать. В то же время в отличие от учителей общение ребен-

ка с врачом обычно опосредовано его родителями. Поэтому в данном случае уместно говорить о коммуникации не в паре «пациент – врач», а в триаде «ребенок – родитель – врач». Грамотная психологическая работа медицинских специалистов с родителями ребенка, особенно с матерью, не менее важна, чем правильные постановка диагноза и назначение лечения. От врача требуется верно оценить представления родителей о СД, их отношении к болезни, готовность к лечению. В этом случае он имеет возможность скорректировать неправильные представления, способствовать изменению отношения на более благоприятное. Однако взаимодействие врача с ребенком и его родителями не всегда приводит к такому результату. Во многих случаях общение становится конфликтным и обоюдно неудовлетворительным. Согласно британским исследованиям, 80% матерей недовольны своей коммуникацией с медицинскими специалистами [45].

Конфликты врачей с детьми являются относительной редкостью, в большинстве случаев речь идет о проблемах коммуникации с родителями. Однако ее нарушения негативно отражаются на выполнении даже основных функций врача: диагностике и лечении СД у детей. При отсутствии релевантного контакта врача с матерью вряд ли удастся получить от нее полную информацию, скорректировать недостаточно эффективную схему лечения и тем более провести масштабные изменения, например замену одного инсулина на другой.

В основе нарушений коммуникации могут лежать разные факторы, кроющиеся как на стороне пациентов (преимущественно их родителей), так и самого врача. К числу первых можно отнести снижение уровня доверия обычных людей к медицине. Широкое распространение в интернете медицинской и псевдомедицинской информации и легкая доступность быстрых ответов (посредством Google и других поисковых систем) создает иллюзию знаний у людей, далеких от медицины. В силу этого возрастает их критичность к медицинским профессионалам, которые перестают восприниматься ими как носители сакрального знания. С уровня неоспоримых авторитетов (что характерно для патерналистского стиля коммуникации в медицине) врачи переходят в категорию специалистов различной степени компетентности, а в некоторых случаях – ремесленников или чиновников [46, 47]. Многочисленные публикации в СМИ, посвященные ошибкам или непрофессионализму врачей, усугубляют этот процесс. Несомненно, 2 года пандемии вновь повысили значимость медицинских специалистов, но не изменили принципиально общие тенденции обесценивания профессионалов в данной области.

Другой причиной снижения эффективности взаимодействия могут являться личностные особенности родителей, такие как неустойчивая самооценка и обусловленная ею потребность в самоутверждении, внешний локус контроля, мотивация власти, конфликтность, излишняя критичность и ряд других [48]. Нарушения коммуникации с родителями в некоторых случаях обусловлены и самими врачами. К числу таковых факторов можно отнести, например, эмоциональное выгорание – снижение инте-

реса к своей деятельности, готовности помогать пациентам [49]. В условиях высокой нагрузки, минимального времени на прием пациентов, необходимости заполнения многочисленных документов, а также ранее упомянутого снижения значимости медицинской деятельности в социуме врачи оказываются неспособными в течение длительного времени сохранять высокий уровень мобилизации своих психологических ресурсов, необходимый для оказания эффективной медицинской помощи пациентам. Кроме того, достаточно часто под влиянием специфики деятельности у врачей происходит профессиональная деформация, усиление определенных неблагоприятных характеристик, в т. ч. таких, как авторитарность, излишняя уверенность в собственной правоте и т. д. [50]. К другим факторам, снижающим эффективность коммуникации с родителями, можно отнести дефицит педагогических и психологических знаний у медицинских специалистов и навыков их практического применения.

3. РЕБЕНОК С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ И ЕГО СЕМЬЯ В ГЛОБАЛЬНОЙ СЕТИ «ИНТЕРНЕТ»

Современная нам реальность имеет одно существенное отличие от всех предыдущих времен – мы взаимодействуем с окружающим социальным миром не только с помощью прямых контактов, но и опосредованно, с использованием интернета. Интернет выполняет ряд важных функций для человека: во-первых, он является на сегодняшний день ключевым источником информации; во-вторых, в нем формируются мнения, отношения, оказывающие влияние не только на знания, но и на картину мира в целом; в-третьих, интернет выступает в качестве средства коммуникации, причем вовлекает в этот процесс максимально широкое социальное окружение человека, незнакомых или малознакомых людей. Во многих случаях эти функции сливаются воедино, например в профильных чатах, форумах, где дети или родители обмениваются знаниями и мнениями по поводу СД, методов лечения, средств контроля и т. д.

С одной стороны, это повышает возможности получения новой, актуальной информации, делает людей более грамотными, в т. ч. и в вопросах управления заболеванием. С другой стороны, извлекаемые из интернета знания или мнения практически никогда не проходят никакой фильтрации и могут быть как релевантными, так и в значительной степени искаженными и даже ложными. Среди них встречаются и откровенные фейки, запущенные как сознательно, например с целью социальной инженерии, так и случайным образом. Неадекватная, непроверенная информация может сыграть негативную роль в формировании представлений человека о СД и его лечении, а с учетом ее широкого распространения указанные риски охватывают большое количество людей.

Одним из ярких примеров подобного влияния являются опасения родителей, касающиеся перевода детей на новые, в т. ч. отечественные, инсулины, включая и биосимиляры аналогов инсулинов. Отметим, что важность информирования пациентов и обучения врачей – про-

блема не только российская, но и мировая. Согласно опросу, проведенному в США в 2015–2016 гг., более 50% из 1 200 опрошенных врачей разных специальностей хотели бы расширить свои знания в области биосимиляров, чтобы лучше понимать механизмы взаимозаменяемости, процесс регистрации, а также доказательства эффективности и безопасности, что, безусловно, повысит приверженность медицинского сообщества к биосимилярам [51]. Недостаточные знания, сомнения врачей, неумение объяснить доступным языком нужную информацию передаются пациентам и могут повлиять на их психоэмоциональный фон, вызывая повышенную тревожность и настороженность.

Нерелевантная информация, особенно имеющая негативный оттенок, распространяется в интернете с высокой скоростью, оказывая существенное влияние на детей, и особенно на их родителей⁷. Можно выделить несколько причин, способствующих этому:

- повсеместная распространенность компьютеров и телефонов, техническая возможность быстрой и широкой трансляции информации, высокая ее доступность;
- витальная значимость данной информации, зависимость от ее содержания состояния здоровья, а иногда и жизни детей (например, о прекращении поставок зарубежных лекарственных препаратов в Россию), что усиливает страх и заставляет искать информацию и делиться ею с окружающими;
- преобладание в интернете негативной информации над позитивной, обусловленное тем, что именно фрустрация, нереализованное намерение, неудовлетворенная мотивация повышают эмоциональное напряжение, делают его более устойчивым во времени и заставляют искать способы его уменьшения, в т. ч. посредством высказывания своего недовольства в интернете;
- доверие информации, полученной от источника, который человек считает менее заинтересованным, а значит, более объективным: «Врач говорит о необходимости инсулина, потому что он представитель «инсулиновой мафии», а знакомый с форума, который об «инсулиновой мафии» рассказал, – такой же родитель, как я, поэтому ему можно доверять»;
- иллюзия полноты знаний, возникающая при наличии легкой возможности найти в интернете информацию на интересующую тему.

Вместе с тем при всех потенциальных опасностях интернет дает также и значительно большие возможности по трансляции релевантной информации и благоприятных мнений, позитивно сказывающихся на процессе управления СД. Дистанционное консультирование пациентов с СД и их родителей, информационные и образовательные порталы при медицинских центрах⁸, профильные форумы, модерлируемые грамотными специалистами, – это лишь некоторые примеры подобных возможностей.

⁷ Режим доступа: <https://www.alt.kp.ru/daily/27094.4/4166439>; <https://bel.ru/news/society/18-03-2021/istoriya-ne-odnoy-semi-kak-detey-diabetikov-perevodyat-na-rossiyskiy-insulin>.

⁸ Режим доступа: <https://diabetoved.ru>; <https://forums.rusmedserv.com/forumdisplay.php?f=150>.

СОЦИАЛЬНАЯ ОЗДОРОВИТЕЛЬНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ПРОГРАММА «ДИАБЕТ. ТАНЦЫ. ДЕТИ»

Приведенные нами выше аспекты свидетельствуют о том, что СД необходимо рассматривать в широком социальном контексте. С одной стороны, заболевание опосредует психическое развитие ребенка, влияет на его эмоциональное и социальное благополучие, адаптацию в окружающем мире, с другой – сам окружающий социальный мир в значительной степени определяет отношение ребенка к своему заболеванию, его поведение в условиях СД, приверженность лечению, а значит, и его эффективность.

Задачей медицины является не только забота о телесном здоровье ребенка, но и помощь ему в адаптации в социальном мире, установление более благоприятных отношений с окружающими, преодоление чувства неполноценности, предупреждение искажений в процессе его воспитания родителями. Одним из эффективных инструментов, который может быть использован врачами, являются школы диабета и другие подобные коллективные занятия, где дети включаются в контролируемые врачами взаимодействия со своими сверстниками и другими детьми [52].

В подобных условиях врач (и другие специалисты) может видеть детей непосредственно в процессе коммуникации с окружающими, выявлять те или иные особенности отношения к СД и поведения, вносить необходимые коррективы в него. Ребенок же получает возможность сформировать более релевантные представления о СД и вместе с тем получить от других детей опыт иного, нередко более благоприятного варианта отношения к своей болезни.

Не менее важной задачей, которая может быть совместно реализована врачами и родителями, является вовлечение детей не просто в групповую деятельность, а в такую, которая позволит им видеть результат своей работы и тем самым повышать самооценку, уверенность в своих силах. Эта деятельность может выходить за пределы СД, чтобы у ребенка появилась возможность почувствовать свои ресурсы как не зависящие от заболевания, что необходимо для преодоления чувства неполноценности («Я могу делать то же, что и другие дети без диабета, и быть успешным в этом!»). Указанный эффект усиливается, если в группу включены не только дети с СД, но и их здоровые сверстники. В качестве содержания деятельности вполне может выступать спортивная, интеллектуальная, художественная или танцевальная совместная активность детей.

Танцы, как наиболее доступная и популярная активность среди молодежи, положительно влияют не только на физическое здоровье, но и на психологическое благополучие [53]. Танец с древних времен считался лечебным и привлекательным видом культурного самовыражения, оказывающим благоприятное воздействие на психомоторные навыки, когнитивные функции, эмоции, осознание тела в движении. Различные танцевальные практики (бальные танцы, народные, современная хореография и др.), особенно проводимые в групповой обстановке, способствуют уменьшению депрессии, тревоги, улучшают

межличностное общение, дают опыт взаимного доверия, поддержки и сплоченности [54, 55]. Бальные танцы, как особый вид спорта, сочетают в себе аэробные и анаэробные нагрузки различной интенсивности, которые показаны при СД в качестве физических нагрузок. Они повышают выносливость организма, улучшают баланс и координацию, формируют правильную осанку, повышают настроение, позволяют побороть страх и неуверенность в себе, психологически адаптируют ребенка в коллективе.

Именно танцам, как совместной спортивно-художественной деятельности детей и подростков с диабетом, выходящей за пределы заболевания и дающей возможность почувствовать свою успешность, было отведено предпочтение при разработке социальной оздоровительно-образовательной программы «Диабет. Танцы. Дети».

Эта уникальная программа для детей и подростков с СД является на сегодняшний день единственной в России и успешно реализуется с сентября 2020 г. в Москве в танцевальной студии «PLATINUM» Школа танцев Руслана Хаирова» на базе центра творческого развития «Вера в себя». Она объединила оздоровительные, образовательные, развивающие, социальные и научные аспекты, направленные на решение важных задач, стоящих как перед самими детьми с СД, так и их родителями, членами семьи, врачами-эндокринологами и тренерами (рис. 1). Среди них – адаптация детей с СД к физическим нагрузкам различной интенсивности, обучение детей и родителей навыкам самоконтроля и управления диабетом при физической активности, социально-психологическая адаптация детей и подростков с диабетом среди сверстников и в социуме посредством формирования эстетической и творческой культуры танцевальной деятельности, разработка рекомендаций для тренерского состава по организации работы в общих и адаптивных спортивных группах для детей с диабетом. Программу сопровождают врачи-эндокринологи и клинические психологи ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ, а также профессиональный тренерский состав.

Особенность адаптивной танцевальной группы состоит в том, что она не имеет ограничений для детей и под-

● **Рисунок 1.** Основные ценности программы «Диабет. Танцы. Дети»

● **Figure 1.** Core values of the program “Diabetes. Dances. Children”



ростков по возрасту, стажу диабета и нюансам течения заболевания. Единственный критерий приема в группу – желание детей и родителей/членов семьи танцевать.

На каждого ребенка-участника исходно при включении в группу заполняется специальная анкета, содержащая общие данные (ФИО ребенка и родителей, возраст ребенка); сведения по анамнезу СД (стаж диабета, помпы/шприц-ручки, вид инсулина, дозировки, показатели HbA1c, госпитализации, эпизоды гипогликемии и ее купирование, осложнения СД, обеспечение тест-полосками, санаторно-курортное лечение, сопутствующие заболевания, прием других лекарственных препаратов); используемые средства самоконтроля (непрерывный мониторинг, глюкометры, частота измерений в сутки); ведение дневников самоконтроля (формат, частота и качество заполнения, проблемы); сведения об исходной физической активности (частота и продолжительность, виды активностей, какие посещает ребенок кружки/секции); раздел о существующих проблемах в управлении диабетом, ожиданиях самих детей и их родителей от участия в программе. В процессе психологического консультирования родители участвуют в заполнении различных опросников, позволяющих в динамике оценивать как отношение к болезни ребенка, так и детско-родительские отношения.

Учебный процесс состоит из групповых танцевальных занятий преимущественно бальными танцами (европейская и латиноамериканская программы), а также современными танцевальными направлениями (хип-хоп, клубная латина, аргентинское танго), фитнес-танцевальными программами в стиле аэробики и зумбы.

Занятия проводятся три раза в неделю (дважды в вечернее время в рабочие дни недели, один раз в утренние часы в выходной день), продолжительность урока 60 мин с трехкратным контролем гликемии (исходно, через 30 мин и по окончании тренировки). Такой режим тренировок был выбран неслучайно. Ввиду того, что дети с СД могут быть часто подвержены плохому самочувствию из-за скачков гликемии, перепадов погоды, эмоциональных нагрузок в школе, физических нагрузок на уроках физкультуры или в других секциях, где они занимаются различными видами спорта, а также необходимости посещения врачей и периодических госпитализаций, они склонны пропускать регулярные занятия. Также и родители, сопровождающие детей на занятия, могут быть заняты по работе, страдать плохим самочувствием и просто эмоциональным выгоранием на фоне заболевания у ребенка. Учитывая все эти ограничивающие факторы, трехкратные занятия в течение недели дают возможность посещать все уроки регулярно, либо дважды в неделю, кому-то из детей один раз, что также является более благоприятным для оздоровления ребенка, чем полное отсутствие творческой и физической активности.

Еще одной важной особенностью танцевальной образовательной программы в группе для детей с СД является адаптация физических нагрузок под показатели гликемии каждого ребенка в динамике (рис. 2).

При тенденциях к гипо- или гипергликемии проводится коррекция интенсивности и вида физической нагруз-

● **Рисунок 2.** Особенности построения танцевальной программы в адаптивной группе

● **Figure 2.** Features of building a dance programs in the adaptive group



ки, принятых углеводов и доз инсулина. Необходимым условием контроля гликемии во время занятия является использование глюкометров. Показатели гликемии каждого ребенка во время занятий фиксируются в специальном журнале тренера.

В течение года программа разбита на два танцевальных сезона: зимне-летний (январь – июнь) и осенне-зимний (сентябрь – декабрь) с перерывом на летние каникулы. В каждом сезоне в группу приходят новые участники, которые быстро включаются в совместную деятельность, не испытывая трудностей в освоении танцевальной программы, поскольку она адаптирована под любой возраст и уровень подготовки. Важно отметить, что на занятиях с детьми также с большим энтузиазмом танцуют родители, что повышает настроение у всей группы и является положительным примером как для детей, так и для самих родителей, среди которых есть мамы с диабетом.

Важным образовательным аспектом программы является участие детей и родителей в «Марафоне идеального самоконтроля «Умники и умницы», в процессе которого дети учатся самостоятельно вести дневники, анализировать показатели гликемии в повседневной жизни и на тренировках, корректировать дозы инсулина на физические нагрузки, вести подсчет ХЕ в продуктах питания. Для родителей врачи-эндокринологи и клинический психолог проводят образовательные семинары с разбором актуальных тем управления диабетом при физической активности детей, вопросов социально-психологической адаптации детей и детско-родительских отношений.

Творческое развитие детей и подростков в рамках программы осуществляется посредством проведения различных конкурсов и мероприятий, в которых принимают участие как сами дети, так и их социальное окружение (родственники и близкие друзья). В каждом сезоне в качестве

отчетных мероприятий проводятся различные активности: видеосъемки танцевальных клипов, участие в танцевальных турнирах соло и конкурсах-фестивалях хореографического искусства с групповым танцевальным номером. Это создает дополнительные стимулы для детей в достижении поставленных целей, объединяет их, дает ощущение партнерства, участия в общем важном деле и возможность почувствовать себя такими же, как их сверстники.

Большое значение для достижения поставленных задач, безусловно, имеют вовлеченность тренерского состава, отсутствие страха брать на себя ответственность в работе с детьми, имеющими хроническое заболевание. Тренеры, сопровождающие программу, имеют общие знания о сахарном диабете, особенностях его течения у детей и подростков, симптомах гипо-/гипергликемии и способах ее купирования. Трехкратный мониторинг гликемии во время тренировок с фиксацией показателей в специальном журнале позволяет адаптировать физические нагрузки для каждого ребенка непосредственно во время занятия, а также выстраивать перспективный план развития всего танцевального коллектива, который будет благоприятно сказываться на физическом здоровье и эмоциональном настрое детей. Высокий профессионализм тренерского состава, личный пример спортивной карьеры, любовь к детям, умение видеть в каждом ребенке личность и одновременно умение сплотить детей разного возраста в единый коллектив являются важной составляющей для реализации таких программ, социальной адаптации и инклюзии детей и подростков с диабетом в социум.

За время существования программы адаптивную группу посещали 15 детей и подростков с СД 1-го типа (12 девочек, 3 мальчика) в возрасте от 5 до 15 лет, 7 близких родственников (братья – 4, сестры – 3) в возрасте от 4 до 17 лет, а также близкие друзья (3 мальчика, 1 девочка) и родители. Среди родителей трое матерей имеют СД 1-го типа, двое матерей – СД 2-го типа. Стаж диабета у детей до прихода в программу составлял от 2 мес. до 10 лет (в среднем 4,2 года).

Инсулиновые помпы использовали 13 (86,7%) детей, шприц-ручки – 2 ребенка (13,3%). Системы непрерывного мониторинга глюкозы имелись у большинства (10 чел., 66,7%), около половины участников (7 чел., 46,7%) группы использовали глюкометры в среднем 6 раз в сутки, треть (5 чел., 33,3%) – только при эпизодах гипо- или гипергликемии, двое детей (13,3%) делали измерения более 10 раз в сутки. До прихода в программу при физических нагрузках никто из участников не делал измерений глюкометром, многие даже не знали о необходимости контролировать показатели гликемии.

Исходно дневники самоконтроля большинство родителей, а соответственно, и детей (13 чел., 86,7%) вели очень редко, считали это нецелесообразным, затратным по времени и заполняли их короткий промежуток времени только в тех случаях, «если нужно скорректировать дозы инсулина» или «что-то не ясно с сахарами», лишь двое (13,3%) детей вместе с родителями вели дневники регулярно.

Среди посещаемых ранее спортивных секций у детей были: хореография, гимнастика, балльные танцы, народные танцы, плавание. Однако большинство (12 чел., 80,0%) были вынуждены прекратить занятия в связи с поставленным им диагнозом СД, трое (20,0%) подростков со стажем диабета 6–10 лет продолжали заниматься в других кружках.

До включения в адаптивную танцевальную группу физическая активность у большинства (9 чел., 60,0%) детей и подростков была крайне низкая – 1–2 раза в неделю уроки физкультуры в школе, четверть участников (4 чел., 26,7%) занимались 3 раза в неделю по 30 мин, всего два подростка (13,3%) ежедневно тратили на тренировки и активность по 60–90 мин.

Подавляющее большинство родителей (93,3%) в исходных анкетах отметили, что сталкивались с такими проблемами в управлении диабетом у детей, как «...стеснение диабета и гаджетов», «...нежелание контролировать глюкозу во время физической активности», «...незнание подбора доз инсулина при физических нагрузках», и задавались вопросом «Как улучшить контроль гликемии при физической активности, эмоциональных нагрузках в школе?». Только 6,7% родителей детей (со стажем диабета 10 лет) отметили: «...больших проблем с диабетом нет».

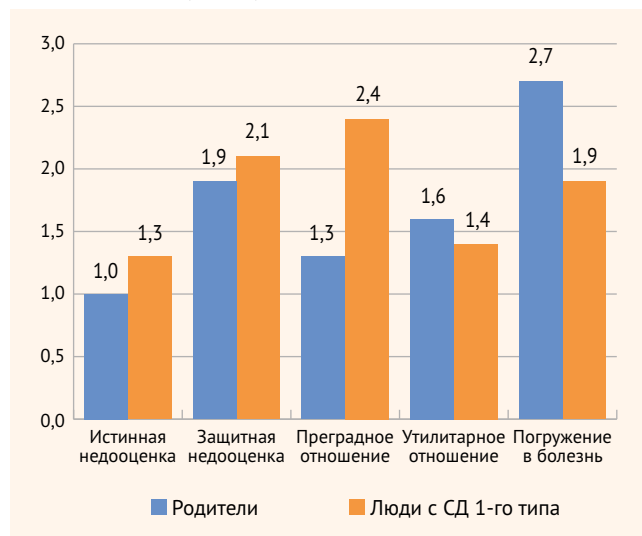
Ожидания от участия в программе родителей и детей были сфокусированы в трех направлениях:

- непосредственно танцы и физическая активность – «...знакомство с танцем, красивая осанка, новый танцевальный опыт», «...возможность заниматься физической нагрузкой под контролем профессионального тренера и медицинского работника»;
- управление диабетом при физических нагрузках – «...снять психологические барьеры во время физических нагрузок, побороть нежелание контролировать глюкозу, перестать стесняться гаджетов», «...приобрести навыки компенсации гипо- и гипергликемии при физической нагрузке», «...улучшить контроль и показатели гликемии при физической активности и эмоциональных нагрузках», «...скорректировать дозы инсулина»;
- социально-психологическая адаптация – «...дать возможность ребенку почувствовать себя среди своих», «...общение детей в адаптивной среде», «...пообщаться с родителями детей с диабетом», «...получить хорошее настроение, позитивные эмоции, новые знакомства».

На семинарах с клиническим психологом родители детей заполняли анкету, позволяющую оценить тип отношения к диабету ребенка. Подобную же анкету (но с видоизмененными формулировками, необходимыми для оценки собственного заболевания) в рамках вебинара школы диабета, проведенного в 2021 г. компанией «Лайфскэн», заполняли более 400 человек с СД 1-го типа в возрасте от 14 лет и старше, которых можно рассматривать в качестве группы сравнения. Поскольку анкета не проходила процедуру валидации, мы приводим полученные результаты только в качестве ориентировочной информации, а не с целью демонстрации строгих закономерностей (рис. 3).

● **Рисунок 3.** Выраженность разных типов отношения к болезни у родителей – участников программы и людей с СД 1-го типа (баллы)

● **Figure 3.** The severity of different types of attitudes towards diseases in parents – program participants and people with diabetes 1st type (points)



Анкета включала в себя 20 утверждений, ответы на которые отражают 5 вариантов неблагоприятного (или не вполне благоприятного) отношения к СД:

- истинную недооценку (непонимание тяжести заболевания);
- защитную недооценку (попытка «спрятаться» от болезни, забыть о ней);
- преградное отношение (восприятие СД как непреодолимой преграды в жизни ребенка);
- утилитарное отношение (подталкивание ребенка к манипуляции за счет СД);
- погружение в болезнь (сосредоточенность на СД, иногда чрезмерный контроль за ним).

Мы не приводим результаты статистического анализа по указанной выше причине (отсутствие валидации), однако на рисунке видно, что родители по сравнению с людьми, имеющими СД 1-го типа, с одной стороны, более погружены в болезнь (5-я шкала), но существенно в меньшей степени воспринимают ее как непреодолимую преграду (3-я шкала). Остается неясным, формируется ли такое отношение до прихода на программу или в результате участия в ней? И если верно первое предположение, то не заставляет ли именно такое отношение приводить детей на программу?

Среди первых результатов программы важно отметить, что все дети повысили физическую активность – общая продолжительность занятий в зале и дома в течение недели составила в среднем 5–7 ч. Дети и родители получили знания, с какими показателями можно начинать занятия и при каких необходимо остановить физические нагрузки; научились компенсировать гипо- и гипергликемию перед тренировкой. Кроме систем непрерывного мониторинга во время занятий танцами, дети и подростки регулярно стали использовать глюкометры, большинство из них научились самостоятельно подбирать дозы инсулина на физические нагрузки.

Регулярное ведение дневников самоконтроля позволило многим детям и родителям скорректировать питание и дозы инсулина в повседневной жизни.

Занятия танцами в адаптивной группе позволили всем детям и подросткам полностью снять психологические барьеры при использовании гаджетов, необходимости введения инсулина или приема продуктов питания не только во время тренировок, но и в повседневной жизни. У всех участников повысился эмоциональный настрой, появилось стремление к достижению совместных и личных целей, дети и родители почувствовали себя одним целым.

Среди достижений танцевального коллектива стоит отметить участие в финале международного конкурса-фестиваля «Кубок России» с групповым номером (10–12.12.2021 г., Москва, диплом лауреата III степени, кубок, медали), заочном международном конкурсе хореографического искусства «Танцевальный калейдоскоп» с социальным видеороликом о сахарном диабете (25.01.2021 г., Екатеринбург, диплом лауреата I степени, кубок), открытом конкурсе по бальным танцам для детей «IMETRIA Spring Cup Kids» (18.04.2021 г., Москва, дипломы участников и победителей в различных танцевальных категориях).

В качестве иллюстрации приводим отзывы родителей от участия в программе: «...благодаря проекту наша девочка стала более ответственно относиться к своему заболеванию, стала заполнять дневник самоконтроля. Ей помогли понять, что надо измерять уровень глюкозы во время занятий, стыдиться этого не надо. Надеюсь, так будет и дальше, не только на занятиях танцами, но и в школе...», «...мой ребенок почувствовал себя среди своих, дочь поняла, что диабет – это не так страшно, как округляют глаза окружающие. Хобби, которое объединяет меня вместе с детьми, – это новый этап взаимоотношений. Старшая дочь, которая тоже занимается в студии, больше понимает и принимает жизнь сестренки, появляется знание, как помочь ей в сложной ситуации с сахаром, ведь от поддержки семьи очень много зависит!».

В настоящее время программа продолжается, предоставляя для детей с диабетом возможности повышения физической активности, укрепления общего здоровья, получения знаний об управлении диабетом в формате неординарных школ в режиме реального времени, способствуя их творческому развитию, социально-психологической адаптации и инклюзии в социум.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сахарный диабет можно рассматривать не только как телесное заболевание, но и как причину формирования новой социальной ситуации развития ребенка. Меняется содержание его отношений с окружающим социальным миром, его собственная роль в этом мире. Эти изменения могут приводить к появлению или усилению в ребенке тех или иных личностных характеристик, которые отражаются как на его психологическом благополучии, так и на протекании заболевания.

С самого рождения человек включается в широкую сеть социальных связей, контекстов, ситуаций, которые определяют его психическое развитие. Медицинскому специалисту желательно учитывать по крайней мере наиболее значимые из этих связей (с семьей, сверстниками, учителями), чтобы полнее понимать, что происходит с ребенком в условиях СД, каким влияниям он подвержен, чем обусловлены те или иные изменения в течении СД?

Одной из ключевых задач, стоящей перед специалистами в области лечения СД, является создание такой социальной ситуации развития, которая способствовала бы формированию в ребенке личностных качеств, необходимых для управления заболеванием и сохранения психологического благополучия. Ключевыми векторами работы в данном случае выступают формирование у ребенка и его родителей более благоприятного отношения к СД, помощь ему в преодолении чувства неполно-

ценности, повышение его самооценки, развитие навыков саморегуляции.

В качестве инструментов для выполнения этой задачи могут выступать различные программы. Одной из них является комплексное обучение детей с СД, например в рамках школы диабета, где проводится не только информирование о болезни, но и коррекция отношения к ней детей и их родителей. Другим возможным типом программ является создание групп детей, вовлеченных в активную совместную деятельность: художественную, спортивную, интеллектуальную и т. д. Создание и реализация таких программ могут способствовать ранней социальной адаптации детей с СД и повышению качества оказания им медицинской помощи в целом.



Поступила / Received 07.04.2022

Поступила после рецензирования / Revised 22.04.2022

Принята в печать / Accepted 22.04.2022

Список литературы / References

- Выготский Л.С. К психологии и педагогике детской дефективности. *Альманах института коррекционной педагогики*. 2019;(39):1–30. Режим доступа: <https://alldef.ru/ru/articles/almanah-39/the-psychology-and-pedagogy-of-child-efektivnosti>.
Vygotsky L.S. On psychology and pedagogy of child disability. *The Almanac Institute of Special Education*. 2019;(39):1–30. (In Russ.) Available at: <https://alldef.ru/ru/articles/almanah-39/the-psychology-and-pedagogy-of-child-efektivnosti>.
- Николаева В.В. (ред.). *Особенности становления ВКБ в детском возрасте. Психосоматика: телесность и культура*. М.: Академический Проект; 2009. 311 с. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=28136756&ysclid=l1fo1qg817>.
Nikolaeva V.V. (ed.). *Features of the formation of VKB in childhood. Psychosomatics: physicality and culture*. Moscow: Academic Project; 2009. 311 p. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=28136756&ysclid=l1fo1qg817>.
- Свиштунова Е.В. Как ребенок воспринимает болезнь. *Медицинская сестра*. 2012;(2):47–52. Режим доступа: <https://medsestrajournal.ru/ru/25879979-2012-02-12>.
Svistunova E.V. How a child perceives illness. *Meditsinskaya Sestra*. 2012;(2):47–52. (In Russ.) Available at: <https://medsestrajournal.ru/ru/25879979-2012-02-12>.
- Вовненко К.Б. Исследование внутренней картины болезни детей младшего школьного возраста, больных сахарным диабетом 1-го типа. *Известия Российского государственного педагогического университета им. А.И. Герцена*. 2008;(88):67–71. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/issledovanie-vnutrenney-kartiny-bolezni-detey-mladshogo-shkolnogo-vozrasta-bolnyh-saharnym-diabetom-1-go-tipa>.
Vovnenko K.B. Investigation of the internal picture of the disease of primary school-age children with type 1 diabetes mellitus. *Izvestia of the A.I. Herzen Russian State Pedagogical University*. 2008;(88):67–71. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/issledovanie-vnutrenney-kartiny-bolezni-detey-mladshogo-shkolnogo-vozrasta-bolnyh-saharnym-diabetom-1-go-tipa>.
- Палмер Д., Палмер Л. *Эволюционная психология. Секреты поведения Homo Sapiens*. СПб.: Прайм-Еврознак; 2007. 384 с. Режим доступа: <https://search.rsl.ru/record/01003342604?ysclid=l1fo2zyqf3>.
Palmer D., Palmer L. *Evolutionary psychology. Secrets of the behavior of Homo Sapiens*. St Petersburg: Prime-Euroznak; 2007. 384 p. (In Russ.) Available at: <https://search.rsl.ru/record/01003342604?ysclid=l1fo2zyqf3>.
- Christie D., Thompson R., Sawtell M., Allen E., Cairns J., Smith F. et al. Structured, intensive education maximising engagement, motivation and long-term change for children and young people with diabetes: a cluster randomised controlled trial with integral process and economic evaluation – the CASCADE study. *Health Technol Assess*. 2014;18(20):1–202. <https://doi.org/10.3310/hta18200>.
- Psihogios A.M., Fellmeth H., Schwartz L.A., Barakat L.P. Family Functioning and Medical Adherence Across Children and Adolescents With Chronic Health Conditions: A Meta-Analysis. *J Pediatr Psychol*. 2019;44(1):84–97. <https://doi.org/10.1093/jpepsy/jsy044>.
- Карабанова О.А., Молчанов С.В. Риски негативного воздействия информационной продукции на психическое развитие и поведение детей и подростков. *Национальный психологический журнал*. 2018;3(31):37–46. Режим доступа: <http://npsyj.ru/articles/detail.php?article=7717&ysclid=l1fndnbx4w>.
Karabanova O.A., Molchanov S.V. Risks of negative impact of information products on mental development and behavior of children and adolescents. *National Psychological Journal*. 2018;3(31):37–46. (In Russ.) Available at: <http://npsyj.ru/articles/detail.php?article=7717&ysclid=l1fndnbx4w>.
- Пивоварова А.М., Шабельникова Е.И., Горьханова З.К. Влияние цифровых технологий на здоровье детей. *Практика педиатра*. 2021;(4):12–20. Режим доступа: <https://medi.ru/pp/2021/04/26930>.
Pivovarova A.M., Shabelnikova E.I., Gorchkhanova Z.K. Influence of digital technologies on children's health. *Paediatric Practice*. 2021;(4):12–20. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/pp/2021/04/26930>.
- Малер М.С., Пайн Ф., Бергман А. *Психологическое рождение человеческого младенца. Симбиоз и индивидуация*. М.: Когито-Центр; 2011. 413 с. Режим доступа: <https://search.rsl.ru/record/01004963675>.
Mahler M.S., Pine F., Bergman A. *Psychological birth of a human baby. Symbiosis and individuation*. Moscow: Kogito-Center; 2011. 413 p. (In Russ.) Available at: <https://search.rsl.ru/record/01004963675>.
- Perry N.B., Dollar J.M., Calkins S.D., Keane S.P., Shanahan L. Childhood self-regulation as a mechanism through which early overcontrolling parenting is associated with adjustment in preadolescence. *Dev Psychol*. 2018;54(8):1542–1554. <https://doi.org/10.1037/dev0000536>.
- Wiebe D.J., Helgeson V., Berg C.A. The social context of managing diabetes across the life span. *Am Psychol*. 2016;71(7):526–538. <https://doi.org/10.1037/a0040355>.
- Андрянова Е.А., Киреева С.А., Проценко О.Ю. Особенности психологического сопровождения семей, воспитывающих ребенка с сахарным диабетом 1 типа. *Психосоматические и интегративные исследования*. 2018;(4):0102. Режим доступа: <http://psr.pro/articles/293>.
Andrianova E.A., Kireeva S.A., Protsenko O.Yu. Features of psychological support for families raising a child with type 1 diabetes mellitus. *Psychosomatic and integrative research*. 2018;(4):0102. (In Russ.) Available at: <http://psr.pro/articles/293>.
- Мотовилин О.Г., Щербачева Л.Н., Андриянова Е.А., Кураева Т.Л. Детско-родительские отношения в семьях детей, больных сахарным диабетом 1 типа. *Сахарный диабет*. 2008;(4):50–54. <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5591>.
Motovililn O.G., Shcherbacheva L.N., Andrianova E.A., Kuraeva T.L. Child-parent relations in families of children with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus*. 2008;(4):50–54. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/2072-0351-55>.
- Коломиец И.Л. Эмоциональные и поведенческие характеристики детей с сахарным диабетом и их матерей. *Медицинская психология в России*. 2012;5(16). Режим доступа: http://mprj.ru/archiv_global/2012_5_16/nomer/nomer06.php.
Kolomiets I.L. Emotional and behavioral characteristics of children with diabetes mellitus and their mothers. *Medical Psychology in Russia*. 2012;5(16). (In Russ.) Available at: http://mprj.ru/archiv_global/2012_5_16/nomer/nomer06.php.
- Николаева В.В., Арина Г.А., Ованесбекова М.Л., Суркова Е.Л. Семейный фактор организации самоконтроля у больных сахарным диабетом. В: Богоявленская Д.Б. (ред.). *От истоков к современности: сборник мате-*

- риалов юбилейной конференции. Москва, 29 сентября – 01 октября 2015 г. М.: Когито-Центр; 2015. С. 302–304. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=24856024&ysclid=11fngjmarf>.
- Nikolaeva V.V., Arina G.A., Ovanesbekova M.L., Surkova E.L. The family factor of selfcontrol in patients with diabetes mellitus. In: Bogoyavlenskaya D.B. (ed.). *From the origins to the present: a collection of materials for the jubilee conference*. Moscow, September 29 – October 01, 2015. Moscow: Kogito-Center; 2015, pp. 302–304. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=24856024&ysclid=11fngjmarf>.
17. Hannonen R., Aunola K., Eklund K., Ahonen T. Maternal Parenting Styles and Glycemic Control in Children with Type 1 Diabetes *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(2):214. <https://doi.org/10.3390/ijerph16020214>.
 18. Бондаренко С.М., Смирнов В.В., Даниленко О.В., Петряйкина Е.Е. Особенности внутренней картины болезни у детей и подростков, больных сахарным диабетом 1 типа. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2006;(4):22–27. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-vnutrenney-kartiny-bolezni-u-detey-i-podrostkov-bolnyh-saharnym-diabetom-i-tipa>.
 19. Киреева Т.И., Ковшова О.С. Детско-родительские отношения в семьях подростков, страдающих сахарным диабетом первого типа, как фактор формирования отношения к болезни. *Неврологический вестник*. 2019;1(3):51–56. <https://doi.org/10.17816/nb15640>.
 20. Мотовилин О.Г., Лунякина О.В., Суркова Е.В., Шишкова Ю.А., Мельникова О.Г., Майоров А.Ю. Отношение к болезни пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа. *Сахарный диабет*. 2012;15(4):51–58. <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5538>.
 21. Лиходеев Н.В., Калашникова М.Ф., Лиходеев Е.М., Фадеев В.В. Анализ факторов, препятствующих формированию приверженности лечению среди больных сахарным диабетом, и стратегий, способствующих ее повышению. *Сахарный диабет*. 2018;21(1):5–14. <https://doi.org/10.14341/DM8781>.
 22. Landolt M.A., Vollrath M., Laimbacher J., Gnehm H.E., Sennhauser F.H. Prospective study of posttraumatic stress disorder in parents of children with newly diagnosed type 1 diabetes. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2005;44(7):682–689. <https://doi.org/10.1097/01.chi.0000161645.98022.35>.
 23. Whittemore R., Jaser S., Chao A., Jang M., Grey M. Psychological experience of parents of children with type 1 diabetes: a systematic mixed-studies review. *Diabetes Educ*. 2012;38(4):562–579. <https://doi.org/10.1177/0145721712445216>.
 24. Ferrito L., Predieri B., Pietraj D., Alessandrelli M.C., Pagnini M., Iannilli A. et al. Weekend-Based Parent-Group Intervention to Reduce Stress in Parents of Children and Adolescents with Type 1 Diabetes: A Pilot Study. *J Diabetes Res*. 2019;2019:7935945. <https://doi.org/10.1155/2019/7935945>.
 25. Свистунова Е.В., Григорьева Д.А. *Оказание психологической помощи пациентам с сахарным диабетом I типа и членам их семей*. М.: Альфа-Эндо; 2015. 40 с. Режим доступа: http://alfa-endo.ru/publications/okazanie_psihologicheskoi_pomoschi_pacientam_s_sah?ysclid=119lv4e8ej.
 26. Körner A., Würz J., Brosseau D.C., Brähler E., Kapellen T., Kiess W. Parental dyadic coping in families of children and adolescents with type 1 diabetes. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2013;26(9–10):867–875. <https://doi.org/10.1515/jpem-2012-0410>.
 27. Prikken S., Raymaekers K., Oris L., Weets I., Moons P., Luyckx K. Illness intrusiveness in parents of youth with type 1 diabetes: A longitudinal study. *Pediatr Diabetes*. 2020;21(5):890–899. <https://doi.org/10.1111/pedi.13030>.
 28. Урванцев Л.П. *Психология соматического больного*. Ярославль: Институт психологии РАН, Институт «Открытое общество»; 2000. 167 с. Режим доступа: <http://www.medpsy.ru/meds/meds141.php>.
 29. Сабунаева М.Л. Типы переживания критических ситуаций (на примере переживания родителями ситуации заболевания ребенка сахарным диабетом). *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. Серия 9: Исследования молодых ученых*. 2007;(6):40–44. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/typy-perezhivaniya-kriticheskikh-situatsiy-na-primere-perezhivaniya-roditelyami-situatsii-zabolevaniya-rebenka-saharnym-diabetom>.
 30. Исаев Д.Н. *Эмоциональный стресс. Психосоматические и соматопсихические расстройства у детей*. СПб.: Речь; 2005. 400 с. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=19530155>.
 31. Солохина Н.А. Некоторые подходы к изучению внутренней картины болезни и реакции на болезнь при психических расстройствах в подростковом возрасте. *Образовательный вестник «Сознание»*. 2011;13(6):297. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/nekotorye-podhody-k-izucheniyu-vnutrenney-kartiny-bolezni-i-reaktsii-na-bolezn-pri-psichicheskikh-rasstroystvah-v-podrostkovom-vozraste>.
 32. Collet N., Batista A.F.M.B., Nóbrega V.M.D., Souza M.H.D.N., Fernandes L.T.B. Self-care support for the management of type 1 diabetes during the transition from childhood to adolescence. *Rev Esc Enferm USP*. 2018;52:e03376. <https://doi.org/10.1590/S1980-220X2017038503376>.
 33. Kyngas H., Barlow J. Diabetes: an adolescent's perspective. *J Adv Nurs*. 1995;22(5):941–947. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2648.1995.tb02646.x>.
 34. Немкова С.А. Нарушения психического развития при детском церебральном параличе: комплексная диагностика и коррекция. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(2):105–113.
 35. Никифорова Е.М., Воробьев Н.А., Мартынова Н.И., Антипин Д.А. Оценка психоэмоционального состояния родителей детей с онкологическими заболеваниями. *РМЖ*. 2019;(6):31–36. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/onkologiya/Ocenka_psihoemocionalnogo_sostoyaniya_roditeley_detey_s_onkologicheskimi_zabolevaniyami.
 36. Александрова О.В., Ткаченко А.Е., Кушнарева И.В. Психологические особенности детей и подростков в восприятии ими болезни на разных этапах ее течения. *Педиатр*. 2018;9(3):124–128. Режим доступа: https://pediatr.gpmu.org/wp-content/uploads/2018/09/Pediatr_2018_3_end.pdf.
 37. Pals R.A.S., Coyne I., Skinner T., Grabowski D. A delicate balance between control and flexibility: Experiences of care and support among pre-teenage children with type 1 diabetes and their families. *Social Health Illn*. 2021;43(2):369–391. <https://doi.org/10.1111/1467-9566.13223>.
 38. Сафронов Д.А., Сурьянинова Т.И., Фетисова А.С. Особенности психологической адаптации детей, больных сахарным диабетом. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2020;(1):52–57. Режим доступа: <https://applied-research.ru/article/view?id=12996>.
 39. Филин Н.Ю., Болотова Н.В., Райгородский Ю.М., Лученков А.А. Психические и вегетативные нарушения у детей и подростков с сахарным диабетом 1-го типа и их коррекция с помощью аветеритмтерапии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112(8):39–43. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2012/8/031997-7298201287>.

- Filina N.Yu., Bolotova N.V., Raigorodskii Iu.M., Luchenkov A.A. Mental and autonomic disorders in children and adolescents with diabetes mellitus type I and their correction using color and rhythm therapy. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2012;112(8):39–43. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikiatrii-im-s-s-korsakova/2012/8/031997-7298201287>.
40. Rankin D., Harden J., Jepson R., Lawton J. Children's experiences of managing Type 1 diabetes in everyday life: a thematic synthesis of qualitative studies. *Diabet Med*. 2017;34(8):1050–1060. <https://doi.org/10.1111/dme.13362>.
 41. Быкова И.С., Барковская А.П. Отношение к болезни и его влияние на социально-психологическую адаптацию подростков с сахарным диабетом I типа. В: *Актуальные проблемы и достижения в медицине: сборник научных трудов по итогам международной межвузовской научно-практической конференции, г. Самара, 7 апреля 2014 г.* Самара: Инновационный центр развития образования и науки; 2014. С. 69–71. Режим доступа: <https://izron.ru/articles/aktualnye-problemy-i-dostizheniya-v-meditisine-sbornik/seksiya-20-mediko-sotsialnaya-ekspertiza-i-mediko-sotsialnaya-reabilitatsiya-spetsialnost-14-02-06/otnoshenie-k-bolezni-i-ego-vliyaniye-na-sotsialno-psikhologicheskuyu-adaptatsiyu-podrostkov-s-sakharnym/?ysclid=11fdetvxei>.
 - Bykova I.S., Barkovskaya A.P. Attitude to the disease and its impact on the socio-psychological adaptation of adolescents with type I diabetes. In: *Actual problems and achievements in medicine: a collection of scientific works based on the results of the international interuniversity scientific and practical conferences, Samara, 7 April 2014*. Samara: Innovative Center for the Development of Education and Science; 2014, pp. 69–71. (In Russ.) Available at: <https://izron.ru/articles/aktualnye-problemy-i-dostizheniya-v-meditisine-sbornik/seksiya-20-mediko-sotsialnaya-ekspertiza-i-mediko-sotsialnaya-reabilitatsiya-spetsialnost-14-02-06/otnoshenie-k-bolezni-i-ego-vliyaniye-na-sotsialno-psikhologicheskuyu-adaptatsiyu-podrostkov-s-sakharnym/?ysclid=11fdetvxei>.
 42. Leung J.M.W.S., Tang T.S., Lim C.E., Laffel L.M., Amed S. The four I's of adolescent transition in type 1 diabetes care: A qualitative study. *Diabet Med*. 2021;38:e14443. <https://doi.org/10.1111/dme.14443>.
 43. Gürkan K.P., Bahar Z. Living With Diabetes: Perceived Barriers of Adolescents. *J Nurs Res*. 2020;28(2):e73. <https://doi.org/10.1097/jnr.0000000000000349>.
 44. Зайцева Н.Г. Социальная адаптация учащегося в свете сахарного диабета. *Молодой ученый*. 2016;(8):15–17. Режим доступа: <https://moluch.ru/archive/112/28559>.
 - Zaitseva N.G. Social adaptation of a student in the light of diabetes mellitus. *Young Scientist*. 2016;(8):15–17. (In Russ.) Available at: <https://moluch.ru/archive/112/28559>.
 45. Edwards M., Davis H. *Counselling Children with Chronic Medical Conditions*. Wiley-Blackwell; 1997. 240 p. Available at: <https://www.wiley.com/en-us/Counselling+Children+with+Chronic+Medical+Conditions-p-9781854332417>.
 46. Чирикова А.Е., Шишкин С.В. Взаимодействие врачей и пациентов в современной России: векторы изменений. *Мир России*. 2014;23(2):154–182. Режим доступа: <https://mirros.hse.ru/article/view/4969>.
 - Chirikova A.E., Shishkin S.V. Interaction of doctors and patients in modern Russia: vectors of changes. *Universe of Russia*. 2014;23(2):154–182. (In Russ.) Available at: <https://mirros.hse.ru/article/view/4969>.
 47. Творогова Н.Д., Кулешов Д.В. Доверие к медицинскому учреждению. *Вестник новых медицинских технологий*. 2017;3(9):53–71. Режим доступа: <https://www.vshouz.ru/journal/2017/doverie-k-meditinskomu-uchrezhdeniyu>.
 - Tvorogova N.D., Kuleshov D.V. Trust in a medical institution. *Journal of New Medical Technologies*. 2017;3(9):53–71. (In Russ.) Available at: <https://www.vshouz.ru/journal/2017/doverie-k-meditinskomu-uchrezhdeniyu>.
 48. Козлова А.В., Алленова И.А. Конфликт родителей и персонала детской больницы: психологические причины и пути преодоления. *Детская больница*. 2012;(2):13–17. Режим доступа: <https://rdkb.ru/files/file312.pdf>.
 - Kozlova A.V., Allenova I.A. Conflict of parents and staff of children's hospital: psychological causes and ways of overcoming. *Children's Hospital*. 2012;(2):13–17. (In Russ.) Available at: <https://rdkb.ru/files/file312.pdf>.
 49. Водопьянова Н.Е., Старченкова Е.С. Синдром выгорания. *Диагностика и профилактика: практическое пособие*. 3-е изд., испр. и доп. М.: Юрайт; 2021. 299 с. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20093473&ysclid=11fo6benta>.
 - Vodopyanova N.E., Starchenkova E.S. *Burnout syndrome. Diagnostics and prevention: a practical guide*. 3rd ed. Moscow: Yurayt; 2021. 299 p. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20093473&ysclid=11fo6benta>.
 50. Осипова Н.Г., Семина Т.В. Идеальный тип и профессиональные деформации личности врача в условиях современного этапа глобализации. *Общество: социология, психология, педагогика*. 2017;(5):32–36. <https://doi.org/10.24158/spp.2017.5.6>.
 - Osipova N.G., Semina T.V. The ideal type and professional deformations of a physician's personality in the modern globalized society. *Society: Sociology, Psychology, Pedagogics*. 2017;(5):32–36. (In Russ.) <https://doi.org/10.24158/spp.2017.5.6>.
 51. Cohen H., Beydoun D., Chien D., Lessor T., McCabe D., Muenzberg M. et al. Awareness, Knowledge, and Perceptions of Biosimilars Among Specialty Physicians. *Adv Ther*. 2017;33(12):2160–2172. <https://doi.org/10.1007/s12325-016-0431-5>.
 52. Майоров А.Ю., Суркова Е.В., Мотовилин О.Г., Мельникова О.Г., Шишкова Ю.А. Обучение больных диабетом: синтез доказательной медицины и психологического подхода. *Сахарный диабет*. 2011;14(1):46–52. <https://doi.org/10.14341/2072-0351-6249>.
 - Mayorov A.Yu., Surkova E.V., Motovil O.G., Mel'nikova O.G., Shishkova Yu.A. Education of diabetic patients: synthesis of evidence-based medicine and psychological approach. *Diabetes Mellitus*. 2011;14(1):46–52. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/2072-0351-6249>.
 53. Duberg A., Hagberg L., Sunvisson H., Möller M. Influencing Self-rated Health Among Adolescent Girls With Dance Intervention: A Randomized Controlled Trial. *JAMA Pediatr*. 2013;167(1):27–31. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2013.421>.
 54. Koch S.C., Riege R.F.F., Tisborn K., Biondo J., Martin L., Beelmann A. Effects of Dance Movement Therapy and Dance on Health-Related Psychological Outcomes. A Meta-Analysis Update. *Front Psychol*. 2019;(10):1806. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.01806>.
 55. Barranco-Ruiz Y., Paz-Viteri S., Villa-González E. Dance fitness classes improve the health-related quality of life in sedentary women. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(11):3771. <https://doi.org/10.3390/ijerph17113771>.

Информация об авторах:

Мотовилин Олег Геннадьевич, к.псих.н., доцент, ведущий научный сотрудник, Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии; 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11; motovil@yandex.ru

Саверская Елена Николаевна, д.м.н., профессор кафедры терапии с курсом фармакологии и фармации, Медицинский институт непрерывного образования Московского государственного университета пищевых производств; 125080, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 11; l.saverskaya@mail.ru

Хаиров Руслан Рашитович, генеральный директор, педагог-хореограф, Центр творческого развития «Вера в себя»; 121069, Россия, Москва, ул. Большая Никитская, д. 43 khairov1981@yandex.ru

Information about the authors:

Oleg G. Motovilin, Cand. Sci. (Psych.), Associate Professor, Leading Researcher, National Medical Research Center for Endocrinology; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia; motovil@yandex.ru

Elena N. Saverskaya, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Therapy with a Course in Pharmacology and Pharmacy, Medical Institute of Continuing Education, Moscow State University of Food Production; 11, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125080, Russia; l.saverskaya@mail.ru

Ruslan R. Khairov, General Director, Teacher-choreographer, Center for Creative Development "Faith in yourself"; 4, Bolshaya Nikitskaya St., Moscow, 121069, Russia; khairov1981@yandex.ru

Психомоторное развитие и нейрофизиологические параметры у детей в исходе терапии врожденного гиперинсулинизма

И.Л. Никитина^{1✉}, nikitina0901@gmail.com, Л.Р. Саракаева¹, В.Г. Баиров¹, А.А. Сухоцкая¹, А.П. Смородин¹, Д.В. Рыжкова¹, Л.Б. Митрофанова¹, Е.А. Ефтич¹, М.А. Меликян², И.А. Кельмансон¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

² Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии; 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11

Резюме

Введение. Врожденный гиперинсулинизм (ВГИ) – редкая группа генетических заболеваний, характеризующихся аберрантной гиперсекрецией инсулина с развитием персистирующей гипогликемии у детей раннего возраста, которая обуславливает риск формирования тяжелых неврологических исходов.

Цель. Оценить психомоторное развитие и некоторые нейрофизиологические параметры детей, пролеченных по поводу ВГИ.

Материалы и методы. В обсервационное ретроспективное исследование были включены 73 ребенка с врожденным гиперинсулинизмом, которые получали стационарное лечение в НМИЦ имени В.А. Алмазова с использованием современного протокола оказания помощи при данной патологии в период с 2017 по 2021 гг. Была проведена оценка состояния психомоторного развития больных с использованием методики «Ages and Stages» и анализ нейрофизиологических параметров при проведении электроэнцефалографического исследования.

Результаты и обсуждение. Показатели психомоторного развития в целом у 69% обследованных детей через 6 и более месяцев после проведенного лечения соответствовали возрасту. Была выявлена статистически значимая ассоциация достижения нормальных показателей психомоторного развития с фокальной формой заболевания. Показатели коммуникативных навыков, мелкой и грубой моторики, а также навыка решения задач у детей с фокальной формой гиперинсулинизма оказались статистически значимо лучше, чем при диффузной форме заболевания. Возраст манифестации и верификации, минимальный уровень гликемии и максимальный уровень углеводной нагрузки достоверно не повлияли на формирование как отдельных навыков (за исключением грубой моторики), так и психомоторного развития в целом. Путем построения кривых Каплана-Мейера было установлено, что альфа-ритм формируется достоверно раньше у пациентов с фокальной формой и при верификации диагноза в более раннем возрасте, а именно в периоде новорожденности.

Заключение. Наибольшим модифицирующим влиянием на положительный исход показателей психомоторного развития обладает фокальная форма заболевания. Адекватные возрасту показатели грубой моторики фиксировались чаще в группе детей, имевших низкую скорость утилизации глюкозы. Была установлена ассоциация раннего появления альфа-ритма с фокальной формой ВГИ, а также с ранней верификацией заболевания.

Ключевые слова: врожденный гиперинсулинизм, психомоторное развитие, гипогликемия, электроэнцефалография, альфа-ритм

Для цитирования: Никитина И.Л., Саракаева Л.Р., Баиров В.Г., Сухоцкая А.А., Смородин А.П., Рыжкова Д.В., Митрофанова Л.Б., Ефтич Е.А., Меликян М.А., Кельмансон И.А. Психомоторное развитие и нейрофизиологические параметры у детей в исходе терапии врожденного гиперинсулинизма. *Медицинский совет.* 2022;16(12):86–94. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-12-86-94>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Neurodevelopmental outcomes and neurophysiological parameters in children with congenital hyperinsulinism

Irina L. Nikitina^{1✉}, Leyla R. Sarakaeva¹, Vladimir G. Bairov¹, Anna A. Sukhotskaya¹, Andrey P. Smorodin¹, Daria V. Ryzhkova¹, Lubov B. Mitrofanova¹, Egine A. Eftich¹, Maria A. Melikyan², Igor A. Kelmanson¹

¹ Almazov National Medical Research Center; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia

² National Medical Research Center for Endocrinology; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia

Abstract

Introduction. Congenital hyperinsulinism is a rare group of genetic disorders resulting in persistent hypoglycemia which can lead to delay of neurodevelopment.

Aim. To assess psychomotor development and certain neurophysiological parameters of children treated for congenital hyperinsulinism.

Materials and methods. This prospective and retrospective cohort study included 73 infants with congenital hyperinsulinism admitted to the National Almazov Research Centre from 2017 to 2021. All subjects underwent standard clinical examination including physical and neurological assessment as well as 18F-DOPA PET/CT, genetic testing, electroencephalography. Developmental screening was performed using "Ages and Stages" questionnaire in 33 subjects. Possible risk factors for neurodevelopmental sequelae due to hypoglycemia were analyzed.

Results and discussion. Normal neurodevelopment in general was observed in 23 subjects (69%), 10 patients had developmental delay. Focal form of CHI had the greatest modifying effect on positive neurodevelopmental outcome in general. Individual skills such as communication, fine and gross motor, problem solving in children with a focal form of CHI were significantly better than those with a nonfocal forms. Age of manifestation and verification of the disease, the minimum level of glycemia and the maximum level of glucose utilization did not significantly affect the formation of either individual skills (with the exception of gross motor skills) or psychomotor development in general. The indicators of gross motor skills in children with a lower level of glucose utilization turned out to be significantly better. Kaplan-Meier survival analysis showed that the alpha rhythm appearance was significantly earlier in patients with a focal form of CHI and with earlier verification of the diagnosis (<28 days of life).

Conclusion. The focal form of the disease has the greatest modifying effect on the positive outcome of the psychomotor development. The age-appropriate gross motor skills were observed more often in the group of children with low glucose disposal rates. The association of the early occurrence of the alpha rhythm with the focal form of congenital hyperinsulinism, as well as with the early verification of the disease, was found.

Keywords: congenital hyperinsulinism, psychological development, hypoglycemia, electroencephalography, alpha rhythm

For citation: Nikitina I.L., Bairov V.G., Sukhotskaya A.A., Smorodin A.P., Ryzhkova D.V., Mitrofanova L.B., Eftich E.A., Melikyan M.A., Kelmanson I.A. Neurodevelopmental outcomes and neurophysiological parameters in children with congenital hyperinsulinism. *Meditinskiy Sovet.* 2022;16(12):86–94. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-12-86-94>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Врожденный гиперинсулинизм (ВГИ) – врожденное заболевание, в основе которого лежит нерегулируемая автономная гиперпродукция инсулина, которая приводит к тяжелым гипогликемиям и органическому необратимому повреждению головного мозга. Гипогликемия при ВГИ, обусловлена неадекватной секрецией инсулина бета-клетками поджелудочной железы, чаще всего генетически детерминированной и приводящей к высокой скорости утилизации глюкозы в периферических тканях, стимуляции гликогеногенеза, подавлению гликогенолиза и глюконеогенеза. Тяжесть последствий гипогликемии при ВГИ, усугубляется ингибированием липолиза и кетогенеза в условиях высокой концентрации инсулина, лишая, таким образом, центральную нервную систему (ЦНС) альтернативных источников энергии, что может привести к необратимым инвалидизирующим неврологическим последствиям [1, 2]. При несвоевременном оказании помощи дети с данным заболеванием могут погибнуть в раннем возрасте или иметь тяжелое необратимое повреждение головного мозга с утратой интеллекта, что согласно данным медицинской литературы до недавнего времени имело место у большинства детей с данным заболеванием [3–9]. В отличие от опухолевого гиперинсулинизма (инсулиномы), при ВГИ очаг секреции инсулина невозможно визуализировать обычными методами. Единственным способом диагностики этого заболевания является радиоизотопная технология ПЭТ-КТ с радиофармацевтическим препаратом [^{18}F]фтор-L-дигидроксифенилаланин (^{18}F -ДОФА), который по характеру распределения радиофармацевтического препарата позволяет выполнять дифференциальную диагностику очаговой и диффузной форм ВГИ, а также определить локализации

аденоматозного очага при фокальной форме. Для эффективного хирургического лечения необходимо иметь информацию о границах между пораженной и здоровой тканью, в связи с чем в соответствии с международным протоколом необходимо проведение многократной интраоперационной биопсии до получения информации о неповрежденной ткани.

Начало XXI в. ознаменовалось разработкой и внедрением в клиническую практику современного протокола ведения пациентов с ВГИ, включающего вышеописанные диагностические и терапевтические этапы. Внедрение данного протокола в процессы оказания помощи детям с ВГИ в ряде стран мира позволило значительно повысить качество диагностики, персонифицировать терапию и, таким образом, значимо повлиять на исходы заболевания в долгосрочной перспективе, что в особенности затронуло пациентов с фокальной формой заболевания, для которых стало возможным полное выздоровление [10, 11].

Колоссальные успехи, достигнутые в отношении диагностических и терапевтических возможностей ведения пациентов с ВГИ, привели к значимому сокращению неблагоприятных неврологических исходов заболевания, тем не менее по результатам публикаций последних лет, посвященных изучению психомоторного развития пациентов с ВГИ, проблема нейрокогнитивного статуса данной категории пациентов по-прежнему остается актуальной [10, 11]. Поиск наиболее значимых факторов, ассоциированных как с самим заболеванием (морфологическая форма – фокальная, диффузная либо атипичная), так и с факторами, имеющими отношение к организации оказания медицинской помощи (возраст манифестации, верификации заболевания, возраст старта терапии, сочетание с др. коморбидностями, минимальные значения

гликемии и т.д.), а также изучение особенностей реагирования ЦНС на эпизоды гипогликемии являются очень важными и в перспективе способны определить протективные факторы в отношении наиболее благоприятного исхода заболевания с точки зрения неврологических последствий.

Оказание помощи при ВГИ является многокомпонентным процессом и зависит от множества факторов: медицинских, организационных, медико-социальных. По данным мультинационального исследования (Дания, Россия, Украина), проведенного в 2017 г., выявлено, что пациенты, получившие медицинскую помощь за пределами стран Скандинавии, демонстрировали значимо худшие показатели психомоторного развития. Более половины включенных в исследование детей из России имели тяжелые неврологические последствия ВГИ, что было обусловлено более длительным путем до экспертного центра [12]. В исследовании, проведенном группой ученых из Германии, были получены схожие данные: одним из факторов риска формирования неблагоприятных неврологических исходов у детей с ВГИ являлся факт рождения за границей, что также определяло более длительный путь до экспертного центра [13].

С 2017 г. все этапы современного международного протокола оказания помощи при ВГИ были организованы и начали выполняться в Российской Федерации на базе двух национальных центров: Национального медицинского исследовательского центра имени В.А. Алмазова (НМИЦ имени В.А. Алмазова) и Национального медицинского исследовательского центра эндокринологии (НМИЦ эндокринологии). Организация четкой маршрутизации пациентов с ВГИ самого раннего возраста в лечебно-диагностические подразделения экспертного уровня, преемственность диагностических и лечебных этапов, постоянное сопровождение опытным в данной области медицинским персоналом существенно сократили время пребывания в состоянии гипогликемии, ускорили принятие тактических решений в выборе метода терапии, что значительно увеличило количество благоприятных исходов с точки зрения достижения метаболического контроля. Однако остается открытым вопрос о влиянии данных изменений на неврологические исходы: на улучшение прогноза психомоторного развития (ПМР) и формирование нейрофизиологической активности мозга в соответствии с возрастными физиологическими нормативами. Эти факторы легли в основу проведенного исследования.

Целью настоящего исследования является оценка ПМР и некоторых нейрофизиологических параметров российской когорты детей, пролеченных по поводу ВГИ в течение последних 4 лет с использованием современного протокола. В соответствии с поставленной целью была проведена оценка показателей ПМР детей в исходе лечения, оценены нейрофизиологические характеристики головного мозга пациентов с ВГИ путем углубленного анализа электроэнцефалограммы (ЭЭГ), выполнен поиск предикторов благоприятных исходов функциональных характеристик ЦНС.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В обсервационное ретроспективное проспективное исследование было включено 73 пациента из разных регионов России и стран ближнего зарубежья с верифицированным диагнозом ВГИ, получивших стационарное лечение в НМИЦ имени В.А. Алмазова в соответствии с современным протоколом в период с 2017 по 2021 гг. [14]. Дети последовательно маршрутизировались по соответствующим подразделениям клиники НМИЦ имени В.А. Алмазова. Критерии включения в исследование: наличие подтвержденного диагноза ВГИ, обследование и лечение по современному международному протоколу, согласие пациента и законного представителя на участие в исследовании. Обследование проводилось на двух стационарных визитах: первый визит включал первую госпитализацию в Центр экспертного уровня, где проводилась диагностика ВГИ с проведением ПЭТ-КТ с ^{18}F -ДОФА, генетическое обследование методом NGS с использованием таргетной по ВГИ панели генов с последующим секвенированием по Сенгеру в случае выявления варианта, расцененного как вероятно патогенного (на базе НМИЦ имени В.А. Алмазова и НМИЦ эндокринологии). По результатам обследования определялась тактика ведения пациента. При фокальной форме заболевания проводилось хирургическое лечение. При диффузной форме проводилась медикаментозная терапия (октреотид, диазоксид, глюкагон), при фармакорезистентных формах пациент также направлялся на оперативное лечение. Второй визит проводился при госпитализации через 6 мес. и более после проведенного лечения, где осуществлялась оценка общеклинического и метаболического статуса пациента, психомоторного развития и нейрофизиологических параметров путем проведения ЭЭГ.

Характеристика выборки пациентов с ВГИ, включенных в исследование:

- распределение по полу: девочки – 59%, мальчики – 41%;
- распределение по форме заболевания: фокальная форма – 35%, диффузная форма – 49%, атипичная форма (при значении панкреатического индекса 1,3–1,5 и гистологическом подтверждении) – 16%.

Медиана возраста детей, включенных в исследование, составила 10 [1–58] мес. Молекулярно-генетическое исследование было проведено 55 пациентам из 73 (75%). Патогенные варианты в генах калиевых каналов были обнаружены у 50 пациентов (91%), из них 44 пациента имели патогенный вариант в гене *ABCC8* и 6 пациентов в гене *KCNJ11*. Варианты в гене *GLUD1* были обнаружены у 1 пациента, в гене *HNF1A* – у 2 пациентов и в гене *GCK* – у 2 пациентов. Все пациенты с фокальной формой получили хирургическое лечение, в исходе которого у всех детей (100%) имело место выздоровление от ВГИ. Пациенты с нефокальной формой ВГИ (диффузной и атипичной) при наличии чувствительности к инсулиностатическим препаратам получали консервативную терапию. В случае фармакорезистентной нефокальной формы пациенты получали оперативное лечение, объем операции определялся по результатам интраоперационной

биопсии. Консервативное лечение проводилось у 60% пациентов с диффузной формой заболевания и у 36% пациентов с атипичной формой. Оперативное лечение получили 40% пациентов с диффузной формой и 64% пациента с атипичной формой.

Оценка исходов проводилась на 2-м визите по результатам общеклинического обследования с обязательной антропометрией, оценкой соматического статуса, а также с оценкой состояния углеводного обмена на фоне проводимого лечения. Углеводный обмен оценивался путем многократного мониторинга гликемии во время госпитализации. Уровень глюкозы плазмы оценивали глюкозооксидационным методом при помощи набора реагентов GLUCL для анализатора Abbott Architect c8000 (референсный интервал – 3,89–5,5 ммоль/л).

Оценка ПМР проводилась с использованием валидизированной методики «Ages and Stages» через 6 мес. и более после лечения [15]. Содержание методики: оценка показателей ПМР складывалась из дискретной оценки пяти сфер развития: коммуникативных навыков, грубой и мелкой моторики, решения задач и социальных навыков. С использованием оценочной шкалы проводилась стандартизированная оценка пяти сфер психомоторного развития. Для каждого теста, соответствующего определенному возрасту, имелась градация суммы набранных баллов по каждой сфере ПМР: «белая зона» – нормальные показатели ПМР, «серая зона» – умеренная задержка ПМР, «черная зона» – грубая задержка ПМР (рис. 1).

Соответствием ПМР ребенка его возрастной группе считалось наличие как минимум 3 сфер ПМР в «белой зоне» с условием, что показатели по остальным сферам укладывались в «серую зону». В ходе исследования показатели психомоторного развития по методике «Ages and Stages» были оценены у 33 детей с ВГИ, получивших лечение по международному протоколу, через 6 и более мес. после того или иного метода лечения.

Оценка нейрофизиологических характеристик пациентов с ВГИ проводилась методом ЭЭГ, которая выполнялась на энцефалографе «NICOLET ONE» (CareFusion (Viasys), USA) в стационарной комплектации в соответствии со стандартизированным протоколом проведения процедуры. Было обследовано 73 пациента. Описание результатов ЭЭГ выполнялось по существующему стан-

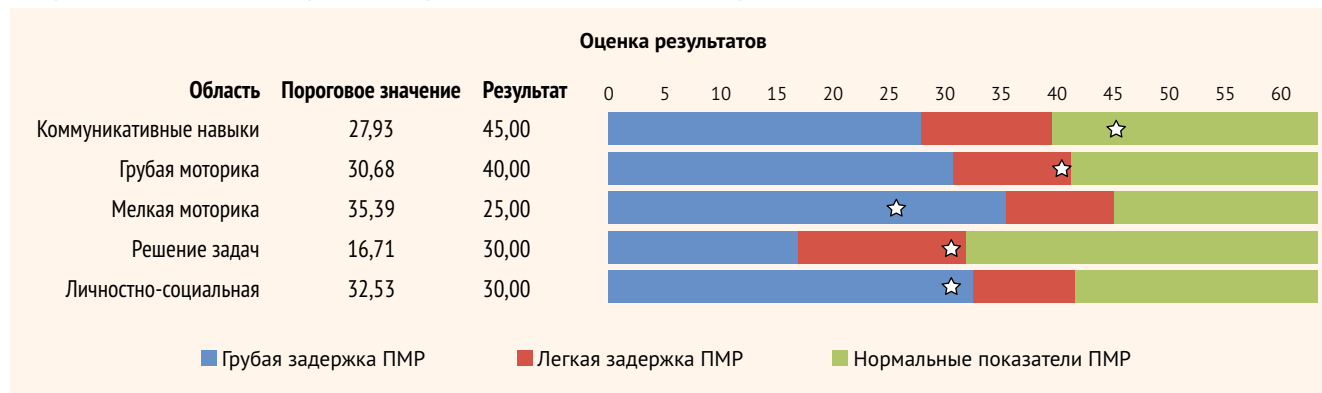
дарту [16]. В качестве оцениваемых параметров исследовались возраст возникновения альфа-ритма и наличие пароксизмальной активности. Полученные показатели состояния центральной нервной системы детей с ВГИ были затем сопоставлены с факторами, которые были выбраны как вероятно имеющие отношение к исходу заболевания: форма заболевания, возраст дебюта гипогликемии и верификации диагноза, минимальный уровень гликемии и максимальная углеводная нагрузка за период наблюдения.

Статистический анализ полученных данных был выполнен с помощью программного обеспечения Jamovi 2.2.4. с применением стандартной описательной и аналитической статистики. Аналитические статистические методы включали в себя изучение ассоциации между отдельными клиническими формами заболевания, сформированностью отдельных навыков ПМР и фактом задержки ПМР в целом. Сравнение качественных признаков оценивалось с помощью критерия хи-квадрат. С учетом проведенных множественных сопоставлений по изучению отдельных аспектов ПМР была осуществлена поправка выявленных различий на возможную ошибку, связанную с повторными тестированиями (false discovery rate correction). Бинарный логистический регрессионный анализ использовался для выявления факторов, повлиявших на риск нарушения формирования отдельных навыков ПМР ребенка и задержки ПМР в целом. Для оценки влияния отдельных клинических характеристик на сроки начала формирования альфа-ритма на ЭЭГ детей использовался метод Каплана-Мейера. Различия были признаны статистически значимыми при вероятности ошибки менее 5% ($p < 0,05$) [17].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Среди пациентов с ВГИ, включенных в исследование, 32% (23 чел.) пациентов имели фокальную форму заболевания, диффузная форма была обнаружена у 53% (39 чел.) больных, атипичная – у 15% (11 чел.). Медиана возраста детей, включенных в исследование, составила 10 [1–58] мес. Все пациенты с фокальной формой получили хирургическое лечение, в исходе которого у 100% имело место выздоровление, что было констатировано по данным

- **Рисунок 1.** Ключ к валидизированной методике «Ages and Stages»
- **Figure 1.** The key to the «Ages and Stages» questionnaire methodology



гликемического контроля. Консервативное лечение проводилось у 60% пациентов с диффузной формой заболевания и у 36% пациентов с атипичной формой. Оперативное лечение получили 40% пациентов с диффузной формой и 64% пациентов с атипичной формой. Среди пациентов с диффузной формой, получивших оперативное лечение, 8% больных в исходе имели выздоровление, 54% – сахарный диабет, 38% – рецидив заболевания и возобновление инсулиностатической терапии. В исходе 57% детей с атипичной формой заболевания, получивших оперативное лечение, имели выздоровление, 14% – диабет, 29% – возобновление инсулиностатической терапии (рис. 2).

Важным этапом исследования являлась оценка ПМР детей через 6 и более мес. после проведенного лечения. При оценке ПМР в целом было установлено, что 69% (23 чел.) обследованных детей не имели задержки ПМР, при этом результаты обследования 31% (10 чел.) детей оказались ниже возрастных нормативов. При анализе исхода ПМР в целом в зависимости от факторов, связанных с заболеванием, были получены данные о статистически достоверной ассоциации нормальных показате-

телей ПМР с формой заболевания, а именно с фокальной формой ВГИ ($\chi^2 = 15,57$, $p = 0,01$), а также с ранней верификацией заболевания (до 28 суток жизни) (у 90% детей – нормальное ПМР при верификации заболевания до 28 суток жизни, $\chi^2 = 4,31$, $p = 0,04$). Так, среди детей с ВГИ, пролеченных по поводу фокальной формы, ни у одного ребенка не было выявлено задержки ПМР, в то время как при диффузной форме количество детей с задержкой ПМР составило 80%, а с атипичной формой – 20% в соответствующих группах. При этом на показатели ПМР в целом достоверно не повлияли возраст дебюта заболевания, минимальный уровень гликемии и максимальная углеводная нагрузка (табл. 1).

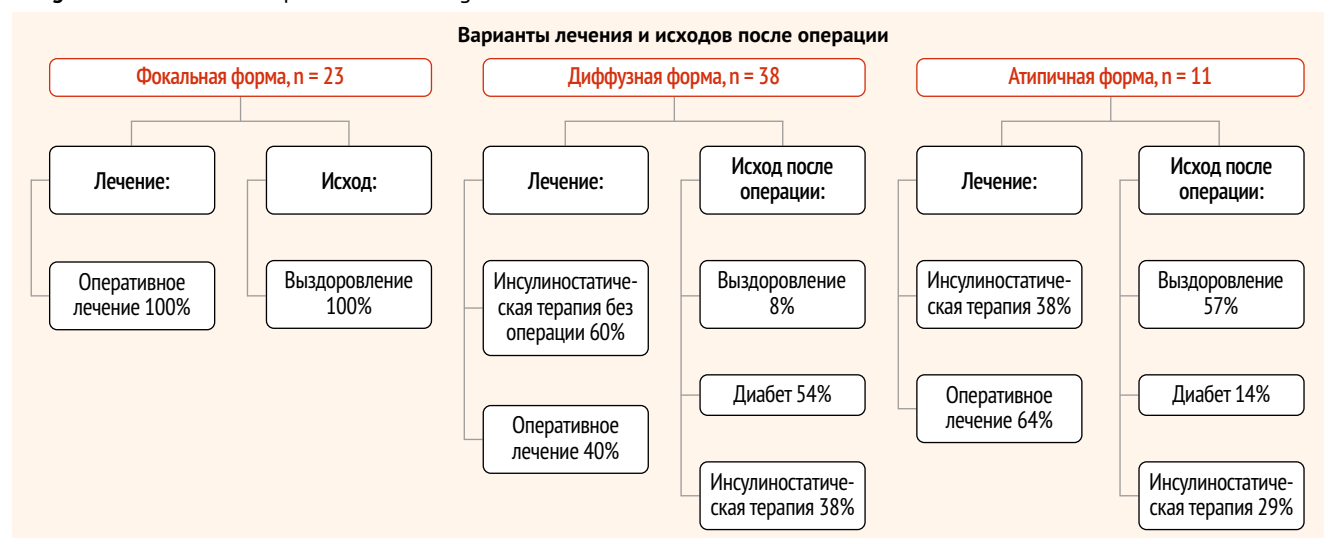
В связи с выявленной зависимостью исхода ПМР от формы заболевания было проанализировано влияние формы ВГИ на формирование отдельных сфер ПМР: коммуникативных навыков, грубой и мелкой моторики, решения задач и социальных навыков. Было установлено, что наличие фокальной формы заболевания достоверно было ассоциировано с благоприятным исходом в отношении формирования коммуникативных навыков ($p = 0,03$), грубой и мелкой моторики ($p = 0,01$ и $p = 0,04$ соответственно),

- **Таблица 1.** Ассоциация исхода психомоторного развития в целом с факторами, связанными с характеристикой заболевания
- **Table 1.** Association of overall psychomotor development outcome with the factors linked to the disease characteristics

Форма заболевания	Отставание психомоторного развития (n = 10)	Нормальное психомоторное развитие (n = 23)	χ^2	df	p
Атипичная (% , чел.)	20 (2/10)	30 (6/23)	15,57	2	<0,01
Диффузная (% , чел.)	80 (8/10)	10 (3/23)			
Фокальная (% , чел.)	0 (0/10)	6 (14/23)			
Скорость утилизации глюкозы >10мг/кг/мин (% , чел.)	50 (5/10)	55 (12/23)	0,01	1	0,91
Минимально зафиксированный уровень гликемии <1 ммоль/л, (% , чел.)	60 (6/10)	40 (10/23)	0,76	1	0,38
Манифестация до 7 суток жизни, (% , чел.)	80 (8/10)	80 (18/23)	0,01	1	0,91
Верификация до 28 суток жизни, (% , чел.)	50 (5/10)	90 (19/23)	4,31	1	0,04

χ^2 – сравнение проведено с использованием критерия хи-квадрат; df – число степеней свободы; p – уровень достоверности различий

- **Рисунок 2.** Распределение пациентов по формам и результатам лечения
- **Figure 2.** Distribution of patients according to forms and results of treatment



решения задач ($p = 0,02$), однако достоверных различий в формировании социальных навыков в зависимости от формы не было обнаружено ($p = 0,51$) (табл. 2).

Методом бинарного логарифмического регрессионного анализа изучалось влияние следующих факторов, связанных с заболеванием, на сформированность отдельных сфер ПМР: форма заболевания, возраст дебюта заболевания, возраст верификации диагноза, минимальный уровень гликемии, максимальная углеводная нагрузка. В отношении формирования грубой моторики были получены статистически достоверные данные: потребность в меньшей углеводной нагрузке была ассоциирована с лучшими показателями грубой моторики ($p = 0,026$) (рис. 3). При этом модифицирующее влияние других факторов заболевания (день манифестации, возраст верификации диагноза, минимальный уровень гликемии, максимальная углеводная нагрузка) на формирование коммуникативных навыков, мелкой моторики, решения задач, социальных навыков не было выявлено (рис. 4).

● **Таблица 2.** Ассоциация сформированности отдельных сфер психомоторного развития с формой заболевания

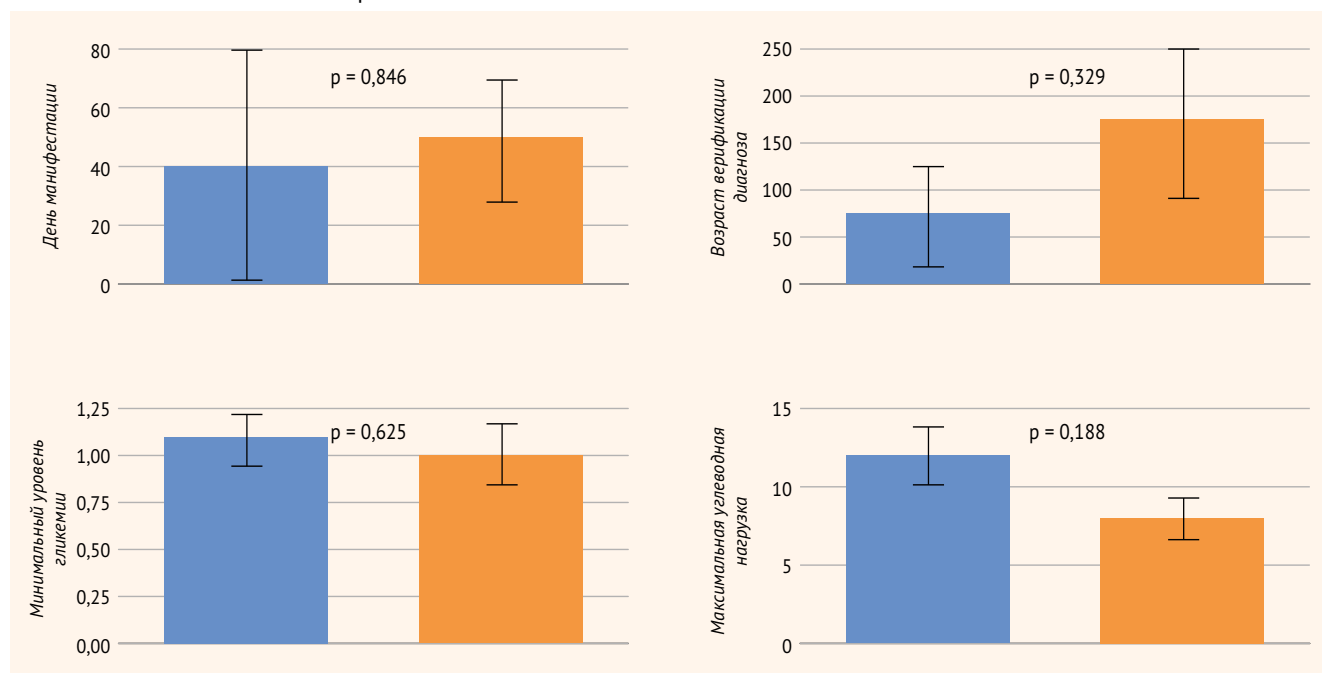
● **Table 2.** Association of the maturity of individual areas of the psychomotor development with the form of the disease

	Атипичная форма ВГИ (n = 8)	Диффузная форма ВГИ (n = 11)	Фокальная форма ВГИ (n = 14)	χ^2	df	p
Коммуникативные навыки (% чел.)	80 (6/8)	50 (5/11)	90 (13/14)	7,01	2	0,03
Грубая моторика (% чел.)	90 (7/8)	30 (3/11)	80 (11/14)	9,60	2	0,01
Мелкая моторика (% чел.)	50 (4/8)	50 (6/11)	90 (13/14)	6,22	2	0,04
Решение задач (% чел.)	80 (6/8)	50 (6/11)	100 (14/14)	7,71	2	0,02
Социальные навыки (% чел.)	40 (3/8)	60 (7/11)	60 (8/14)	1,34	2	0,51

χ^2 – сравнение проведено с использованием критерия хи-квадрат; df – число степеней свободы; p – уровень достоверности различий

● **Рисунок 4.** Оценка модифицирующего влияния факторов, имеющих отношение к заболеванию, на сформированность отдельных навыков (метод бинарного логарифмического регрессионного анализа)

● **Figure 4.** Multivariate analysis with an assessment of the modifying influence of factors related to the disease on the formation of individual skills of neurodevelopment



Известно, что гипогликемия может стать причиной формирования органического поражения ЦНС, что может проявляться задержкой ПМР и особенностями нейрофизиологических характеристик пациентов с ВГИ. ПМР отражает степень соответствия развития ребенка его возрастным параметрам. Для более объективной оценки возрастной и физиологической зрелости ЦНС целесообразна не только оценка показателей ПМР, но и нейрофизиологических параметров. С точки зрения формирования прогноза пациентам с ВГИ представляло интерес проведение углубленного анализа ЭЭГ. На данном этапе исследования изучались некоторые нейрофизиологические параметры: наличие пароксизмальной активности и сроки формирования альфа-ритма. У 21 пациента с ВГИ была зафиксирована пароксизмальная активность (29% обследованных). При анализе распределения наличия пароксизмальной активности при различных формах заболевания было установлено, что у пациентов с диффузной формой пароксизмальная активность была зарегистрирована в 33% случаев, с фокальной – в 22% и при атипичной форме – в 27% случаев. При этом достоверной ассоциации появления пароксизмальной активности в зависимости от формы заболевания и других обозначенных выше факторов, связанных с заболеванием, получено не было ($p > 0,05$).

Иные результаты были получены при анализе сроков формирования альфа-ритма. У пациентов с фокальной формой возраст возникновения альфа-ритма был более ранним, а следовательно, более физиологичным по сравнению с пациентами с нефокальными формами ВГИ. Была выявлена прогностическая значимость фокальной формы ВГИ в отношении формирования альфа-ритма ($p = 0,026$). Кроме того, была установлена ассоциация возраста верификации диагноза с формированием альфа-ритма: чем раньше был установлен диагноз, тем раньше формировался альфа-ритм ($p = 0,028$) (рис. 5).

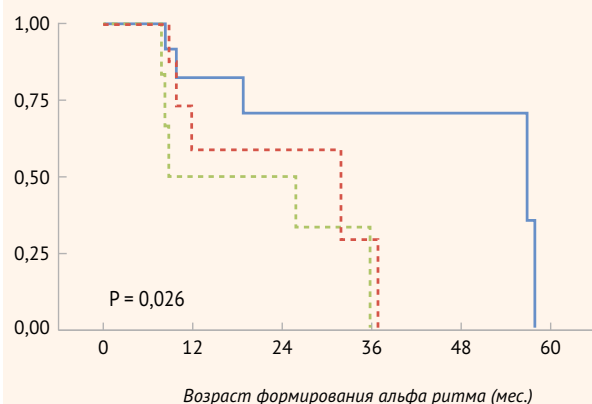
ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследований, направленных на изучение неврологических последствий ВГИ у детей, претерпевают значимую эволюцию в зависимости от изменений возможностей диагностики и терапии. Так, результаты исследований, проведенных в начале XXI в., свидетельствовали о широкой распространенности неблагоприятных неврологических исходов заболевания, в то время как результаты последних лет указывают на значимое улучшение состояния ЦНС у детей с ВГИ в результате лечения по современному протоколу.

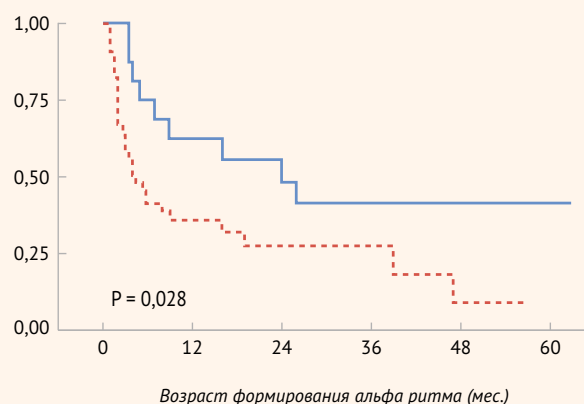
По данным проведенного в 2003 г. исследования группы ученых из Германии задержка ПМР отмечалась в 44% случаев, при этом у 18% пациентов имела место грубая задержка ПМР [18]. По данным длительного наблюдения, осуществленного в 2001 г., за 90 пациентами с ВГИ командой врачей F. Mannu et al. (США) в 26% случаев отмечалась задержка ПМР или тяжелая умственная отсталость, эпилепсия – в 18% случаев. Неонатальное начало было основным фактором риска развития тяжелой умственной отсталости или эпилепсии. Пациенты, получавшие медикаментозное лечение, пострадали менее серьезно, чем пациенты, получавшие хирургическое лечение, не было никакой разницы в показателях ПМР у детей с диффузной и очаговой формами гиперинсулинизма [19]. Группа ученых из России и Дании в 2017 г. представила результаты длительного наблюдения за 75 пациентами с ВГИ. Нарушения в развитии нервной системы наблюдались у 35 пациентов (47%). Неблагоприятный исход развития нервной системы был связан с низким уровнем глюкозы (менее 1 ммоль/л) и задержкой старта терапии от дня манифестации до госпитализации в экспертный центр (>5 дней). Не было выявлено ассоциаций между ранним и поздним началом заболевания, мутациями калиевых каналов, тяжестью заболевания, очаговым и диффузным заболеванием или возрастом

● **Рисунок 5.** Прогнозирование формирования отдельных нейрофизиологических параметров по электроэнцефалографии в зависимости от факторов, связанных с заболеванием (метод Каплана – Майера)

● **Figure 5.** Predicting the appearance of individual neurophysiological parameters according to the electroencephalography, depending on the factors associated with the disease (Kaplan – Meier method)



■ Диффузная орма ■ Атипичная форма
■ Фокальная форма



■ Верификация > 28 с.ж.
■ Верификация < 28 с.ж.

при последующем наблюдении [12]. В более позднем исследовании, проведенном группой ученых из Финляндии в 2021 г., число пациентов с когнитивным дефицитом сократилось до 21%. Обращает на себя внимание тот факт, что с течением времени отмечается гораздо большее число благоприятных исходов [20].

В проведенном нами исследовании когорты пациентов, пролеченных в течение последних 4 лет с использованием современного протокола оказания помощи при ВГИ, были получены данные о соответствии уровня развития физиологическому у 69% больных (2/3 пациентов). Было сделано заключение о том, что наибольшим модифицирующим влиянием на положительный исход ПМР обладает форма заболевания (фокальная форма), которая была ассоциирована с наибольшим количеством детей с отсутствием задержки ПМР в целом и с соответствующим возрасту (физиологическим) развитием 4 из 5 отдельных сфер ПМР. Следует уточнить, что в когорте все дети, имевшие фокальную форму, в исходе оперативного лечения имели выздоровление, т. е. стойкую нормогликемию. Кроме того, была установлена ассоциация между сферой грубой моторики и максимальным уровнем углеводной нагрузки в процессе лечения на диагностическом этапе: чем меньше была потребность в глюкозе, тем больше была вероятность формирования данного навыка в физиологические возрастные сроки.

В отношении нейрофизиологических параметров пациентов с ВГИ также была установлена ассоциация более раннего появления альфа-ритма с фокальной формой ВГИ, а также с ранней (в периоде новорожденности) верификацией заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, среди изученных нами факторов, которые обозначены как имеющие отношение к болезни, именно факт фокальной формы, хирургическое лечение которой привело к полному выздоровлению пациентов, оказался наиболее значимым в отношении прогноза сохранения физиологического развития и формирования возрастной электрической активности мозга. Полученные результаты подтверждают высокую значимость применения современных протоколов диагностики и лечения ВГИ, позволяющих в максимально ранние сроки определить форму заболевания, а в случае фокальной формы – провести оперативное лечение, а также свидетельствуют о необходимости совершенствования терапевтических подходов в отношении нефокальных форм данной патологии. 

Поступила / Received 23.02.2022

Поступила после рецензирования / Revised 15.03.2022

Принята в печать / Accepted 20.03.2022

Список литературы / References

- Güemes M., Rahman S.A., Kapoor R.R., Flanagan S., Houghton J.A.L., Misra S. et al. Hyperinsulinemic hypoglycemia in children and adolescents: Recent advances in understanding of pathophysiology and management. *Rev Endocr Metab Disord*. 2020;21(4):577–597. <https://doi.org/10.1007/s11154-020-09548-7>.
- Rasmussen A.G., Melikyan M., Globa E., Detlefsen S., Rasmussen L., Petersen H. et al. The difficult management of persistent, non-focal congenital hyperinsulinism: A retrospective review from a single, tertiary center. *Pediatr Diabetes*. 2020;21(3):441–455. <https://doi.org/10.1111/pedi.12989>.
- Rother K.I., Matsumoto J.M., Rasmussen N.H., Schwenk W.F. Subtotal pancreatectomy for hypoglycemia due to congenital hyperinsulinism: long-term follow-up of neurodevelopmental and pancreatic function. *Pediatr Diabetes*. 2001;2(3):115–122. <https://doi.org/10.1034/j.1399-5448.2001.002003115.x>.
- Dacou-Voutetakis C., Psychou F., Maniati-Christidis M. Persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy: long-term results. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 1998;11 Suppl 1:131–141. <https://doi.org/10.1515/JPEM.1998.11.S1.131>.
- Mazor-Aronovitch K., Gillis D., Lobel D., Hirsch H.J., Pinhas-Hamiel O., Modan-Moses D. et al. Long-term neurodevelopmental outcome in conservatively treated congenital hyperinsulinism. *Eur J Endocrinol*. 2007;157(3):491–497. <https://doi.org/10.1530/EJE-07-0445>.
- Sun H.-S., Feng Z.-P., Miki T., Seino S., French R.J. Enhanced neuronal damage after ischemic insults in mice lacking Kir6.2-containing ATP-sensitive K⁺ channels. *J Neurophysiol*. 2006;95(4):2590–2601. <https://doi.org/10.1152/jn.00970.2005>.
- Warren R.E., Frier B.M. Hypoglycaemia and cognitive function. *Diabetes Obes Metab*. 2005;7(5):493–503. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2004.00421.x>.
- Ludwig A., Ziegenhorn K., Empting S., Meissner T., Marquard J., Holl R. et al. Glucose metabolism and neurological outcome in congenital hyperinsulinism. *Semin Pediatr Surg*. 2011;20(1):45–49. <https://doi.org/10.1053/j.sempedsurg.2010.10.005>.
- 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>.
- Shield J.P. Fluorine-18 L-3,4-dihydroxyphenylalanine positron emission tomography: improving surgery and outcome in focal hyperinsulinism. Comment by Mohnike et al.: Proposal for a standardized protocol for F-DOPA-PET (PET/CT) in congenital hyperinsulinism. *Horm Res*. 2006;66(1):43–44. <https://doi.org/10.1159/000093472>.
- Giri D., Hawton K., Senniappan S. Congenital hyperinsulinism: recent updates on molecular mechanisms, diagnosis and management. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2021;35(3):279–296. <https://doi.org/10.1515/jpem-2021-0369>.
- Helleskov A., Melikyan M., Globa E., Shcherderkina 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>.
- Roeper M., Salimi Dafsari R., Hoermann H., Mayatepek E., Kummer S., Meissner T. Risk Factors for Adverse Neurodevelopment in Transient or Persistent Congenital Hyperinsulinism. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:580642. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.580642>.
- Петеркова В.А., Безлепкина О.Б., Меликян М.А., Губаева Д.Н., Болмасова А.В., Петрайкина Е.Е. и др. *Диагностика и лечение врожденного гиперинсулинизма у детей: Клинические рекомендации*. М.; 2021. 57 с. Режим доступа: https://rae-org.ru/system/files/documents/pdf/klinreki_vgi_final_1.pdf. Peterkova V.A., Bezlepkin O.B., Melikyan M.A., Gubaeva D.N., Bolmasova A.V., Petraykina E.E. et al. *Diagnosis and treatment of congenital hyperinsulinism in children: clinical guidelines*. Moscow; 2021. 57 p. (In Russ.) Available at: https://rae-org.ru/system/files/documents/pdf/klinreki_vgi_final_1.pdf.
- Najimudinova G., Faromuzova K. *Care for Development in Three Central Asian Countries Report of a Process Evaluation in Tajikistan, Kyrgyz Republic, and Kazakhstan*. UNICEF; 2011. 36 p. Available at: <https://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.434.850&rep=rep1&type=pdf>.
- Beniczky S., Hirsch L.J., Kaplan P.W., Pressler R., Bauer G., Aurlin H., Brøgger J.C., Trinka E. Unified EEG terminology and criteria for nonconvulsive status epilepticus. *Epilepsia*. 2013;54(Suppl_6):28–29. <https://doi.org/10.1111/epi.12270>.
- Navarro D.J., Foxcroft D.R. *Learning statistics with jamovi: a tutorial for psychology students and other beginners*. Version 0.75. 2022. 519 p. <https://doi.org/10.24384/hgc3-7p15>.
- Meissner T., Wendel U., Burgard P., Schaetzle 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>.
- 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>.
- Männistö J.M.E., Jääskeläinen J., Otonkoski T., Huopio H. Long-Term Outcome and Treatment in Persistent and Transient Congenital Hyperinsulinism: A Finnish Population-Based Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(4):e1542–e1551. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab024>.

Информация об авторах:

Никитина Ирина Леоровна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой детских болезней лечебного факультета, заведующий НИЛ детской эндокринологии, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; <https://orcid.org/0000-0003-4013-0785>; nikitina0901@gmail.com

Саракаева Лейла Рамазановна, младший научный сотрудник НИЛ детской эндокринологии Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; <https://orcid.org/0000-0002-2752-861X>; sarale723@gmail.com

Баиров Владимир Гиреевич, д.м.н., профессор, профессор кафедры факультетской хирургии с клиникой, руководитель и главный научный сотрудник НИЛ хирургии врожденной и наследственной патологии, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; <https://orcid.org/0000-0002-8446-830X>; vbairov@gmail.com

Сухоцкая Анна Андреевна, к.м.н., доцент, заведующая отделением детской хирургии раннего возраста, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; <https://orcid.org/0000-0002-8734-2227>; dxirurgia@mail.ru

Сморodin Андрей Павлович, заведующий отделением анестезиологии и реанимации, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; <https://orcid.org/0000-0002-9049-2816>; ansmorodin@mail.ru

Рыжкова Дарья Викторовна, д.м.н., профессор РАН, главный научный сотрудник научно-исследовательского отдела ядерной медицины и тераностики Института онкологии и гематологии, руководитель научно-клинического объединения ядерной медицины, заведующий кафедрой ядерной медицины и радиационных технологий Института медицинского образования Центра Алмазова, руководитель НИО ядерной медицины и тераностики, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; <https://orcid.org/0000-0002-7086-9153>; ryzhkova_dv@almazovcentre.ru

Митрофанова Любовь Борисовна, д.м.н., заведующий НИЛ патоморфологии, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; <https://orcid.org/0000-0003-0735-7822>; lubamitr@yandex.ru

Ефтич Егине Артуровна, врач клинический ординатор кафедры детских болезней лечебного факультета, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; <https://orcid.org/0000-0001-8570-7707>; egineeftich@mail.ru

Меликян Мария Арменаковна, д.м.н., заведующий отделением эндокринопатий раннего детского возраста, Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии; 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11; <https://orcid.org/0000-0002-1491-2460>; melikian.maria@gmail.com

Кельмансон Игорь Александрович, д.м.н., профессор кафедры детских болезней лечебного факультета, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; iakelmanson@hotmail.com

Information about the authors:

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 Center; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4013-0785>; nikitina0901@gmail.com

Leyla R. Sarakaeva, Junior Researcher, Research Laboratory of Pediatric Endocrinology, Institute of Endocrinology, Almazov National Medical Research Center; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2752-861X>; sarale723@gmail.com

Vladimir G. Bairov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Faculty Surgery with a Clinic, Head and Chief Researcher of the Research Laboratory for Surgery of Congenital and Hereditary Pathology, Almazov National Medical Research Center; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8446-830X>; vbairov@gmail.com

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 Center; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8734-2227>; dxirurgia@mail.ru

Andrey P. Smorodin, Head of the Department of Anesthesiology and Resuscitation, Almazov National Medical Research Center; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9049-2816>; ansmorodin@mail.ru

Daria V. Ryzhkova, Dr. Sci. (Med.), Professor RAS, 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 Center; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7086-9153>; ryzhkova_dv@almazovcentre.ru

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 Center; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0735-7822>; lubamitr@yandex.ru

Egine A. Eftich, Resident of the Department of Children's Diseases, Faculty of Medicine, Almazov National Medical Research Center; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8570-7707>; egineeftich@mail.ru

Maria A. Melikyan, Dr. Sci. (Med.), Head of Department of Paediatric Endocrinology, National Medical Research Center for Endocrinology; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1491-2460>; melikian.maria@gmail.com

Igor A. Kelmanson, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Pediatric Diseases, Almazov National Medical Research Center; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4449-2786>; iakelmanson@hotmail.com

Пимекролимус в клинической практике дерматолога

Н.М. Шарова[✉], <https://orcid.org/0000-0002-2239-7235>, nataliasharova@inbox.ru

С.В. Кукало, <https://orcid.org/0000-0002-2639-6811>, svetlana_kukalo@inbox.ru

Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Резюме

Хронические воспалительные заболевания кожи сопровождаются развитием объективных и субъективных симптомов, которые проявляются эритемой, отеком, инфильтрацией, сопровождаются зудом различной степени выраженности. Целью лечения хронических заболеваний кожи является разрешение объективных симптомов, уменьшение субъективных жалоб. В настоящее время определены этапы лечения различной степени тяжести хронических дерматозов. В лечении традиционно используются топические глюкокортикостероиды, обладающие выраженным противовоспалительным, иммуносупрессивным, антипролиферативным действием, но наличие побочных эффектов ограничивает их применение. В клинической практике успешно используются топические ингибиторы кальциневрина, которые, наряду с топическими глюкокортикостероидами, обладают противовоспалительным действием, уменьшают интенсивность зуда. В статье рассматриваются вопросы возможного применения крема пимекролимус 1% при атопическом дерматите и хронических дерматозах (off-label): псориазе, плоском лишае, розацеа, красной волчанке, очаговой склеродермии, витилиго, мастоцитозе. Пимекролимус 1% назначается больным различными возрастными групп в зонах с тонкой чувствительной кожей, повышенной резорбционной способностью, на слизистые оболочки. Длительное применение пимекролимуса 1% как в форме монотерапевтического средства, так и в сочетании с другими наружными препаратами безопасно, позволяет купировать объективные и субъективные клинические симптомы заболеваний, дает возможности использовать его в качестве проактивной терапии. Многолетние клинические исследования подтверждают безопасность применения и длительного использования крема пимекролимус 1% в разных возрастных группах и при различной площади поражения. Применение пимекролимуса при поражениях кожи и слизистых оболочек очень перспективно. Длительное изучение препарата при различных дерматозах в разных возрастных группах доказывает его эффективность и безопасность.

Ключевые слова: пимекролимус, ингибиторы кальциневрина, хронические дерматозы, атопический дерматит, псориаз, плоский лишай

Для цитирования: Шарова Н.М., Кукало С.В. Пимекролимус в клинической практике дерматолога. *Медицинский совет.* 2022;16(12):96–99. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-12-96-99>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Pimecrolimus in the clinical practice of a dermatologist

Natalia M. Sharova[✉], <https://orcid.org/0000-0002-2239-7235>, nataliasharova@inbox.ru

Svetlana V. Kukalo, <https://orcid.org/0000-0002-2639-6811>, svetlana_kukalo@inbox.ru

Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Chronic inflammatory skin diseases are accompanied by the development of objective and subjective symptoms, which are manifested by erythema, edema, infiltration, accompanied by itching of varying severity. The goal of treatment of chronic skin diseases is resolution of objective symptoms and reduction of subjective complaints. Currently, the stages of treatment of varying degrees of severity of chronic dermatoses are defined. Topical glucocorticosteroids are traditionally used in treatment, which have a pronounced anti-inflammatory, immunosuppressive, antiproliferative effect, but the presence of side effects limits their use. In clinical practice, topical calcineurin inhibitors are successfully used, which, along with topical glucocorticosteroids, have an anti-inflammatory effect, reduce the intensity of itching. This article discusses the possible use of pimecrolimus cream 1% in atopic dermatitis and chronic dermatoses (off-label): psoriasis, squamous lichen, rosacea, lupus erythematosus, focal scleroderma, vitiligo, mastocytosis. Pimecrolimus 1% is administered to patients of different age groups in areas with thin sensitive skin, increased resorption capacity, on mucous membranes. Long-term use of pimecrolimus 1% both as a monotherapeutic agent and in combination with other external medications is safe, allows to stop objective and subjective clinical symptoms of diseases, gives an opportunity to use it as a proactive therapy. Long-term clinical studies confirm the safety of the use and long-term use of pimecrolimus cream 1% in different age groups and at different lesion areas. The use of pimecrolimus in skin and mucosal lesions is very promising. Long study of the drug in various dermatoses in different age groups proves its effectiveness and safety.

Keywords: pimecrolimus, calcineurin inhibitors, chronic dermatoses, atopic dermatitis, psoriasis, lichen planus

For citation: Sharova N.M., Kukalo S.V. Pimecrolimus in the clinical practice of a dermatologist. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(12):96–99. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-12-96-99>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Хронические воспалительные заболевания кожи сопровождаются развитием объективных и субъективных симптомов, которые проявляются эритемой, отеком, инфильтрацией, сопровождаются зудом различной степени выраженности.

Т-клеточная активация является критическим звеном каскада иммунных реакций с последующим синтезом провоспалительных цитокинов, хемокинов и других сигналов пролиферации и дифференцировки клеток при ряде хронических дерматозов.

ТЕРАПИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КОЖИ

Целью лечения хронических заболеваний кожи являются разрешение объективных симптомов, уменьшение субъективных жалоб. В настоящее время определены этапы лечения различной степени тяжести хронических дерматозов. В лечении традиционно используются топические глюкокортикостероиды (ТГКС), обладающие выраженным противовоспалительным, иммуносупрессивным, антипролиферативным действием, но наличие побочных эффектов ограничивает их применение.

В клинической практике успешно используются топические ингибиторы кальциневрина (ТИК), которые, наряду с ТГКС, обладают противовоспалительным действием, уменьшают интенсивность зуда. Основной мишенью ТИК являются активированные Т-лимфоциты. В процессе активации Т-клеток увеличивается уровень свободного внутриклеточного кальция, который связывается с кальмодулином, активируя кальциневрин (протеинфосфатазу). Кальциневрин дефосфорилирует цитоплазматическую часть фактора транскрипции, называемого ядерным фактором активированных Т-клеток (NFAT), который затем транспортируется в ядро и способствует транскрипции нескольких воспалительных цитокинов [1].

РОЛЬ ПИМЕКРОЛИМУСА

ТИК пимекролимус (PCL) является производным макролактама аскомицина. Основной механизм действия – блокирование активации Т-клеток. Пимекролимус представляет собой иммунофилиновый лиганд, который специфически связывается с цитозольным рецептором макрофилин-12 (FKBP-12). Образовавшийся комплекс «пимекролимус – макрофилин» (PCL + FKBP-12) ингибирует протеинфосфатазу кальциневрина (Cn), тем самым предотвращая дефосфорилирование кальциневрином цитоплазматического компонента NFAT (NFATc), его транслокацию в ядро, где он должен связываться с другим ядерным компонентом NFAT (NFATn). В итоге это приводит к блокированию путей передачи сигнала в Т-клетках 1-го и 2-го типа и ингибированию синтеза провоспалительных цитокинов интерлейкина (IL) 2, интерферона (IFN) γ , IL-4, -10, -5, фактора некроза опухоли- α (TNF- α), гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF) (рисунк). Пимекролимус подавляет не только транскрипцию и синтез

● **Рисунок.** Механизм действия пимекролимуса

● **Figure.** Mechanism of action of pimecrolimus



PCL + FKBP-12 – комплекс «пимекролимус – макрофилин», Cn – кальциневрин, NFATc – цитоплазматический компонент ядерного фактора активированных Т-клеток (NFAT), NFATn – ядерный компонент NFAT, GM-CSF – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, IL – интерлейкин, IFN- γ – интерферон γ , TNF- α – фактор некроза опухоли- α .

медиаторов воспаления (гистамина, серотонина) из тучных клеток, но и высвобождение уже синтезированных медиаторов серотонина и гексозаминидазы [2].

Пимекролимус можно использовать на большой площади кожного покрова, длительность применения может быть значительно увеличена по сравнению с ТГКС. За счет того что молекула имеет большую молекулярную массу, пимекролимус незначительно адсорбируется и после нанесения на кожу практически полностью остается в верхних слоях эпидермиса, поэтому препарат не имеет системных побочных эффектов, что определяет профиль безопасности и дает возможность применения у детей первых лет жизни. Форма крема позволяет использовать пимекролимус в зонах с тонкой и чувствительной кожей (в области лица и шеи, крупных складок), где применение ТГКС ограничено.

Впервые пимекролимус использовали при atopическом дерматите (АД). Заболевание развивается в раннем детском возрасте, распространенность дерматоза у детей составляет 15–20%. Кожа детей имеет ряд анатомо-физиологических особенностей, обладает высокой резорбтивной способностью; дополнительно дисфункция кожного барьера, повреждения кожного покрова способствуют повышенному всасыванию различных веществ, что следует учитывать при назначении наружной терапии, особенно при тяжелом течении заболевания [3, 4].

Клиническая картина АД обусловлена воспалением, сопровождающимся инфильтрацией кожи Т-лимфоцитами, эозинофилами, тучными клетками, усилением синтеза провоспалительных цитокинов, либерацией биогенных аминов. Воспаление при АД иммуноопосредовано, преобладает активированный Th2-ответ с последующей гиперпродукцией IgE и экспрессией IL-4, -5, -13, -31, IFN- γ и сигнальной системы JAK/STAT (янус-киназа/преобразователь сигналов и активаторов транскрипции), JAK1. Активация Т-клеток является основным моментом в запуске каскада воспалительных реакций, результатом чего являются нарушения соотношения Th1-/Th2-лимфоцитов, цитокиновой регуляции, процессов апоптоза. Нарушение эпидермального барьера, снижение защитной функции кожи, усиление трансэпидермальной потери влаги способствуют проникновению раздражающих веществ, патогенных микроорганизмов. Сложный механизм взаимодействия иммунной дисрегуляции, дефектов барьерной функции кожи, факторов окружающей среды, микробного окружения обуславливает длительное хроническое рецидивирующее течение АД.

Объединенными согласительными рекомендациями Европейского общества педиатрической дерматологии, Европейского дерматологического форума, Европейской академии дерматологии и венерологии пимекролимус 1%

рекомендован в качестве терапии первой линии при лечении АД легкой и средней степени тяжести с локализацией преимущественно на чувствительных участках кожи как у детей, так и у взрослых. На других участках и при выраженном обострении дополнительно возможно одновременное ротационное применение ТГКС [5].

Применение пимекролимуса у больных АД обосновано патогенетически, так как он селективно блокирует провоспалительную активность Т-лимфоцитов и других иммунокомпетентных клеток. Также установлено, что пимекролимус не влияет на функцию, жизнеспособность и количество дендритных клеток, клеток Лангерганса, фибробласты.

Применение пимекролимуса 1% способствует разрешению клинических симптомов АД, купированию воспаления, уменьшению субъективных симптомов. В качестве проактивной терапии для предотвращения рецидивов пимекролимус можно использовать 6 мес. и более – это не влечет за собой появления известных побочных эффектов [5]. Пимекролимус может быть использован на участках с тонкой и чувствительной кожей (крупные складки, лицо).

Его эффективность и безопасность доказаны рядом клинических исследований [6], что позволяет использовать его длительное время у детей разных возрастных групп и у взрослых.

Крем пимекролимус 1% используют off-label для лечения хронических дерматозов в качестве монотерапии и в сочетании с ТГКС в период обострения.

Псориаз. ТГКС и комбинированные препараты являются золотым стандартом наружного лечения псориаза, однако время их использования ограничено из-за побочных эффектов, также не рекомендуется применять ТГКС при поражениях лица, складок кожи. Патогенетически обосновано, эффективно и безопасно длительное применение пимекролимуса 1% при так называемом инверсном (поражение складок, гениталий) и себорейном псориазе (лицо, шея, ушные раковины). Длительность использования пимекролимуса 1% составляет 4–6 мес. и в качестве проактивного лечения – более длительное время при кратности нанесения 2 раза в неделю [7].

В литературе имеются данные об успешном лечении пимекролимусом 1% псориаза у детей с вовлечением в патологический процесс области гениталий и периорбитальных зон [8].

Плоский лишай (красный плоский лишай) характеризуется поражением кожи и слизистых оболочек полости рта и гениталий. Многолетние наблюдения демонстрируют высокую эффективность пимекролимуса 1% на очагах поражения в ротовой полости. Исследование [9] показало, что стойкая ремиссия и длительные терапевтические эффекты были обнаружены у 93,3% пациентов, получавших местно крем пимекролимус 1%. Также был получен лучший терапевтический ответ по сравнению с пероральной пастой триамцинолона ацетонида 0,1% у пациентов с симптоматическим оральным плоским лишаем.

Розацеа. Периоральный стероид-индуцированный дерматит. Эти дерматозы протекают длительно, торпидны ко многим видам лечения, сопровождаются выраженной эритемой в области лица, жжением, чувством стягивания

кожи и инфильтрацией. Использование крема пимекролимус 1% позволяет добиться эффекта в виде уменьшения интенсивности эритемы и субъективных ощущений уже на ранних этапах лечения – 2–4 нед. ежедневного применения [10]. Длительное применение (12–16 нед. и более) позволяет достичь более устойчивых положительных результатов лечения розацеа и периорального дерматита.

Красная волчанка. ТИК используются для лечения резистентных форм красной волчанки на протяжении более 15 лет. Имеются литературные данные, что в течение первых 8 нед. при применении пимекролимуса у больных происходит значительное снижение активности кожного процесса в виде уменьшения инфильтрации без формирования атрофии [11]. Дальнейшие исследования показали возможность применения пимекролимуса и при кожных проявлениях системной красной волчанки как симптоматического лечения [12].

Очаговая (локализованная) склеродермия. ТИК пимекролимус 1% рекомендуется использовать на стадии отека и уплотнения для уменьшения воспалительных проявлений локализованной склеродермии. Длительное использование крема пимекролимус 1% способствовало размягчению очагов рубцевания (стадия атрофии) [13]. Положительные изменения после 4-месячного применения крема пимекролимус 1% подтверждены гистологически: определено уменьшение лимфоцитарной периваскулярной инфильтрации.

Витилиго. Витилиго – тканеспецифическое аутоиммунное заболевание, которое характеризуется внезапной потерей пигмента на ограниченных участках кожного покрова, при котором отсутствуют признаки воспаления (эритема, отек, инфильтрация) и субъективные ощущения. Фототерапия является основным методом лечения, однако ее эффективность относительна, приблизительно лишь

● **Таблица.** Возможные побочные эффекты при местном применении пимекролимуса 1%

● **Table.** Possible side effects of topical application of pimecrolimus 1%

Эффект	Частота	Рекомендации
Местное ощущение жжения и покалывания	Часто при выраженном воспалении и первом применении	Ощущения отсутствуют при повторном применении или предварительном использовании смягчающих или противовоспалительных средств (ТГКС)
Присоединение бактериальной или вирусной инфекции	РЕДКО. Вероятно, есть риск у больных атопическим дерматитом	Не рекомендуется использовать при АКТИВНЫХ проявлениях инфекции
Злокачественные новообразования кожи (базальноклеточный рак, плоскоклеточный рак, злокачественная меланома и лимфома)	Риск у пациентов с длительной системной иммуносупрессией. Крайне редко. НЕ УСТАНОВЛЕНА причинно-следственная связь	Не рекомендуется применять в зоне новообразований
Системные побочные эффекты (головная боль, головокружение, тошнота, рвота, диарея, артралгия и пр.)	Практически не встречаются, так как при местном применении пимекролимус адсорбируется незначительно и не оказывает системного иммуносупрессивного действия	

в половине случаев удается достичь репигментации. В настоящее время для лечения витилиго широко используются ТИК (крем пимекролимус 1%). По мнению некоторых исследователей, монотерапия пимекролимусом может быть высокоэффективна. Проведенный анализ результатов многочисленных исследований показал, что монотерапия пимекролимусом достигает умеренного ответа в 73% случаев, а ТИК в сочетании с фототерапией – даже в 89% случаев [14].

Крем пимекролимус 1% является эффективным средством для лечения сегментарного витилиго у детей и взрослых. В исследовании *in vitro* было показано, что пимекролимус усиливает синтез меланина и способствует миграции меланоцитов предположительно через влияние на экспрессию белка MITF (фактор транскрипции), увеличивает активность внутриклеточной тирозиназы [15].

Мастоцитоз. Имеются сообщения об эффективном применении пимекролимуса при кожных формах мастоцитоза у детей. Уже на начальных этапах лечения наблюдается уплощение папулезных элементов или их полное исчезно-

вание, симптом Дарье становится отрицательным. В процессе наблюдения не отмечалось никаких системных или местных негативных реакций и побочных эффектов [16].

Побочные эффекты. Комментарии. В инструкции к применению крема пимекролимус 1% описаны возможные побочные эффекты или риски их возникновения (таблица).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Фактически многолетние клинические исследования подтверждают безопасность применения и длительного использования крема пимекролимус 1% в разных возрастных группах и при различной площади поражения. Применение пимекролимуса при поражениях кожи и слизистых оболочек очень перспективно. Длительное изучение препарата при различных дерматозах в разных возрастных группах доказывает его эффективность и безопасность. 

Поступила / Received 02.01.2022

Поступила после рецензирования / Revised 17.01.2022

Принята в печать / Accepted 19.01.2022

Список литературы / References

- Ahn D., Robinson C.A. *Pimecrolimus*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545135/>.
- Rodriguez-Cerdeira C., Sanchez-Blanco E., Molares-Vila A. Clinical application of development of nonantibiotic macrolides that correct inflammation-driven immune dysfunction in inflammatory skin diseases. *Mediators Inflamm*. 2012;563709. <https://doi.org/10.1155/2012/563709>.
- Эфендиева К., Левина Ю., Намазова-Баранова Л. Эффективность и безопасность 1% крема пимекролимуса у детей с atopическим дерматитом. *Педиатрическая фармакология*. 2009;6(1):30–36. Режим доступа: <https://www.pedpharma.ru/jour/article/view/1040>.
- Efendieva K., Levina Yu., Namazova-Baranova L. Effectiveness and safety of 1% pimecrolimus cream as applied among children with atopical dermatitis. *Pediatric Pharmacology*. 2009;6(1):30–36. (In Russ.) Available at: <https://www.pedpharma.ru/jour/article/view/1040>.
- Монахов К., Очеленко С. Эффективность и безопасность применения пимекролимуса при atopическом дерматите у детей и подростков. *Вопросы современной педиатрии*. 2008;7(6):141–144. Режим доступа: <https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/1495>.
- Monakhov K., Ochelenko S. Effectiveness and safety of pimecrolimus in treatment of atopical dermatitis in children and adolescents. *Current Pediatrics*. 2008;7(6):141–144. (In Russ.) Available at: <https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/1495>.
- Мурашкин Н.Н., Иванов Р.А., Амбарчин Э.Т., Епишев Р.В., Материкин А.И., Опрятин Л.А., Савелова А.А. Обоснование применения крема пимекролимус 1% для проактивной терапии atopического дерматита у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2021;20(5):376–382. <https://doi.org/10.15690/vsp.v20i5.2310>.
- Murashkin N.N., Ivanov R.A., Ambarchian E.T., Epishev R.V., Materikin A.I., Opryatin L.A., Savolova A.A. Substantiation of Using Pimecrolimus 1% Cream in Proactive Therapy of Children with Atopic Dermatitis. *Current Pediatrics*. 2021;20(5):376–382. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vsp.v20i5.2310>.
- Pimecrolimus for the Treatment of Adults With Atopic Dermatitis, Seborrheic Dermatitis, or Psoriasis: A Review. In: *CADTH Report / Project in Briefs*. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2017. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK481570/>.
- Torsekar R., Gautam M.M. Topical Therapies in Psoriasis. *Indian Dermatol Online J*. 2017;8(4):235–245. <https://doi.org/10.4103/2229-5178.209622>.
- Mansouri P., Farshi S. Pimecrolimus 1 percent cream in the treatment of psoriasis in a child. *Dermatol Online J*. 2006;12(2):7. <https://doi.org/10.5070/D37c3542mx>.
- Arun Kumar S., Kalappanavar A.N., Annigeri R.G., Kalappa S.G. Relative efficacy of pimecrolimus cream and triamcinolone acetonide paste in the treatment of symptomatic oral lichen planus. *Indian J Dent*. 2015;6(1):14–19. <https://doi.org/10.4103/0975-962X.151692>.
- Ramirez J. Recurrent Facial Rash. *Am Fam Physician*. 2020;102(10):625–626. Available at: <https://www.aafp.org/afp/2020/1115/p625.html>.
- Khondker L., Wahab M.A., Khan S.I. Efficacy of topical application of Pimecrolimus cream in the treatment of discoid lupus erythematosus. *Mymensingh Med J*. 2012;21(2):259–264. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22561768/>.
- Lampropoulos C.E., D'Cruz D.P. Topical calcineurin inhibitors in systemic lupus erythematosus. *Ther Clin Risk Manag*. 2010;6:95–101. <https://doi.org/10.2147/tcrm.s3193>.
- Раупов Р.К., Костик М.М. Ювенильная локализованная склеродермия. Вопросы лечения. *Вопросы современной педиатрии*. 2020;19(3):228–234. <https://doi.org/10.15690/vsp.v19i3.2119>.
- Raupov R.K., Kostik M.M. Juvenile Localized Scleroderma. Questions of Treatment. *Current Pediatrics*. 2020;19(3):228–234. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vsp.v19i3.2119>.
- Lee J.H., Kwon H.S., Jung H.M., Lee H., Kim G.M., Yim H.W., Bae J.M. Treatment Outcomes of Topical Calcineurin Inhibitor Therapy for Patients With Vitiligo: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2019;155(8):929–938. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2019.0696>.
- Xu P., Chen J., Tan C., Lai R.S., Min Z.S. Pimecrolimus increases the melanogenesis and migration of melanocytes in vitro. *Korean J Physiol Pharmacol*. 2017;21(3):287–292. <https://doi.org/10.4196/kjpp.2017.21.3.287>.
- Mashiah J., Harel A., Bodemer C., Hadj-Rabia S., Goldberg I., Sprecher E., Kutz A. Topical pimecrolimus for paediatric cutaneous mastocytosis. *Clin Exp Dermatol*. 2018;43(5):559–565. <https://doi.org/10.1111/ced.13391>.

Информация об авторах:

Шарова Наталья Михайловна, д.м.н., профессор, профессор кафедры дерматовенерологии педиатрического факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; nataliasharova@inbox.ru

Кукало Светлана Васильевна, к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии педиатрического факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; svetlana_kukalo@inbox.ru

Information about the authors:

Natalia M. Sharova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Dermatology, Faculty of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; nataliasharova@inbox.ru

Svetlana V. Kukalo, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Dermatology, Faculty of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; svetlana_kukalo@inbox.ru

Клинические наблюдения комплексной терапии атопического дерматита среднетяжелой степени тяжести

А.С. Стадникова, <http://orcid.org/0000-0003-3420-4442>, tonya-st@yandex.ru

Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28

Резюме

Атопический дерматит (АтД) чаще встречается в детском возрасте, но может наблюдаться и у взрослых людей. Данной проблемой занимаются врачи разных специальностей, включая педиатров, дерматологов, аллергологов-иммунологов, гастроэнтерологов и инфекционистов. Несмотря на усилия детских врачей, проблема АтД остается актуальной. Прогрессирующий рост данного заболевания среди детей и увеличение персистенции во взрослом возрасте обуславливают актуальность изучения механизмов развития АтД не только для дерматологии, но и для системы здравоохранения в целом. Наличие зуда является обязательным проявлением АтД, что влечет за собой неизбежное снижение качества жизни пациентов. Таким образом, возникают предпосылки для появления новых концепций патогенеза и поиска наиболее эффективных терапевтических методов лечения. На данный момент АтД рассматривается как взаимодействие эндогенных (нарушенный иммунный ответ, недостаточность функции эпидермального барьера) и экзогенных факторов (воздействие аллергенов, химических или физических раздражителей, микроорганизмы). В работе приведены клинические случаи применения топического ингибитора кальциневрина в лечении АтД среднетяжелой степени тяжести. Представлены пациенты с жалобами на наличие высыпаний, сопровождающихся интенсивным зудом, на коже разгибательных поверхностей конечностей, на коже лица и туловища. Применения топического ингибитора кальциневрина привело к уменьшению выраженности субъективных и объективных симптомов заболевания АтД различных форм. Подтверждена эффективность топических ингибиторов кальциневрина в лечении АтД с выраженным противовоспалительным и противозудным действием. Длительная ступенчатая схема их применения – наиболее патогенетически оправданный и безопасный метод лечения среднетяжелых форм АтД.

Ключевые слова: атопический дерматит, диагностика, лечение, дети, топические ингибиторы кальциневрина

Для цитирования: Стадникова А.С. Клинические наблюдения комплексной терапии атопического дерматита среднетяжелой степени тяжести. *Медицинский совет*. 2022;16(12):100–104. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-12-100-104>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Clinical observations of complex therapy of atopic dermatitis of moderate severity

Antonina A. Stadnikova, <http://orcid.org/0000-0003-3420-4442>, tonya-st@yandex.ru

Bashlyeva Children's City Clinical Hospital; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia

Abstract

Atopic dermatitis (AD) is more common in children, but can also occur in adults. Doctors of different specialties, including pediatricians, dermatologists, allergists-immunologists, gastroenterologists and infectious disease specialists deal with this problem. Despite the efforts of pediatricians, the problem of AD remains pressing. The progressive growth of this disease among children and increased persistence in adulthood make it important to study the mechanisms of AD not only for dermatology, but also for the health care system as a whole. The presence of pruritus is an obligatory manifestation of AD, which entails an inevitable decrease in the quality of life of patients. Thus, there are prerequisites for the emergence of new concepts of pathogenesis and the search for the most effective therapeutic methods of treatment. Currently, AD is considered as an interaction of endogenous (impaired immune response, insufficient function of the epidermal barrier) and exogenous factors (exposure to allergens, chemical or physical irritants, microorganisms). The work presents clinical cases of topical calcineurin inhibitor use in the treatment of moderate-to-severe AD. We presented patients with complaints of rashes accompanied by intense itching, on the skin of the extensor surfaces of the limbs, on the skin of the face and torso. Application of topical calcineurin inhibitor resulted in reduction of severity of subjective and objective symptoms of various forms of atd. The efficacy of topical calcineurin inhibitors in the treatment of atd with a pronounced anti-inflammatory and antipruritic effect was confirmed. Long-term staggered scheme of their use is the most pathogenetically justified and safe method of treatment of moderate forms of AD.

Keywords: atopic dermatitis, diagnosis, treatment, children, topical calcineurin inhibitors

ВВЕДЕНИЕ

Атопический дерматит (АтД) – это хроническое воспалительное заболевание кожи, неотъемлемыми характеристиками которого являются длительное рецидивирующее течение, наличие зуда, определенная эволютивная динамика, а также наследственная предрасположенность [1]. АтД чаще встречается в детском возрасте, но может наблюдаться и у взрослых людей. Данной проблемой занимаются врачи разных специальностей, включая педиатров, дерматологов, аллергологов-иммунологов, гастроэнтерологов и инфекционистов. Несмотря на усилия детских врачей, проблема АтД остается актуальной. Более трети детей до 3 лет, которые проживают в крупных городах, имеют проявления данного заболевания. Согласно эпидемиологическим данным АтД поражает до 20% детей во всем мире [2]. Частота встречаемости АтД у детей в США находится в пределах 11–15% [3, 4]. По результатам кросс-секционного исследования, проведенного в США, было выявлено, что из 1 300 взрослых людей только в 7,3% случаев был выявлен АтД [5]. Такое различие в показателях наблюдается за счет того, что у 60% людей, у которых АтД был диагностирован в первые годы жизни, в подростковом возрасте наступает ремиссия заболевания [6]. В настоящее время отмечается неуклонный рост заболеваемости АтД. Многие исследователи связывают данную тенденцию с высоким уровнем социально-экономического развития населения, поэтому наибольший процент больных АтД наблюдается в странах Западной Европы [7].

ЭТИОПАТОГЕНЕЗ

АтД является мультифакторным заболеванием, в развитии которого большую роль играет сочетание наследственной предрасположенности и влияния провоцирующих факторов. Описывая провоцирующие факторы, решающую роль исследователи отводят пищевым раздражителям, лекарствам, стрессу, неблагоприятным метеоусловиям, аэроаллергенам (домашняя пыль, плесень, перхоть и шерсть животных, бытовая химия, парфюмерия и т. д.), дисбактериозам (особенно в сочетании с присоединением стафилококковой инфекции), повышенной потливости при физической нагрузке и т. д. [8]. По данным систематического обзора было выявлено, что ежедневное использование эмоленов, жизнь в сельской местности, контакт с собакой с первых дней жизни ребенка снижают вероятность развития АтД [9]. Наследственная предрасположенность к атопии и мутации гена белка филагрина, отвечающего за строение эпидермального барьера, являются основными факторами риска развития АтД [10]. Известно, что около

70% пациентов имеютотягощенный семейный анамнез по АтД или другим атопическим состояниям (астма, поллиноз). Чаще всего выявляется связь с атопическими заболеваниями по линии матери (60–70%), реже – по линии отца. При наличии атопических заболеваний у обоих родителей риск развития дерматита у ребенка составляет 60–80% [11]. Однако механизм наследования заболевания до настоящего времени точно не известен: предполагается полигенный контроль патогенетических механизмов аллергического воспаления.

Известно около 40 генов, расположенных на нескольких хромосомах, которые ответственны за развитие атопии [12]. Данные гены определяют запрограммированный системный иммунный ответ на антиген, дисбаланс продукции интерлейкинов ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10, ИЛ-13, что сопровождается повышением уровня IgE и генерализованной гиперчувствительностью [13]. В исследованиях отмечается, что медиаторы атопического воспаления (ИЛ-4, ИЛ-13, ИЛ-31, ИЛ-22) способны вызывать повреждение эпидермального барьера кожи, снижая выработку филагрина, антимикробных пептидов, а также нарушая пролиферацию и дифференцировку кератиноцитов [14]. Ведущими иммунологическими нарушениями, выявляемыми при исследовании кожи больных АтД, являются увеличение числа активированных Т-лимфоцитов и клеток Лангерганса, повышенная продукция IgE-клеток и дефектный клеточно-опосредованный иммунитет. Наиболее важное следствие иммунных реакций в коже при АтД – высвобождение гистамина и других медиаторов воспаления базофилами и тучными клетками. Данные биологически активные вещества во многом определяют развитие клинических симптомов заболевания, а также являются фактором, поддерживающим хроническое течение воспаления [8].

Зуд является обязательным, но не специфическим проявлением АтД. Ощущение зуда вызывается сигналами, идущими по немиелиновым гистамин-чувствительным и негистаминовым нервным волокнам С-типа, которые берут начало от дорсальных ганглиев спинного мозга и иннервируют кожу. Периферические нервные окончания в эпидермисе, сосочковом слое дермы и придатках кожи стимулируются эндогенными и экзогенными стимулами, включая гистамин, цитокины, протеазы и др. неопределенные медиаторы, выделяющиеся при воспалительных процессах [15]. При АтД зуд возникает в результате сложной реакции между негистаминовыми волокнами С-типа, кератиноцитами и иммунными клетками Th2 типа. Доказано, что цитокины Th2 типа иммунного ответа (ИЛ-4, ИЛ-13, тимический стромальный лимфопоэтин и ИЛ-31) являются важными медиаторами хронического зуда при АтД [16, 17]. Сильный зуд значительно влияет на качество жизни пациентов с АтД. Средства для лечения АтД должны

не только уменьшать выраженность объективных симптомов заболевания, таких как эритема, уплотнение, эксфолиация, лихенификация, но и эффективно бороться с субъективными симптомами: зудом и бессонницей.

ЛЕЧЕНИЕ

Основные принципы лечения АТД включают в себя увлажнение кожи, применение фармакологической терапии, а также выявление и устранение аллергенов и раздражающих факторов внешней среды (холодный ветер, аэроаллергены, пищевые и лекарственные раздражители, стресс и т. д.). Наружное лечение при АТД является обязательным и во многом зависит от клинико-морфологических проявлений заболевания. Основными группами топических средств, применяемых в терапии АТД, являются кортикостероидные препараты (монопрепараты и их комбинации с антибактериальными и антимикотическими средствами), топические ингибиторы кальциневрина, традиционные редуцирующие препараты (деготь, нафталанская нефть, ихтиол, АСД-3 фракция), регенерирующие средства с пантотеновой кислотой, метилурацилом, солкосериллом и т. д. Общая терапия включает в себя назначение антигистаминных и десенсибилизирующих средств, седативных препаратов, при необходимости антибактериальных и противовирусных средств. В исключительных случаях при тяжелом течении заболевания применяются кортикостероидные препараты, иммуносупрессоры и биологические препараты.

По данным систематического обзора литературы в период с 1977 по 2011 гг. ученые выявили, что среди всех средств наружной терапии наиболее эффективным противозудным действием обладают топические ингибиторы кальциневрина. Далее представлены клинические наблюдения применения топического ингибитора кальциневрина в лечении больных с АТД среднетяжелой степени тяжести.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

В педиатрическое отделение Детской городской клинической больницы имени З.А. Башляевой поступила пациентка Е., 10 лет, с жалобами на наличие высыпаний на коже разгибательных поверхностей конечностей, сопровождающихся интенсивным зудом (рис. 1). Из анамнеза известно, что с 5-летнего возраста пациентка страдает АТД. Указать причину появления высыпаний мама пациентки не могла. При проведении специфической алергодиагностики возможной причины обострения АТД выявлено не было. Пациентке был выставлен следующий диагноз: Пруригинозная форма atopического дерматита. Пациентке было рекомендовано использование мази Такропик 0,03% 2 раза в день. Уменьшение выраженности субъективных симптомов пруритинозной формы АТД было заметно уже через 14 дней, в связи с чем было рекомендовано перейти на однократное использование. Через 28 дней у пациентки значительно регрессировали объективные симптомы заболевания: эритема, инфиль-

● **Рисунок 1.** Пациентка Е., проявления пруритинозной формы atopического дерматита на коже левого голеностопного сустава

● **Figure 1.** Patient E., manifestations of pruriginous form of atopical dermatitis on the skin of the left ankle joint



● **Рисунок 2.** Пациентка Е. через 28 дней после начала терапии

● **Figure 2.** Patient E. 28 days after the start of treatment



трация и лихенификация (рис. 2). В последующем пациентке было рекомендовано перейти на поддерживающую терапию топическими ингибиторами кальциневрина: использовать мазь Такропик 0,03% 2 раза в нед. в течение 3 мес.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

В педиатрическое отделение Детской городской клинической больницы имени З.А. Башляевой обратился пациент Г., 17 лет, с жалобами на наличие высыпаний на коже лица, туловища, верхних и нижних конечностей, сопровождающихся интенсивным зудом (рис. 3). Из анамнеза известно, что с младенческого возраста пациент страдает АТД. С подросткового возраста кожный процесс приобрел распространенный характер с длительными обострениями, редкими и непродолжительными ремиссиями. Обострение АТД пациент связывал с нервно-эмоциональным напряжением. Пациент смущался, когда вокруг него было много людей, и иногда даже пропускал занятия из-за проявлений АТД на открытых участках кож-

- **Рисунок 3.** Пациент Г., проявления atopического дерматита на коже предплечий и тыльной поверхности кистей
- **Figure 3.** Patient D., manifestations of atopический дерматит on the skin of forearms and back surface of hands



- **Рисунок 4.** Пациент Г. через 14 дней после начала терапии
- **Figure 4.** Patient D. 14 days after the start of therapy



ного покрова: на лице, шее, волосистой части головы, кистях. Пациенту был выставлен следующий диагноз: Атопический дерматит, подростковая форма среднетяжелой степени тяжести, хроническое рецидивирующее течение. Больному было рекомендовано следующее лечение: применение эмолентов (увлажняющие средства) и мази Такропик 0,1% 2 раза в день. Уменьшение выраженности субъективных и объективных симптомов заболевания было заметно в течение 2 нед. (рис. 4). Спустя 2 нед. ежедневного применения мази Такропик 0,1% было рекомендовано перейти на режим через день (2 раза в нед.) в течение 4 нед. Эмоленты с плотной текстурой были рекомендованы для постоянного применения на всю кожу туловища.

- **Рисунок 5.** Пациент О., проявления atopического дерматита на коже живота и локтевых сгибов
- **Figure 5.** Patient O. with atopический дерматит on the skin of the abdomen and elbow bends



- **Рисунок 6.** Пациент О. через 21 день после начала терапии
- **Figure 6.** Patient O. 21 days after the start of therapy



КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 3

В педиатрическое отделение Детской городской клинической больницы имени З.А. Башляевой поступил пациент О., 16 лет, с жалобами на наличие высыпаний на коже туловища, верхних и нижних конечностей, сопровождающихся интенсивным зудом. При осмотре был выражен стойкий белый дермографизм (рис. 5). При уточнении анамнеза выяснилось, что пациент с раннего детского возраста страдает АтД. Кожный процесс носил рецидивирующий характер с чередованием периодов ремиссий и обострений. Одни из причин обострений – нервно-эмоциональное напряжение и занятия физической культурой. Пациенту был поставлен следующий диагноз: Атопический дерматит, подростковая форма, средняя степень тяжести, хроническое рецидивирующее течение. Больному было рекомендовано следующее лечение: применение эмолентов и мази Такропик 0,1% 2 раза в день. Уменьшение выраженности субъективных и объективных симптомов заболевания было

заметно по прошествии 3 нед. (рис. 6). Спустя 3 нед. ежедневного применения мази Такропик 0,1% было рекомендовано перейти на режим через день (2 раза в нед.) в течение 4 нед. Эмоленты с плотной текстурой были рекомендованы для постоянного применения на всю кожу туловища.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, топические ингибиторы кальциневрина являются эффективными наружными средствами в лечении АтД с выраженным противовоспалительным и противозудным действием. Длительная ступенчатая схема применения топических ингибиторов кальциневрина является наиболее патогенетически оправданным и безопасным методом лечения среднетяжелых форм АтД.



Поступила / Received 10.05.2022
Поступила после рецензирования / Revised 26.05.2022
Принята в печать / Accepted 01.06.2022

Список литературы / References

1. Frazier W., Bhardwaj N. Atopic Dermatitis: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician*. 2020;101(10):590–598. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32412211/>.
2. Williams H., Robertson C., Stewart A., Ait-Khaled N., Anabwani G., Anderson R. et al. Worldwide variations in the prevalence of symptoms of atopic eczema in the International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;103(1):125–138. [https://doi.org/10.1016/S0091-6749\(99\)70536-1](https://doi.org/10.1016/S0091-6749(99)70536-1).
3. Shaw T.E., Currie G.P., Koudelka C.W., Simpson E.L. Eczema prevalence in the United States: data from the 2003 National Survey of Children's Health. *J Invest Dermatol*. 2011;131(1):67–73. <https://doi.org/10.1038/jid.2010.251>.
4. McKenzie C., Silverberg J.I. The prevalence and persistence of atopic dermatitis in urban United States children. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019;123(2):173–178.e1. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2019.05.014>.
5. Fuxench Z.C.C., Block J.K., Boguniewicz M., Boyle J., Fonacier L., Gelfand J.M. et al. Atopic Dermatitis in America Study: A Cross-Sectional Study Examining the Prevalence and Disease Burden of Atopic Dermatitis in the US Adult Population. *J Invest Dermatol*. 2019;139(3):583–590. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2018.08.028>.
6. Bylund S., Kobyletzki L.B., Svalstedt M., Svensson Å. Prevalence and Incidence of Atopic Dermatitis: A Systematic Review. *Acta Derm Venereol*. 2020;100(12):adv00160. <https://doi.org/10.2340/00015555-3510>.
7. Nutten S. Atopic dermatitis: global epidemiology and risk factors. *Ann Nutr Metab*. 2015;66(Suppl_1):8–16. <https://doi.org/10.1159/000370220>.
8. Тамразова О.Б. Патогенетическая терапия детей, страдающих тяжелыми формами атопического дерматита. *РМЖ*. 2013;(2):108–114. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Patogeneticheskaya_terapiya_detey_stradayushih_tyaghelymi_formami_atopicheskogo_dermatita/.
9. Flohr C., Yeo L. Atopic dermatitis and the hygiene hypothesis revisited. *Curr Probl Dermatol*. 2011;41:1–34. <https://doi.org/10.1159/000323290>.
10. Irvine A.D., McLean W.H., Leung D.Y.M. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases. *N Engl J Med*. 2011;365(14):1315–1327. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1011040>.
11. Eichenfield L.F., Tom W.L., Chamlin S.L., Feldman S.R., Hanifin J.M., Simpson E.L. et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(2):338–351. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2013.10.010>.
12. Paternoster L., Standl M., Waage J., Baurecht H., Hotze M., Strachan D.P. et al. Multi-ancestry genome-wide association study of 21,000 cases and 95,000 controls identifies new risk loci for atopic dermatitis. *Nat Genet*. 2015;47(12):1449–1456. <https://doi.org/10.1038/ng.3424>.
13. Imahara S.D., O'Keefe G.E. Genetic determinants of the inflammatory response. *Curr Opin Crit Care*. 2004;10(5):318–324. <https://doi.org/10.1097/01.ccx.0000140942.42247.7e>.
14. Leung D.Y.M., Guttman-Yassky E. Deciphering the complexities of atopic dermatitis: shifting paradigms in treatment approaches. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(4):769–779. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.08.008>.
15. Yosipovitch G., Berger T., Fassett M.S. Neuroimmune interactions in chronic itch of atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(2):239–250. <https://doi.org/10.1111/jdv.15973>.
16. Simpson E.L., Bieber T., Guttman-Yassky E., Beck L.A., Blauvelt A., Cork M.J. et al. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*. 2016;375(24):2335–2348. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1610020>.
17. Ruzicka T., Hanifin J.M., Furue M., Pulka G., Mlynarczyk I., Wollenberg A. et al. Anti-Interleukin-31 Receptor A Antibody for Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*. 2017;376(9):826–835. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606490>.

Информация об авторе:

Стадникова Антонина Сергеевна, к.м.н., врач-дерматовенеролог, Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; tonya-st@yandex.ru

Information about the author:

Antonina S. Stadnikova, Cand. Sci. (Med.), Dermatovenerologist, Bashlyaeva Children's City Clinical Hospital; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; tonya-st@yandex.ru

Новые реальности ветряной оспы

А.М. Закирова^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0003-2976-0807>, azakirova@gmail.com

Н.А. Тамбова², <https://orcid.org/0000-0003-1053-2994>, natasha15061978@mail.ru

Е.А. Самороднова¹, <https://orcid.org/0000-0003-2668-3746>, elenasamorodnova@yandex.ru

О.М. Лазарева³, <https://orcid.org/0000-0002-0288-1767>, olgalazareva74@mail.ru

Н.В. Иванова³, <https://orcid.org/0000-0002-6034-4994>, natasha15061978@mail.ru

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

² Лечебно-диагностический центр «Биомед»; 420081, Россия, Казань, ул. Камалеева, д. 28/9

³ Городская детская поликлиника №6; 420087, Россия, Казань, ул. Отрадная, д. 38А

Резюме

Введение. Возбудитель ветряной оспы (ВО) распространен повсеместно. У детей, особенно с отягощенным преморбидным фоном, отмечается высокая частота развития тяжелых форм и осложнений. Необходимо широкое применение специфической профилактики.

Цель – изучить течение ВО у детей в современных условиях.

Материал и методы. Проанкетированы 58 педиатров (1-я группа), 42 родителя детей от 0 до 3 лет (2-я группа) и 43 родителя детей от 3 до 6 лет (3-я группа). Использована программа STATISTICA 10.0, вычислялись средняя арифметическая (М), ошибка средней (m), относительные показатели (%) при статистически значимом уровне $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. В 1-й группе у 224 детей (73,68%) был длительный период высыпаний, у 57 детей (18,75%) – легкое и недлительное течение. В 16-летнем возрасте непривитые дети впервые заболели ВО. У 23 пациентов (7,57%) отмечались явные клинические проявления ВО с выраженным и продолжительным синдромом интоксикации. У 67,43% регистрировалась положительная проба Манту с нарастанием папулы и венчика гиперемии в динамике. Развитие осложнений достоверно чаще ($p = 0,0429$) регистрировалось в группе детей с отягощенным преморбидным фоном. Все педиатры положительно относятся к вакцинации. Во 2-й группе из 37,5% родителей, которые против вакцинации, 16,67% считают, что вакцина не всегда положительно сказывается на здоровье ребенка. Неэффективность вакцин признают 45,83% опрошенных. Не проведена вакцинация 40,47% детям, и они не имеют прививочных сертификатов. В 3-й группе 32,56% детей переболели ВО, из них у 79,07% болезнь протекала в легкой форме. 67,44% родителей положительно относятся к вакцинации от ВО. Охват всеми вакцинами, согласно национальному календарю, составил 100%.

Выводы. ВО – серьезное небезопасное инфекционное заболевание, требующее специфической профилактики.

Ключевые слова: дети, ветряная оспа, анкетирование врачей, анкетирование родителей, вакцинация

Для цитирования: Закирова А.М., Тамбова Н.А., Самороднова Е.А., Лазарева О.М., Иванова Н.В. Новые реальности ветряной оспы. *Медицинский совет.* 2022;16(12):106–113. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-12-106-113>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

New realities of chickenpox

Alfiya M. Zakirova^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0003-2976-0807>, azakirova@gmail.com

Natalya A. Tambova², <https://orcid.org/0000-0003-1053-2994>, natasha15061978@mail.ru

Elena A. Samorodnova¹, <https://orcid.org/0000-0003-2668-3746>, elenasamorodnova@yandex.ru

Olga M. Lazareva³, <https://orcid.org/0000-0002-0288-1767>, olgalazareva74@mail.ru

Natalya V. Ivanova³, <https://orcid.org/0000-0002-6034-4994>, natasha15061978@mail.ru

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

² Medical and diagnostic center "Biomed"; 28/9, Kamaleev St., Kazan, 420081, Russia

³ City Children's Polyclinic No. 6; 38A, Otradnaya St., Kazan, 420087, Russia

Abstract

Introduction. The causative agent of chickenpox is ubiquitous. In children, especially with a burdened premorbid background, there is a high incidence of severe forms and complications.

Aim. To study the course of chickenpox in children in modern conditions.

Material and methods. 58 pediatricians (group 1), 42 parents of children aged 0 to 3 years (group 2) and 43 parents of children aged 3 to 6 years (group 3) were surveyed.

Results and discussion. In the 1st group, 224 children (73.68%) had a long period of rashes, 57 children (18.75%) had a mild and not long period. At the age of 16, unvaccinated children first fell ill with chickenpox. In 23 patients (7.57%), there were obvious clinical manifestations of chickenpox with a pronounced and prolonged intoxication syndrome. In 67.43%, a positive Mantoux test was recorded with an increase in papule and corolla of hyperemia in dynamics. The development of complications significantly more often ($p = 0.0429$) was recorded in the group of children with aggravated premorbid background. All pediatricians are pos-

itive about vaccination. In the 2nd group, out of 37.5% of parents who are against vaccination, 16.67% believe that the vaccine does not always have a positive effect on the health of the child. The ineffectiveness of vaccines is recognized by 45.83% of respondents. 40.47% of children have not been vaccinated and they do not have vaccination certificates. In the 3rd group, 32.56% of children were ill with chickenpox, of which 79.07% had a mild form of the disease. 67.44% have a positive attitude towards vaccination against chickenpox. The coverage of all vaccines according to the National calendar was 100%.

Conclusion. Chickenpox is a serious unsafe infectious disease that requires specific prophylaxis.

Keywords: children, chickenpox, questioning doctors, parents, vaccination

For citation: Zakirova A.M., Tambova N.A., Samorodnova E.A., Lazareva O.M., Ivanova N.V. New realities of chickenpox. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(12):106–113. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-12-106-113>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Проблемы инфекционной патологии, несмотря на все достижения науки, на сегодняшний день не утрачивают своей актуальности. Ветряная оспа (ВО, *Varicella*) относится к одним из наиболее распространенных антропонозных убиквитарных инфекций дыхательных путей как в детской (7000 на 100 000 детского населения), так и во взрослой (300–800 и более на 100 000 населения) популяции [1–4]. Заболевание характеризуется чрезвычайной контагиозностью со 100%-й восприимчивостью, передаваемой воздушно-капельным путем, относится к неуправляемым средствами иммунопрофилактики инфекциям, сопровождается симптомами интоксикации, характерной везикулезной сыпью и доброкачественным течением [3, 5, 6]. После первичной инфекции при снижении иммунитета вирус герпеса человека 3-го типа может сохраняться в нервных ганглиях и реактивироваться с клиническими проявлениями опоясывающего лишая [7].

Необходимо отметить, что у детей с отягощенным преморбидным фоном, в частности, с иммунодефицитными состояниями, системными заболеваниями крови, тяжелой врожденной патологией, отмечается высокая частота развития тяжелых форм течения и осложнений (3–8% случаев) как при внебольничном, так и при внутрибольничном инфицировании [8–11]. Среди них к наиболее частым неспецифическим осложнениям относятся бактериальные суперинфекции преимущественно стрептококковой и стафилококковой этиологии (гнойные поражения кожи, целлюлиты, абсцессы, артриты, остеомиелиты), выявляющиеся у 38–46% госпитализированных с ВО детей [12–15]. Из специфических осложнений ВО у детей преобладают поражения нервной системы: 1–7,5 на 1000 случаев заболевания. Поражения центральной и периферической нервной системы при ВО обусловлены инфекционно-аллергическими механизмами и непосредственным размножением вируса в нервной ткани. Патогенез неврологических осложнений обусловлен реализацией иммунного ответа на вирус, проникающий в центральную нервную систему, гематогенно во время вторичной вирусемии. Наиболее значимые из них – энцефалит (25–30% в структуре вирусных энцефалитов), поперечный миелит, полирадикулоневрит, серозный менингит, церебеллит, синдром Гийена – Барре, неврит зрительного нерва и др. [3, 10]. Следовательно, изучение особенностей клини-

ческого течения ВО у детей и взрослых пациентов с учетом частоты возникновения и клинических форм неврологических осложнений имеет важное прогностическое значение [16–19].

У детей продромальная симптоматика встречается редко. Зрелые везикулы в виде овальных, округлых или неправильной формы однокамерных образований окружены венчиком гиперемии. Через 2–3 дня формируется корочка, после отпадения которой остается депигментированное пятно, сохраняющееся до 2–3 и более недель. При поражении дермы формируются рубцы [3, 6]. При ВО возможны мелкие кровоизлияния и везикулы на слизистой неба и глотки, что приводит к появлению боли. Везикулы на языке часто имеют крупные размеры. При возникновении везикул на конъюнктиве глаз возможны болевые ощущения и слезотечение. Везикулы на слизистых оболочках, как правило, вскрываются с образованием поверхностных язв, заживающих без рубцевания [3, 6, 20]. Практически все дети к 10–14 годам приобретают постинфекционный иммунитет, однако зачастую нестойкий. У ряда переболевших ВО возникает активизация (повторная манифестация) инфекции в виде опоясывающего лишая. Дети первых месяцев жизни болеют редко, так как имеют материнские антитела [3, 21].

Согласно данным литературы, при заболевании беременной ВО прогноз для женщины достаточно благоприятный. При этом необходимо учитывать, что после перенесенного заболевания в конце 3-го триместра возможны инфицирование плода и развитие внутриутробной ВО новорожденного. С учетом продолжительности инкубационного периода возникновение ВО у новорожденных в первую декаду жизни следует считать внутриутробным инфицированием. Тяжесть и течение врожденной ВО находятся в прямой зависимости от сроков инфицирования плода [3, 21].

Несмотря на низкий уровень заболеваемости ВО взрослых, отдельно необходимо выделить особенности течения [1, 5, 22]. Клиническая симптоматика заболевания полиморфна: появлению сыпи могут предшествовать головная боль, лихорадка и боли в горле. Первые элементы сыпи чаще появляются на туловище и внутренней поверхности бедер с быстрым распространением на лицо и волосистую часть головы и проксимальные участки конечностей [23]. Интенсивность сыпи больше на туловище, меньше на конечностях с локализацией главным образом на сгиба-

тельных поверхностях конечностей и в кожных складках. Высыпания сопровождаются синдромом интоксикации и сильным зудом [24]. Следует также отметить высокий риск возникновения осложнений у взрослых (например, пневмония встречается с частотой 15% от общего числа инфицированных) и летальных исходов. Соотношение показателя летальности (количество смертей на 100 000 случаев заболевания) у исходно здоровых взрослых в 30–40 раз выше, чем у детей в возрасте 5–9 лет [2, 25].

Для эпидемического процесса ВО характерны вспышки и эпидемии, которые могут иметь значительные масштабы, а клиническое течение инфекции может приобретать характер тяжелого страдания с генерализованным поражением внутренних органов и смертельным исходом, причем подростки и взрослые чаще имеют осложнения болезни и госпитализируются в стационары [3, 8, 25]. Необходимо помнить, что плановая и экспозиционная вакцинопрофилактика против ВО не может быть проведена детям с выраженными изменениями иммунной системы – вирусом иммунодефицита человека, туберкулезом, онкогематологией и др. Единственным способом защиты таких детей, особенно в условиях внутрибольничного инфицирования, при контакте с больным ВО, является проведение специфической серопротекции: введение отечественного иммуноглобулина (Зостевир) против *Varicella zoster* человека [26]. Наиболее широкое распространение ВО получила в детских закрытых коллективах, где противоэпидемические мероприятия, направленные на раннее выявление и изоляцию источника заболевания и контактных лиц, оказываются малоэффективными [2, 3, 8]. Заболевание ВО у непривитых встречается чаще в осенне-зимний период [3].

Согласно опубликованным данным, для этиотропного лечения ВО применяются противовирусные препараты (ацикловир, валацикловир, фамцикловир и др.), интерфероны и индукторы интерферонов [1, 3, 21, 27, 28].

За последнее десятилетие возросла значимость ВО из-за роста ее частоты по РФ в среднем в 3 раза, преимущественно среди детского населения. По уровню экономического ущерба ВО занимает 3-е место после острой респираторной вирусной инфекции и кишечных инфекций неустановленной этиологии [3, 29]. Таким образом, ВО в РФ до настоящего времени остается неуправляемой инфекцией, а специфическая профилактика не предусмотрена в национальном календаре в качестве обязательной [30].

В сложившейся в РФ ситуации с ВО решение данной проблемы возможно только путем вакцинации с применением живых вакцин против ВО на основе аттенуированного штамма вируса Ока в рамках национального календаря профилактических прививок. В настоящее время в РФ зарегистрированы вакцины Варилрикс (GlaxoSmithKline, Великобритания), Окавакс (Япония) и Варивакс (Нидерланды). Вакцина Варилрикс вводится подкожно/внутримышечно в дозе 0,5 мл в область дельтовидной мышцы. Детям от 1 года до 13 лет применяется одна доза вакцины, с 13 лет и взрослым – две дозы с интервалом 6–10 нед. Это обеспечивает оптимальную защиту против ВО (95%). Введение в течение 72 ч после

контакта защищает от реализации инфекционного процесса на 90% [8, 31, 32].

Беременным вакцинация не показана, профилактика развития ВО у них проводится внутримышечным/внутривенным введением специфического иммуноглобулина (Зостергама или Цитотекта) не ранее чем через 48 ч и не позже 96 ч после контакта с больным ВО. При наступлении заболевания у беременных за 120 ч до родов или через 48 ч после родов вводится специфический иммуноглобулин, назначают ацикловир/видарабин в дозе 15 мг/кг курсом 5 дней (по показаниям и дольше). Ребенку, родившемуся от больной ВО или переболевшей во время беременности матери, показано внутривенное введение Зостергама/Цитотекта. Если ВО реализовалась у беременной за 72–96 ч до родов, то новорожденному вводят иммуноглобулин и назначают ацикловир курсом 5–10 дней [3, 21, 32].

Повсеместная распространенность ВО, высокая заболеваемость среди детского и взрослого населения, увеличение риска осложнений и летальных исходов, особенно у лиц с отягощенным преморбидным фоном, обуславливают актуальность проведенного исследования.

Цель работы – изучить течение ВО у детей в современных условиях.

Задачи исследования:

- 1) осветить клинико-эпидемиологические особенности ВО на современном этапе;
- 2) описать особенности течения ВО у детей с отягощенным преморбидным фоном;
- 3) выявить статистические данные в раннем и дошкольном возрасте в сравнительном аспекте;
- 4) оценить уровень приверженности к введению вакцинации от ВО в национальный календарь прививок среди врачей и родителей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено анкетирование 58 педиатров детского стационара Центральной городской клинической больницы №18 (Казань), Детской городской поликлиники №6 (Казань), Детской городской поликлиники №7 (Казань), вакцинального центра «Эрда» (1-я группа). Было опрошено 42 родителя детей от 0 до 3 лет (2-я группа) и 43 родителя детей от 3 до 6 лет (3-я группа). В исследовании использовались 3 собственно разработанные анкеты, состоящие из 21 вопроса: первая анкета – для педиатров – оценивала отношение врачей к вакцинации детей; вторая анкета – для родителей, дети которых младше 3 лет, и третья анкета – для родителей, чьи дети старше 3 лет, – оценивали отношение родителей к вакцинации детей.

Для оценки исследуемых показателей применяли методы вариационной статистики с использованием прикладных программ MS Excel, STATISTICA 10.0. Определяли следующие величины: среднюю арифметическую (M), стандартную ошибку средней (m), относительные показатели (v %). Достоверность различий между средними величинами определяли с использованием параметрического t -критерия Стьюдента. Статистически значимым принимался уровень при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По данным анкетирования врачей стационара в период с января по апрель 2022 г. на плановое лечение с различными нозологическими формами поступали 304 ребенка, переболевшие ВО в анамнезе: дети в возрасте от 3 до 6 лет – 146 (48,03%), от 8 мес. до 3 лет – 27 (8,88%), от 6 до 14 лет – 110 (36,18%), от 14 до 18 лет – 21 чел. (6,91%), причем даже в 16-летнем возрасте непривитые дети впервые заболели. Мальчики составили 45,39%, девочки – 54,61%. Из специализированных закрытых детских учреждений поступили 116 (38,16%) пациентов. При сборе анамнеза на длительный период высыпаний указали родители 224 детей (73,68%), у 57 детей (18,75%) родители констатировали легкое и недлительное течение. Родители 23 пациентов (7,57%) отмечали явные клинические проявления ВО с выраженным и продолжительным синдромом интоксикации, интенсивным кожным зудом, наличием обильных, крупных высыпаний на коже, волосистой части головы, слизистых оболочках рта, конъюнктиве глаз. У 12 детей (3,95%) отмечались осложнения в виде пневмонии и бактериального кожного процесса. У 67 детей (22,04%) была энантема на слизистых оболочках полости рта. У 134 пациентов (44,08%) отмечалось увеличение лимфатических узлов шейной группы, подмышечных и паховых.

Результаты анкетирования врачей поликлиник и вакцинального центра «Эрда» при проведении ретроспективного анализа по историям развития детей 2020–2021 гг. и настоящего анкетирования показали, что в период новой коронавирусной инфекции заболеваемость ВО возросла (табл. 1).

Преморбидный фон у таких детей чаще был отягощен атопией. В 2020 г. среди всех заболевших в 65,53% составили дети с ВО. У 67,43% регистрировалась положительная проба Манту с нарастанием папулы и венчика гиперемии в динамике. Примечательно, что в 2021 г. среди заболевших оказались уже переболевшие ВО в анамнезе. Данный факт позволяет сделать вывод, что эти дети составляют группу риска по возникновению повторного эпизода заболевания. У 3 переболевших после осмотра оториноларингологом выставлен диагноз «аденоидит 1–2-й ст.». Среди осложнений в 2021 г. отмечены острые бронхиты,

● **Таблица 1.** Ретроспективный анализ заболевших детей в 2020–2021 гг. по данным анкетирования врачей поликлиник Казани

● **Table 1.** Retrospective analysis of affected children based on a survey of the outpatient clinic doctors of Kazan in 2020–2021

Возраст	2020 г., n (%)	2021 г., n (%)
Новорожденные	0 (0%)	1 (0,07%)
1–12 мес.	32 (3,02%)	37 (2,54%)
1–2 года	116 (10,95%)	170 (11,68%)
3–6 лет	694 (65,53%), 678 (64,02%)*	1037 (71,22%), 1009 (69,3%)*
7–14 лет	196 (18,51%)	200 (13,74%)
15–18 лет	21 (1,98%), 15 (1,42%)**	11 (0,76%), 7 (0,48%)**
Всего	1059	1456

* Из них организованных.

** Из них девочек.

пневмония (0,48%), стрептодермия (10,02%), у 4 детей ухудшился сон, появились головные боли. В 1,03% в 2021 г. потребовалась госпитализация. Эпидемиологический анализ данных выявил, что это пришлось на зимне-весенний период. Установлено, что развитие осложнений достоверно чаще ($p = 0,0429$) регистрировалось в группе детей с отягощенным преморбидным фоном.

Анализ показателей общего анализа крови выявил транзиторную тромбоцитопению; увеличение времени свертывания крови, снижение гемоглобина; эритропению и снижение уровня гематокрита в единичных случаях; умеренно выраженный лейкоцитоз, ускорение скорости оседания эритроцитов (табл. 2). Специфическое противовирусное лечение было назначено всем детям. Антибактериальная терапия потребовалась при присоединении бактериальных осложнений, инфузионная – при развитии тяжелой степени заболевания.

Анкетирование показало, что все 58 (100%) опрошиваемых врачей-педиатров положительно относятся к вакцинации, а также рекомендуют вакцинировать своих пациентов, близким людям и родственникам. Из опроса было выявлено, что большинство врачей (66,52%) не привиты от ВО и считают, что лучше переболеть в детстве. Во врачебной практике редко встречались отказы от вакцинации

● **Таблица 2.** Сравнительный анализ показателей гемограммы переболевших детей

● **Table 2.** Comparative analysis of hemogram parameters of recovered children

Показатель	2020 г., n = 1059		2021 г., n = 1456	
	Значение	n (%)	Значение	n (%)
Транзиторная тромбоцитопения	$138,52 \pm 17,69 \times 10^9/\text{л}$	1 (0,09%)	$143,61 \pm 14,82 \times 10^9/\text{л}$	2 (0,14%)
Снижение гемоглобина	$112,53 \pm 6,72 \text{ г/л}$	3 (0,28%)	$103,64 \pm 8,41 \text{ г/л}$	4 (0,27%)
Эритропения	$2,38 \pm 0,56 \times 10^{12}/\text{л}$	7 (0,66%)	$3,14 \pm 0,85 \times 10^{12}/\text{л}$	10 (0,69%)
Снижение уровня гематокрита	$28,27 \pm 3,84\%$	5 (0,47%)	$28,27 \pm 3,84\%$	8 (0,55%)
Умеренно выраженный лейкоцитоз	$11,46 \pm 1,84 \times 10^9/\text{л}$	825 (77,9%)	$12,23 \pm 2,23 \times 10^9/\text{л}$	1179 (80,98%)
Ускорение скорости оседания эритроцитов	$21,53 \pm 3,81 \text{ мм/ч}$	762 (71,95%)	$20,68 \pm 2,19 \text{ мм/ч}$	991 (68,06%)

со стороны родителей (16,47%). Из них 8 чел. (57,14%) объясняли свое отрицательное отношение боязнью осложнений, 6 (42,86%) – настораживающими данными в средствах массовой информации. Опрошенные врачи при отказе родителей от вакцинации, в том числе от ВО, проводят беседу о целесообразности проведения профилактических прививок. С целью полного охвата населения вакцинацией все врачи считают необходимым более активное позитивное освещение вопросов вакцинопрофилактики в средствах массовой информации, 68,96% – разработку и внедрение безопасных поливакцин, 72,41% – законодательное утверждение обязательности вакцинации для всех возрастных групп, а не только по эпидемическим показателям. По нашим данным, врачи отмечали различные проявления постпрививочных реакций во время проведения любых вакцинаций: в половине случаев гиперемия, припухлость, болезненность в месте инъекции; в 32,76% – повышение температуры тела и в 17,24% – изменение поведения ребенка.

Оказалось, что во 2-й группе из 37,5% родителей, которые категорически против вакцинации, 16,67% придерживаются мнения, что вакцина не всегда положительно сказывается на здоровье ребенка. Считают вакцины неэффективными 45,83% опрошенных. По их мнению, организм ребенка сам должен побороть инфекцию. Не проведена вакцинация 40,47% детям до 3 лет, и они не имеют прививочных сертификатов (табл. 3).

В третьей группе 32,56% детей переболели ВО. Возраст заболевших ВО составил $4,16 \pm 0,57$ года. У 79,07% детей, переболевших ВО, болезнь протекала в легкой форме. Большинство опрошенных родителей (67,44%) положительно относятся к вакцинации от ВО и знают, что это надежный способ защиты от инфекции. В этой группе охват всеми необходимыми вакцинами, согласно национальному календарю прививок РФ, составил 100%. Все дети имеют сертификат о профилактических прививках.

Таким образом, ВО представляет собой серьезное небезопасное инфекционное заболевание, требующее обсуждения вопросов специфической профилактики заболевания.

ОБСУЖДЕНИЕ

Заболеваемость ВО остается высокой в связи с отсутствием массовой активной иммунизации детей. К сожалению, вопросам профилактики ВО у детей, в том числе у новорожденных, беременных, при контакте с больным ВО, уделяется недостаточно внимания.

Как известно, подъем заболеваемости ВО сопровождается увеличением частоты развития осложнений, чаще – бактериальных поражений кожи, преимущественно у лиц с отягощенным преморбидным фоном. Проведенное исследование показало, что во всех возрастных группах ВО характеризовалась типичными клиническими проявлениями заболевания и протекала тяжело по клинко-лабораторным данным у лиц с отягощенным преморбидным фоном.

Вакцинацию от ВО, не входящую в стандартный график профилактических прививок детей в РФ, делают по желанию родителей, которые хотят защитить ребенка от инфекции. Однако, как показал анализ данных проведенного исследования, приверженность родителей к специфической вакцинации против заболеваний, включенных и не входящих в национальный календарь, остается на низком уровне.

Все вышесказанное указывает на необходимость внедрения специфической профилактики и усиления работы по просвещению населения медицинскими работниками среднего и высшего звена. В связи с широким распространением описанной инфекции без тенденции к уменьшению заболеваемости, увеличением доли заболевших среди взрослых, тяжелой степенью проявления у детей с сопутствующей патологией необходимы проведение активной иммунизации против ВО, включение ее в региональные и национальный календари прививок России.

● **Таблица 3.** Отношение к вакцинации родителей детей разных возрастных групп

● **Table 3.** Attitudes towards vaccination among parents of children of different age groups

Параметр	Вторая группа, n = 42	Третья группа, n = 43	p*
Средний возраст детей	$7,4 \pm 0,82$, мес.	$4,52 \pm 1,39$ года	0,0372
Поддерживают проведение вакцинации	42,86%	67,44%	0,0239
Считают вакцины неэффективными	45,83%	0%	–
Не проведена вакцинация	40,47%	0%	–
Информированы о национальном календаре прививок	86,05%	100%	0,0821
Не осведомлены о планировании введения вакцины от ветряной оспы в национальный календарь прививок РФ	92,86%	74,42%	0,0497
Негативно относятся к вакцинопрофилактике	57,14%	0%	–
Из них категорически против вакцинации	37,5%	0%	–
Получают информацию о вакцинации от медицинских работников	71,43%	93,02%	0,0452
Не нуждаются в дополнительной информации о вакцинации	83,34%	53,49%	0,0293
Доверяют мнению врачей городских детских поликлиник	73,81%	76,74%	0,0726

* p между сравниваемыми группами.

ВЫВОДЫ

1. При оценке уровня приверженности введения вакцинации от ВО в национальный календарь прививок выявлено: среди врачей – 100%-я приверженность к вакцинации, среди родителей детей раннего возраста – 42,86% и среди родителей детей дошкольного возраста – 67,44%.

2. ВО характеризуется очень высокой восприимчивостью не болевших ею ранее людей и часто пожизненной персистенцией возбудителя в спинальных нервных ганглиях по типу латентной инфекции. В последнее десятилетие отмечается повышение доли ВО в общей инфекционной патологии среди населения, наблюдаются летальные исходы.

3. Полученные данные обоснованно оправдывают проведение активной иммунизации против ВО путем включения плановой вакцинации против данной инфекции

в национальный календарь прививок РФ в связи с низкой эффективностью неспецифических мер профилактики инфекции, широким распространением ВО с тенденцией к увеличению заболеваемости, высокой опасностью заноса инфекции в детские, особенно закрытые коллективы.

4. Опираясь на проведенное исследование, мы считаем необходимыми: фокусировку работы врачей-педиатров на участке с детьми раннего возраста с индивидуальным подходом к вакцинации; возрождение кабинета иммунопрофилактики с составлением графика прививок для конкретного ребенка; выпуск санбюллетеней в поликлинике; на каждом приеме проведение беседы с родителями о преимуществах вакцинации и обеспечение раздачи памяток.



Поступила / Received 08.05.2022

Поступила после рецензирования / Revised 25.05.2022

Принята в печать / Accepted 26.05.2022

Список литературы / References

1. Головкин М.Г., Порядина Г.И., Ларина В.Н. Ветряная оспа у взрослых больных на амбулаторном этапе (библиография). *Лечебное дело*. 2015;(4):40–44. Режим доступа: https://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/delo/ld_4_2015_40.pdf.
Golovko M.G., Poryadina G.I., Larina V.N. Chickenpox in adult patients at the outpatient stage (bibliography). *Lechebnoe Delo*. 2015;(4):40–44. (In Russ.) Available at: https://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/delo/ld_4_2015_40.pdf.
2. Афонина Н.М., Михеева И.В. Современная эпидемиологическая характеристика ветряной оспы в России. *One Health & Risk Management*. 2020;1(1):12–21. <https://doi.org/10.38045/ohrm.2020.1.03>.
Afonina N.M., Mikheeva I.V. Current epidemiological characteristic of chickenpox in Russia. *One Health & Risk Management*. 2020;1(1):12–21. (In Russ.) <https://doi.org/10.38045/ohrm.2020.1.03>.
3. Скрипченко Н.В., Лобзин Ю.В., Пальчик А.Б., Иванова Г.П., Мурина Е.А., Скрипченко Е.Ю. Неврологические осложнения и прогноз их развития при ветряной оспе у детей. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2016;95(2):14–21. Режим доступа: http://pediatrjournal.ru/files/upload/mags/351/2016_2_4560.pdf.
Skrichenko N.V., Lobzin Yu.V., Palchik A.B., Ivanova G.P., Murina E.A., Skrichenko E.Yu. Neurological complications and prognosis of their development after varicella in children. *Pediatr. Zhurnal*. 2016;95(2):14–21. (In Russ.) Available at: http://pediatrjournal.ru/files/upload/mags/351/2016_2_4560.pdf.
4. Widgren K., Giesecke J., Lindquist L., Tegnell A. The burden of chickenpox disease in Sweden. *BMC Infect Dis*. 2016;16(1):666. <https://doi.org/10.1186/s12879-016-1957-5>.
5. Махнёв М.В. Ветряная оспа у военнослужащих: клинические особенности последних десятилетий. *Военно-медицинский журнал*. 2018;339(2):29–36. Режим доступа: <https://journals.eco-vector.com/0026-9050/article/view/72874>.
Makhnev M.V. Varicella in military personnel: clinical features of recent decades. *Voenno-Meditsinskiy Zhurnal*. 2018;339(2):29–36. (In Russ.) Available at: <https://journals.eco-vector.com/0026-9050/article/view/72874>.
6. Харченко Г.А., Кимирилова О.Г. Течение ветряной оспы у взрослых и детей. *Детские инфекции*. 2017;16(1):56–60. <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2017-16-1-56-60>.
Kharchenko G.A., Kimirilova O.G. The course of chickenpox in adults and children. *Children Infections*. 2017;16(1):56–60. (In Russ.) <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2017-16-1-56-60>.
7. Попов Н.Н., Зайцева В.А., Лядова Т.И., Волобуева О.В. Структура осложнений ВЗВ инфекции у взрослых и детей и ее взаимосвязь с генотипами вируса ветряной оспы/опоясывающего лишая. *Вестник Харьковского национального университета им. В.Н. Каразина. Серия «Медицина»*. 2012;(24):91–98. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21194155>.
Popov N.N., Zaitseva V.A., Lyadova T.I., Volobueva O.V. The structure of complications of VZV infection in adults and children and its relationship with varicella-zoster virus/shingles genotypes. *Bulletin of Karazin National University. Medicine Series*. 2012;(24):91–98. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21194155>.
8. Скрипченко Е.Ю., Иванова Г.П., Скрипченко Н.В., Вильниц А.А., Пульман Н.Ф., Горелик Е.Ю. и др. Современный взгляд на особенности течения ветряной оспы у детей и возможности специфической профилактики. *Практическая медицина*. 2021;19(2):8–13. Режим доступа: <http://pmarchive.ru/sovremennyy-vzglyad-na-osobennosti-techeniya-vetryanoy-ospy-u-detej-i-vozmozhnosti-spezificheskoy-profilaktiki/>.
Skrichenko E.Yu., Ivanova G.P., Skrichenko N.V., Vilnits A.A., Pullman N.F., Gorelik E.Yu. et al. Modern view on the features of varicella in children and the possibility of specific prevention. *Practical Medicine*. 2021;19(2):8–13. (In Russ.) Available at: <http://pmarchive.ru/sovremennyy-vzglyad-na-osobennosti-techeniya-vetryanoy-ospy-u-detej-i-vozmozhnosti-spezificheskoy-profilaktiki/>.
9. Зрячкин Н.И., Бучкова Т.Н., Чеботарева Г.И. Осложнения ветряной оспы (обзор литературы). *Журнал инфектологии*. 2017;9(3):117–128. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2017-9-3-117-128>.
Zryachkin N.I., Buchkova T.N., Chebotareva G.I. Complications of chickenpox (literature review). *Jurnal Infektologii*. 2017;9(3):117–128. (In Russ.) <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2017-9-3-117-128>.
10. Белялетдинова И.Х., Малинникова Е.Ю., Митрофанова И.В., Прыткова М.И. Поражения нервной системы, вызванные вирусом варицелла-зостер, у детей. *Детские инфекции*. 2016;15(3):10–15. <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2016-15-3-10-15>.
Belyaletdinova I.Kh., Malinnikova Yu.E., Mitrofanova I.V., Prytkova M.I. The lesions of the nervous system caused by the varicella-zoster virus in children. *Children Infections*. 2016;15(3):10–15. (In Russ.) <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2016-15-3-10-15>.
11. Gnann J.W. Jr. Varicella-zoster virus: atypical presentations and unusual complications. *J Infect Dis*. 2002;186(Suppl. 1):S91–98. <https://doi.org/10.1086/342963>.
12. Передельская Е.А., Сафьянова Т.В. Оценка экономического ущерба, ассоциированного с заболеванием ветряной оспой детского населения Алтайского края. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2022;99(1):75–80. <https://doi.org/10.36233/0372-9311-206>.
Peredelskaya E.A., Safyanova T.V. Assessment of the economic damage caused by chickenpox disease in children aged 0–17 years in the Altai Territory. *Zhurnal Mikrobiologii, Epidemiologii i Immunobiologii*. 2022;99(1):75–80. (In Russ.) <https://doi.org/10.36233/0372-9311-206>.
13. Передельская Е.А., Сафьянова Т.В. Ретроспективный анализ заболеваемости ветряной оспой в Алтайском крае и городе Барнауле за 2001–2019 годы. *Санитарный врач*. 2020;(9):21–31. <https://doi.org/10.33920/med-08-2009-02>.
Peredelskaya E.A., Safyanova T.V. A retrospective analysis of the incidence of chickenpox in the Altai territory and the city of Barnaul for 2001–2019. *Sanitary Doctor*. 2020;(9):21–31. (In Russ.) <https://doi.org/10.33920/med-08-2009-02>.
14. Кимирилова О.Г., Харченко Г.А., Кимирилов А.А. Клиническое наблюдение течения энцефалита при ветряной оспе у детей. *Детские инфекции*. 2015;14(4):67–69. <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2015-14-4-67-69>.
Kimirilova O.G., Kharchenko G.A., Kimirilov A.A. Clinical Observation Current Varicella Encephalitis in Children. *Children Infections*. 2015;14(4):67–69. (In Russ.) <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2015-14-4-67-69>.
15. Cameron J.C., Allan G., Johnston F., Finn A., Heath P.T., Booy R. Severe complications of chickenpox in hospitalised children in the UK and Ireland. *Arch Dis Child*. 2007;92(12):1062–1066. <https://doi.org/10.1136/adc.2007.123252>.
16. Зыкова О.А., Воробьева Е.А. Клиника ветряной оспы у взрослых и детей. *Инфекционные болезни: новости, мнение, обучение*. 2016;(3):64–68.

- Режим доступа: https://infect-dis-journal.ru/ru/jarticles_infection/337.html?SSr=3101348a6414ffffffffff27c_07e605100e1f35-129f.
- Zykova O.A., Vorobieva E.A. Clinic of chickenpox in adults and children. *Infectious Diseases: News, Opinion, Training*. 2016;(3):64–68. (In Russ.) Available at: https://infect-dis-journal.ru/ru/jarticles_infection/337.html?SSr=3101348a6414ffffffffff27c_07e605100e1f35-129f.
17. Попов А.Ф., Колпаков С.Л., Воронков В.М., Симакова А.И. Ветряная оспа в Приморском крае: клинические и эпидемиологические детерминанты заболеваемости. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2015;20(1):14–19. <https://doi.org/10.17816/EID40832>.
Popov A.F., Kolpakov S.L., Voronok V.M., Simakova A.I. Varicella in the Primorsky Krai: Clinical and epidemiological determinants of the prevalence. *Epidemiology and Infectious Diseases*. 2015;20(1):14–19. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/EID40832>.
 18. Unim B., Saullé R., Boccalini S., Taddei C., Ceccherini V., Boccia A. et al. Economic evaluation of Varicella vaccination: results of a systematic review. *Hum Vaccin Immunother*. 2013;9(9):1932–1942. <https://doi.org/10.4161/hv.25228>.
 19. Macías-Parra M., Rodríguez-Weber M.A., Moreno-Espinosa S., Ceron-Trujillo B., Ojeda-Diezbarroso K., DeAntonio R. et al. Economic burden of varicella complications in two referral centers in Mexico. *Hum Vaccin Immunother*. 2018;14(12):2950–2954. <https://doi.org/10.1080/21645515.2018.1504541>.
 20. Вишнева Е., Намазова-Баранова Л. Ветрянка прорыва: изменит ли ситуацию новая схема вакцинации? *Педиатрическая фармакология*. 2011;8(6):18–22. Режим доступа: <https://www.pedpharma.ru/jour/article/view/1292>.
Vishneva E., Namazova-Baranova L. A breakthrough varicella: will a new vaccination schedule change the situation? *Pediatric Pharmacology*. 2011;8(6):18–22. (In Russ.) Available at: <https://www.pedpharma.ru/jour/article/view/1292>.
 21. Воронин М., Шаханова И., Михеева И., Литкина И., Филатов Н. Оценка экономического ущерба, наносимого ветряной оспой в Российской Федерации. *Вопросы современной педиатрии*. 2011;10(5):18–23. Режим доступа: <https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/662>.
Voronin E., Shakhanova I., Mikheeva I., Litkina I., Filatov N. Assessment of economic damage caused by varicella infection original article. *Current Pediatrics*. 2011;10(5):18–23. (In Russ.) Available at: <https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/662>.
 22. Ситник Т.Н., Штейнке Л.В., Габбасова Н.В. Ветряная оспа: «повзрослевшая» инфекция. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2018;17(5):54–59. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2018-17-5-54-59>.
Sitnik T.N., Shteynke L.V., Gabbasova N.V. Chicken-Pox: Growing Up Infection. *Epidemiologiya i Vaksino profilaktika*. 2018;17(5):54–59. (In Russ.) <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2018-17-5-54-59>.
 23. Ткаченко С.А. Клинико-лабораторная характеристика ветряной оспы на современном этапе. *Научные стремления*. 2014;4(12):93–96. <https://doi.org/10.31882/2311-4711.2014.12>.
Tkachenko S.A. Clinical and laboratory characteristics of chicken pox at the present stage. *Scientific Aspirations*. 2014;4(12):93–96 (In Russ.) <https://doi.org/10.31882/2311-4711.2014.12>.
 24. Михеева М.А., Михеева И.В. Динамика рейтинга экономического ущерба от инфекционных болезней как критерий эффективности эпидемиологического контроля. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2020;97(2):174–181. <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2020-97-2-174-181>.
Mikheeva M.A., Mikheeva I.V. Ranking dynamics of economic burden of infectious diseases as a criterion of effectiveness of epidemiologic control. *Zhurnal Mikrobiologii, Epidemiologii i Immunobiologii*. 2020;97(2):174–181. (In Russ.) <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2020-97-2-174-181>.
 25. Передельская Е.А., Сафьянова Т.В., Дручанов М.М. Клинико-эпидемиологическая характеристика ветряной оспы у взрослого населения на современном этапе. *Санитарный врач*. 2020;(4):17–24. Режим доступа: <https://doi.org/10.33920/med-08-2004-02>.
Peredelskaya E.A., Safyanova T.V., Druchanov M.M. Clinical and epidemiological characteristics of chickenpox in the adult population at the present stage. *Sanitary Doctor*. 2020;(4):17–24. (In Russ.) Режим доступа: <https://doi.org/10.33920/med-08-2004-02>.
 26. Литяева Л.А., Тен М.Б., Ковалева О.В., Закопаева Е.С. Особенности течения ветряной оспы у детей с иммунодефицитными состояниями. *Детские инфекции*. 2015;14(4):50–52. <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2015-14-4-50-52>.
Lityaeva L.A., Ten M.B., Kovaleva O.V., Zakopaeva E.S. Peculiarities of Varicella in Children with Immunodeficiency. *Children Infections*. 2015;14(4):50–52. (In Russ.) <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2015-14-4-50-52>.
 27. Махнев М.В. Противовирусные и иммуномодулирующие препараты в лечении ветряной оспы у пациентов молодого возраста: их эффективность и показания к применению. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2019;8(1):52–60. <https://doi.org/10.24411/2305-3496-2019-11007>.
Makhnev M.V. Antiviral and immunomodulatory drugs in the treatment of chicken pox in young patients: their effectiveness and indications for use. *Infectious Diseases: News, Opinions, Training*. 2019;8(1):52–60. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/2305-3496-2019-11007>.
 28. Чернова Т.М., Тимченко В.Н. Современные аспекты противовирусной терапии ветряной оспы у детей. *Детские инфекции*. 2011;10(3):58–61. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=16812066>.
Chernova T.M., Timchenko V.N. Modern aspects of antiviral therapy of varicella in children. *Children Infections*. 2011;10(3):58–61. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=16812066>.
 29. Haugnes H., Flem E., Wisløff T. Healthcare costs associated with varicella and herpes zoster in Norway. *Vaccine*. 2019;37(29):3779–3784. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.05.065>.
 30. Намазова-Баранова Л.С., Федосеев М.В., Баранов А.А. Новые горизонты Национального календаря профилактических прививок. *Вопросы современной педиатрии*. 2019;18(1):13–30. <https://doi.org/10.15690/vsp.v18i1.1988>.
Namazova-Baranova L.S., Fedoseenko M.V., Baranov A.A. New Horizons of National Immunization Calendar. *Current Pediatrics*. 2019;18(1):13–30. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vsp.v18i1.1988>.
 31. Смирнова С.С., Вяткина Л.Г., Степанова Е.А. Ветряная оспа: эпидемиологические риски в современных условиях и тактики иммунизации. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. 2021;11(4):14–19. <https://doi.org/10.18565/epidem.2021.11.4.14-9>.
Smirnova S.S., Vyatkina L.G., Stepanova E.A. Chickenpox: epidemiological risks in modern conditions and immunization tactics. *Epidemiology and Infectious Diseases. Current Issues*. 2021;11(4):14–19. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/epidem.2021.11.4.14-9>.
 32. Кольцова И.В., Домонова Э.А., Сильвейстрова О.Ю., Кистенева Л.Б. Ветряная оспа и беременность: риски для матери и плода. Пути решения проблемы. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2021;66(3):87–93. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2021-66-3-87-93>.
Koltsova I.V., Domonova E.A., Silvestrova O.Yu., Kisteneva L.B. Chicken pox and pregnancy: risks to mother and fetus. Ways to solve the problem. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2021;66(3):87–93. (In Russ.) <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2021-66-3-87-93>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Закирова А.М., Тамбова Н.А.
 Написание текста – Закирова А.М.
 Сбор и обработка материала – Лазарева О.М., Иванова Н.В., Закирова А.М.
 Обзор литературы – Закирова А.М., Самороднова Е.А.
 Перевод на английский язык – Закирова А.М.
 Анализ материала – Тамбова Н.А., Закирова А.М.
 Статистическая обработка – Закирова А.М., Тамбова Н.А., Лазарева О.М., Иванова Н.В.

Contribution of authors:

Concept of the article – Alfiya M. Zakirova, Natalia A. Tambova
 Text development – Alfiya M. Zakirova
 Collection and processing of material – Olga M. Lazareva, Natalia V. Ivanova, Alfiya M. Zakirova
 Literature review – Alfiya M. Zakirova, Elena A. Samorodnova
 Translation into English – Alfiya M. Zakirova
 Material analysis – Natalia A. Tambova, Alfiya M. Zakirova
 Statistical processing – Alfiya M. Zakirova, Natalia A. Tambova, Olga M. Lazareva, Natalia V. Ivanova

Информация об авторах:

Закирова Альфия Мидхатовна, к.м.н., врач высшей квалификационной категории, заместитель декана педиатрического факультета, доцент кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; Scopus Author ID: 56175496000; SPIN-код: 4214-9400; azakirova@gmail.com

Тамбова Наталья Анатольевна, к.м.н., врач-педиатр, Лечебно-диагностический центр «Биомед»; 420081, Россия, Казань, ул. Камалеева, д. 28/9; natasha15061978@mail.ru

Самороднова Елена Анатольевна, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; SPIN-код: 4063-3709; elenasamorodnova@yandex.ru

Лазарева Ольга Михайловна, врач-инфекционист, Городская детская поликлиника №6; 420087, Россия, Казань, ул. Отрадная, д. 38А; olgalazareva74@mail.ru

Иванова Наталья Васильевна, врач-педиатр высшей квалификационной категории, Городская детская поликлиника №6; 420087, Россия, Казань, ул. Отрадная, д. 38А; natasha15061978@mail.ru

Information about the authors:

Alfiya M. Zakirova, Cand. Sci. (Med.), Doctor of the Highest Qualification Category, Deputy Dean of the Faculty of Pediatrics, Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Children's Diseases and Faculty Pediatrics, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; Scopus Author ID: 56175496000; azakirova@gmail.com

Natalya A. Tambova, Cand. Sci. (Med.), Pediatrician, Medical and diagnostic center "Biomed"; 28/9, Kamaleev St., Kazan, 420081, Russia; natasha15061978@mail.ru

Elena A. Samorodnova, 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; elenasamorodnova@yandex.ru

Olga M. Lazareva, Infectious Disease Specialist, City Children's Polyclinic No. 6; 38A, Otrdnaya St., Kazan, 420087, Russia; olgalazareva74@mail.ru

Natalya V. Ivanova, Pediatrician of the Highest Qualification Category, City Children's Polyclinic No. 6; 38A, Otrdnaya St., Kazan, 420087, Russia; natasha15061978@mail.ru

Туберкулез у детей с разным статусом вакцинации против туберкулеза на территории с высокой распространенностью заболевания

Л.Н. Мотанова^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-9337-3452>, motanova-mail@mail.ru

М.Н. Кудря², <https://orcid.org/0000-0003-1280-0112>, hey1misha@mail.ru

¹ Тихоокеанский государственный медицинский университет; 690002, Россия, Приморский край, Владивосток, проспект Острякова, д. 2

² Приморский краевой противотуберкулезный диспансер; 690013, Россия, Приморский край, Владивосток, 15-я ул., д. 2

Резюме

Введение. Вакцинация против туберкулеза включена в программу иммунизации многих стран, многочисленные научные исследования доказывают ее высокую эффективность, особенно выраженную в территориях со сложной эпидемиологической ситуацией, при этом демонстрируют ограниченную эффективность ревакцинации.

Цель исследования. Оценить структуру клинических форм туберкулезного процесса у детей с различным статусом вакцинации БЦЖ в территории с высоким уровнем распространенности туберкулеза.

Материалы и методы. Дизайн – ретроспективное сплошное сравнительное исследование. Проанализированы данные учетных форм №089/у-туб детей от 0 до 17 лет с впервые выявленными формами активного туберкулеза ($n = 450$) за период 2017–2020 гг. в Приморском крае. Выделены группы пациентов: дети в возрасте 0–3 лет ($n = 124$), 4–6 ($n = 88$), 7–10 ($n = 61$), 11–14 лет ($n = 75$), подростки 15–17 лет ($n = 102$).

Результаты. Среди детей 0–3 лет значимым фактором риска является контакт с больным туберкулезом. При анализе структуры клинических форм инфекционного процесса в зависимости от наличия вакцинации БЦЖ среди детей от 0 до 17 лет выявлено статистически значимое преобладание первичных форм заболевания среди невакцинированных БЦЖ детей (60,7 и 84,2%, $\chi^2 = 8,234$, $p = 0,005$) и вторичных форм заболевания в группе вакцинированных (32,3 и 5,6%, $\chi^2 = 12,094$, $p < 0,001$). Установлена слабая степень связи при оценке между фактом вакцинации и развитием туберкулезного процесса различного генеза (коэффициент сопряженности Пирсона составил для первичных форм 0,134, для вторичных форм 0,162). Статистически значимых различий между развитием генерализованных и внелегочных форм от факта вакцинации не установлено, при этом внелегочные формы чаще встречались у детей, не вакцинированных БЦЖ (4,9 и 10,5%, $\chi^2 = 2,217$, $p = 0,137$). Факт ревакцинации статистически значимо не влиял на структуру клинических форм ТБ.

Выводы. Вакцинация БЦЖ сохраняет защитный эффект. Большое значение для профилактики заболевания приобретает выявление латентной туберкулезной инфекции с применением пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным, с проведением превентивной терапии, препятствующей активации эндогенной инфекции и развитию вторичных форм заболевания. Убедительных данных о дополнительном защитном эффекте ревакцинации БЦЖ не получено.

Ключевые слова: вакцинопрофилактика, туберкулез, первичные формы заболевания, распространенность, дети

Для цитирования: Мотанова Л.Н., Кудря М.Н. Туберкулез у детей с разным статусом вакцинации против туберкулеза на территории с высокой распространенностью заболевания. *Медицинский совет.* 2022;16(12):114–121. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-12-114-121>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Effect of BCG Vaccination on Childhood Tuberculosis in a Region with High Prevalence of Tuberculosis

Lyudmila N. Motanova^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-9337-3452>, motanova-mail@mail.ru

Michail N. Kudrya², <https://orcid.org/0000-0003-1280-0112>, hey1misha@mail.ru

¹ Pacific State Medical University; 2, Ostryakov Ave., Vladivostok, Primorsky Territory, 690002, Russia

² Primorsky Regional TB Dispensary; 2, 15th St., Vladivostok, Primorsky Territory, 690013, Russia

Abstract

Introduction. BCG vaccination is included in the vaccination schedules of many countries. Numerous studies show its high efficacy, especially in regions with a high prevalence of the disease, and the limited efficacy of revaccination.

The objective of the study: to estimate the occurrence of clinical forms of childhood tuberculosis (TB) depending on BCG vaccination in regions with a high prevalence of TB.

Materials and Methods. The research design is a retrospective continuous comparative study. We analyzed the data of registration forms No. 089/y-tub of children aged 0 to 17 years with primary active tuberculosis ($n = 450$) over the period from 2017 to 2020

in Primorsky Territory. Children were divided into groups: 0–3 years old ($n = 124$), 4–6 ($n = 88$), 7–10 ($n = 61$), 11–14 ($n = 75$), and 15–17 ($n = 102$).

Results. Contact with TB patients was a significant risk factor for children aged from 0 to 3 years. The study revealed a significant predominance of primary tuberculosis among non-BCG-vaccinated children aged 0 to 17 (60.7 and 84.2%, $\chi^2 = 8.234$, $p = 0.005$). Secondary tuberculosis prevailed in vaccinated children (32.3 and 5.6%, $\chi^2 = 12.094$, Pearson's contingency coefficient was 0.134 for primary forms and 0.162 for secondary forms).

There were no significant differences between the generalized and extrapulmonary forms depending on the vaccination. At the same time, extrapulmonary forms were more common in unvaccinated children (4.9 and 10.5%, $\chi^2 = 2.217$, $p = 0.137$). Revaccination had no significant effect on the occurrence of clinical forms of TB.

Conclusions. BCG vaccination has a protective effect against TB. The main preventive measures are early diagnosis of latent tuberculosis using a recombinant tuberculosis allergen skin test. Also, preventive therapy protects against endogenous and secondary TB. No convincing evidence of an additional protective effect of BCG revaccination was obtained.

Keywords: vaccination, tuberculosis, primary disease, prevalence, children

For citation: Motanova L.N., Kudrya M.N. Effect of BCG vaccination on childhood tuberculosis in a region with high prevalence of tuberculosis. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(12):114–121. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-12-114-121>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Туберкулез в настоящее время остается самым распространенным инфекционным заболеванием в мире, что заставляет как отечественных, так и международных экспертов уделять значительное внимание вопросам профилактики заболевания¹ [1]. Международные организации здравоохранения определили иммунизацию против туберкулеза одним из основных методов профилактики заболевания² [2–4]. Вакцинация против туберкулеза включена в программу иммунизации многих стран, многочисленные научные исследования доказывают ее высокую эффективность, особенно выраженную в территориях со сложной эпидемиологической ситуацией³. В то же время, по данным ВОЗ, на основании систематического обзора установлено отсутствие дополнительной защиты от туберкулеза при ревакцинации БЦЖ (BCG – *Bacillus Calmette – Guérin*; бацилла Кальмета – Герена). Проведение ревакцинации БЦЖ не рекомендуется в связи с наличием противоречивых данных о дополнительном защитном эффекте при повторном введении вакцины⁴ [5]. Результаты рандомизированных контролируемых и ретроспективных когортных и случай-контрольных исследований, проведенных рабочей группой Европейского бюро ВОЗ BCG в странах Европы, демонстрируют ограниченную эффективность ревакцинации БЦЖ у подростков и взрослых после первичной вакцинации БЦЖ в младенческом

возрасте для защиты от инфекции *M. tuberculosis*⁵. В исследованиях российских ученых подчеркнуто, что вопросы о возможном влиянии повторной иммунизации БЦЖ на тяжесть возникающих форм специфического процесса остаются открытыми [6, с. 105–106; 7].

В настоящее время имеются все основания для продолжения исследований протективного влияния противотуберкулезной вакцинации и ревакцинации на развитие туберкулезного процесса у детей, что особенно актуально в отношении территорий с высокой распространенностью заболевания.

Приморский край, который является территорией с высокой распространенностью туберкулеза, характеризуется превышением заболеваемости населения по сравнению с данными по РФ в 2,1–2,4 раза (рис. 1) [8].

Высокая доля бактериовыделителей среди впервые выявленных больных обуславливает значительный потенциал экзогенной суперинфекции, способствует превышению показателя заболеваемости туберкулезом детей по сравнению с данными РФ в 4,0–2,8 раза и обосновывает необходимость анализа эффективности профилактических мероприятий, в т. ч. и иммунопрофилактики туберкулеза (рис. 2, 3).

Цель исследования: оценить структуру клинических форм туберкулезного процесса у детей с различным статусом вакцинации БЦЖ в территории с высоким уровнем распространенности туберкулеза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено ретроспективное сплошное когортное сравнительное неконтролируемое исследование. В него включены данные за период с 2017 по 2020 г.

¹ Global TB report, WHO 2021.

² WHO: Report of HIV and Childhood Immunization. Geneva; 1987, pp. 42; Global Tuberculosis Report 2014.

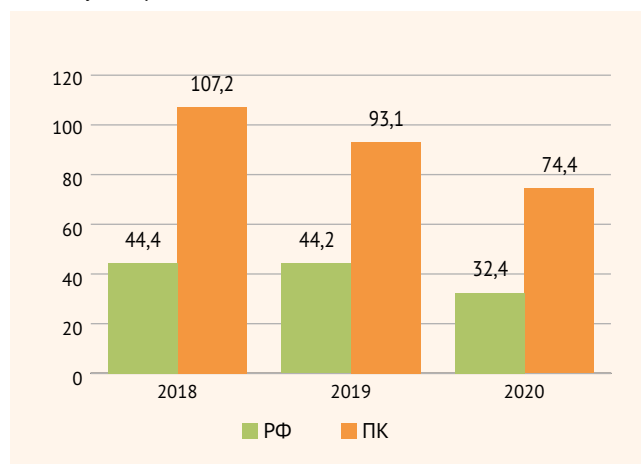
³ Обновленный документ с изложением позиции ВОЗ по вакцинации BCG, 2018 год. Режим доступа: www.who.int/immunization/positionpapers/bcg; WHO. Definition of birth weight: Low birth weight: <2500 g; Very low birth weight: <1500 g; Extremely low birth weight: <1000 g. Available at: <http://www.who.int/whosis/whostat/2006/Newborns/LowBirthWeight.pdf>, accessed November 2017; WHO. BCG Working Group Report, SAGE meeting October 2017. Available at: http://www.who.int/entity/immunization/sage/meetings/2017/october/1_BCG_report_revised_version_online.pdf?ua=1, accessed October 2017.

⁴ Global tuberculosis report 2014 WHO. Available at: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/; WHO BCG Vaccines, Geneva; 2014; <http://www.who.int/biologicals/areas/vaccines/en>.

⁵ Report on BCG vaccine use for protection against mycobacterial infection including tuberculosis leprosy and other nontuberculous mycobacteria (NTM) infections. Prepared by the SAGE Working Group on BCG Vaccines and WHO Secretariat 22 September 2017.

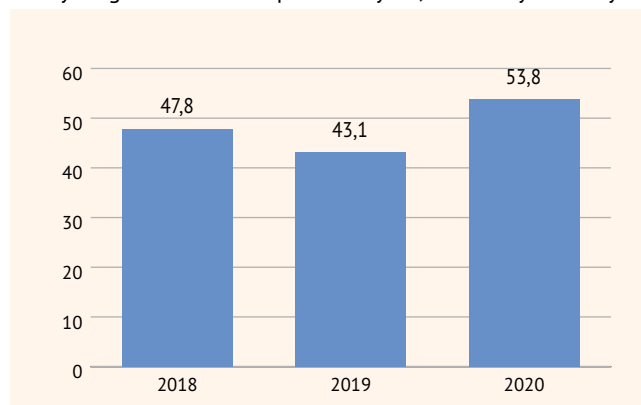
● **Рисунок 1.** Заболеваемость туберкулезом в Приморском крае с учетом ведомств на 100 тыс. населения по сравнению с данными РФ

● **Figure 1.** TB incidence per 100,000 population in Primorsky Territory compared to the Russian Federation



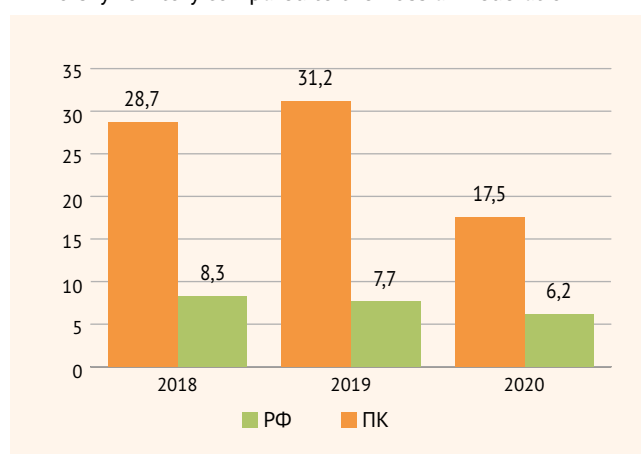
● **Рисунок 2.** Доля среди заболевших с *M. tuberculosis* (+) среди вновь выявленных больных туберкулезом органов дыхания, Приморский край

● **Figure 2.** Proportion of *M. tuberculosis* (+) cases among newly diagnosed cases of pulmonary TB, Primorsky Territory



● **Рисунок 3.** Заболеваемость туберкулезом детей в Приморском крае с учетом ведомств на 100 тыс. населения по сравнению с данными РФ

● **Figure 3.** Childhood TB incidence per 100,000 population in Primorsky Territory compared to the Russian Federation



по Приморскому краю. Критерии включения в исследование: возраст от 0 до 17 лет, впервые выявленное заболевание активным туберкулезом (ТБ), наличие сведений о вакцинации БЦЖ или вакцинации и ревакцинации БЦЖ, регистрация туберкулеза в 2017–2020 гг. Материалы – учетные формы №089/у-туб. Для анализа выделены учетные формы 450 детей. Вакцинация БЦЖ проведена 412 детям (91,6%); 38 (8,4%) детей вакцинированы БЦЖ не были. Вместе с тем и вакцинацию, и ревакцинацию БЦЖ получили 7 (1,6%) человек. Дети были разделены на группы в зависимости от возраста: дети от 0 до трех лет – 124 человека (27,5%); дети от 4 до 6 лет – 88 (19,5%); дети от 7 до 10 лет – 61 (13,6%); дети от 11 до 14 лет – 75 (16,7%); подростки 15–17 лет – 102 (22,7%). В каждой группе дети разделены на две подгруппы в зависимости от наличия вакцинации БЦЖ.

В каждой возрастной группе проанализированы данные о наличии контакта с больным активным ТБ. Клинические формы туберкулезного процесса определены в соответствии с действующими нормативными документами. К первичным формам туберкулезного процесса в соответствии с классификацией отнесены туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (ТВГЛУ), первичный туберкулезный комплекс (ПТК). Вторичными формами специфического процесса являлись очаговый и инфильтративный туберкулез. Отдельно выделены генерализованные и диссеминированные формы ТБ.

Размер выборки предварительно не рассчитывали. Статистический анализ данных выполнен средствами электронной таблицы Microsoft Office Excel 2013 (Microsoft Corp.) с помощью встроенных функций MS Excel. Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению при помощи критерия Шапиро – Уилка. Качественные и категориальные показатели были представлены абсолютными и относительными (%) значениями, расчетом 95%-ного доверительного интервала (ДИ). Сравнение качественных и категориальных показателей проводили при помощи критерия χ^2 Пирсона. Критерии оценки силы связи между фактором вакцинации БЦЖ и клинической формой ТБ-процесса оценивали на основании коэффициента сопряженности Пирсона. В работе критическим порогом для р-значения был выбран стандартный уровень 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

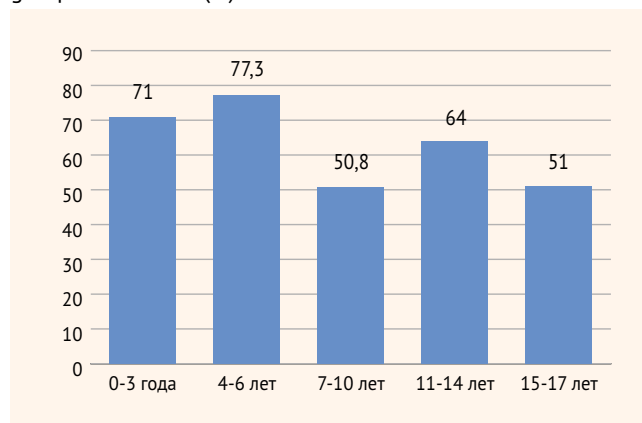
Сведения о наличии контакта с больным активным туберкулезом представлены на рис. 4.

Контакт с больными туберкулезом отмечен у большинства детей с впервые выявленным активным специфическим заболеванием ТБ: 63,8% (95% ДИ 59,2; 68,3%), $n = 287$. Наиболее часто заболевали дети из очагов туберкулезной инфекции в возрасте от 0 до 3 и 4–6 лет (71,0 и 77,3% соответственно).

При анализе структуры клинических форм инфекционного процесса в зависимости от наличия вакцинации

● **Рисунок 4.** Наличие контакта с больным активным туберкулезом в разных возрастных группах детей (%)

● **Figure 4.** Contact with TB patient among different age groups of children (%)



БЦЖ среди детей от 0 до 17 лет выявлено статистически значимое преобладание первичных форм заболевания среди невакцинированных БЦЖ детей (60,7 и 84,2%, $\chi^2 = 8,234$, $p = 0,005$) и вторичных форм заболевания в группе вакцинированных (32,3 и 5,6%, $\chi^2 = 12,094$, $p < 0,001$). Установлена слабая степень связи между фактом вакцинации и развитием туберкулезного процесса различного генеза (коэффициент сопряженности Пирсона составил для первичных форм 0,134, для вторичных форм 0,162). Статистически значимой разницы между развитием генерализованных и внелегочных форм от факта вакцинации не установлено, при этом внелегочные формы чаще встречались у детей, не вакцинированных БЦЖ (4,9 и 10,5%, $\chi^2 = 2,217$, $p = 0,137$).

Структура активного ТБ в разных возрастных группах представлена в *табл. 1*.

У детей от 0 до 3 лет, вакцинированных БЦЖ, первичные формы туберкулеза органов дыхания отмечены в 94,3% случаев ($n = 98$). Ведущая клиническая форма туберкулеза у детей данного возраста – ТВГЛУ ($n = 94$, 90,5%). Первичный туберкулезный комплекс отмечен у 4 (3,8%) детей; костно-суставной туберкулез – у 4 (3,8%). Генерализованные формы заболевания выявлены у 2 (1,9) детей: у одного ребенка двухлетнего возраста установлен туберкулезный менингоэнцефалит, сочетающийся с поражением четырех групп внутригрудных лимфатических узлов и бронхолегочным поражением верхней доли правого легкого; у одного четырехмесячного ребенка – милиарный туберкулез легких. У не привитых вакциной БЦЖ детей выявлены первичные формы заболевания: туберкулез внутригрудных лимфатических узлов – 80,0% (16 детей); первичный туберкулезный комплекс – 20,0% (4 ребенка).

У привитых детей в возрасте от 4 до 6 лет (77 детей) сохраняется преобладание первичных форм заболевания и ведущая клиническая форма – ТВГЛУ (70 детей; 90,1%). ПТК отмечен у 5,2% ($n = 4$). Генерализованные формы не выявлены. У трех детей (3,9%) выявлен туберкулезный экссудативный плеврит. В клинической структуре заболеваемости непривитых детей, как и в предыду-

щей возрастной группе, выявляются только первичные формы заболевания.

В возрастной группе от 7 до 10 лет туберкулезный плеврит и ТВГЛУ статистически значимо чаще развивались у детей, не вакцинированных в младенчестве БЦЖ. У детей, которым вакцинация проведена своевременно, наряду с первичными формами заболевания регистрировались и специфические процессы вторичного генеза.

В возрастной группе 11–14 лет детей без вакцинации БЦЖ не было. Среди вакцинированных детей преобладали дети со вторичными формами заболевания ($n = 44$, 58,6%).

В подростковой группе независимо от вакцинации преобладают вторичные формы заболевания. У одного подростка (1,0%) отмечен туберкулез мочевыделительной системы.

У семи детей установлен факт наличия ревакцинации БЦЖ. Это ребята в возрасте 7–17 лет (*табл. 2*).

Проведен анализ клинических форм туберкулезного процесса в зависимости от кратности вакцинации БЦЖ. Установлено, что факт двукратного введения вакцины БЦЖ не влияет на структуру клинических форм туберкулеза (*табл. 3*).

Как видно из *табл. 3*, факт ревакцинации статистически значимо не влиял на структуру клинических форм ТБ, что позволяет косвенно сделать вывод об отсутствии протективного эффекта от ревакцинации БЦЖ.

ОБСУЖДЕНИЕ

Одним из самых значимых критериев оценки эффективности БЦЖ служит анализ клинической структуры заболеваемости туберкулезом [7]. Наши данные показывают, что на территории с высокой распространенностью туберкулеза вакцинация БЦЖ сохраняет защитный эффект. Следует отметить высокую долю детей от 0 до 3 лет среди впервые заболевших активным туберкулезом – 27,5% (124 ребенка). Значительная часть детей данной возрастной группы (71,0%) находилась в контакте с больными туберкулезом, следовательно, причиной развития заболевания у них была экзогенная суперинфекция. Для данной возрастной группы характерны первичные формы заболевания (98 детей – 94,3% у детей, вакцинированных БЦЖ, и 20 детей – 100,0% у детей, не вакцинированных БЦЖ).

Доля детей от 4 до 6 лет среди впервые заболевших активным туберкулезом ниже, чем в предыдущей возрастной группе, – 19,5% (88 детей). Сохраняется влияние на развитие заболевания контакта с больными туберкулезом (77,3% детей).

У детей 7–10 лет, доля которых составила 13,6% (61 ребенок), при сохранении лидирующего положения первичных форм заболевания впервые отмечено появление вторичных форм патологии – 7,2% (4 ребенка). В патогенезе вторичных форм значительную роль играет активация эндогенной инфекции. Все дети с вторичными формами заболевания были привиты БЦЖ, но при этом до развития заболевания у них отмечено инфицирование микобактериями туберкулеза без проведения

● **Таблица 1.** Клиническая структура впервые выявленного туберкулеза у детей разных возрастных групп
 ● **Table 1.** Clinical forms of newly diagnosed TB cases in different age groups of children

Возраст	Показатели	Клинические формы ТБ (абс., %)						
		ТВГЛУ	ПТК	Генерализованные/ диссеминированные формы	Очаговый туберкулез	Инфильтративный туберкулез	Туберкулезный плеврит	Внелегочные формы
0–3 года	Вакцинированы БЦЖ, n = 104	94 (90,4)	4 (3,8)	2 (2,0)				4 (3,8)
	Не вакцинированы БЦЖ, n = 20	16 (80,0)	4 (20,0)	0				0
	Значение критерия χ^2	1,806	7,253	0,391				0,795
	p	0,179	0,008	0,532				0,737
	Коэффициент сопряженности Пирсона (C)	0,12	0,235	0,056				0,08
	Сила связи	слабая	средняя	несущественная				несущественная
4–6 лет	Вакцинированы БЦЖ, n = 77	70 (90,1)	4 (5,2)				3 (3,9)	
	Не вакцинированы БЦЖ, n = 11	9 (81,8)	2 (18,2)				0	
	Значение критерия χ^2	0,866	2,671				0,444	
	p	0,352	0,103				0,506	
	Коэффициент сопряженности Пирсона (C)	0,099	0,170				0,071	
	Сила связи	несущественная	слабая				несущественная	
7–10 лет	Вакцинированы БЦЖ, n = 56	46 (82,1)	5 (8,9)		3 (5,4)	1 (1,8)	1 (1,8)	
	Не вакцинированы БЦЖ, n = 5	1 (20,0)	0		0	0	4 (80,0)	
	Значение критерия χ^2	10,024	0,486		0,282	0,091	37,317	
	p	0,002	0,486		0,596	0,764	<0,001	
	Коэффициент сопряженности Пирсона (C)	0,376	0,089		0,068	0,039	0,616	
	Сила связи	средняя	несущественная		несущественная	несущественная	сильная	
11–14 лет	Вакцинированы БЦЖ, n = 75	21 (28,0)	-	1 (1,3)	22 (29,3)	22 (29,3)	7 (9,3)	2 (2,7)
	Не вакцинированы БЦЖ, n = 0							
15–17 лет	Вакцинированы БЦЖ, n = 100	5 (5,0)	1 (1,0)	6 (6,0)	35 (35,0)	50 (50,0)	2 (2,0)	1 (1,0)
	Не вакцинированы БЦЖ, n = 2				1 (50,0)	1 (50,0)	0	0
	Значение критерия χ^2				0,193			
	p				0,661			
	Коэффициент сопряженности Пирсона (C)				0,043			
	Сила связи				несущественная			

● **Таблица 2.** Структура клинических форм туберкулеза у детей с наличием ревакцинации против туберкулеза
 ● **Table 2.** Clinical forms of TB among revaccinated children

№	Возраст, лет	Клиническая форма, фаза процесса, бактериовыделение
1	8	Туберкулез трахеобронхиальной, бронхопупмональной, бифуркационной групп, фаза начинающейся кальцинации МБТ(-)
2	10	Очаговый туберкулез S6 обоих легких, фаза инфильтрации МБТ(-)
3	13	Туберкулезный плеврит, МБТ(-)
4	14	Инфильтративный туберкулез S9 правого легкого, МБТ(-)
5	14	Очаговый туберкулез S1 правого легкого, фаза инфильтрации МБТ(-)
6	14	Инфильтративный туберкулез в S1, S2 правого легкого, S4 левого легкого, фаза распада МБТ(-)
7	16	Очаговый туберкулез S1, S2 правого легкого, фаза инфильтрации МБТ(-)

превентивных мероприятий. Активации эндогенной инфекции и развитию вторичных форм заболевания способствовал контакт с больными туберкулезом на фоне инфицирования. У невакцинированных детей контакт с больными туберкулезом отмечен у одного ребенка. Обращает на себя внимание тот факт, что из пяти не привитых БЦЖ детей данного возраста у четырех отмечен туберкулезный экссудативный плеврит. У двух детей, которым в 6 лет проведена ревакцинация БЦЖ, выявлен активный туберкулез. У одного ребенка через два года после ревакцинации отмечен ТВГЛУ с поражением трех групп лимфатических узлов. Развитию заболевания способствовал контакт с больным туберкулезом. У второго ребенка выявлена вторичная форма туберкулеза (очаговый туберкулез S6 обоих легких), контакта больных туберкулезом не установлено.

В группе препубертатного возраста (11–14 лет), которая составила 16,7% (75 детей), все дети были привиты вакциной БЦЖ при рождении. Обращает на себя внимание выраженное утяжеление клинической структуры заболеваемости. Установлено преобладание вторичных форм туберкулеза – 58,6% (44 ребенка), у одного ребенка (1,3%) отмечен диссеминированный туберкулез легких. Все впервые заболевшие дети ранее были инфицированы микобактериями туберкулеза, в 64,0% случаев оказались в контакте с больными туберкулезом. К снижению протективного влияния вакцинации БЦЖ у детей привело сочетание препубертатного возраста,

длительного инфицирования микобактериями туберкулеза, контакта с больными туберкулезом. В данном возрасте особое значение приобретает выявление латентной туберкулезной инфекции с последующим проведением превентивных мероприятий и профилактическая работа в очагах туберкулезной инфекции. Для раннего выявления латентной туберкулезной инфекции у детей и подростков в России используется проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) «Диаскинтест» производства «АО Генериум»⁶ [9, 10]. Эффективность проведения скрининга на ТБ-инфекцию с применением пробы с АТР доказана многими исследователями и используется в клинической практике более десяти лет [11–20]. Следует подчеркнуть, что у детей, ревакцинированных БЦЖ в 6–7 лет, туберкулез развился в 13–14 лет и отмечены только вторичные формы заболевания.

В возрастной группе 15–17 лет (22,7%; 75 подростков) тенденция к более тяжелому течению заболевания выражена в значительной степени. У не привитых вакциной БЦЖ подростков отмечены только вторичные формы заболевания. Развитию туберкулеза в данном возрасте способствовали: анатомо-физиологические особенности и предшествующее заболеванию длительное инфицирование микобактериями туберкулеза, присоединение контакта с больными туберкулезом. У одного ревакциниро-

⁶ Приказ 124н от 21 марта 2017 г. №124н «Об утверждении порядка и сроков проведения профилактических медицинских осмотров граждан в целях выявления туберкулеза».

● **Таблица 3.** Структура клинических форм туберкулеза у детей в возрасте 7–17 лет с разной кратностью введения вакцины против туберкулеза (абс., %)

● **Table 3.** Clinical forms of TB among children aged 7–17 by the number of BCG doses (abs., %)

Кратность вакцинации БЦЖ	Клинические формы ТБ (абс., %)			
	Первичные формы ТБ	Генерализованные/диссеминированные процессы	Внелегочные формы ТБ	Вторичные формы ТБ
Вакцинированы БЦЖ однократно, n = 151	77 (51,0)	7 (4,6)	12 (7,9)	55 (36,4)
БЦЖ введена двукратно (вакцинация и ревакцинация)	1 (14,3)	0	1 (14,3)	5 (71,4)
Значение критерия χ^2	3,606	0,34	0,356	3,48
p	0,058	0,561	0,551	0,063

ванного БЦЖ подростка, который заболел через 9 лет после ревакцинации и находился в контакте с больным туберкулезом, отмечена вторичная форма заболевания.

При сравнительном анализе клинической структуры впервые выявленного туберкулеза всех возрастных групп в зависимости от проведения вакцинации у детей, не привитых БЦЖ, чаще отмечены первичные формы туберкулеза органов дыхания (32 ребенка, 84,2% у непривитых детей, и 250 детей, 60,7% у детей, привитых вакциной БЦЖ; $\chi^2 = 8,234$, $p = 0,005$). Отсутствие генерализованных форм заболевания у невакцинированных детей объясняется более частым (два раза в год) проведением иммунодиагностики, которая позволяет своевременно выявить первичное инфицирование микобактериями туберкулеза и назначить превентивную терапию. Кроме того, проведение детям с первичным инфицированием пробы с аллергеном туберкулезных рекомбинантных и компьютерной томографии органов дыхания, вероятно, позволило выявить у не привитых БЦЖ детей начальные проявления локального туберкулеза и предупредить развитие генерализованных форм заболевания.

К ограничениям проведенного исследования относится ограничение выборки только одной территорией и ретроспективный его характер.

ВЫВОДЫ

Полученные результаты позволяют утверждать, что в территории с высокой распространенностью туберкулеза вакцинация БЦЖ сохраняет протективный эффект. Наиболее уязвимыми в отношении заболевания оказались дети раннего возраста, у которых на снижение поствакцинального иммунитета значительно влияет контакт с больными туберкулезом и основную роль в патогенезе заболевания играет экзогенная суперинфекция.

У детей старше 6 лет, особенно препубертатного и подросткового возраста, отмечаются вторичные формы туберкулеза, обусловленные развитием эндогенной инфекции. В данных возрастных группах большое значение имеет выявление латентной туберкулезной инфекции с последующим проведением превентивной терапии, препятствующей в дальнейшем активации эндогенной инфекции и развитию вторичных форм заболевания. Убедительных данных о дополнительном защитном эффекте ревакцинации БЦЖ не получено. Дети и подростки заболевают в различные сроки после ревакцинации БЦЖ, преобладают вторичные формы заболевания.



Поступила / Received 02.06.2022

Поступила после рецензирования / Revised 16.06.2022

Принята в печать / Accepted 17.06.2022

Список литературы / References

- Севостьянова Т.А., Аксенова В.А., Белиловский Е.М. Осложнения после вакцинации БЦЖ/БЦЖ-М в мегаполисе. *Туберкулез и болезни легких*. 2016;94(6):20–24. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2016-94-6-20-24>.
- Sevostyanova T.A., Aksenova V.A., Belilovskiy E.M. Complications after BCG vaccination in a big city. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2016;94(6):20–24. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2016-94-6-20-24>.
- Colditz G.A., Brewer T.F., Berkey C.S., Wilson M.E., Burdick E., Fineberg H.V., Mosteller F. The efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis. Meta-analysis of the published literature. *JAMA*. 1994;271:698–702. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8309034>.
- Dierig A., Tebruegge M., Krivac U., Heininger U., Ritz N. Current status of Bacille Calmette Guérin (BCG) immunisation in Europe – A ptbnet survey and review of current guidelines. *Vaccine*. Elsevier Ltd. 2015;33(38):4994–4999. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.06.097>.
- Altes H.K., Dijkstra F., Lugner A., Cobelens F., Wallinga J. Targeted BCG vaccination against severe tuberculosis in low-prevalence settings: epidemiologic and economic assessment. *Epidemiology*. 2009;20(4):562–568. <https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e31819e3c1a>.
- Ahmad N.A., Abd Hamid H.A., Sahril N., Yusoff M.F.M., Naidu B.M., Aris T. Bacille Calmette-Guérin (BCG) revaccination: is it beneficial for tuberculosis control? *Open Access Scientific Reports*. 2013;2(2):1–6. Available at: <https://www.omicsonline.org/scientific-reports/2161-1068-SR-656.pdf>.
- Жемло В.М. Влияние первой противотуберкулезной ревакцинации на клиническое течение туберкулеза у детей 7–14 лет. В: Жемло В.М., Леончик Е.В. *Материалы межвузовской III научно-практической конференции молодых ученых «Молодежь и медицинская наука»*. Тверь: ГБОУ ВПО «Тверской ГМУ» МЗ РФ; 2015:105–106.
- Zhemlo V.M. Effect of the first TB revaccination on the clinical progression of tuberculosis in children aged 7–14 years. In: Zhemlo V.M., Leonchik E.V. *Proceedings of the Interuniversity III scientific and practical conference of young scientists Youth and Medical Science*. Tver: SEI HPE Tver State Medical University of Health Ministry of RF; 2015:105–106.
- Аксенова В.А., Гордина А.В., Стерликов С.А., Кучерявая Д.А. Кратность вакцинации БЦЖ и отдельные показатели клинической характеристики туберкулеза у детей школьного возраста. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2021;100(5):124–130. Режим доступа: <https://pediatria-journal.ru/archive?show=384§ion=6304>.
- Aksenova V.A., Gordina A.V., Sterlikov S.A., Kucheryayeva D.A. Frequency rate of BCG vaccination and selected indicators of clinical characteristics of tuberculosis in school age children. *Pediatria*. 2021;100(5):124–130. (In Russ.) Available at: <https://pediatria-journal.ru/archive?show=384§ion=6304>.
- Лавренюк В.В., Мотанова Л.Н. Оценка ситуации по туберкулезу в Приморском крае за последние 14 лет (2003–2016). *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2017;4(4):74–76. <https://doi.org/10.17238/Pm1609-1175.2017.4.74-76>.
- Lavrenyuk V.V., Motanova L.N. Assessment of the situation for tuberculosis in Primorye over the last 14 years (2003–2016). *Pacific Medical Journal*. 2017;4(4):74–76. (In Russ.) <https://doi.org/10.17238/Pm1609-1175.2017.4.74-76>.
- Аксенова В.А., Барышникова Л.А., Клевню Н.И., Кудлай Д.А. Скрининг детей и подростков на туберкулезную инфекцию в России – прошлое, настоящее, будущее. *Туберкулез и болезни легких*. 2019;97(9):59–67. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-9-59-67>.
- Aksenova V.A., Baryshnikova L.A., Klevno N.I., Kudlay D.A. Screening for tuberculosis infection in children and adolescents in Russia – past, present, future. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2019;97(9):59–67. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-9-59-67>.
- 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(144):9–15. Режим доступа: <https://journaldoctor.ru/upload/iblock/d2c/1.pdf>.
- 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(144):9–15. (In Russ.) Available at: <https://journaldoctor.ru/upload/iblock/d2c/1.pdf>.
- 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. *Paediatric Respiratory Reviews*. 2013;14(2):S65.
- Аксенова В.А., Клевню Н.И., Барышникова Л.А., Кудлай Д.А., Николенько Н.Ю., Курилла А.А. *Выявление туберкулеза и тактика диспансерного наблюдения за лицами из групп риска с использованием рекомбинантного туберкулезного аллергена – Диаскинтест®*. М.: Первый МГМУ имени И.М. Сеченова; 2011. 12 с.
- Aksenova V.A., Klevno N.I., Baryshnikova L.A., Kudlay D.A., Nikolenko N.Yu., Kurilla A.A. *Guidelines for detection of tuberculosis and management of dispensary observation of persons at risk using Diasintest® recombinant tuberculosis allergen*. Moscow: Sechenov First Moscow State Medical University; 2011. 12 p. (In Russ.)
- 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 имени Г.Н. Сперанского*. 2020;99(3):121–129. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2020-99-3-121-129>.

- 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). *Pediatrics*. 2020;99(3):121–129. (In Russ.) <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2020-99-3-121-129>.
14. Салина Т.Ю., Морозова Т.И., Паролина Л.Е., Александрова Е.Н., Докторова Н.П., Шилов В.Н., Баринбойм О.Н. Информативность использования иммунологического теста (ДИАСКИН-ТЕСТ®) в дифференциальной диагностике туберкулеза и другой легочной патологии. *International Journal on Immunorehabilitation*. 2010;12(2):122a. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=13862228>.
Salina T.Yu., Morozova T.I., Parolina L.E., Aleksandrova E.N., Doktorova N.P., Shilov V.N., Barinboim O.N. Informativeness of the use of the immunological test (DIASKIN-TEST®) in the differential diagnosis of tuberculosis and other pulmonary pathologies. *International Journal on Immunorehabilitation*. 2010;12(2):122a. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=13862228>.
 15. Чугаев Ю.П., Камаева Н.Г., Цветков А.И., Кудлай Д.А., Черняев И.А. Инновационные рекомбинантные технологии выявления и диагностики туберкулеза у детей и подростков: достижения и проблемы. *Педиатрия имени Г.Н. Сперанского*. 2020;99(6):112–118. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2020-99-6-112-118>.
Chugaev Yu.P., Kamayeva N.G., Tsvetkov A.I., Kudlay D.A., Cherniaev I.A. Innovative technologies for detecting and diagnostic of tuberculosis in children and adolescents: achievements and problems. *Pediatrics*. 2020;99(6):112–118. (In Russ.) <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2020-99-6-112-118>.
 16. Слогоцкая Л.В., Богородская Е.М., Шамуратова Л.Ф., Севостьянова Т.А. Эффективность скрининга туберкулезной инфекции у детей и подростков в г. Москве в 2019 г. на основе нового алгоритма применения внутрикожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (ESAT-6/CFP-10). *Туберкулез и болезни легких*. 2021;99(1):15–25. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-1-15-25>.
Slogotskaya L.V., Bogorodskaya E.M., Shamuratova L.F., Sevostyanova T.A. Efficiency of screening for tuberculosis infection in children and adolescents in Moscow in 2019 based on the new procedure for using the intradermal test with tuberculosis recombinant allergen (ESAT-6/CFP-10). *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2021;99(1):15–25. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-1-15-25>.
 17. Кудлай Д.А. Биомаркеры и иммунологические тесты. Экспериментально-клинические параллели латентной туберкулезной инфекции. *Туберкулез и болезни легких*. 2020;98(8):63–74. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-8-63-74>.
Kudlay 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>.
 18. Аксенова В.А., Гордина А.В. Вопросы туберкулеза у детей и подростков в Российской Федерации. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2021;(1):80–84. <https://doi.org/10.34215/1609-1175-2021-1-80-84>.
Aksenova V.A., Gordina A.V. Issues on tuberculosis among children and adolescents in Russian Federation. *Pacific Medical Journal*. 2021;(1):80–84. (In Russ.) <https://doi.org/10.34215/1609-1175-2021-1-80-84>.
 19. Поддубная Л.В., Шилова Е.П., Кудлай Д.А., Докторова Н.П. Иммунодиагностические тесты в оценке специфической сенсибилизации организма *M. tuberculosis* у детей в современных эпидемических условиях. *Туберкулез и болезни легких*. 2021;99(11):47–54. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-11-47-54>.
Poddubnaya L.V., Shilova E.P., Kudlay D.A., Doktorova N.P. Immunodiagnostic tests in the assessment of specific sensitization to *M. tuberculosis* in children under the current epidemiological situation. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2021;99(11):47–54. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-11-47-54>.
 20. Krutikov M., Faust L., Nikolayevskiy V., Hamada Y., Gupta R., Cirillo D. et al. The diagnostic performance of novel skin-based in-vivo tests for tuberculosis infection compared with purified protein derivative tuberculin skin tests and blood-based in vitro interferon-γ release assays: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infect Dis*. 2022;22(2):250–264. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00261-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00261-9).

Вклад авторов.

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors.

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Информация об авторах:

Мотанова Людмила Николаевна, д.м.н., профессор Института терапии и инструментальной диагностики, Тихоокеанский государственный медицинский университет; 690002, Россия, Приморский край, Владивосток, проспект Острякова, д. 2; motanova-mail@mail.ru

Кудря Михаил Николаевич, участковый фтизиатр, Приморский краевой противотуберкулезный диспансер; 690013, Россия, Приморский край, Владивосток, 15-я ул., д. 2; hey1misha@mail.ru

Information about the authors:

Lyudmila N. Motanova, Dr. Sci. (Med.), Professor of Institute of Therapy and Instrumental Diagnostics, Pacific State Medical University; 2, Ostryakov Ave., Vladivostok, Primorsky Territory, 690002, Russia; motanova-mail@mail.ru

Michail N. Kudrya, District Phthisiologist, Primorsky Regional TB Dispensary; 2, 15th St., Vladivostok, Primorsky Territory, 690013, Russia; hey1misha@mail.ru

Новые девайсы для контроля лихорадки у детей с COVID-19 и другими острыми респираторными инфекциями

И.Н. Захарова¹, И.М. Османов^{2,3}, И.В. Бережная^{1✉}, berezhnaya-irina26@yandex.ru, Н.Г. Сугян¹, И.Д. Майкова², Э.Р. Самитова², Д.С. Колушкин¹, В.В. Пупыкина¹, И.А. Родионов¹

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

² Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Резюме

Введение. При проведении термометрии возможно использование разных измерительных приборов: от контактных индивидуальных до дистанционных. Сомнения в точности полученных измерений возникают при течении тяжелых инфекций, нарушении общего самочувствия, ощущении жара, головной боли.

Цель исследования – оценить эффективность суточного мониторинга температуры тела у детей с коронавирусной инфекцией COVID-19 и другими острыми респираторными вирусными инфекциями с помощью термографа медицинского, предназначенного для графического отображения динамики изменения температуры тела ребенка в течение суток с целью наблюдения за ее колебаниями, в сравнении с галистановым термометром.

Материалы и методы. Клиническое исследование проведено на двух клинических базах кафедры педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования: Химкинская областная больница и Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой. В исследование включены 120 детей в возрасте от 3 мес. до 3 лет, разделенные 4 группы. 1-я и 2-я группы – дети с ОРИ, 3-я и 4-я – дети с COVID-19. В 1-й и 3-й группе измерение температуры тела проводилось только с помощью галистанового термометра, во 2-й и 4-й – с помощью интеллектуального термографа нового поколения с контролем галистановым термометром в декретированные временные промежутки.

Результаты. В исследовании получена высокая достоверность показателей нового термографа, предназначенного для графического отображения динамики изменения температуры тела в течение суток, в сравнении с галистановым термометром, стандартно используемым в лечебных учреждениях.

Выводы. Термограф с высокой достоверностью регистрирует температуру тела ребенка, что позволяет вовремя реагировать на ее изменения. Использование термографа дает возможность выставить критическое значение температуры тела при ее подъеме для каждого пользователя индивидуально в зависимости от его преморбидного фона, что особенно важно в группе детей с высоким риском фебрильных судорог и микроциркуляторных нарушений в плане предотвращения возможного развития неблагоприятных событий.

Ключевые слова: лихорадка, дети, термометрия, галистановый термометр, острые респираторные инфекции, SARS-CoV-2, COVID-19

Для цитирования: Захарова И.Н., Османов И.М., Бережная И.В., Сугян Н.Г., Майкова И.Д., Самитова Э.Р., Колушкин Д.С., Пупыкина В.В., Родионов И.А. Новые девайсы для контроля лихорадки у детей с COVID-19 и другими острыми респираторными инфекциями. *Медицинский совет*. 2022;16(12):122–129. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-12-122-129>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

New devices to control fever in children with COVID-19 and other acute respiratory infections

Irina N. Zakharova¹, Ismail M. Osmanov^{2,3}, Irina V. Berezhnaya^{1✉}, berezhnaya-irina26@yandex.ru, Narine G. Sugyan¹, Irina D. Maykova², Elmira R. Samitova², Dmitry S. Kolushkin¹, Viktoria V. Pupykina¹, Igor A. Rodionov¹

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

² Bashlyaeva City Children's Clinical Hospital of the Department of Healthcare of Moscow; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia

³ Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Introduction. When performing thermometry, different measuring instruments can be used: from contact individual to remote. Doubts about the accuracy of the measurements obtained arise in the course of severe infections, impaired general well-being, a feeling of fever, headache.

The aim of the study was to evaluate the effectiveness of daily monitoring of body temperature in children with COVID-19 coronavirus infection and other acute respiratory viral infections using a medical thermograph designed to graphically display the dynamics of changes in the child's body temperature during the day to monitor its variability, compared to a halastone thermometer.

Materials and methods. The clinical study was performed at two clinical sites of the Academician G.N. Speransky Department of Pediatrics, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education: the Khimki Regional Hospital and the Z.A. Bashlyaeva Children's City Clinical Hospital. The study included 120 children aged from 3 months to 3 years, divided into 4 groups. Group 1 and 2 were children with ARI, Group 3 and 4 were children with COVID-19. Body temperature in the 1st and 3rd groups was measured only by a halastane thermometer; in the 2nd and 4th groups - by a new generation intellectual thermograph with halastane thermometer control in the specified time intervals.

Results. The study obtained high reliability of indicators of the new thermograph, designed to graphically display the dynamics of changes in body temperature during the day, compared with the halastane thermometer, commonly used in hospitals.

Conclusions. The thermograph registers the child's body temperature with high reliability, which makes it possible to react to its changes in time. The use of thermograph makes it possible to set the critical value of body temperature at its rise for each user individually depending on his premorbid background, which is especially important in the group of children with a high risk of febrile convulsions and microcirculatory disorders in terms of prevention of the possible development of adverse events.

Keywords: fever, children, thermometry, halastane thermometer, acute respiratory infections, SARS-CoV-2, COVID-19

For citation: Zakharova I.N., Osmanov I.M., Berezhnaya I.V., Sugian N.G., Maykova I.D., Samitova E.R., Kolushkin D.S., Pupykina V.V., Rodionov I.A. New devices to control fever in children with COVID-19 and other acute respiratory infections. *Meditinskiy Sovet.* 2022;16(12):122–129. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-12-122-129>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Из «Большой медицинской энциклопедии» следует, что термометрия – это совокупность методов и способов измерения температуры, в т. ч. температуры тела человека. Термин «термометрия» произошел от греческого *thermē* – теплота и *metreō* – мерить, измерять.

Возможность осложнений у больного с лихорадкой определяется прежде всего абсолютной высотой температуры тела и длительностью ее сохранения на высоких значениях. Учитывая несовершенство терморегуляции у детей, особенно раннего возраста, контроль высоты и длительности лихорадки имеет важнейшее значение.

Для оценки лихорадки и гипертермии необходимо учитывать этиологию заболевания, клинические проявления и тип лихорадки. Правила измерения температуры тела у ребенка имеют не менее важное значение. В России принято использовать контактные термометры для измерения в аксиллярной области. До начала XXI в. в России самыми популярными были ртутные медицинские термометры, точность измерений которыми является условным эталоном.

Первый электронный термометр для измерения температуры тела известен с 1954 г., он был довольно большого размера в сравнении с современными и имел гибкий наконечник (рис. 1).

Медицинские (клинические) термометры классифицируются по месту измерения и технологии (табл. 1, 2) [1–4].

С момента появления электронных термометров часто возникают вопросы об их точности, особенно по сравнению с условным эталоном – ртутным медицинским термометром. Современные технологии позволяют уменьшить не только погрешность измерений, но и размер и форму устройства [5–8].

В России на Елатомском приборном заводе в Рязанской области разработан новый вариант электронного (цифрового) термографа. Прибор называется «Термограф медицинский «ТЕМПИК»» (по ГИКС.941119.101 ТУ, регистрационное удостоверение на медицинское изделие от 15 декабря 2020 г. №РЗН 2020/12942).

Уникальность этого устройства состоит в том, что оно находится на плече ребенка в течение суток и контроль температуры проводится в круглосуточном режиме. Данный прибор имеет миниатюрные размеры – ≈ 2 см и массу всего 15 г, надевается на плечо ребенка с помощью гипоаллергенного ремешка (рис. 2). Прибор оснащен специальным электронным приложением на смартфоне или айфоне с оповещающим сигналом тревоги при подъеме температуры тела пациента выше установленной

● **Рисунок 1.** Первый электронный клинический термометр, 1954 г. (Журнал Popular Mechanics, с. 23)

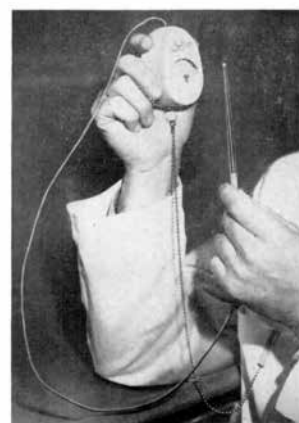
● **Figure 1.** The first electronic clinical thermometer, 1954. (Journal of Popular Mechanics, p. 23)

Fast Clinical Thermometer Takes Temperature in Seconds

You don't have to shake down a clinical thermometer that tells a patient's temperature in five to seven seconds. A stainless-steel probe that goes in the patient's mouth contains a tiny Carboloy thermistor that resists heat and translates this resistance into degrees on a hand-held meter. A flexible cord connects the probe with the meter, which is contained in a plastic hand-piece and is powered by a mercury-cell battery. Tests showed the new thermometer takes daily ward temperatures in a fraction of the time usually required.

Portable Icebox Carries Fish

Fresh fish are kept that way by a refrigerated container that is shipped directly to its destination. The conventional method is to transfer the fish from a refrigerated railroad car to cold storage before delivery to buyers. The insulated aluminum container, which holds 150 pounds of fish, is kept at 29 degrees for 100 hours by a mixture of sodium sulphate and water sealed in rubber plaques.



- **Таблица 1.** Классификация термометров по месту измерения [1–4]
- **Table 1.** Classification of thermometers by measurement location [1–4]

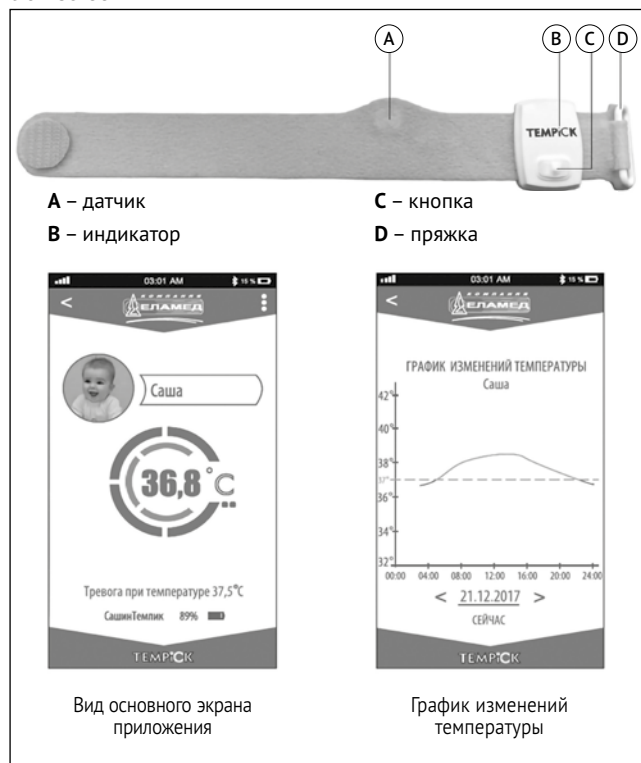
Тип	Особенность	Ограничения	Погрешности
Оральный (в полости рта)	Температуру полости рта можно измерить, только если пациент способен удерживать градусник под языком	Ранний возраст, отсутствие сознания, кома, кашель, рвота, психиатрические заболевания	Горячее и (или) холодное питье перед использованием
Аксиллярный (в подмышечной впадине)	Необходимо плотно прижимать термометр в подмышечной впадине к коже	Термометр необходимо удерживать не менее 5 мин, чтобы получить точные измерения	Точность аксиллярной температуры ниже ректальной
Ректальный (в анусе)	Ректальное измерение выполняется не самим пациентом, чаще проводится с помощью увлажняющей смазки на водной основе	Метод считается неприятным или неудобным в некоторых странах или культурах, особенно если он используется у пациентов старше младенческого возраста; редко болезненные ощущения. Измерение ректальной температуры считается методом выбора для младенцев	Неправильно примененный термометр может показать неверный результат (заниженный)
Ушной термометр	Ушной термометр использует кровеносные сосуды барабанной перепонки слухового прохода, которые являются общими с гипоталамусом. Считается наиболее точным для измерения температуры мозга	Если один термометр используется у нескольких пациентов, необходимы одноразовые насадки; дорогой	Неправильное размещение оператора в канале наружного уха и блокирование ушной серой
Лоб (контактные и бесконтактные)	Могут использоваться инфракрасные бесконтактные или в виде контактной ленты, приложенные ко лбу или виску	Для лентовых – изменения кожи, для бесконтактных и контактной ленты – переохлаждение кожи	Низкая чувствительность – около 60–70% и высокая специфичность – 97–100% для обнаружения лихорадки и переохлаждения. Фактические данные подтверждают более высокую точность и точность среди педиатрических пациентов

- **Таблица 2.** Классификация термометров по технологии
- **Table 2.** Classification of thermometers by technology

Тип	Характеристика
Жидкостный термометр (традиционно ртутный или галистановый)	Стеклянная трубка с колбой на одном конце, содержащая жидкость, которая равномерно расширяется в зависимости от температуры и сохраняет значение после удаления термометра из тела
Термометры с изменением фазы (точечная матрица)	Используются инертные химические вещества с температурой плавления от 35,5 до 40,5 °C с шагом 0,1 °C. Их располагают на шпатель с защитной крышкой, измерение проводится в ротовой полости. Это одноразовые термометры с высокой погрешностью
Жидкокристаллический термометр, термометр с температурной полосой	Содержит термочувствительные (термохромные) жидкие кристаллы в пластиковой полосе, которые меняют цвет при изменении температуры тела. Разрешение жидкокристаллических датчиков находится в диапазоне 0,1 °C
Электронный термометр	Датчики температуры сопротивления (RTD) – это проволочные обмотки или другие тонкопленочные змеевики, которые проявляют изменение сопротивления при изменении температуры. Преимущества RTD: стабильная длительность использования, простота калибровки, точность показаний. Недостатки: неширокий диапазон температур, более высокая начальная стоимость, менее прочная конструкция
	Термопары: состоят из пары разнородных металлических проволок, соединенных на одном конце, которые генерируют чистое термоэлектрическое напряжение между их отверстиями в соответствии с размером разницы температур между концами. Преимущества: высокая точность и надежная работа в чрезвычайно широком диапазоне температур. Недостатки: ошибки при длительном использовании, коррозия материалов
	Термистор – это полупроводниковое устройство с электрическим сопротивлением, пропорциональным температуре. Существует два вида продукции: с отрицательным (NTC) и положительным температурным коэффициентом (PTC). Преимущества: небольшие размеры и высокая степень стабильности. Также NTC долговечны и очень точны. Недостатки: нелинейность и непригодность для использования при экстремальных температурах
Дистанционные термометры	Работают с помощью дистанционного зондирования: инфракрасный датчик реагирует на спектр излучения с места замера

● **Рисунок 2.** Вид аппарата «ТЕМПИК» и экрана приложения Tempick

● **Figure 2.** View of the Tempick device and Tempick application screen



критической отметки. Температурная кривая фиксируется в течение суток, оповещающий сигнал можно программировать на критическую отметку, что позволяет контролировать подъемы температуры и днем и ночью. Измерение температуры проводится аксиллярно.

Причины наиболее частого использования измерения температуры тела в аксиллярной области

Первую фундаментальную работу в этом направлении провел немецкий врач, психиатр-первопроходец и профессор медицины Карл Рейнхольд Август Вундерлих (Carl Reinhold August Wunderlich, 1815–1877) [9, 10]. В 1868 г. он опубликовал данные аксиллярной температуры у 25 000 пациентов, где были оценены более миллиона показателей. Благодаря этой работе сделан вывод, что температура тела здорового человека в аксиллярной области находится в диапазоне от 36,3 до 37,5 °C (от 97,34 до 99,5 °F).

Учитывая важность контроля лихорадки, трудно предсказуемые критические подъемы и эффективность жаропонижающей терапии, актуально проведение круглосуточного мониторинга температуры, особенно у детей раннего возраста в эпидсезон.

Кафедрой педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования проведено мультицентровое рандомизированное контролируемое клиническое исследование «Эффективность применения термографа медицинского «ТЕМПИК» в педиатрической практике».

В начале исследования были высказаны несколько **гипотез**. Круглосуточный мониторинг температуры тела ребенка

в период острого инфекционного заболевания позволяет оптимизировать жаропонижающую терапию, получить данные о характере температурной кривой в группе ОРИ и группе детей с новой коронавирусной инфекцией.

Цель исследования – оценить эффективность суточного мониторинга температуры тела у детей с коронавирусной инфекцией COVID-19 и другими острыми респираторными вирусными инфекциями с помощью термографа медицинского «ТЕМПИК».

Задачи исследования:

1. Провести сравнительную оценку эффективности суточного мониторинга температуры тела у детей с COVID-19 и другими ОРИ с помощью термографа «ТЕМПИК» и галистанового термометра.

2. Оценить характер и особенности температурной кривой, формируемой термографом «ТЕМПИК», при COVID-19 и других ОРИ.

3. Оценить влияние применения термографа «ТЕМПИК» на объем жаропонижающей терапии.

4. Оценить безопасность и удобство применения термографа «ТЕМПИК».

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Клиническое исследование проведено на двух клинических базах кафедры педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования: Химкинская областная больница (141400, Московская область, Химки, Ленинский проспект, д. 14) и Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой (125373, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28).

В исследование включены 120 детей в возрасте от 3 мес. до 3 лет, разделенные на 4 группы (табл. 3).

В исследование вошли дети от 3 мес. до 3 лет с лихорадкой, родители которых подписали добровольное информированное согласие и имели технические возможности (смартфон или айфон с функцией *Bluetooth*). Распределение детей в отделения проводилось уже в приемном отделении при первичном обращении по результатам теста на COVID-19. Использование термографа «ТЕМПИК» проводилось у детей с момента госпитализации при наличии лихорадки. Термограф возможно использовать у детей любой возрастной категории, ограничение составляет только длина ремешка. В нашем исследовании в приоритете были дети первых трех лет жизни.

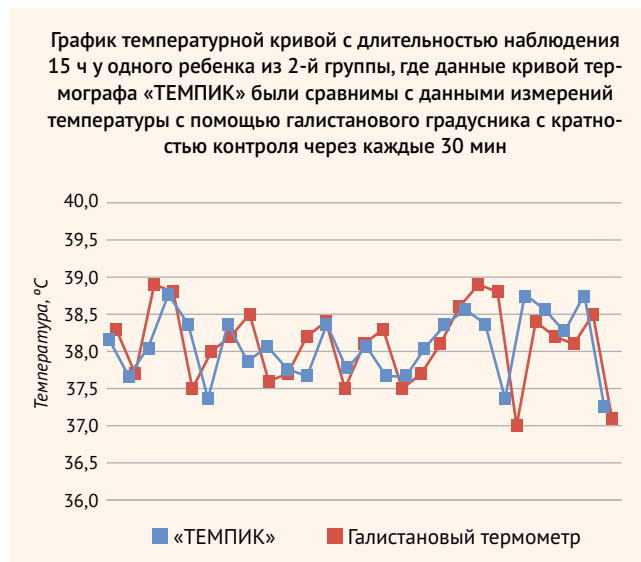
● **Таблица 3.** Распределение по группам детей, включенных в исследование, n (чел.)

● **Table 3.** Distribution by group of children included in the study, n (persons)

Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4
ОРИ		COVID-19	
Галистановый термометр	«ТЕМПИК» + галистановый термометр	Галистановый термометр	«ТЕМПИК» + галистановый термометр
30	30	30	30

● **Рисунок 3.** График температурной кривой с длительностью наблюдения 15 ч

● **Figure 3.** Temperature curve graph



В группах 2 и 4 проводился мониторинг температуры тела детей галистановым термометром на фоне круглосуточного мониторинга термографом «ТЕМПИК». Учитывая данные исследования, проведенного в 2001 г., о несоответствии показаний электронных термометров по сравнению с ртутными (галистановыми) [5], проведено сравнение показаний в группах 2 и 4 в фиксированные часы контроля.

В соответствии с *задачей 1* проведена сравнительная оценка эффективности суточного мониторинга температуры тела у детей с COVID-19 и ОРВИ с помощью термографа «ТЕМПИК» и галистанового термометра.

Оценка производилась путем сравнения соответствующих групп наблюдения: в основных группах суточный мониторинг температуры регистрировался с помощью термографа «ТЕМПИК» и галистанового термометра в установленные временные точки контроля: в 08:00, 15:00, 22:00 (результаты занесены в индивидуальную регистрационную карту участника исследования), контрольные группы

использовали только галистановый термометр в это же установленное время и по требованию. Сравнение температурной кривой галистановым термометром и термографом «ТЕМПИК» у одного пациента, выбранного случайным образом, представлено на *рис. 3*. Общее среднее значение отклонения (разницы показаний с контролем) температуры в каждой указанной группе не превышает 0,03 °C. Среднее значение отклонения (разницы показаний с контролем) температуры в группах «COVID-19-О» и «ОРИ-О» у каждого отдельного пациента не превышает 0,09 °C.

Полученная температурная кривая при помощи термографа «ТЕМПИК» повторяла динамику температуры в точках контроля. Фиксация значений проводилась непрерывно термографом «ТЕМПИК» (*рис. 4*), в отличие от галистанового термометра, позволяющего определять температуру только в установленное для измерения время.

Таким образом, полученные данные демонстрируют высокую достоверность показателей термографа цифрового «ТЕМПИК» с условным эталоном – галистановым термометром в группах как детей с ОРВИ, так и новой коронавирусной инфекцией. По представленным графикам на *рис. 4* и *5* видно, что имеет место полное совпадение данных термометрии за 15 и 60 ч контроля.

В соответствии с *задачей 2* настоящего исследования была выдвинута гипотеза, что применение термографа «ТЕМПИК» позволяет получить данные о характере температурных кривых при COVID-19 и других ОРВИ для их последующей клинической оценки и выявления особенностей лихорадки при указанных патологиях.

В медицинской литературе сохранилась классификация типов лихорадки, по которым ранее можно было предположить этиологию инфекции, но после появления антибактериальных препаратов ценность этой классификации стала незначительной, и в настоящее время она имеет минимальное практическое применение.

Согласно *задаче 2* выявить какие-то особенности температурной кривой при ОРВИ и COVID-19 не удалось. На *рис. 6* представлены температурные кривые, графически зафиксированные термографом «ТЕМПИК» во 2-й и 4-й группе.

● **Рисунок 4.** Пример постоянного мониторинга и фиксированной термометрии в определенное время

● **Figure 4.** Example of continuous monitoring and fixed thermometry at specific times



В соответствии с *задачей 3* нужно было оценить влияние применения термографа «ТЕМПИК» на объем жаропонижающей терапии. Жаропонижающие препараты назначались по данным проводимой термометрии при превышении температуры тела $38,5^{\circ}\text{C}$ во всех группах. У 19 пациентов с ОРИ в группе 2 в связи с круглосуточной термометрией был отменен профилактический прием жаропонижающих препаратов при лихорадке $38,2\text{--}38,4^{\circ}\text{C}$ в вечернее время. С COVID-19 в группе 4 у 15 пациентов также отменен прием жаропонижающих препаратов с профилактической целью в вечернее время.

Однако у этих групп пациентов применение жаропонижающих препаратов проводилось позже, в ночное время по данным звукового сигнала о критическом подъеме температуры тела. При оценке объема жаропонижающей терапии в течение суток не выявлено значимого изменения дозы жаропонижающих препаратов.

Доза жаропонижающих препаратов не вышла за референсные значения максимальной суточной дозировки по возрасту и массе тела ребенка. В группах пациентов с COVID-19 в группах 3 и 4 только у 5 пациентов количество разовых приемов было на 1 меньше, чем у остальных пациентов обеих групп, при этом суточный объем жаропонижающих препаратов оказался на 10% меньше, что не имеет статистической достоверности.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Стоит отметить, что круглосуточный контроль температуры позволил оптимизировать применение жаропонижающих препаратов, используя их только в момент критической точки лихорадки (по данным звукового сигнала). Данное обстоятельство может позволить более длительное наблюдение за лихорадящим ребенком, особенно в группе детей с высоким риском фебрильных судорог.

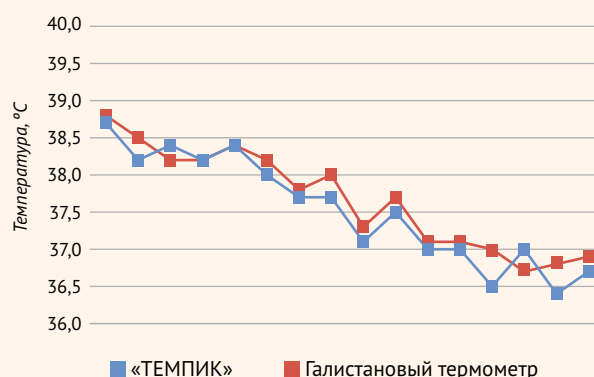
Ценность термографа «ТЕМПИК» заключается в возможности коррекции критических данных подъема температуры тела индивидуально для каждого ребенка с учетом его преморбидного фона. В основных группах прием жаропонижающего препарата проводился сразу после звукового оповещения о критическом подъеме температуры, что позволило своевременно реагировать на изменения состояния ребенка. Данное обстоятельство может предотвратить переход типа розовой лихорадки в тип белой, что позволит избежать осложнений.

Оценка безопасности и удобства применения термографа «ТЕМПИК» (*задача 4*) показала, что в единичных случаях фиксировались кратковременные разрывы соединений температурной кривой (не более 10 эпизодов измерений за все время наблюдения у всех пользователей) на короткий промежуток времени (*рис. 7*).

По данным оценки анкетирования родителей по вопросам удобства и безопасности использования термографа «ТЕМПИК» для суточной термометрии выявлено, что более чем в 95% ответов прибору даны оценки «очень хорошо», «очень удобно», «комфортно». Только 4 человека оценили удобство и качество прибора на 4 балла, остальные 93% респондентов на «отлично».

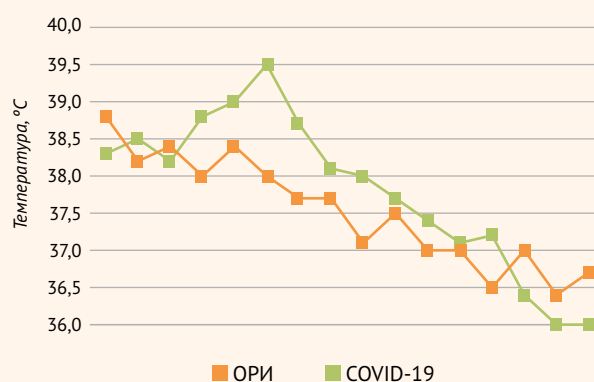
- **Рисунок 5.** График температурной кривой
- **Figure 5.** Graph of the temperature curve

График температурной кривой с длительностью наблюдения 60 ч у одного ребенка из 4-й группы, где данные кривой термографа «ТЕМПИК» были сравнимы с данными измерений температуры с помощью галистанового градусника с кратностью контроля через каждые 4 ч



- **Рисунок 6.** Сравнение температурных кривых у детей с ОРИ и новой коронавирусной инфекцией за трое суток
- **Figure 6.** Comparison of temperature curves in children with ARI and new coronavirus infection over three days

Контрольные точки температуры – 9, 12, 15, 18, 21, 24 ч

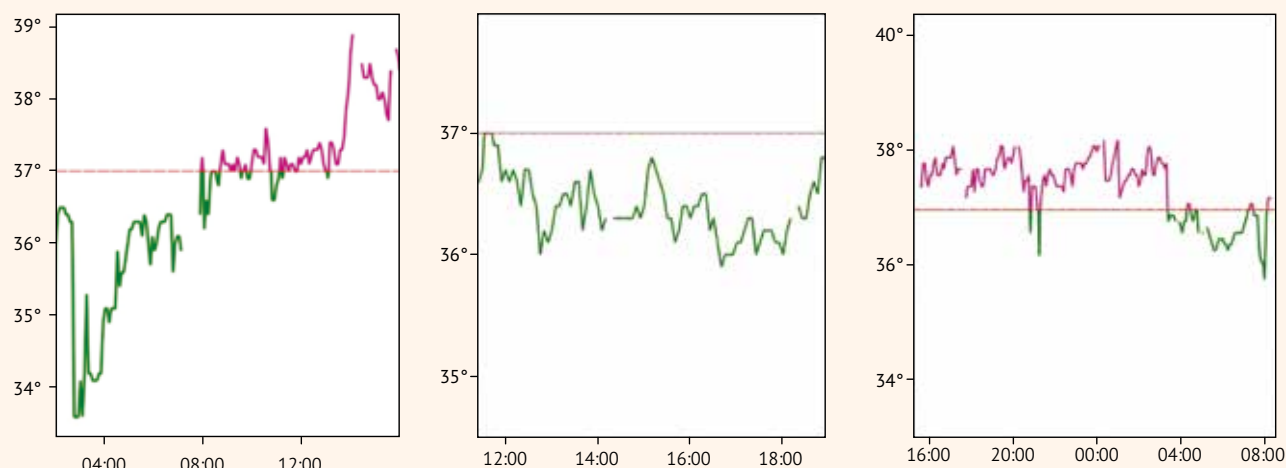


При уточнении причин негативных ответов родителей неудовлетворенность применения связана с тем, что «прибор новый и непонятный», «раньше таких приборов не было», «неужели такой маленький и правильно покажет», «я привыкла к обычному градуснику», «электронный часто показывает неправильно».

Доступность в понимании приложения не вызвала каких-либо проблем ни у одного из родителей. Выраженность тревоги за ребенка на фоне использования термографа «ТЕМПИК» сохранилась только у 4 из 60 родителей (6,67%).

Таким образом, использование термографа «ТЕМПИК» с электронным приложением Tempick для суточного мониторинга температуры тела для детей доказало удобство, безопасность и комфортность для родителей, позволило уменьшить тревожность и своевременно применять жаропонижающие препараты строго по показаниям только в момент повышения температуры.

- **Рисунок 7.** Пример кратковременного разрыва соединения, не требовавший вмешательства
- **Figure 7.** Example of a brief connection rupture that did not require intervention



ВЫВОДЫ

1. Термограф «ТЕМПИК» позволяет качественно и с высокой достоверностью проводить контроль температуры тела ребенка, что позволяет вовремя реагировать на ее изменения. Выявленные погрешности измерений не имеют статистической достоверности и могут не учитываться.

2. Термограф «ТЕМПИК» позволяет выставить критическое значение температуры тела при ее подъеме для каждого пользователя индивидуально в зависимости от его преморбидного фона, что особенно важно в группе детей с высоким риском фебрильных судорог и микроциркуляторных нарушений в плане предотвращения возможного развития неблагоприятных событий.

Ориентирование на звуковой сигнал о критическом подъеме температуры тела позволяет использовать жаропонижающие препараты только по показаниям, без введения препаратов профилактически, что позволит не допустить осложнений по типу перехода розовой лихорадки в белую и оптимизировать прием лекарственного препарата.

3. Использование термографа «ТЕМПИК» позволяет оценить тип лихорадочной кривой и провести сравнение в разных группах детей с ОРИ и новой коронавирусной инфекцией.

4. Использование термографа «ТЕМПИК» комфортно, удобно и не вызывает осложнений у детей при его длительном использовании. Нежелательных явлений в данном исследовании не наблюдалось.

5. Использование круглосуточного мониторинга температуры тела у детей с острым инфекционным процессом позволило снизить тревожность родителей по поводу лихорадки более чем в 95% случаев.

Таким образом, проведенное исследование позволило подтвердить все выдвинутые на первом этапе гипотезы безопасности, удобства, простоты использования термографа «ТЕМПИК» для суточного мониторинга температуры тела у детей.

Поступила / Received 17.02.2022
Поступила после рецензирования / Revised 05.03.2022
Принята в печать / Accepted 07.03.2022

Список литературы / References

- Newman B.H., Martin C.A. The effect of hot beverages, cold beverages, and chewing gum on oral temperature. *Transfusion*. 2001;41(10):1241–1243. <https://doi.org/10.1046/j.1537-2995.2001.41101241.x>.
- Zenggeya S.T., Blumenthal I. Modern electronic and chemical thermometers used in the axilla are inaccurate. *Eur J Pediatr*. 1996;155(12):1005–1008. <https://doi.org/10.1007/BF02532519>.
- Чуваков Г.И. (ред.). *Основы сестринского дела: в 2 т. Т. 1: Учебник и практикум для среднего профессионального образования*. 2-е изд. М.: Юрайт; 2021. 332 с.
- Chuvakov G.I. (ed.). *Fundamentals of nursing: in 2 vols. Vol. 1: Textbook and workshop for secondary vocational education*. 2nd ed. Moscow: Yurayt; 2021. 332 p. (In Russ.)
- Simpson G., Rodseth R.N. A prospective observational study testing liquid crystal phase change type thermometer placed on skin against oesophageal/pharyngeal placed thermometers in participants undergoing general anesthesia. *BMC Anesthesiol*. 2019;19(1):206. <https://doi.org/10.1186/s12871-019-0881-9>.
- Latman N.S., Hans P., Nicholson L., DeLee Zint S., Lewis K., Shirey A. Evaluation of clinical thermometers for accuracy and reliability. *Biomed Instrum Technol*. 2001;35(4):259–265. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11494651/>.
- Fadzil F.M., Choon D., Arumugam K. A comparative study on the accuracy of noninvasive thermometers. *Aust Fam Physician*. 2010;39(4):237–239. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20372685/>.
- Crawford D.C., Hicks B., Thompson M.J. Which thermometer? Factors influencing best choice for intermittent clinical temperature assessment. *J Med Eng Technol*. 2006;30(4):199–211. <https://doi.org/10.1080/03091900600711464>.
- Verma N., Haji-Abolhassani I., Ganesh S., Vera-Aguilera J., Paludo J., Heitz R. et al. A Novel Wearable Device for Continuous Temperature Monitoring & Fever Detection. *IEEE J Transl Eng Health Med*. 2021;9:2700407. <https://doi.org/10.1109/JTEHM.2021.3098127>.
- Wunderlich C.A. *Das Verhalten der Eigenwärme in Krankheiten*. Leipzig: O. Wigand; 1870. 423 p. Available at: <https://wellcomecollection.org/works/tpft6nn9>.
- Pearce J.M. A brief history of the clinical thermometer. *QJM*. 2002;95(4):251–252. <https://doi.org/10.1093/qjmed/95.4.251>.

Информация об авторах:

Захарова Ирина Николаевна, д.м.н., профессор, заслуженный врач Российской Федерации, заведующая кафедрой педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>; zakharova-rmapo@yandex.ru

Османов Исмаил Магомедович, д.м.н., главный врач, Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; профессор кафедры госпитальной педиатрии имени академика В.А. Таболина, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0003-3181-9601>; osmanovim@zdrav.mos.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; <https://orcid.org/0000-0002-2847-6268>; berezhnaya-irina26@yandex.ru

Сугян Нарине Григорьевна, 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; <https://orcid.org/0000-0002-2861-5619>; narine6969@mail.ru

Майкова Ирина Дмитриевна, к.м.н., заместитель главного врача по медицинской части, Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; idmaykova@yandex.ru

Самитова Эльмира Растямовна, к.м.н., заместитель главного врача по инфекциям, Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; <https://orcid.org/0000-0003-0380-7515>; samitova_rudn@mail.ru

Колушкин Дмитрий Сергеевич, клинический ординатор кафедры педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; doc_dmitriy@bk.ru

Пупкина Виктория Викторовна, клинический ординатор кафедры педиатрии имени Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; vika-pupykina@mail.ru

Родионов Игорь Александрович, клинический ординатор кафедры педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; gosha.rod2017@yandex.ru

Information about the authors:

Irina N. Zakharova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honoured Doctor of the Russian Federation, Head of the Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>; zakharova-rmapo@yandex.ru

Ismail M. Osmanov, Dr. Sci. (Med.), Chief Physician, Bashlyaeva City Children's Clinical Hospital of the Department of Healthcare of Moscow; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; Professor of the Department of Hospital Pediatrics named after Academician V.A. Tabolin, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3181-9601>; osmanovim@zdrav.mos.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; <https://orcid.org/0000-0002-2847-6268>; berezhnaya-irina26@yandex.ru

Narine G. Sugian, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Pediatrics at the Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2861-5619>; narine6969@mail.ru

Irina D. Maykova, Cand. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Medical Affairs, Bashlyaeva City Children's Clinical Hospital of the Department of Healthcare of Moscow; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; idmaykova@yandex.ru

Elmira R. Samitova, Cand. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Infections, Bashlyaeva City Children's Clinical Hospital of the Department of Healthcare of Moscow; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0380-7515>; samitova_rudn@mail.ru

Dmitry S. Kolushkin, Clinical Resident 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; doc_dmitriy@bk.ru

Viktoria V. Pupykina, Clinical Resident 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; vika-pupykina@mail.ru

Igor A. Rodionov, Clinical Resident 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; gosha.rod2017@yandex.ru

Описание клинического случая серонегативной целиакии у девочки 5 лет

А.Т. Камилова[✉], <https://orcid.org/0000-0003-1695-0978>, okamilova@yahoo.com

Н.Д. Азимова, <https://orcid.org/0000-0002-2435-7093>, noiba.shakhova@gmail.com

Д.Х. Дустмухамедова, dustm1979@mail.ru

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии; 100179, Республика Узбекистан, Ташкент, ул. Талант, д. 3

Резюме

Введение. Целиакия – это иммуноопосредованное системное заболевание, которое определяется как непереносимость глютена и соответствующих проламинов в слизистой оболочке тонкой кишки у генетически предрасположенных детей и характеризуется развитием атрофической энтеропатии. Серонегативная форма целиакии, при которой не определяются серологические маркеры, но наблюдаются развитие соответствующей симптоматики и эффект от безглютеновой диеты, все еще остается диагностической и терапевтической дилеммой.

Цель работы – провести анализ клинического случая ребенка с серонегативной целиакией.

Результаты. Заболевание у ребенка дошкольного возраста до установления окончательного диагноза имело тяжелое течение за счет хронической диареи и выраженного метеоризма. Девочка несколько раз получала амбулаторное лечение по месту жительства с кратковременным положительным эффектом, в динамике состояние ухудшалось: ребенок похудел, перестал ходить. В возрасте 5 лет была госпитализирована в отделение гастроэнтерологии и нутрициологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра педиатрии (Ташкент), где на фоне нормальных значений антител к тканевой трансглутаминазе IgA и IgG, нормальных значений общего IgA, изменений в биоптатах слизистой постбульбарного отдела луковицы двенадцатиперстной кишки, характерных для Marsh III, и наличия гаплотипа HLA DQ2 была предположена серонегативная целиакия. Девочке была назначена безглютеновая диета, проведена симптоматическая медикаментозная терапия. В динамике состояние улучшилось. Через 12 мес. при повторном визите гастроинтестинальная симптоматика отсутствовала, физическое развитие соответствовало возрасту, что позволило подтвердить диагноз серонегативной целиакии.

Выводы. Данный клинический случай у девочки с классической формой целиакии и выраженной атрофией слизистой залуковичного отдела тонкой кишки сопровождался нормальными значениями анти-tTG и общего IgA. Лечение безглютеновой диетой было очень эффективным: через 12 мес. девочка полностью компенсировала дефицит веса и улучшила показатели лабораторных исследований.

Ключевые слова: целиакия, мальабсорбция, дети, диарея, безглютеновая диета

Для цитирования: Камилова А.Т., Азимова Н.Д., Дустмухамедова Д.Х. Описание клинического случая серонегативной целиакии у девочки 5 лет. *Медицинский совет*. 2022;16(12):130–135. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-12-130-135>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Согласие пациента на публикацию: получено письменное информированное согласие на использование материалов от матери пациентки.

Description of a clinical case of seronegative celiac disease in a 5-year-old girl

Altinoy T. Kamilova[✉], <https://orcid.org/0000-0003-1695-0978>, okamilova@yahoo.com

Noiba D. Azimova, <https://orcid.org/0000-0002-2435-7093>, noiba.shakhova@gmail.com

Dinora Kh. Dustmukhamedova, dustm1979@mail.ru

Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Pediatrics; 3, Talant St., Tashkent, 100179, Republic of Uzbekistan

Abstract

Introduction. Celiac disease is an immuno-mediated systemic disease, which is defined as intolerance to gluten and the corresponding prolamins in the mucous membrane of the small intestine in genetically predisposed children, and is characterized by the development of atrophic enteropathy. The seronegative form of celiac disease, in which serological markers are not determined, but the development of appropriate symptoms and the effect of gluten-free diet (GFD) is observed, still remains a diagnostic and therapeutic dilemma.

Objectives. Analysis of a clinical case of a child with seronegative celiac disease (SNCD).

Results. The disease in a young child before the final diagnosis was severe due to chronic diarrhea and severe flatulence. The girl received outpatient treatment at the place of residence several times with a short-term positive effect, the condition worsened.

ened in dynamics: the child lost weight, stopped walking. At the age of 5, she was hospitalized in the gastroenterology department of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Pediatrics, where, on the bases of normal values of antibodies to tissue transglutaminase and total IgA and IgG (анти-tTG IgA and G), changes in biopsies of the mucosa of the postbulbar department of the duodenal bulb, characteristic of Marsh 3, and the presence of HLA DQ2, seronegative celiac disease was supposed to diagnose. The girl was prescribed GFD, symptomatic drug therapy was performed. The dynamics of the condition has improved. After 6 months, at the second visit, there were no gastrointestinal symptoms, physical development corresponded to age, what could help to confirm diagnosis of seronegative celiac disease.

Conclusions. This clinical case in a girl with a classic form of celiac disease and severe atrophy of the mucosa of the bulbous small intestine, HLA DQ2, was accompanied by normal values of анти-tTG and total IgA. Treatment of a gluten-free diet was very effective: the girl fully compensated for weight deficiency and laboratory tests.

Keywords: celiac disease, malabsorption, children, diarrhea, gluten-free diet

For citation: Kamilova A.T., Azimova N.D., Dustmukhamedova D.Kh. Description of a clinical case of seronegative celiac disease in a 5-year-old girl. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(12):130–135. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-12-130-135>.

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

Basic patient privacy consent: written informed consent for the use of materials was obtained from the patient's mother.

ВВЕДЕНИЕ

Целиакия – это иммуноопосредованное системное заболевание, которое определяется как непереносимость глютена и соответствующих проламинов в слизистой оболочке тонкой кишки у генетически предрасположенных детей и характеризуется развитием атрофической энтеропатии у генетически предрасположенных лиц [1–4].

Поражение тонкой кишки является главенствующим симптомом заболевания. После приема глютеносодержащих продуктов увеличиваются количество интраэпителиальных лимфоцитов и иммунный ответ, что приводит к структурным изменениям в кишечнике, таким как уплотнение (атрофия) ворсинок и удлинение (гиперплазия) крипт [1, 5–7].

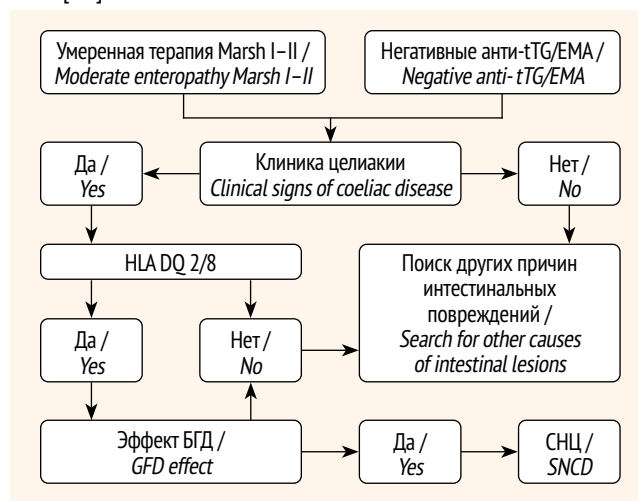
Повышение анти-tTG IgA выявляется у подавляющего большинства пациентов (чувствительность от 95 до 98%), однако небольшая часть пациентов с целиакией может иметь отрицательную серологию, и в этих случаях диагноз зависит от типичной гистопатологии тонкой кишки наряду с HLA-DQ2 и (или) HLA-DQ8 и исключения других причин энтеральной атрофии, что является обязательным требованием при подозрении на диагноз серонегативной целиакии (СНЦ) (рис. 1)¹ [8–12].

Обязательным условием для подтверждения СНЦ является улучшение гистологии после безглютеновой диеты (БГД). Тем не менее БГД рекомендуется только после исключения других диагнозов, поскольку серонегативная атрофия ворсинок вызывается многими различными патологическими факторами (рис. 2) [13–15]. Повторный осмотр и анализ ворсинок должны проводиться после 12 мес. БГД [16].

Исследование серонегативной атрофии ворсинок тонкой кишки, которое проводилось в Великобритании, показало довольно высокую частоту встречаемости – 31% (62 из 200 больных) – случаев СНЦ среди всех обследованных [17].

● **Рисунок 1.** Алгоритм диагностики серонегативной целиакии [11]

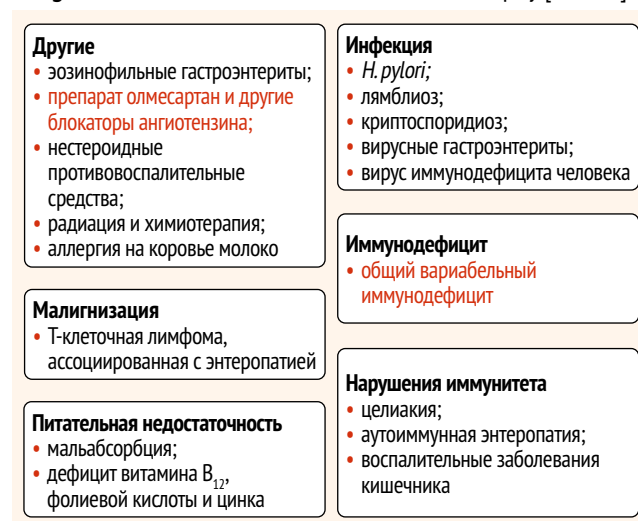
● **Figure 1.** Diagnostic algorithm of seronegative celiac disease [11]



БГД – безглютеновая диета, СНЦ – серонегативная целиакия.

● **Рисунок 2.** Причины атрофии ворсинок тонкой кишки [13–15]

● **Figure 2.** Causes of small intestinal villous atrophy [13–15]



¹ National Institute for Health and Care Excellence. Coeliac Disease: Recognition, Assessment and Management. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2015. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK321517/>.

По данным индийских исследователей, частота встречаемости СНЦ составляет 4,16% случаев (13 из 312 пациентов) [10]. Итальянские ученые определяли СНЦ у 2% детей от общего количества больных [16, 18, 19]. В работе U. Volta et al. [16] СНЦ была установлена в 1,7% случаев, но в эту группу авторы включили также детей с селективным дефицитом IgA [18].

Существует предположение, что серонегативность связана с затруднением прохождения аутоантител к глютену, продуцируемых в кишечнике, в кровоток. Продукция антител у людей с целиакией происходит в слизистой оболочке кишечника, о чем свидетельствует наличие иммунных комплексов, обнаруживаемых с помощью иммунофлуоресценции. Аутоантитела последовательно проникают в кровеносные сосуды через слизистую оболочку [20]. Однако при СНЦ антитела не могут проходить через собственную пластинку и не попадают в кровоток. В связи с этим было показано, что в СНЦ анти-tTG IgA имеет большое сродство со своим антигеном. Следовательно, они прочно связываются с tTG2, вызывая отложения иммунных комплексов, неспособных проходить в кровоток. Глубокая связь «антиген – антитело» может объяснить отрицательность серологических тестов [21, 22].

Еще одно объяснение серонегативности при целиакии может быть связано с незрелостью иммунной системы, в частности, с дефицитом иммуноглобулинов, например, с селективным дефицитом IgA [23 - 25].

Приводим собственное наблюдение серонегативного варианта целиакии.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Больная Б., 5 лет, обратилась в отдел гастроэнтерологии и нутрициологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра педиатрии (Ташкент) с жалобами, со слов матери, на частый жидкий водянистый стул до 5 раз в сутки, вздутие живота, снижение веса, беспокойство и раздражительность.

Из анамнеза: ребенок от третьей беременности и родов. Беременность протекала на фоне токсикоза. Брак неродственный. Наследственность не отягощена. Роды протекали без осложнений. Девочка родилась физиологическим путем на 39-й неделе гестации с массой тела 3500 г, длиной тела 50 см. К груди приложена сразу. До 1,5 года мать кормила только грудным молоком. Затем ребенок был переведен на смешанное питание (блюда, печенье и пшеничный хлеб), кормился грудью до 2 лет.

В возрасте 2,5 года появились частый жидкий стул, 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 добавилась периодическая рвота. В возрасте 5 лет ребенок перестал ходить.

При осмотре состояние средней тяжести, масса тела 12 кг (дефицит веса –2 СО (стандартного отклонения), рост 94 см (дефицит –3 СО), МРИ (массо-ростовой индекс)

● **Рисунок 3.** Состояние ребенка при поступлении. Белково-энергетическая недостаточность тяжелой степени

● **Figure 3.** The condition of the child upon admission. Severe protein-energy malnutrition



● **Рисунок 4.** Отек и шелушение на коже нижних конечностей

● **Figure 4.** Swelling and peeling on the skin of the lower extremities



–2 СО по критериям Всемирной организации здравоохранения [16]. Девочка очень вялая, раздражительная, на контакт идет с неохотой. Подкожно-жировая клетчатка развита слабо, мышечный тонус снижен. Кожа сухая, визуализируются пролежни на ягодицах. Имеются периферические отеки на стопах, шелушение на голени обеих ног (рис. 3а, 3б, 4).

Ребенок самостоятельно не ходит. Полость рта чистая, слизистая розовая, язык влажный. Аппетит повышенный. Периферические лимфатические узлы не увеличены, подвижные. Костная система без деформации. Молочные зубы полностью прорезались. Повышенного потоотделения не наблюдалось. Дыхание не учащено, без участия вспомогательной мускулатуры, частота дыхательных движений 30 в мин. В легких аускультативно жесткое дыхание. Сердцебиение ритмичное, тоны приглушены. Пульс 100 в мин. Живот увеличен в объеме, вздут, симметричный, сосудистая сеть не визуализируется, участвует в акте дыхания (рис. 3б). При пальпации живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены. Стул 2 раза в сутки, оформленный. Мочеиспускание свободное.

Был проведен ряд лабораторных и инструментальных исследований: гемоглобин 110 г/л, эритроциты $4,3 \times 10^{12}/л$, цветовой показатель 0,8, лейкоциты 3,4, палочкоядерные нейтрофилы 4%, сегментоядерные нейтрофилы 59,0, эозинофилы 3,0%, лимфоциты 30,0%, моноциты 4,0%, скорость оседания эритроцитов 6 мм/с. В биохимическом анализе отмечались: общий белок 64 г/л, щелочная фосфатаза 151 Ед/л (норма для 1 года – 9 лет 350 Ед/л), аланинаминотрансфераза 25 ммоль/л, аспартатаминотрансфераза 33 ммоль/л (норма для 4–7 лет АЛТ < 29 Ед/л, АСТ < 48 Ед/л), амилаза – 62 Ед/л (норма для 4–17 лет 21–110 Ед/л), мочевины 6,5 ммоль/л (норма до 6 лет 1,4–6,4 ммоль/л), креатинин 67 ммоль/л (норма до 6 лет 27–62 ммоль/л).

Общий анализ мочи: белок (абс.), лейкоциты 1–2/1, эритроциты 7–8/1, кристаллы мочевой кислоты +. Удельный вес 1012 г/л.

Коагулограмма в пределах референсных значений. Осмотр оториноларинголога: субатрофический ринит. Иммуноферментный анализ на вирус иммунодефицита человека отрицательный.

Анти-tTG IgA 10,2 Ед/мл (норма < 20 Ед/мл). Анти-tTG IgG 10,0 Ед/мл (норма < 20 Ед/мл). Общий IgA 1,20 г/л (норма для 3–8 лет 0,66–1,69 г/л).

В анализе кала мышечные волокна, крахмал, кристаллы, растительная клетчатка в большом количестве.

На ультразвуковом исследовании органов пищеварения отмечались расширение петель кишечника, утолщение стенок кишечника 3,5 см, пневматоз кишечника.

Пассаж: на обзорной рентгенограмме органов брюшной полости определяются умеренные интралюминальные газы в петлях кишечника вперемежку с кишечным содержимым. Свободный газ и чаши Клойбера не визуализируются. Натощак *per os* принято 200 мл бариевой взвеси. Акт глотания не нарушен. Пищевод свободно проходим. В момент тугого наполнения желудок имеет горизонтальный тип расположения, округлой формы. В положении Тренделенбурга гастроэзофагиальный рефлюкс не отмечается. Через 15 мин основная часть контрастного вещества (КВ) сохраняется в просвете желудка, часть – в проекции тонкой кишки. Через 1 ч КВ в петлях тонкой кишки, стенки которой замкнуты секретом. Через 3 ч КВ неравномерно распределено в подвздошной кишке. Через 6 ч КВ неравномерно распределено в восходящем и нисходящем отделе толстого кишечника. Через 24 ч вперемежку с интралюминальными газами распределено в петлях толстой кишки.

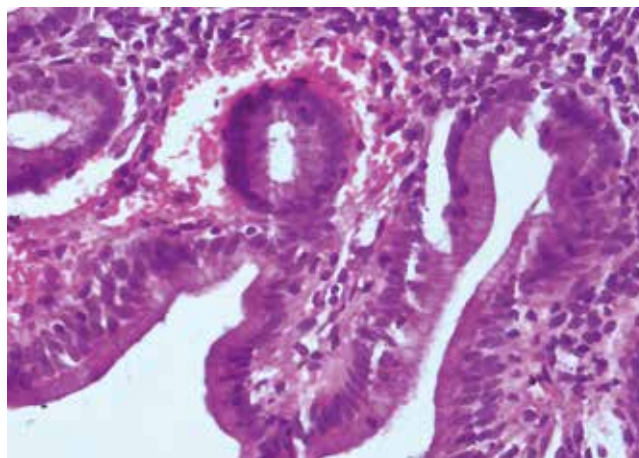
Фиброэзофагогастродуоденоскопия: пищевод свободно проходим, просвет емкий, слизистая бледная, поверхность гладкая. Флебэктазии пищевода нет. Кардиальное кольцо смыкается. Желудок относительно больших размеров, в просвете наличие застойной пищи в большом количестве, что значительно затрудняет осмотр. Слизистая желудка бледная, складки низкие, их рельеф сохранен. При инсуффляции расправление полное, перистальтика прослеживается. Пилорус округлой формы, свободно проходим прибором. В просвете двенадцатиперстной кишки большое количество пищевых масс. Постбульбарный

отдел проходим прибором, в просвете пищевые массы, слизистая по типу мозаичности, бледной окраски, складки низкие, симметричные, равновеликие. Взята биопсия с 4 мест, кровотечения не отмечалось.

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. Ворсинки атрофичные, имеют разные формы и величины, покровный эпителий высокий с расширением цитоплазмы и гиперхроматизацией ядер. В собственной пластинке определяются очаги кровоизлияния, отека и очаговой воспалительной инфильтрации (рис. 5). Также отмечается формирование лимфоидных фолликулов (рис. 6) с герминативным центром (рис. 7), которые инфильтрируют интерстиции железистых крипт. Крипты и дуоденальные железы гиперплазированы.

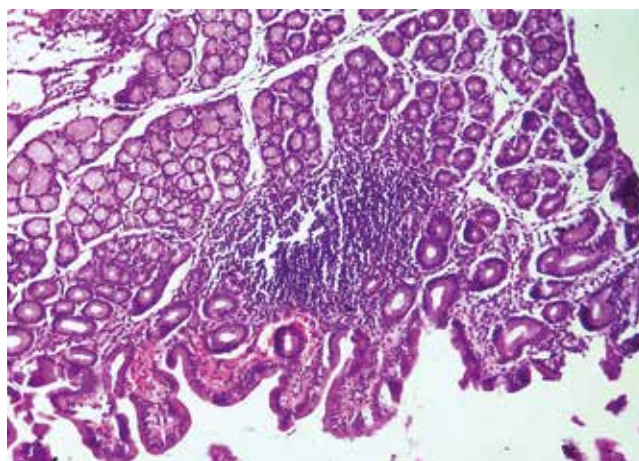
● **Рисунок 5.** Кровоизлияния и лимфогистиоцитарный воспалительный инфильтрат в собственной пластинке двенадцатиперстной кишки

● **Figure 5.** Hemorrhages and lympho-histiocytic inflammatory infiltrate in the lamina propria of the duodenum 12



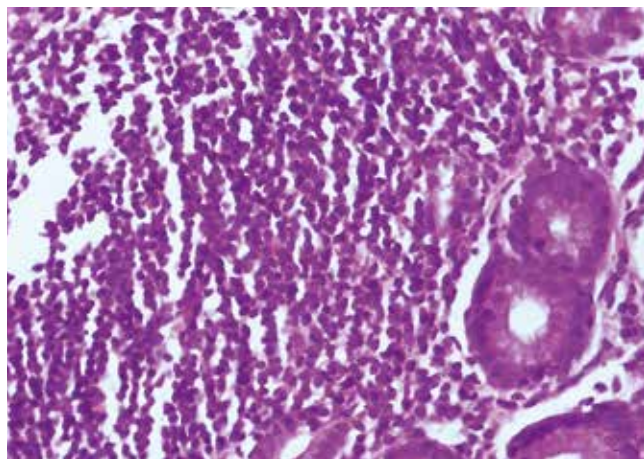
● **Рисунок 6.** Лимфоидные фолликулы в собственной пластинке слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки

● **Figure 6.** Lymphoid follicles in the lamina propria of the duodenal mucosa



● **Рисунок 7.** Лимфоидные фолликулы с герминативным центром в собственной пластинке слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки

● **Figure 7.** Lymphoid follicles with a germinal center in the lamina propria of the duodenal mucosa



● **Рисунок 8.** Состояние через 12 месяцев соблюдения безглютеновой диеты

● **Figure 8.** Condition after 12 months following GFD



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.

Генетический анализ: HLA 2-го класса: DQA1*0201*0501, DRB1*07*11, DQB1*02*0301.

Клинический диагноз: целиакия, серонегативная форма, активная фаза, среднетяжелое течение. Осложнение: белково-энергетическая недостаточность среднетяжелой степени; анемия 1-й ст.

Пациентка была переведена на БГД. Из медикаментов получала частичное парентеральное питание, препараты цинка, фолиевую кислоту, метронидазол в связи с наличием слизи в стуле в большом количестве, а также клиникой синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке, что проявлялось длительной диареей и выраженным вздутием живота. Наружно на область голени применяли детский крем.

Пациентка находилась на лечении в отделении гастроэнтерологии и нутрициологии на протяжении

14 дней, в течение данного периода состояние девочки улучшилось: она стала активной, начала ходить, беспокойство уменьшилось. Отеков нет. Частота стула сократилась до 3 раз в сутки, стул принял оформленный характер, прибавка массы составила 700 г.

Матери были даны дальнейшие рекомендации по ведению ребенка: соблюдение аглютеновой диеты, лечение препаратами железа.

Девочка была осмотрена через 12 мес. За указанный период на фоне аглютеновой диеты она прибавила в массе 10 кг и выросла на 14 см, т. е. имеющаяся до этого белково-энергетическая недостаточность была полностью устранена. На коже также была отмечена положительная динамика, высыпания и шелушение отсутствовали. Частота стула не превышала возрастную норму, а в общем анализе крови и кала не было зафиксировано каких-либо отклонений (рис. 8а и 8б).

Таким образом, среди всех больных целиакией серонегативная форма считается редким случаем, и данную форму можно подозревать при типичной клинической картине заболевания, соответствии гистологических изменений, наличии генетической предрасположенности к целиакии, положительном результате от БГД, наблюдаемом в течение года, и отрицательных значениях анти-tTG [16, 18].

Тем не менее СНЦ остается одной из наиболее распространенных причин серонегативной атрофии ворсинок. Необходимо соблюдать определенные критерии диагностики данного состояния, ведь своевременное выявление таких больных имеет важное значение, поскольку ограниченные опубликованные данные свидетельствуют о высокой смертности среди пациентов с серонегативной атрофией ворсинок [18]. БГД остается основой лечения при СНЦ, но другие причины атрофии ворсинок, не связанные с употреблением глютена, должны быть тщательно исключены, чтобы избежать назначения необоснованного пожизненного БГД пациентам с серонегативной атрофией ворсинок [18].

Несмотря на то что многие авторы описывают случаи СНЦ в своих исследованиях, такие сообщества, как NASPGHAN (North American Society For Pediatric Gastroenterology, Hepatology & Nutrition) и ESPGHAN (European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition), пока не решили выделять эту разновидность целиакии. Это показывает необходимость дальнейшего тщательного изучения данной патологии.

ВЫВОДЫ

У девочки классическая форма целиакии с выраженной атрофией слизистой залуковичного отдела тонкой кишки сопровождалась нормальными значениями анти-tTG и общего IgA. Лечение БГД было очень эффективным: через 12 мес. девочка полностью компенсировала дефицит массы тела и улучшила показатели лабораторных исследований.



Поступила / Received 10.01.2022
Поступила после рецензирования / Revised 20.03.2022
Принята в печать / Accepted 01.04.2022

Список литературы / References

- Caio G., Volta U., Sapone A., Leffler D.A., De Giorgio R., Catassi C., Fasano A. Celiac disease: a comprehensive current review. *BMC Med.* 2019;17(1):142. <https://doi.org/10.1186/s12916-019-1380-z>.
- Lindfors K., Ciacci C., Kurppa K., Lundin K.E.A., Makharia G.K., Mearin M.L. et al. Coeliac disease. *Nat Rev Dis Primers.* 2019;5(1):3. <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0054-z>.
- Шаповалова Н.С., Новикова В.П., Ревнова М.О., Калинина Е.Ю., Бельмер С.В., Хавкин А.И. Серонегативная целиакия в свете рекомендаций Европейского общества изучения целиакии (EESCD) 2019 года. *Вопросы детской диетологии.* 2019;17(6):14–22. <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2019-6-14-22>.
- Shapovalova N.S., Novikova V.P., Revnova M.O., Kalinina E.Yu., Belmer S.V., Khavkin A.I. Seronegative coeliac disease in the light of the guidelines by the European Society for the Study of Coeliac Disease (EESCD) 2019. *Pediatric Nutrition.* 2019;17(6):14–22. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2019-6-14-22>.
- Husby S., Koletzko S., Korponay-Szabó I.R., Mearin M.L., Phillips A., Shamir R. et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;54(1):136–160. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e31821a23d0>.
- Dhawan A., Agarwal A., Mulder C.J., Makharia G.K. Celiac disease in the East and the West: Bridging the gaps between the guidelines and their implementation in daily practice is mandatory. *Indian J Gastroenterol.* 2019;38(3):185–189. <https://doi.org/10.1007/s12664-019-00970-7>.
- Парфенов А.И., Маев И.В., Баранов А.А., Бакулин И.Г., Сабельникова Е.А., Крумс Л.М. и др. Всероссийский консенсус по диагностике и лечению целиакии у детей и взрослых. *Альманах клинической медицины.* 2016;44(6):661–668. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2016-44-6-661-688>.
- Parfenov A.I., Maev I.V., Baranov A.A., Bakulin I.G., Sabelnikova E.A., Krums L.M. et al. The Russian consensus on diagnosis and treatment of coeliac disease in children and adults. *Almanac of Clinical Medicine.* 2016;44(6):661–668. (In Russ.) <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2016-44-6-661-688>.
- Камилова А.Т., Азизова Г.К., Геллер С.И. Современное состояние диагностики целиакии в Узбекистане: проблемы и решения. *Вопросы детской диетологии.* 2021;19(4):15–22. <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2021-4-15-22>.
- Kamilova A.T., Azizova G.K., Geller S.I. Current state of celiac disease diagnosis in Uzbekistan: problems and solutions. *Pediatric Nutrition.* 2021;19(4):15–22. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2021-4-15-22>.
- Rubio-Tapia A., Hill I.D., Kelly C.P., Calderwood A.H., Murray J.A. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(5):656–676. <https://doi.org/10.1038/ajg.2013.79>.
- Rostami K., Kerckhaert J., Tiemessen R., von Blomberg B.M., Meijer J.W., Mulder C.J. Sensitivity of antiendomysium and antigliadin antibodies in untreated celiac disease: disappointing in clinical practice. *Am J Gastroenterol.* 1999;94(4):888–894. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.1999.983.f.x>.
- Dhingra K., Maharshi S., Sapra B., Ratna S., Sharma S.S., Nijhawan S. Seronegative Celiac Disease: Frequently Encountered Yet Undiagnosed Clinical Entity. *Middle East J Dig Dis.* 2021;13(1):35–42. <https://doi.org/10.34172/mejdd.2021.201>.
- Ríos León R., Crespo Pérez L., Rodríguez de Santiago E., Roy Ariño G., De Andrés Martín A., García Hoz Jiménez C. et al. Genetic and flow cytometry analysis of seronegative celiac disease: a cohort study. *Scand J Gastroenterol.* 2019;54(5):563–570. <https://doi.org/10.1080/00365521.2019.1608466>.
- Schiepatti A., Sanders D.S., Biagi F. Seronegative coeliac disease: clearing the diagnostic dilemma. *Curr Opin Gastroenterol.* 2018;34(3):154–158. <https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000436>.
- Owen D.R., Owen D.A. Celiac Disease and Other Causes of Duodenitis. *Arch Pathol Lab Med.* 2018;142(1):35–43. <https://doi.org/10.5858/arpa.2016-0608-RA>.
- DeGaetani M., Tennyson C.A., Lebwohl B., Lewis S.K., Abu Daya H., Arguelles-Grande C. et al. Villous atrophy and negative celiac serology: a diagnostic and therapeutic dilemma. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(5):647–653. <https://doi.org/10.1038/ajg.2013.45>.
- Elsahoryi N.A. Celiac Disease. In: Kumar V., Salgado A.A., Athari S.S. (eds.). *Inflammation in the 21st Century.* London: IntechOpen; 2021. <https://doi.org/10.5772/intechopen.97834>.
- Volta U., Caio G., Boschetti E., Giancola F., Rhoden K.J., Ruggeri E. et al. Seronegative celiac disease: Shedding light on an obscure clinical entity. *Dig Liver Dis.* 2016;48(9):1018–1022. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2016.05.024>.
- Aziz I., Peerally M.F., Barnes J.H., Kandasamy V., Whiteley J.C., Partridge D. et al. The clinical and phenotypical assessment of seronegative villous atrophy: a prospective UK centre experience evaluating 200 adult cases over a 15-year period (2000–2015). *Gut.* 2017;66(9):1563–1572. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-312271>.
- Schiepatti A., Sanders D.S., Biagi F. Seronegative coeliac disease: clearing the diagnostic dilemma. *Curr Opin Gastroenterol.* 2018;34(3):154–158. <https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000436>.
- Schiepatti A., Biagi F., Fraternali G., Vattiatto C., Balduzzi D., Agazzi S. et al. Short article: Mortality and differential diagnoses of villous atrophy without coeliac antibodies. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2017;29(5):572–576. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000000836>.
- Korponay-Szabó I.R., Halttunen T., Szalai Z., Laurila K., Király R., Kovács J.B. et al. In vivo targeting of intestinal and extraintestinal transglutaminase 2 by coeliac autoantibodies. *Gut.* 2004;53(5):641–648. <https://doi.org/10.1136/gut.2003.024836>.
- Salmi T.T., Collin P., Korponay-Szabó I.R., Laurila K., Partanen J., Huhtala H. et al. Endomysial antibody-negative coeliac disease: clinical characteristics and intestinal autoantibody deposits. *Gut.* 2006;55(12):1746–1753. <https://doi.org/10.1136/gut.2005.071514>.
- Ierardi E., Losurdo G., Piscitelli D., Giorgio F., Sorrentino C., Principi M. et al. Seronegative celiac disease: where is the specific setting? *Gastroenterol Hepatol Bed Bench.* 2015;8(2):110–116. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4403023/>.
- Chow M.A., Lebwohl B., Reilly N.R., Green P.H. Immunoglobulin A deficiency in celiac disease. *J Clin Gastroenterol.* 2012;46(10):850–854. <https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e31824b2277>.
- Licinio R., Principi M., Amoroso A., Piscitelli D., Ierardi E., Di Leo A. Celiac disease and common variable immunodeficiency: a familial inheritance? *J Gastrointest Liver Dis.* 2013;22(4):473. Available at: <https://www.jgld.ro/jgld/index.php/jgld/article/view/2013.4.193>.
- Malamut G., Verkarre V., Suarez F., Viallard J.F., Lascaux A.S., Cosnes J. et al. The enteropathy associated with common variable immunodeficiency: the delineated frontiers with celiac disease. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(10):2262–2275. <https://doi.org/10.1038/ajg.2010.214>.

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. Талат, д. 3; okamilova@yahoo.com

Азимова Ноиб Дзамилитдиновна, младший научный сотрудник отдела гастроэнтерологии и нутрициологии, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии; 100179, Республика Узбекистан, Ташкент, ул. Талат, д. 3; noiba.shakhova@gmail.com

Дустмухамедова Динора Хамидовна, врач-ординатор отделения гастроэнтерологии и нутрициологии, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии; 100179, Республика Узбекистан, Ташкент, ул. Талат, д. 3; dustm1979@mail.ru

Information about the authors:

Altinoy T. Kamilova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Gastroenterology and Nutrition, Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Pediatrics; 3, Talant St., Tashkent, 100179, Republic of Uzbekistan; okamilova@yahoo.com

Noiba D. Azimova, Junior Researcher, Department of Gastroenterology and Nutrition, Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Pediatrics; 3, Talant St., Tashkent, 100179, Republic of Uzbekistan; noiba.shakhova@gmail.com

Dinora Kh. Dustmukhamedova, Resident Physician of the Department of Gastroenterology and Nutrition, Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Pediatrics; 3, Talant St., Tashkent, 100179, Republic of Uzbekistan; dustm1979@mail.ru

Жаропонижающие препараты: польза и нежелательные последствия

И.Н. Захарова^{1✉}, zakharova-rmapo@yandex.ru, И.В. Бережная¹, Н.Г. Сугян^{1,2}, В.И. Свинцицкая¹, Д.В. Новиков², П.В. Федоров², А.Д. Гостюхина¹, Т.С. Сабинаина²

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

² Химкинская областная больница; 141407, Россия, Московская область, Химки, Куркинское шоссе, д. 11

Резюме

Лихорадка – защитно-приспособительная реакция организма, возникающая в ответ на действие патогенных раздражителей. Она часто сопровождается различными инфекционными, аутоиммунными, онкогематологическими и другими заболеваниями. Возникновение лихорадки у ребенка вызывает тревогу не только у родителей, но и у педиатров в связи с частым выраженным ухудшением общего состояния ребенка. В соответствии со степенью повышения температуры лихорадку разделяют на субфебрильную – 37,1–37,9 °C, умеренную – 38–39 °C, фебрильную – 39,1–41 °C и гипертермическую – выше 41 °C. По клиническим проявлениям различают доброкачественную, или розовую, лихорадку и злокачественную, или бледную. Необходимость использования жаропонижающих препаратов зависит не только от высоты подъема температуры тела, но и самочувствия пациента. В клинических рекомендациях отмечено, что у детей с целью снижения температуры тела не рекомендуется применять ацетилсалициловую кислоту, нимесулид и метамизол в связи с высоким риском развития нежелательных реакций. Препаратами выбора для снижения температуры тела у детей как в России, так и за рубежом являются ибупрофен и парацетамол. Более 120 сравнительных исследований этих двух лекарственных формул показали их близкую эффективность, но в терапии лихорадки и боли наиболее предпочтительно использовать ибупрофен. С целью снижения температуры тела родители могут бесконтрольно использовать жаропонижающие препараты в различных комбинациях и неправильных дозировках, что приводит к тяжелым токсическим эффектам. В статье представлен клинический случай синдрома Рея у девочки 10 лет, наиболее вероятно связанного с применением аспирина в качестве жаропонижающего средства.

Ключевые слова: лихорадка, ибупрофен, парацетамол, синдром Рея, токсический гепатит

Для цитирования: Захарова И.Н., Бережная И.В., Сугян Н.Г., Свинцицкая В.И., Новиков Д.В., Федоров П.В., Гостюхина А.Д., Сабинаина Т.С. Жаропонижающие препараты: польза и нежелательные последствия. *Медицинский совет.* 2022;16(12):136–144. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-12-136-144>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Antipyretic drugs: benefits and undesirable consequences

Irina N. Zakharova^{1✉}, zakharova-rmapo@yandex.ru, Irina V. Berezhnaya¹, Narine G. Sugian^{1,2}, Victoria I. Svintsitskaya¹, Dmitry V. Novikov², Pavel V. Fedorov², Anastasia D. Gostyukhina¹, Tatyana S. Sabinina²

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

² Khimki Regional Hospital; 11, Kurkinskoe Shosse, Khimki, Moscow Region, 141407, Russia

Abstract

Fever is a defensive and adaptive reaction of the body that develops in response to the action of pathogenic stimuli. It often accompanies various infectious, autoimmune, oncohematological and other diseases. Due to the frequent significant deterioration of children's general health, the occurrence of fever in children gives rise to concern not only in parents, but also in pediatricians. According to temperature level, fever can be classified into different categories: subfebrile – 37.1 to 37.9 °C, moderate – 38 to 39 °C, febrile – 39.1 to 41 °C and hyperthermic – above 41 °C. By clinical manifestation distinguish benign, or rose, and malignant, or white, fever. The need to use antipyretic drugs depends not only on the height of the body temperature elevation, but also on the patient's general health. The clinical guidelines state that the use of acetylsalicylic acid, nimesulide and metamazole to lower the body temperature in children is not recommended, due to high risk of adverse reactions. Ibuprofen and paracetamol are the drugs of choice to lower body temperature in children both in Russia and abroad. Over 120 comparative studies of these two drug formulations have shown their close efficacy, but ibuprofen is most preferred for the treatment of fever and pain. In order to lower body temperature, parents can uncontrollably use antipyretic drugs in various combinations and incorrect dosages, which leads to severe toxic effects. The article presents a clinical case of Reye's syndrome in a 10-year-old girl, which is most likely associated with the use of aspirin as an antipyretic.

Keywords: fever, ibuprofen, paracetamol, Reye's syndrome, toxic hepatitis

ВВЕДЕНИЕ

Лихорадка – один из древнейших защитно-приспособительных механизмов организма человека, который возникает в ответ на воздействие любого патогена (вирусы, бактерии, грибы, паразиты, гельминты, аллергены, токсины и т. д.). Повышение температуры тела часто сопровождается различными вирусными, бактериальными, грибковыми заболеваниями, гельминтозами и паразитозами. Оно может возникать на фоне аутоиммунных, аутовоспалительных, онкологических заболеваний, посттравматических состояний и др. В педиатрической практике повышение температуры тела на фоне течения острых респираторных инфекций является одной из самых частых причин обращения к врачу [1].

При осмотре ребенка педиатр должен поставить диагноз и назначить этиотропное и патогенетическое лечение. Правильный диагноз позволяет выбрать рациональную схему терапии, основываясь на клинических рекомендациях Минздрава РФ. Вопрос о симптоматическом лечении решается в каждом конкретном случае.

Организм человека сохраняет гомеостаз в ограниченном температурном режиме – в пределах 36–37 °C с умеренными колебаниями в течение суток с учетом периодов активности и сна. Сохранение таких узких благоприятных рамок зависит от терморегуляции с учетом баланса теплопродукции и теплоотдачи. Равенство теплопродукции и теплоотдачи (37 °C) называют установочной точкой [2]. Повышение температуры тела – это симптом тревоги, который является важным клиническим проявлением заболевания или неблагополучия в организме и нередко первым и даже единственным его симптомом. Ощущение опасности, тревоги появляется у родителей при подъеме у ребенка температуры тела. При этом в семье всегда обсуждается вопрос о необходимости использования жаропонижающего препарата. Родители используют безрецептурные жаропонижающие препараты чаще как монотерапию. Однако нередко **дают разные препараты последовательно, вплоть до запрещенных у детей** (аспирин, анальгин, нимесулид и др.) с единственной целью – **любой ценой снизить температуру тела у ребенка**.

В одном из исследований с участием 490 детей с острой респираторной инфекцией, получавших в качестве жаропонижающего препарата ибупрофен в суппозиториях, было показано, что удовлетворенность и комплаенс родителей были высокими: $4,5 \pm 0,47$ по 5-балльной шкале. Кроме того, 92,2% родителей заявили, что будут использовать этот препарат у детей в дальнейшем [3]. В клиническом исследовании, где проводились сравнение между ибупрофеном и парацетамолом и опрос родителей, оказалось, что удовлетворенность и комплаенс родителей при использовании парацетамола составили только 74%, ибу-

профена – 70%, а сочетание двух молекул родители нередко считали более эффективным [4]. В связи со свободной продажей большого спектра нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), в том числе обладающих жаропонижающими свойствами, нужно помнить, что использовать их нужно очень аккуратно без превышения суточных доз, иначе это может привести к тяжелым токсическим эффектам и даже смерти ребенка.

ИСТОРИЧЕСКАЯ СПРАВКА

Первые записи об использовании лекарственных растений, в том числе коры ивы, для лечения лихорадки обнаружены на папирусе Эберса, который датируется 1550-ми гг. до н. э. (временем правления фараона Яхмоса I). Великий ученый-целитель Гиппократ (460-е гг. до н. э.) также использовал для терапии лихорадки ветви и кору ивы [5]. **Salix** – латинское название этого дерева – впоследствии дало название салицилатам.

На Востоке часто использовали сок опиоидного мака, в Сибири и центральной части Европы и России применяли малину, таволгу, морошку, которые тоже содержат салицилподобные вещества. Интерес к экстракту коры ивы объясняется тем, что первые положительные эффекты были получены у больных артритом. Прошло около двух тысячелетий, и был получен ее синтетический аналог – ацетилсалициловая кислота, изучено действие препарата на центр терморегуляции.

В 1763 г. Эдвард Стоун опубликовал результаты использования экстракта коры ивы в качестве замены хинны у 50 больных лихорадкой, возможно, связанной с малярией. Доза была высокой – 1 драхма (1,8 г) в сутки и принималась в виде напитка с водой, пивом или чаем [6]. В 1838 г. итальянский ученый-химик Рафаэль Пириа выделил из ивовой коры горький гликозид – салицин и разделил его на две части. Именно его кислая часть, обладающая жаропонижающими свойствами, и получила название салициловой кислоты [7]. Ценность этого открытия была не только в том, что химическое вещество было разделено, а в том, что кислотная фракция была выделена в стабильной форме. Только через 15 лет французский химик Шарль Фредерик Жерар смог воспроизвести синтетический аналог салициловой кислоты. Исторические факты противоречивы: по некоторым данным схема синтеза ацетилсалициловой кислоты принадлежит Артуру Эйхенгину, по другим – Феликсу Хоффману [8]. Точно известно, что в 1897 г. Феликс Хоффман получил патент на лекарственный препарат под торговым названием «Аспирин». В исторических справках есть версия, что первым пациентом, принимавшим аспирин для лечения артрита, был французский художник, график и скульптор Пьер Огюст Ренуар. Страдая серьезным артритом, Ренуар

был вынужден привязывать кисть к руке для возможности удержать ее во время работы. Используя инновационный для того времени препарат, художник получил способ избавиться от болей и отечности суставов.

В 1878 г. на рынке появился предшественник парацетамола фенацетин, синтезированный американским биохимиком H.N. Morse. Данная молекула использовалась как в чистом виде, так и в сочетании с аспирином и пиридоном. При длительном приеме описано нефротоксическое действие наряду с предыдущими патологическими эффектами [9]. В 1883 г., до выхода на рынок аспирина, немецкий химик Людвиг Кнорр (Ludwig Knorr) создал вариант синтетического НПВП феназон (антипирин), который уже через год оказался на фармацевтическом рынке. Препарат используется по настоящее время. Через 10 лет Фридрих Штольц синтезировал амидопирин, который значительно превосходил по анальгетической и противовоспалительной эффективности феназон. При этом производные пиразолона оказались очень токсичными (агранулоцитоз, внезапная летальность), что значительно ограничило возможности их использования [10–13].

В 1949 г. появился новый НПВП – фенилбутазон, имеющий высокий обезболивающий и противовоспалительный эффект, но обладающий теми же побочными токсическими и гематологическими свойствами. Кроме этого, для фенилбутазаона впервые был описан эффект ulcerogenного действия, характерный для всех НПВП.

Ацетаминофен был открыт случайно в 1893 г. По ошибке фармацевта больному с хроническим болевым синдромом в состав лекарства попало постороннее химическое соединение – ацетанилид. После приема препарата с этой добавкой у пациента было отмечено выраженное уменьшение боли. Дальнейшие исследования ацетанилида показали, что это вещество является достаточно мощным анальгетиком, однако было выявлено и его гепатотоксичное действие.

В дальнейшем были предприняты попытки синтезировать новый анальгетик с аналогичной химической структурой, но обладающий меньшей гепатотоксичностью. Таким образом, в Англии появился парацетамол (от параацетиламинофенола), а в США – ацетаминофен [14]. И только в 1949 г. в Великобритании была разработана технология промышленного производства высокоочищенного препарата.

В середине XX в. появились две новые молекулы с высоким обезболивающим и противовоспалительным эффектом – индометацин и ибупрофен [15]. Ибупрофен до настоящего момента, наряду с парацетамолом, является наиболее эффективным и безопасным противовоспалительным, жаропонижающим и обезболивающим средством [16]. Рекомендуемые безопасные дозы парацетамола и ибупрофена представлены в *табл. 1*.

Однако несмотря на достаточно широкий терапевтический интервал и высокий уровень безопасности, все НПВП имеют похожий спектр побочных эффектов: кроме хорошо изученных ulcerogenного и гематологического, еще и токсический, особенно при передозировке. Максимальная суточная доза парацетамола составляет

● **Таблица 1.** Рекомендуемые разовые дозы нестероидных противовоспалительных препаратов для лечения лихорадки у детей

● **Table 1.** Recommended single doses of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of fever in children

Препарат	Разовая доза, мг/кг	Частота приема
Парацетамол	10–15	Не более 4 раз в сутки с интервалом не менее 4 ч
Ибупрофен (Нурофен для детей, Нурофен)	5–10	3–4 раза в сутки

до 60 мг/кг/сут, ибупрофена – до 30 мг/кг/сут в соответствии с доказанной безопасностью.

В клинических рекомендациях отмечено, что у детей с целью снижения температуры тела не рекомендуется применять ацетилсалициловую кислоту и нимесулид в связи высоким риском развития нежелательных реакций. Ограничено использование метамизола в связи с определенным риском развития агранулоцитоза [17].

Наиболее глубоко изучена гепатотоксичность первого из НПВП – ацетилсалициловой кислоты (аспирина). На фоне приема салицилатов одним из самых грозных осложнений является синдром Рея (Reye), который был описан в 1963 г. австралийским патологоанатомом Ralph Douglas Kenneth Reye et al. [18]. В период с 1951 по 1962 г. они наблюдали 21 случай заболевания у детей с острой энцефалопатией в сочетании с жировой дегенерацией внутренних органов [19]. Даже сегодня, спустя более чем полвека, патогенез синдрома Рея до конца не ясен. Развитие заболевания связывают с генерализованным повреждением митохондрий вследствие ингибирования окислительного фосфорилирования и нарушения β -окисления жирных кислот, которое развивается у детей с лихорадкой вирусного происхождения. При этом в 80–90% случаев прослеживается достоверная связь с приемом лекарственных средств, содержащих ацетилсалициловую кислоту. Доказан высокий риск развития синдрома Рея при приеме ацетилсалициловой кислоты у пациентов с инфекцией верхних дыхательных путей или гриппом (73%), ветряной оспой (21%), острым гастроэнтеритом (14%). В 1990 г. было предложено определение синдрома Рея: это острая невоспалительная энцефалопатия, которая подтверждается клинически, лабораторно или гистологически [20].

Основные клинические критерии синдрома Рея:

- изменение сознания;
- наличие более 8 лейкоцитов/мкл в цереброспинальной жидкости;
- демонстрация в гистологическом образце церебрального отека без перивезикулярного или менингеального воспаления;
- как дополнительный критерий гепатопатия, подтвержденная биопсией печени или аутопсией с характерными для синдрома Рея жировой дистрофией;
- трехкратное или выше повышение уровней аспаратаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы или аммиака в сыворотке крови.

При отсутствии других объяснений для церебральных и печеночных изменений диагноз синдрома Рея не вызывает сомнений. В клинической практике используется эпидемиологическое определение заболевания: энцефалопатия без признаков воспаления у ребенка младше 16 лет в сочетании с одним или более признаков: повышение уровня печеночных ферментов аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы (в 3–20 раз) или аммиака в сыворотке; характерная жировая дистрофия печени. Надо отметить, что выраженная гипераммониемия указывает на развитие острой печеночной недостаточности вследствие массивного некроза печени.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Девочка, 10 лет, росла и развивалась в соответствии с возрастом. Вакцинирована по национальному календарю, по форме-30 у специалистов не состояла. Острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ) болела редко, 2–3 раза в год. Причиной вызова врача на дом послужили высокая лихорадка – до 39,5 °С, наличие катаральных явлений. Педиатром установлен диагноз ОРВИ, назначена симптоматическая терапия (парацетамол, Гексорал, Фервекс). Проведен экспресс-тест на COVID-19 – результат отрицательный. В течение следующих двух дней с жаропонижающей целью девочка принимала парацетамол 500 мг 2 р/сут, Фервекс 1 пак/сут, **аспирин 500 мг 2 р/сут**. На вторые сутки к лихорадке присоединились многократная рвота, однократно жидкий стул. На вторые сутки болезни появились и стали нарастать желтуха, боли в ногах, поясничной области, потемнение мочи, олигурия. Девочка госпитализирована в инфекционное отделение с диагнозом «Сепсис, септицемическая форма. Острая почечная, печеночная недостаточность. Гемолитико-уремический синдром?»

При поступлении: масса тела 37 кг, рост 155 см, температура 36,4 °С, частота сердечных сокращений (ЧСС) 136/мин, артериальное давление (АД) 65/30 мм рт. ст., SpO₂ 93%. Состояние крайне тяжелое со стремительно прогрессирующей отрицательной динамикой за счет угнетения сознания до комы I–II степени, нарастающего ДВС-синдрома (диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови), гемодинамических нарушений. Менингеальные и очаговые симптомы отрицательные. Кожа интенсивно желтая с мелкими петехиальными высыпаниями по всей поверхности. Нарастающие сливные экхимозы. Отеков нет. Зев розовый с мелкоточечными кровоизлияниями на верхнем небе. Склеры иктеричные. Тоны сердца приглушены, периферическая пульсация очень вялая (начата кардиотоническая терапия допамином с последующим присоединением норадреналина). Живот вздут, мягкий, болезненный по ходу толстой кишки, печень +13 см, селезенка +3 см из-под края реберной дуги. Анурия, по мочевого катетеру лизированная кровь. На момент поступления: гемоглобин 102 г/л, эритроциты $3,1 \times 10^{12}/л$ млн, лейкоцитоз до $27 \times 10^9/л$, тромбоцитопения $30 \times 10^9/л$.

Биохимический анализ крови: лактатдегидрогеназа 12 000 ед/л (норма 195–450), ферритин 700 мкг/л (10–120), мочевины 42 ммоль/л (2,5–8,32), креатинин 412 мкмоль/л

(53–115,0), С-реактивный белок 125 мг/л (0,0–5,0). Кислотно-щелочное состояние в динамике – декомпенсированный смешанный лактатацидоз. Прогрессирующая анемия, гиперлактатемия, гиперкалиемия.

Ребенок нуждался в респираторной поддержке, проводилась инфузионная терапия, кардиотоническая поддержка (допамин, норадреналин с титрованием дозировки по эффекту), коррекция гипоальбуминемии: альбумин 20% 50 мл внутривенно (в/в) капельно, гемостатическая терапия, гормональная и антибактериальная (меронем 1 г в/в капельно) терапия. Коррекция анемии. Через 4 ч после госпитализации температура 36,2 °С, ЧСС 87/мин, АД 72/36 мм рт. ст., SpO₂ 93%. Состояние с прогрессирующей отрицательной динамикой: угнетение сознания до комы III степени, присоединение острой сердечно-сосудистой недостаточности, сохранялись проявления коагулопатии, анемия на фоне трансфузии компонентов крови. Через 4 ч 25 мин зафиксирована асистолия, проведены реанимационные мероприятия в полном объеме 30 мин без эффекта и констатирована биологическая смерть.

Диагноз: Генерализованная вирусно-бактериальная инфекция. Сепсис. Гемофагоцитарный синдром. Полиорганная недостаточность: дыхательная недостаточность III степени, острая сердечно-сосудистая недостаточность, острая печеночная недостаточность, острая почечная недостаточность, ДВС-синдром. Септический шок. Синдром Рея.

Патологоанатомический диагноз. Основной: генерализованная вирусная инфекция. Осложнения: двусторонняя очаговая сливная серозно-геморрагическая пневмония в нижних долях, больше слева, равномерная гиперемия слизистой оболочки трахеи и главных бронхов. Синдром системного воспалительного ответа инфекционного происхождения с полиорганной недостаточностью: дистрофические изменения миокарда, печени, почек. ДВС-синдром: множественные мелкоточечные и мелкопятнистые кровоизлияния в эпикарде, эндокарде левого желудочка, под висцеральной плеврой. Множественные острые мелкие эрозии слизистой оболочки желудка. Отек головного мозга, отек легких.

При микроскопическом исследовании: головной мозг: отек мягкой мозговой оболочки с полнокровием ее сосудов, в веществе мозга периваскулярный и перичеллюлярный отек, полнокровие капилляров; печень: дольчатая структура строения сохранена, умеренно выраженный перинодулярный и перидуктальный отек с лимфоклеточной инфильтрацией по ходу протоков, полнокровие и расширение центральных вен долек, диффузная мелкокапельная жировая дистрофия гепатоцитов; поджелудочная железа: междольковый липоматоз.

Нельзя исключить, что причиной развития синдрома Рея явился аспирин, который ребенок принимал по 500 мг 2 р/день в течение двух дней.

ОСНОВНЫЕ КРИТЕРИИ ЛИХОРАДКИ

Для оценки температурной реакции ребенка часто используют два критерия: высота подъема температуры тела и особенности клинических проявлений заболевания. В соответствии со степенью повышения температуры

лихорадку разделяют на субфебрильную – 37,1–37,9 °С, умеренную – 38–39 °С, фебрильную – 39,1–41 °С и гипертермическую – выше 41 °С. По клиническим проявлениям различают доброкачественную, или розовую, лихорадку, и злокачественную, или бледную.

Говоря о высоте подъема температуры тела, необходимо учитывать метод, термометр и место измерения. В Российской Федерации и многих других странах принято измерение температуры тела в аксиллярной зоне с использованием или галистанового, или электронного медицинского термометра. В некоторых странах используется измерение в ректальной зоне или полости рта [16].

Необходимость использования жаропонижающих препаратов зависит не только от высоты подъема температуры тела, но и самочувствия ребенка [21]. По данным Всемирной организации здравоохранения (1993) и отечественных клинических рекомендаций, перед использованием жаропонижающего лекарственного препарата необходимо оценить общее самочувствие ребенка. При подъеме температуры тела аксиллярно выше 38,5 °С (39 °С ректально), которая сопровождается головной болью, болью в мышцах и суставах, нарушением общего самочувствия, рекомендовано использование жаропонижающих препаратов. При хорошем самочувствии ребенка и в случае отсутствия риска развития судорог можно использовать симптоматические средства и динамическое наблюдение, воздерживаясь от антипиретиков [21, 22], применение которых у ребенка с высокой температурой тела имеет целью улучшение самочувствия, а не только нормализацию температуры тела.

Лихорадка имеет и положительное влияние на организм человека, и отрицательное (табл. 2).

При длительной лихорадке, особенно при нарастании интоксикации, с развитием злокачественного варианта (бледной лихорадки) негативное влияние на организм усиливается. Сегодня, учитывая все изученные патофизиологические механизмы синдрома лихорадки, разработаны клинические рекомендации по управлению температурой тела. Также разработаны рекомендации для родителей с пошаговой инструкцией (табл. 3).

ЖАРОПОНИЖАЮЩИЕ ПРЕПАРАТЫ

Показано использование неопиоидных анальгетиков-антипиретиков с высоким профилем безопасности и эффективности. В педиатрической практике для управления лихорадкой разрешен к использованию очень небольшой спектр лекарственных препаратов. В соответствии с доказательной медициной эффект должен быть комплексным: жаропонижающим, противовоспалительным, анальгезирующим, антитромботическим и иметь широкий терапевтический коридор с высоким уровнем безопасности. Не все анальгетики-антипиретики могут быть использованы в педиатрии (табл. 4) [16, 23, 24].

Сегодня в клинических рекомендациях по управлению лихорадкой как в России, так и за рубежом используются два наиболее безопасных и эффективных лекарственных препарата – ибупрофен и парацетамол. Более 120 сравнительных исследований этих двух лекарственных формул показали их близкую эффективность, но в терапии лихорадки и боли наиболее предпочтительно использовать ибупрофен [25].

Парацетамол (ацетаминофен) широко назначается педиатрами при лихорадке. Препарат входит в клиниче-

- **Таблица 2.** Биологическое значение лихорадки для организма
- **Table 2.** Biological implication of a fever for the body

Положительное (защитное) значение лихорадки	Отрицательное влияние лихорадки на организм
Положительный иммунный ответ на воздействие патогена: активация фагоцитоза, цитотоксических реакций (NK-клетки), T- и B-лимфоцитов	Денатурация белка, в том числе и иммуноглобулинов, при критическом повышении температуры, вследствие чего увеличивается риск развития аутоиммунных реакций
Подавление размножения бактерий и снижение устойчивости микроорганизмов к лекарствам	Тахикардия с возможным развитием кардиопатии
Усиление продукции цитокинов, белков острой фазы воспаления, биологически активных агентов со стимуляцией иммунного ответа	Гипотензия с высоким риском развития коллапса
Лихорадка – сигнал тревоги	Отсутствие аппетита, высокий катаболизм

- **Таблица 3.** Рекомендации по управлению лихорадкой в амбулаторных условиях
- **Table 3.** Recommendations for the management of fever in outpatient settings

Рекомендация	Комментарий
Снижение температуры только при значениях выше 38,5 °С в аксиллярной зоне и 39 °С в ректальной	У здорового ребенка (пьет, ест, интересуется происходящим вокруг, играет) безотягощенного преморбидного фона (порока сердца, эпилепсии, анамнеза фебрильных судорог и др.)
Соблюдение питьевого режима	Контроль дегидратации (чаще предлагать ребенку пить воду, компот, возможно использование охлажденных растворов для регидратации с официальной прописью, особенно при остром гастроэнтерите)
Физические методы охлаждения	а) при доброкачественной лихорадке розового типа – обтирание водой 22–25 °С. Категорически запрещено использование спиртовых и уксусных растворов; б) озноб, развитие злокачественного бледного типа лихорадки – необходимо согревание конечностей, теплая пища
Жаропонижающий препарат – при отсутствии эффекта от проводимых мероприятий	Безопасные препараты для снижения температуры тела у детей – парацетамол и ибупрофен в дозировке, рассчитанной по массе тела ребенка

● **Таблица 4.** Антипиретики, запрещенные или имеющие ограничения в педиатрии
 ● **Table 4.** Antipyretics banned or restricted in pediatrics

Лекарственный препарат (действующее вещество)	Влияние на организм
Амидопирин (пирамидон)	Высокий риск агранулоцитоза, угнетение кроветворения в костном мозге. Данное действующее вещество было признано высокотоксичным и не применяется в терапии в Российской Федерации, США и многих странах Европы
Нимесулид	Высокий риск гепатотоксичности, развития фульминантных форм токсического гепатита, кровотечений, в том числе из желудочно-кишечного тракта. В европейских странах (Швейцарии, Италии, Франции, Португалии, Греции, Ирландии) нимесулид запрещен для использования у детей младше 12 лет. По показаниям используется в терапии боли с 12 лет. Однако в Бразилии и некоторых странах СНГ используется в качестве антипиретика
Ацетилсалициловая кислота (аспирин)	Одно из самых грозных осложнений у детей – синдром Рея (токсическая энцефалопатия и жировая дегенерация внутренних органов, преимущественно печени и головного мозга). Ацетилсалициловая кислота повышает риск развития воспалительных процессов желудочно-кишечного тракта, кровотечений за счет влияния на свертываемость крови и сосуды, у новорожденных может вызвать билирубиновую энцефалопатию
Метамизол натрия (анальгин)	Имеет условные ограничения. В середине 1950-х гг. у аминафеназона описан феномен развития агранулоцитоза до летальных исходов. Препарат был отозван с международного фармацевтического рынка и попал в список запрещенных более чем в 40 странах мира. В Российской Федерации с 1992 г. имеет ограничения в педиатрии. Однако последние несколько лет исследований показали, что риски развития агранулоцитоза преувеличены, и в дальнейшем препарат был реабилитирован во многих странах. В рекомендациях есть ограничения по приему у детей раннего возраста, беременных и кормящих [23, 24]

ские рекомендации при лечении лихорадки любого генеза, в том числе новой коронавирусной инфекции, у детей. Большинство родителей и педиатров считают, что использование парацетамола у младенцев и детей безопасно, пропагандируя широкое использование препарата в этой популяции. После назначения парацетамола в терапевтической разовой дозе 10–15 мг/кг (не более 60 мг/кг в сутки) лечебный эффект наступает через 30 мин и продолжается в течение 2–4 ч. Элиминация препарата происходит путем биотрансформации в печени – до 90–95% от принятой дозы. Имеются качественные изменения метаболизма парацетамола в зависимости от возраста ребенка. У новорожденных преобладает образование парных эфиров с серной кислотой (сульфатов), у детей старше (после 12 лет) и взрослых – с глюкуроновой кислотой (глюкуронидов). Под влиянием цитохрома Р-450 в печени может происходить повышенное образование метаболитов парацетамола – производных цистеина и меркаптуровой кислоты, увеличение которых коррелирует со степенью поражения печени. Известно, что парацетамол вызывает повреждение печени в условиях окислительного стресса или при применении в больших дозах вне инструкции.

На сегодняшний день проведено примерно 50 исследований, демонстрирующих эффективность и безопасность парацетамола при лихорадках у детей. Однако эти исследования проводились с целью оценки гепатотоксичности, и медиана времени наблюдения составляла всего 48 ч. В настоящее время большой интерес представляет влияние препарата на состояние центральной нервной системы (ЦНС) [26].

Известно, что парацетамол проникает через плаценту, может оставаться в кровотоке матери и ребенка в течение длительного времени, проникает через гематоэнцефалический барьер. Обсуждается несколько возможных механизмов негативного влияния парацетамола на развитие мозга плода, включая нейротоксичность, индуцированную окислительным стрессом, что угнетает продукцию

половых гормонов и гормонов щитовидной железы у беременной. Именно с аномальным гормональным статусом беременной за счет пренатального воздействия ацетаминофена связывают риск развития поведенческих проблем, подобных синдрому дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), или гиперкинетических расстройств у детей.

В 2014 г. в Дании было проведено самое многочисленное исследование по изучению связи использования ацетаминофена во время беременности и развития поведенческих нарушений у детей. Авторы опубликовали потенциально тревожное открытие: прием ацетаминофена во время беременности повышал риск развития симптомов СДВГ у детей в возрасте 7 лет. Выборка состояла из большой когорты матерей (64 322 чел., включенных в Датскую национальную когорту при рождении). По результатам опроса более половины женщин сообщили об использовании ацетаминофена во время беременности, и именно их дети в дальнейшем чаще наблюдались с диагнозом СДВГ в возрасте 7 лет (отношение рисков (ОР) 1,13; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,01–1,27) [27]. Эту же когорту пациентов использовали в дальнейшем для оценки наличия положительной корреляционной связи между употреблением ацетаминофена во время беременности и расстройствами аутистического спектра (РАС). В результате наблюдения у 1027 (1,6%) детей был диагностирован РАС, у 345 (0,5%) – детский аутизм. Авторы обнаружили, что у 31% детей с РАС и у 26% с аутизмом также были диагностированы гиперкинетические расстройства [28].

В дальнейшем изучена связь между приемом ацетаминофена во время беременности и симптомами СДВГ у детей в возрасте 7 и 11 лет [29]. Известно, что СДВГ наблюдается примерно у 5–10% школьников. Это наиболее распространенное расстройство ЦНС, характеризующееся невнимательностью, гиперактивностью и импульсивностью [30]. На основании опросов и анкетирования матерей и детей авторы пришли к выводу, что ассоциация

прослеживается между использованием ацетаминофена во время беременности и СДВГ в возрасте 7 и 11 лет.

В 2017 г. было проведено проспективное когортное исследование по оценке предполагаемой ассоциации между уровнем метаболитов ацетаминофена в пуповинной крови (прямое доказательство воздействия на плод) и диагностированным врачом диагнозом СДВГ или РАС. Авторы сделали вывод, что повышен риск развития детского СДВГ и РАС у детей, в пуповинной крови которых выявлен ацетаминофен. Тем не менее Общество медицины матери и плода (SMFM) и Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) воздержались от рекомендаций относительно использования, сославшись на ограниченные фактические данные и методологические проблемы [31]. Однако FDA призвало беременных женщин и медицинских работников тщательно оценить преимущества и риски применения ацетаминофена во время беременности¹. Аналогичным образом эксперты Американской академии педиатрии пришли к выводу, что не существует определенной причинно-следственной связи между воздействием ацетаминофена и СДВГ [32].

Нурофен – лекарственная форма **ибупрофена** – выпускается как для взрослых в капсулах, так и для детей с 3 мес. в виде суспензии и ректальных суппозиториях. В последнее время клиницисты отдают предпочтение ибупрофену.

Известно, что большинство НПВП реализуют терапевтическое действие за счет подавления синтеза простагландинов. Как оказалось, ключевую роль играет воздействие НПВП на фермент циклооксигеназу (ЦОГ, или простагландин H2-синтетаза) [33]. Существует по крайней мере две изоформы ЦОГ, названные соответственно ЦОГ1 и ЦОГ2. Большинство известных в настоящее время НПВП одновременно блокируют ЦОГ1 и ЦОГ2 [34].

В отличие от парацетамола, который оказывает только центральное жаропонижающее и анальгезирующее дей-

ствие, ибупрофен оказывает двойное антипиретическое действие – центральное и периферическое за счет ингибирования простагландина Е (ПГЕ) в поврежденных тканях. В очаге поражения при воспалении активизируется избыточный синтез множества цитокинов и многочисленных хемокинов – эндогенных пирогенов, на которые организм реагирует лихорадкой и болевым синдромом. В развитии лихорадки существенную роль играет высвобождение макрофагами интерлейкина-1, -6, -8, фактора некроза опухоли-α. Ингибирование ПГЕ снижает активность воспаления в тканях и продукцию цитокинов его острой фазы, в ЦНС приводит к нормализации температуры тела.

По данным проводимых исследований показано, что стойкая нормализация температуры и улучшение самочувствия ребенка в группе детей с острой респираторной инфекцией, получавших в качестве жаропонижающего препарата Нурофен, на 30% эффективнее уже ко 2–3-м суткам в сравнении с группой, получавшей парацетамол. При этом препарат хорошо переносится, побочных и нежелательных эффектов, наподобие аллергической сыпи, зарегистрировано не было. Эти данные согласуются с литературными, свидетельствующими о том, что, в отличие от парацетамола, ибупрофен не образует токсических метаболитов. Он метаболизируется в печени и быстро выводится из плазмы. Менее 10% препарата выводится в неизменном виде с мочой [35].

Важно отметить, что в ранних исследованиях сравнения эффективности ибупрофена с парацетамолом и ацетилсалициловой кислотой ибупрофен превосходил по эффективности оба препарата. Оценка проводилась у детей в возрасте 6–24 мес. в трех параллельных группах, где доза ибупрофена составила 7,5 мг/кг, а парацетамола и ацетилсалициловой кислоты – 10 мг/кг. Авторы обратили внимание, что ибупрофен не только эффективно снижал температуру тела у детей с лихорадкой выше 39 °С, но и улучшал общее самочувствие. Также родители детей, принимавших препараты ибупрофена, отмечали более спокойный сон, чем родители, использовавшие

¹ Food and Drug Administration FDA has reviewed possible risks of pain medication during pregnancy. 2018. Available at: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm429117.htm>.

● **Таблица 5.** Формы выпуска и рекомендованные по возрастам дозы Нурофена® для детей

● **Table 5.** Forms of presentation and recommended doses of Nurofen® for Children by age

Форма выпуска	Состав	Доза по возрасту
Суппозитории ректальные для детей	- ибупрофен 60 мг; - вспомогательные вещества: твердый жир 1 (Витепсол H15) – 258 мг; твердый жир 2 (Витепсол W45) – 258 мг	3–9 мес. (6–8 кг): по 1 супп. (60 мг) до 3 раз в течение 24 ч, не более 180 мг/сут; 9 мес. – 2 года (8–12 кг): по 1 супп. (60 мг) до 4 раз в течение 24 ч, не более 240 мг/сут. Продолжительность лечения – не более 3 дней. Не превышать указанную дозу
Суспензия для приема внутрь 100 мг (апельсиновая, клубничная)	- ибупрофен 100 мг в 5 мл; - вспомогательные вещества: полисорбат 80 – 0,5 мг; глицерол – 0,5 мл; сироп мальтитола – 1,625 мл; натрия сахаринат – 10 мг; кислота лимонная – 20 мг; натрия цитрат – 25,45 мг; камедь ксантановая – 37,5 мг; натрия хлорид – 5,5 мг; домифена бромид – 0,5 мг; апельсиновый ароматизатор 2M16014 или клубничный ароматизатор 500244E – 12,5 мг; вода очищенная – до 5 мл	6–12 мес. (7,7–9 кг): по 2,5 мл (50 мг) до 3–4 раз в течение 24 ч, не более 10 мл (200 мг) в сутки; 1–3 года (10–16 кг): по 5 мл (100 мг) до 3 раз в течение 24 ч, не более 15 мл (300 мг) в сутки; 4–6 лет (17–20 кг): по 7,5 мл (150 мг) до 3 раз в течение 24 ч, не более 22,5 мл (450 мг) в сутки; 7–9 лет (21–30 кг): по 10 мл (200 мг) до 3 раз в течение 24 ч, не более 30 мл (600 мг) в сутки. 10–12 лет (31–40 кг): по 15 мл (300 мг) до 3 раз в течение 24 ч, не более 45 мл (900 мг) в сутки. Продолжительность лечения – не более 3 дней. Не превышать указанную дозу

в качестве жаропонижающих для детей парацетамол и ацетилсалициловую кислоту [36]. В табл. 5 представлены формы выпуска препарата Нурофен и рекомендованные дозы у детей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лихорадка у детей – одна из наиболее частых причин обращения за медицинской помощью. Прием неподходящего жаропонижающего препарата или неправильный расчет его дозировки может привести к неблагоприятным последствиям. Необходимо помнить, что препаратами выбора для детей являются ибупрофен и парацетамол

в связи с хорошо изученной безопасностью и эффективностью. Использование ибупрофена в качестве жаропонижающего препарата более распространено по сравнению с парацетамолом, поскольку ибупрофен обладает не только жаропонижающим, но и противовоспалительным и обезболивающим эффектом. Врачам-клиницистам и родителям следует четко следовать рекомендациям по купированию лихорадки у детей и инструкциям по применению препаратов во избежание токсических эффектов.

Поступила / Received 30.05.2022

Поступила после рецензирования / Revised 15.06.2022

Принята в печать / Accepted 16.06.2022

Список литературы / References

1. Баранов А.А., Таточенко В.К., Бакрадзе М.Д. (ред.). *Лихорадящий ребенок. Протоколы диагностики и лечения*. М.: Союз педиатров России; 2017. 320 с. Baranov A.A., Tatochenko V.K., Bakradze M.D. (eds.). *Feverish child. Protocols for diagnosis and treatment*. Moscow: Union of Pediatricians of Russia; 2017. 320 p. (In Russ.)
2. Покровский В.М., Коротко Г.Ф. *Физиология человека*. М.: Медицина; 1997. 448 с. Pokrovsky V.M., Korotko G.F. *Human physiology*. Moscow: Meditsina; 1997. 448 p. (In Russ.)
3. Hadas D., Youngster I., Cohen A., Leibovitch E., Shavit I., Erez I. et al. Premarketing surveillance of ibuprofen suppositories in febrile children. *Clin Pediatr (Phila)*. 2011;50(3):196–199. <https://doi.org/10.1177/0009922810384847>.
4. Закирова А.М., Пикуза О.И., Пикуза А.В., Рашитов Л.Ф. Уверенность родителей в эффективности и безопасности подходов к лечению лихорадки у детей с острыми респираторными заболеваниями. *Лечащий врач*. 2017;(1):16–20. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2017/01/15436638>. Zakirova A.M., Pikuza O.I., Pikuza A.V., Rashitov L.F. Confidence of parents in efficiency and safety of approaches to treatment to treatment of fever in children with acute respiratory diseases. *Lechaschi Vrach*. 2017;(1):16–20. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2017/01/15436638>.
5. Vane J.R. The fight against rheumatism: from willow bark to COX-1 sparing drugs. *J Physiol Pharmacol*. 2000;51(4-1):573–586. Available at: https://www.jpp.krakow.pl/journal/archive/12_00/pdf/573_12_00_article.pdf.
6. Stone E. An account of the success of the bark of the willow in the cure of agues. *Phil Trans R Soc*. 1764;53:195–200. <https://doi.org/10.1098/rstl.1763.0033>.
7. Marson P., Pasero G. Il contributo italiano alla storia dei salicilati. *Reumatismo*. 2006;58(1):66–75. <https://doi.org/10.4081/reumatismo.2006.66>.
8. Sneader W. The discovery of aspirin: a reappraisal. *BMJ*. 2000;321(7276):1591–1594. <https://doi.org/10.1136/bmj.321.7276.1591>.
9. Андросова С.О., Николаев А.Ю. Анальгетическая нефропатия. *Ревматология*. 1984;(2):54–57. Androsova S.O., Nikolaev A.Yu. Analgesic nephropathy. *Rheumatology*. 1984;(2):54–57. (In Russ.)
10. Leibowitz S. Fatal agranulocytosis following ingestion of aminopyrine. *N Y State J Med*. 1948;48(16):1838–1840. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18876031/>.
11. Brunner D., Schindel L.E. Observations sur le rapport entre les dérivés de l'amidopyrine et l'agranulocytose. *Sang*. 1954;25(9):983–989. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13225585/>.
12. Плоткин В. Острое отравление пирамидоном. *Терапевтический архив*. 1965;37(9):112–114. Plotkin V. Acute poisoning with pyramidon. *Terapevticheskii Arkhiv*. 1965;37(9):112–11. (In Russ.)
13. Myślak Z., Musiałowicz E. Toksykologia piramidonu: analiza 36 obserwowanych przypadków ostrego zatrucia. *Pol Tyg Lek*. 1972;27(1):16–19. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5060025/>.
14. Prescott L.F. Paracetamol: past, present, and future. *Am J Ther*. 2000;7(2):143–147. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11319582/>.
15. Hart F.D., Boardman P.L. Indomethacin: a new non-steroid anti-inflammatory agent. *Br Med J*. 1963;2(5363):965–970. <https://doi.org/10.1136/bmj.2.5363.965>.
16. Захарова И.Н., Бережная И.В., Сугян Н.Г., Творогова Т.М., Колушкин Д.С., Пупыкина В.В., Родионов И.Е. Лечение лихорадки при острых респираторных инфекциях верхних дыхательных путей у детей. *Медицинский совет*. 2022;(1):88–95. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-88-95>. Zakharova I.N., Berezhnaya I.V., Sugian N.G., Tvorogova T.M., Kolushkin D.S., Pupykina V.V., Rodionov I.E. Treatment of fever in acute upper respiratory tract infections in children. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;(1):88–95. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-88-95>.
17. Beutler A.I., Chesnut G.T., Mattingly J.C., Jamieson B. FPIN's Clinical Inquiries. Aspirin use in children for fever or viral syndromes. *Am Fam Physician*. 2009;80(12):1472. Available at: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2009/1215/p1472.html>.
18. Румак Б.Х. Лекарственное поражение печени. Синдром Рея. В: Берман Р.В., Воган В.К. (ред.). *Педиатрия. Кн. 8: Болезни глаз, болезни кожи, токсикология, проблемы подросткового возраста (сексология, наркология, психосоциальные вопросы), лабораторные тесты*. М.: Медицина; 1994. С. 238–241. Rumack B.H. Drug-induced damage to the liver. Reye's syndrome. In: Berman R.V., Vaughan V.K. (eds.). *Pediatrics. Book. 8: Eye diseases, skin diseases, toxicology, problems of adolescence (sexology, drug addiction, psychosocial issues), laboratory tests*. Moscow: Meditsina; 1994, pp. 238–241. (In Russ.)
19. Reye R.D., Morgan G., Baral J. Encephalopathy and fatty degeneration of the viscera. A disease entity in childhood. *Lancet*. 1963;2(7311):749–752. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(63\)90554-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(63)90554-3).
20. Larsen S.U. Reye's syndrome. *Med Sci Law*. 1997;37(3):235–241. <https://doi.org/10.1177/002580249703700308>.
21. Гатторно М. Аутоиммунные заболевания у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2014;13(2):55–64. <https://doi.org/10.15690/vsp.v13i2.973>. Gattorno M. Autoinflammatory diseases in children. *Current Pediatrics*. 2014;13(2):55–64. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vsp.v13i2.973>.
22. Таточенко В.К., Бакрадзе М.Д. Жаропонижающие средства. *Педиатрическая фармакология*. 2011;8(5):83–86. Режим доступа: <https://www.pedpharma.ru/jour/article/view/1334>. Tatochenko V., Bakradze M. Antipyretics. *Pediatric Pharmacology*. 2011;8(5):83–86. (In Russ.) Available at: <https://www.pedpharma.ru/jour/article/view/1334>.
23. Ушкалова Е.А., Астахова А.В. Проблемы безопасности анальгина. *Фарматека*. 2003;(1):74–79. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/en/archive/article/5629>. Ushkalova E.A., Astakhova A.V. Problems of analgin safety. *Pharmateka*. 2003;(1):74–79. (In Russ.) Available at: <https://pharmateca.ru/en/archive/article/5629>.
24. Jasiecka A., Maślanka T., Jaroszewski J.J. Pharmacological characteristics of metamizole. *Pol J Vet Sci*. 2014;17(1):207–214. <https://doi.org/10.2478/pjvs-2014-0030>.
25. Perrott D.A., Piira T., Goodenough B., Champion G.D. Efficacy and safety of acetaminophen vs ibuprofen for treating children's pain or fever: a meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2004;158(6):521–526. <https://doi.org/10.1001/archpedi.158.6.521>.
26. Cendejas-Hernandez J., Sarafian J.T., Lawton V.G., Palkar A., Anderson L.G., Larivière V., Parker W. Paracetamol (acetaminophen) use in infants and children was never shown to be safe for neurodevelopment: a systematic review with citation tracking. *Eur J Pediatr*. 2022;181(5):1835–1857. <https://doi.org/10.1007/s00431-022-04407-w>.
27. Liew Z., Ritz B., Rebordosa C., Lee P.C., Olsen J. Acetaminophen use during pregnancy, behavioral problems, and hyperkinetic disorders. *JAMA Pediatr*. 2014;168(4):313–320. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2013.4914>.
28. Liew Z., Ritz B., Virk J., Olsen J. Maternal use of acetaminophen during pregnancy and risk of autism spectrum disorders in childhood: a Danish national birth cohort study. *Autism Res*. 2016;9(9):951–958. <https://doi.org/10.1002/aur.1591>.
29. Thompson J.M., Waldie K.E., Wall C.R., Murphy R., Mitchell E.A. Associations between acetaminophen use during pregnancy and ADHD symptoms measured at ages 7 and 11 years. *PLoS ONE*. 2014;9(9):e108210. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0108210>.
30. Linnert K.M., Wisborg K., Agerbo E., Secher N.J., Thomsen P.H., Henriksen T.B. Gestational age, birth weight, and the risk of hyperkinetic disorder. *Arch Dis Child*. 2006;91(8):655–660. <https://doi.org/10.1136/adc.2005.088872>.
31. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) Publications Committee. Prenatal acetaminophen use and outcomes in children. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;216(3):B14–B15. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.01.021>.

32. Ystrom E., Gustavson K., Brandlistuen R.E., Knudsen G.P., Magnus P., Susser E. et al. Prenatal exposure to acetaminophen and risk of ADHD. *Pediatrics*. 2017;140(5):e20163840. <https://doi.org/10.1542/peds.2016-3840>.
33. Vane J.R. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nat New Biol*. 1971;231(25):232–235. <https://doi.org/10.1038/newbio231232a0>.
34. Simon L.S. COX-2 inhibitors. Are they nonsteroidal anti-inflammatory drugs with a better safety profile? *Gastroenterol Clin North Am*. 2001;30(4):1011–1125. [https://doi.org/10.1016/s0889-8553\(05\)70226-0](https://doi.org/10.1016/s0889-8553(05)70226-0).
35. Учайкин В.Ф., Харламова Ф.С., Легкова Т.П., Фельдфикс Л.И. Клиническая эффективность терапии Нурофеном при респираторных заболеваниях, сопровождающихся острым стенозирующим ларинготрахеитом, у детей. *Эффективная фармакотерапия*. 2012;(1):20–25. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/klinicheskaya_effektivnost_terapii_nurofenom_pri_respiratornykh_zabolevaniyakh_soprovozhdayushchikhs.html.
- Uchaikin V.F., Kharlamova F.S., Legkova T.P., Feldfiks L.I. Clinical efficacy of Nurofen therapy in respiratory diseases accompanied by acute stenosing laryngotracheitis in children. *Effective Pharmacotherapy*. 2012;(1):20–25. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/klinicheskaya_effektivnost_terapii_nurofenom_pri_respiratornykh_zabolevaniyakh_soprovozhdayushchikhs.html.
36. Autret E., Reboul-Marty J., Henry-Launois B., Laborde C., Courcier S., Goehrs J.M. et al. Evaluation of ibuprofen versus aspirin and paracetamol on efficacy and comfort in children with fever. *Eur J Clin Pharmacol*. 1997;51(5):367–371. <https://doi.org/10.1007/s002280050215>.

Информация об авторах:

Захарова Ирина Николаевна, д.м.н., профессор, заслуженный врач Российской Федерации, заведующая кафедрой педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>; 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; <https://orcid.org/0000-0002-2847-6268>; berezhnaya-irina26@yandex.ru

Сугян Наринэ Григорьевна, 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; заместитель главного врача по педиатрии, Химкинская областная больница; 141407, Россия, Московская область, Химки, Куркинское шоссе, д. 11 <https://orcid.org/0000-0002-2861-5619>; narine6969@mail.ru

Свиницкая Виктория Иосифовна, 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; <https://orcid.org/0000-0002-9272-2339>; vishul@rambler.ru

Новиков Дмитрий Валерьевич, заведующий отделением анестезиологии и реанимации для детей, врач – анестезиолог-реаниматолог, Химкинская областная больница; 141407, Россия, Московская область, Химки, Куркинское шоссе, д. 11; Schnell78@gmail.com

Федоров Павел Владимирович, врач – анестезиолог-реаниматолог, Химкинская областная больница; 141407, Россия, Московская область, Химки, Куркинское шоссе, д. 11; opendoors@bk.ru

Гостюхина Анастасия Дмитриевна, аспирант кафедры педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0003-3774-2633>; gostuhinaa@gmail.com

Сабинина Татьяна Сергеевна, врач – анестезиолог-реаниматолог, Химкинская областная больница; 141407, Россия, Московская область, Химки, Куркинское шоссе, д. 11; <https://orcid.org/0000-0002-3870-3559>; Tanuwok@mail.ru

Information about the authors:

Irina N. Zakharova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honoured Doctor of the Russian Federation, Head of the Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>; 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 Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2847-6268>; berezhnaya-irina26@yandex.ru

Narine G. Sugian, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; Deputy Chief Physician for Pediatrics, Khimki Regional Hospital; 11, Kurkinskoe Shosse, Khimki, Moscow Region, 141407, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2861-5619>; narine6969@mail.ru

Victoria I. Svintsitskaya, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9272-2339>; vishul@rambler.ru

Dmitry V. Novikov, Head of the Department of Anesthesiology and Resuscitation for Children, Anesthesiologist-Resuscitator, Khimki Regional Hospital; 11, Kurkinskoe Shosse, Khimki, Moscow Region, 141407, Russia; Schnell78@gmail.com

Pavel V. Fedorov, Anesthesiologist-Resuscitator, Khimki Regional Hospital; 11, Kurkinskoe Shosse, Khimki, Moscow Region, 141407, Russia; opendoors@bk.ru

Anastasia D. Gostyukhina, Postgraduate Student of the Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3774-2633>; gostuhinaa@gmail.com

Tatyana S. Sabinina, Anesthesiologist-Resuscitator, Khimki Regional Hospital; 11, Kurkinskoe Shosse, Khimki, Moscow Region, 141407, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3870-3559>; Tanuwok@mail.ru

Возможности эластографии сдвиговой волной в комплексной оценке паренхимы печени у детей

М.И. Пыков¹, <https://orcid.org/0000-0003-3731-6263>, pykov@yandex.ru

Н.Е. Кузьмина², k-natalya@inbox.ru

Н.М. Ростовцев^{2,3}, rostovcevm@mail.ru

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

² Челябинская областная детская клиническая больница; 454087, Россия, Челябинск, ул. Блюхера, д. 42а

³ Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64г

Резюме

Введение. Хронические болезни печени у детей сопровождаются фиброзно-цирротической трансформацией органа. Современная ультразвуковая диагностика предлагает методику, способную дифференцировать фиброзную ткань от неизменной. Работа включает результаты исследования жесткости печени у здоровых детей с использованием эластографии сдвиговой волной. Представленная в статье методика может активно использоваться в комплексной оценке печени для неинвазивного выявления фиброза в педиатрической практике.

Цель работы. Изучить жесткость неизменной печени у детей в разных гендерно-возрастных группах.

Материалы и методы. Сдвигово-волновая эластография выполнена у 200 здоровых детей в возрасте от 3 до 18 лет (103 девочки и 97 мальчиков) с использованием аппарата Aixplorer (Supersonic Imagine, Франция), в трех возрастных подгруппах: 3–6 лет ($n = 103$), 7–11 лет ($n = 52$) и 12–18 лет ($n = 45$). Измерения проводились в разных сегментах правой доли печени, в зоне, свободной от сосудистых структур, устанавливая зону опроса на глубине 3–5 см от капсулы. Проводилось не менее 10 замеров, по результатам которых высчитывалась средняя величина эластичности печени.

Результаты. В ходе исследования определены показатели нормальной жесткости печени в группе здоровых детей. Достоверные различия жесткости печени получены при сравнении показателей возрастных групп 3–6 лет и 7–11 лет ($P = 0,001$); 3–6 лет и 12–18 лет ($P = 0,001$); не выявлено статистически значимых различий значений жесткости в зависимости от пола ($P = 0,345$).

Выводы. Полученные показатели модуля Юнга могут использоваться в качестве нормативных. Эластография сдвиговой волной повышает точность обычного ультразвукового исследования в выявлении пациентов с заболеваниями печени.

Ключевые слова: ультразвуковая диагностика, эластография сдвиговой волной, печень, дети, фиброз

Для цитирования: Пыков М.И., Кузьмина Н.Е., Ростовцев Н.М. Возможности эластографии сдвиговой волной в комплексной оценке паренхимы печени у детей. *Медицинский совет.* 2022;16(12):146–151. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-12-146-151>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Shear wave elastography options in the integrated assessment of liver parenchyma in children

Mikhail I. Pykov¹, <https://orcid.org/0000-0003-3731-6263>, pykov@yandex.ru

Natalya E. Kuzmina², k-natalya@inbox.ru

Nikolay M. Rostovtsev^{2,3}, rostovcevm@mail.ru

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

² Chelyabinsk Regional Children Clinical Hospital; 42a, Blucher St., Chelyabinsk, 454087, Russia

³ South Ural State Medical University; 64g, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia

Abstract

Introduction. Chronic liver diseases in children are accompanied by fibrocirrhotic transformation of the organ. Modern ultrasound diagnostic procedures offer a method that can differentiate between the fibrous and unchanged tissues. The paper includes the results of a study of liver stiffness in healthy children using shear wave elastography. The method presented in the article can come to an active use in the non-invasive detection of fibrosis as part of the integrated assessment of liver in pediatric practice.

Aim. To study the stiffness of unchanged liver in children of different gender and age groups.

Materials and methods. Shear wave elastography was performed in 200 healthy children aged 3 to 18 years (103 girls and 97 boys) using Aixplorer apparatus (Supersonic Imagine, France), in three age subgroups: a 3- to 6-year-old group ($n = 103$), a 7- to 11-year-old group ($n = 52$), and a 12- to 18-year-old group ($n = 45$). The measurements were taken in different segments of the right lobe of the liver, in the area free from the vascular structures, fixing the zone of scanning at the depth of 3–5 cm from the capsule. Not less than 10 measurements were made, which enabled to calculate the mean value of liver elasticity.

Results. The study identified the liver stiffness measurement normal range in a group of healthy children. Significant differences in liver stiffness were obtained by comparing the values of 3- to 6-year-old and 7- to 11-year-old groups ($P = 0.001$); 3- to 6-year-old and 12- to 18-year-old groups ($P = 0.001$); there were no statistically significant differences in the stiffness values depending on gender ($P = 0.345$).

Conclusions. Young modulus values obtained may be used as normative. The use of shear wave elastography enhances the accuracy of the conventional ultrasound examination in identifying patients with liver disease.

Keywords: ultrasound diagnostics, shear wave elastography, liver, children, fibrosis

For citation: Pykov M.I., Kuzmina N.E., Rostovtsev N.M. Shear wave elastography options in the integrated assessment of liver parenchyma in children. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(12):146–151. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-12-146-151>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Хронические диффузные заболевания печени (ХДЗП) остаются актуальным вопросом современной детской гастроэнтерологии в связи с широким распространением среди детского населения. ХДЗП представляют собой обширную, неоднородную по этиопатогенетическим признакам и клинической картине группу патологических состояний, имеющих разные темпы прогрессирования, исходом которых нередко является цирроз с декомпенсацией печеночных функций [1].

Благодаря большим компенсаторным возможностям печени, течение заболеваний длительно является малосимптомным, поэтому клиническая манифестация и обращение пациента за медицинской помощью зачастую происходит уже при тяжелых морфологических изменениях органа, когда истощены механизмы адаптации и компенсации [2].

Цирроз становится причиной гибели пациентов в связи с развитием осложнений: кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода, асцита, энцефалопатии, геморрагического синдрома, трансформации в гепатоцеллюлярную карциному.

У детей хронические заболевания печени развиваются в результате длительного воздействия на ее паренхиму разнообразных этиологических факторов, к которым относятся вирусы, аутоантитела, холестаза, метаболические нарушения, воздействие токсических агентов и др. Наиболее часто процесс развивается в исходе аномалий желчных протоков (75,6%), альфа1-антитрипсиновой недостаточности (63,6%), аутоиммунного гепатита (56,9%), хронического гепатита D (57,4%), болезни Вильсона – Коновалова (45,6%) [3].

Несмотря на полиэтиологичность хронических диффузных заболеваний печени, фиброгенез представляет собой универсальный патофизиологический процесс в ответ на повреждение печени, характеризующийся избыточным отложением экстрацеллюлярного матрикса в результате увеличения синтеза его компонентов и уменьшения скорости их разрушения [4, 5].

В настоящее время золотым стандартом диагностики при диффузных поражениях печени считается пункционная биопсия с гистологическим исследованием материала, что позволяет подтвердить и уточнить клинический

диагноз. В результате биопсии необходимо получить такой объем образца ткани печени, который будет достаточным для исчерпывающего морфологического заключения, т. к. в ряде случаев малый объем полученного материала требует проведения повторной манипуляции. Метод является инвазивным и может вызывать ряд осложнений, таких как болевой синдром, массивные кровотечения, образование подкапсульных гематом печени, развитие желчного перитонита и др. Таким образом, в педиатрической практике пункционную биопсию печени рекомендуется выполнять только в том случае, если иные, неинвазивные методы исследования, не позволяют сформулировать точный диагноз [6–8].

Вопросы динамики прогрессирования фиброза остаются нерешенными, в связи с чем важны разработки в области ранней диагностики фиброза, поскольку именно ранняя диагностика, доступный динамический контроль прогрессирования фиброзного процесса на фоне терапии представляются важной, порой жизнеобеспечивающей задачей.

Ультразвуковое исследование гепатобилиарной системы с определением показателей портального кровотока – достаточно информативный, неинвазивный и недорогой метод. Изменения эхогенности печени предшествуют клиническим и биохимическим проявлениям заболевания печени, что становится важным диагностическим этапом. Тем не менее при ультразвуковом исследовании существует четко внутри- и межнаблюдательная изменчивость. По данным P.R. Mueller-Abt et al. [9], достоверно исключить ранний фиброз невозможно, т. к. положительная прогностическая ценность ультразвукового исследования соответствует только 33%, чувствительность – 57%. Микроархитектурные изменения не могут быть замечены «невооруженным» глазом в обычном режиме В-изображения. Таким образом, обычного ультразвукового исследования печени недостаточно для выявления ранних фиброзных изменений паренхимы. Специалисты мотивированы на поиск неинвазивных методов, которые позволят не только выявить изменения печени, но и будут способны осуществлять динамическое наблюдение за фиброзным процессом.

Одним из новых направлений развития ультразвуковой диагностики стала эластография сдвиговой волной – методика, позволяющая получить дополнительную

информацию об упругих свойствах тканей. Важным свойством ткани является упругость (эластичность, сжимаемость), которая зависит от ее механических свойств. Упругость может меняться под воздействием патофизиологических процессов; патологические ткани, как правило, более жесткие, чем окружающие здоровые, и данный факт регистрируют разные виды ультразвуковой эластографии. Эластография сдвиговой волной – методика, которая позволяет оценивать эластические свойства тканей при проведении обычного ультразвукового исследования путем измерения значений скорости сдвиговой волны (м/с) или модуля Юнга (кПа) в интересующих нас органах и тканях. Точечная эластография сдвиговой волной (point shear wave elastography) позволяет оценивать скорость сдвиговой волны в зоне интереса, которую под контролем серошкальной эхографии мы можем установить в интересующий нас участок, при этом на экране сканера отображается среднее значение скорости сдвиговой волны (м/с). При двумерной эластографии сдвиговой волной мы получаем не только количественную информацию в виде цифровых значений скорости сдвиговой волны, но и качественную информацию: так, участки с разными значениями модуля Юнга картируются разными цветами. Цвет в районе интереса определяют именно цифровые значения указанных параметров: красным цветом маркируют, как правило, более жесткие ткани, мягкие – синим. Для каждой зоны интереса (Q-Box) представлены следующие характеристики: среднее значение модуля Юнга (E_{mean}, кПа), максимальное значение модуля Юнга (E_{max}, кПа), минимальное значение модуля Юнга (E_{min}, кПа), стандартное отклонение от среднего значения модуля Юнга (SD, кПа), а также диаметр зоны интереса (Q-Box) (мм) [10, 11]. Цветовую эластограмму можно просматривать в режиме реального времени одновременно с серошкальным изображением, сопоставляя в двух параллельных окнах (рис. 1, 2).

Руководящие принципы и рекомендации по клиническому использованию эластографии (EFSUMB, WFUMB) регламентируют применение эластографии у взрослых [11–18]. Рекомендации для взрослых пациентов требуют изучения в детской практике, могут применяться с учетом особенностей педиатрических пациентов. Беспокойное поведение при обследовании детей раннего возраста, небольшие промежутки между приемом пищи у младенцев, сложности с задержкой дыхания могут влиять на воспроизводимость измерений и точность диагностики в педиатрии, в связи с чем ультразвуковая эластография меньше изучена в своем применении у детей.

Тем не менее все больше исследовательских групп сообщают о применении эластографии в оценке жесткости печени у здоровых детей и пациентов с ее диффузными заболеваниями: в зоне внимания возрастные и гендерные особенности жесткости, зависимость показателей от индекса массы тела, применения седативных препаратов и приема пищи. Обсуждается техника выполнения процедуры – положение пациента, выбор датчика, зоны и количества измерений, условия проведения. Кроме того, появились работы, где эластография используется

● **Рисунок 1.** В-режим и режим эластографии сдвиговой волной

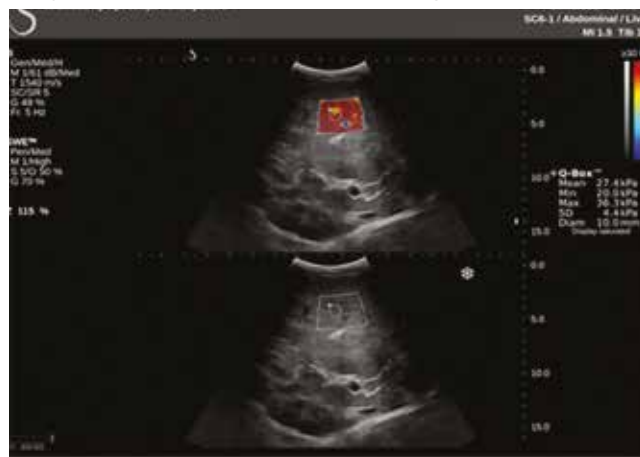
● **Figure 1.** B-Mode and shear wave elastography mode



Количественный анализ (E_{mean} = 5,3 кПа), качественный анализ (цветовая картограмма представлена синим цветом) показывает неизменную паренхиму печени

● **Рисунок 2.** В-режим и режим эластографии сдвиговой волной

● **Figure 2.** B-Mode and shear wave elastography mode



Количественный анализ (E_{mean} = 27,4 кПа), качественный анализ (цветовая картограмма представлена красным) показывает измененную паренхиму печени, цирроз

в оценке селезенки, щитовидной железы, почечной паренхимы, кишечника, мышц [19–26].

При этом исследователи обращают внимание на то, что данные о жесткости печени, полученные с использованием различных ультразвуковых приборов и различных технологий эластографии, нельзя сравнивать между собой. Показатели нормы для разных возрастных и гендерных групп при литературном поиске сведений четко не определены. В связи с чем целью нашего исследования явилось определение гендерно-возрастных показателей «жесткости» печени у практически здоровых детей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 200 практически здоровых детей в возрасте от 3 до 18 лет. В отношении всех пациентов было получено письменное информированное согласие законных представителей. Исследование одобрено этическим комитетом Челябинской областной детской клинической больницы. Все пациенты были раз-

биты на 3 группы в соответствии возрастной периодизации по А.В. Мазурину, И.М. Воронцову [27]. Первая группа (возраст 3–6 лет) – 103 ребенка, вторая группа (возраст 7–11 лет) – 52 ребенка, третья группа (12–18 лет) – 45 детей. При включении в контрольную группу практически здоровых детей учитывались следующие критерии: рост и вес каждого ребенка в интервале от 5-го до 95-го процентиля возрастной нормы [28], отсутствие в анамнезе заболевания печени и (или) застойной сердечной недостаточности: отсутствие воспалительных изменений по данным общего и биохимического анализов крови (признаков холестаза, цитолиза); отсутствие патологии печени, желчевыводящих путей, поджелудочной железы и селезенки по данным ультразвукового исследования в серовещном и доплерографическом режимах; спокойное поведение ребенка во время исследования. Исследование осуществлялось на аппарате Aixplorer (Supersonic Imagine, Франция) широкополосным конвексным датчиком, работающим в диапазоне частот 1–6 МГц. Исследование выполнялось натошак, сразу после стандартного ультразвукового осмотра органов брюшной полости и забрюшинного пространства. Эластографию проводили на фоне спокойного дыхания, иногда во время задержки дыхания не более 10 сек или во время неглубокого вдоха. В положении пациента на спине для визуализации печени использовали межреберный и эпигастральный доступы. Датчик располагали перпендикулярно поверхности тела с минимальным мануальным давлением. Измерения проводились в разных сегментах правой доли печени, в зоне, свободной от сосудистых структур, устанавливая зону опроса на глубине 3–5 см от капсулы. Проводилось не менее 10 замеров, по результатам которых высчитывалась средняя величина эластичности печени.

Статистическая обработка данных

Статистическая обработка данных проводилась в пакете IBM SPSS Statistics 19. Большинство количественных показателей не подчинялось нормальному распределению, поэтому были использованы методы непараметрической статистики. Все количественные данные представлены в виде M (среднее значение), m (стандартная ошибка среднего значения), σ (стандартное отклонение), медианы (50-й процентиль), 25–75-го перцентилей и минимального и максимального значений. Сравнение количественных параметров проводилось с использованием критерия Манна – Уитни, качественных – точного критерия Фишера. Достоверными считались различия при значениях $P \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Эластографическая картина неизменной печени у всех детей характеризовалась окрашиванием паренхимы обеих долей однородным синим цветом без участков локального повышения жесткости (рис. 3). Медиана значения E_{mean} в группе сравнения составила 5,00 кПа, E_{max} – 6,3 кПа. (табл. 1).

● **Рисунок 3.** Пример оценки жесткости печени у здорового ребенка: В-режим и режим двумерной эластографии сдвиговой волной

● **Figure 3.** An example of liver stiffness evaluation in a healthy child: B-mode and 2D shear wave elastography



Результаты одного из 10 замеров. E_{mean} = 4,0 кПа. Однородное окрашивание без участков локального повышения жесткости

● **Таблица 1.** Значение модуля Юнга (E_{mean} , кПа) паренхимы неизменной печени в исследуемой группе здоровых детей

● **Table 1.** Young modulus value (E_{mean} , kPa) of the unchanged liver parenchyma in the study group of healthy children

Группа	Модуль Юнга, кПа				
	$M \pm m$	Медиана	Минимальное-максимальное значения	25–75-й процентиль	σ
3–18 лет	$5,01 \pm 0,03$	5,00	3,00–6,30	4,70–5,38	0,49

Для уточнения возрастных особенностей жесткости неизменной паренхимы все обследованные пациенты были разделены на три подгруппы в соответствии возрастной периодизации по А.В. Мазурину, И.М. Воронцову. Подгруппа 1 включала в себя 103 ребенка в возрасте от 3 до 6 лет. Подгруппа 2 состояла из 52 детей в возрасте от 7 до 11 лет. В подгруппу 3 вошли 45 детей в возрасте от 12 до 18 лет. Медиана значения E_{mean} в возрастной группе 3–6 лет ($n = 103$) составила 4,90 кПа, E_{max} – 6,18 кПа. Медиана значения E_{mean} в возрастной группе 7–11 лет ($n = 52$) составила 5,03 кПа, E_{max} – 6,00 кПа. Медиана значения E_{mean} в возрастной группе 12–18 лет ($n = 45$) составила 5,24 кПа, E_{max} – 6,20 кПа. Полученные данные значения жесткости паренхимы неизменной печени в различных возрастных группах представлены в табл. 2.

Достоверные различия жесткости получены при сравнении показателей возрастных групп 3–6 лет и 7–11 лет ($P = 0,001$), 3–6 лет и 12–18 лет ($P = 0,001$). Между второй и третьей возрастной подгруппой статистически значимые различия не установлены ($P > 0,001$).

Для уточнения половых различий в показателях жесткости неизменной паренхимы печени нами был проведен анализ значений модуля Юнга у девочек ($n = 103$) и мальчиков ($n = 97$). Результаты анализа представлены в табл. 3.

● **Таблица 2.** Значение модуля Юнга (Emean, кПа) паренхимы неизменной печени в различных возрастных группах
 ● **Table 2.** Young modulus value (Emean, kPa) of parenchyma of unchanged liver in different age groups

Возрастные группы	Модуль Юнга, кПа				
	M ± m	Медиана	Минимальное-максимальное значения	25–75-й процентиль	σ
3–6 лет (n = 103)	4,89 ± 0,04	4,90	3,48–6,18	4,56–5,22	0,45
7–11 лет (n = 52)	5,09 ± 0,07	5,03	3,00–6,00	4,98–5,41	0,48
12–18 лет (n = 45)	5,18 ± 0,08	5,24	4,05–6,20	4,77–5,54	0,51

● **Таблица 3.** Значение модуля Юнга (Emean, кПа) паренхимы неизменной печени в различных гендерных группах
 ● **Table 3.** Young modulus value (Emean, kPa) of parenchyma of unchanged liver in different gender groups

Группы	Модуль Юнга, кПа				
	M ± m	Медиана	Минимальное-максимальное значения	25–75-й процентиль	σ
Мальчики (n = 97)	5,07 ± 0,07	5,08	4,06–6,00	4,82–5,50	0,48
Девочки (n = 103)	5,03 ± 0,05	4,99	4,26–5,70	4,78–5,33	0,36

Достоверных статистически значимых различий значений жесткости в зависимости от пола нет; медиана Emean у мальчиков – 5,08 кПа, у девочек – 4,99 кПа (P = 0,345).

Таким образом, нормальная эластографическая картина печени характеризуется однородным окрашиванием паренхимы в синие цвета в пределах цветового окна, без наличия участков локального повышения жесткости. Среднее значение модуля Юнга – 5,01 кПа ± 0,03, медиана значения Emean – 5,00 кПа (4,70–5,38). Выявлено достоверное увеличение жесткости печени у детей старше 6 лет. Не установлено достоверных различий жесткости в зависимости от пола. Данные показатели жесткости могут иметь определенное значение при интерпретации результатов эластометрии сдвиговой волной в процессе диагностического обследования печени у детей и рекомендоваться в качестве нормативных.

ВЫВОДЫ

ЭСВ может успешно использоваться в педиатрической практике, улучшать возможности исследования в режиме серой шкалы, повышая прогностическую точность для выявления пациентов с заболеваниями печени. Использование эластографии сдвиговой волной позволит улучшить раннюю диагностику фиброзных изменений паренхимы.



Поступила / Received 20.04.2022
 Поступила после рецензирования / Revised 15.05.2022
 Принята в печать / Accepted 23.05.2022

Список литературы / References

- Вольнец Г.В., Потапов А.С., Полякова С.И., Александров А.Е., Сенякович В.М., Сурков А.Н. и др. Определение степени нарушения функции печени у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2013;(4):47–51. Режим доступа: <https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/304>. Volynets G.V., Potapov A.S., Polyakova S.I., Aleksandrov A.E., Senyakovich V.M., Surkov A.N. et al. Evaluation of liver failure stage in children. *Current Pediatrics*. 2013;(4):47–51. (In Russ.) Available at: <https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/304>.
- Орловский Д.В., Ошмянская Н.Ю., Недзвецкая Н.В. Место пункционной биопсии в диагностике хронических диффузных заболеваний печени. *Гастроэнтерология*. 2013;(2):47–52. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/mesto-punktsionnoy-biopsii-v-diagnostike-hronicheskikh-diffuznykh-zabolevaniy-pecheni>. Orlovsky D.V., Oshmyanskaya N.Yu., Nedzvetskaya N.V. The place of puncture biopsy in the diagnosis of chronic diffuse liver diseases. *Gastroenterology*. 2013;(2):47–52. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/mesto-punktsionnoy-biopsii-v-diagnostike-hronicheskikh-diffuznykh-zabolevaniy-pecheni>.
- Готье С.В. Трансплантация печени: современное состояние проблемы. *Альманах института хирургии имени А.В. Вишневского*. 2008;(3):9–17. https://www.polysalov.vipvrach.ru/download/Transplantacija_pecheni_sovremennoe_sostojanie_problemy.pdf. Gauthier S.V. Liver transplantation: the current state of the problem. *Almanakh Instituta Khirurgii imeni A.V. Vishnevskogo*. 2008;(3):9–17. (In Russ.) Available at: https://www.polysalov.vipvrach.ru/download/Transplantacija_pecheni_sovremennoe_sostojanie_problemy.pdf.
- Braet F., Wisse E. Structural and functional aspects of liver sinusoidal endothelial cell fenestrae: a review. *Comp Hepatol*. 2002;1(1):1. <https://doi.org/10.1186/1476-5926-1-1>.
- Elpek G.O. Cellular and molecular mechanisms in the pathogenesis of liver fibrosis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(23):7260–7276. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i23.7260>.
- Minuk G.Y., Shuterland L.R., Wiseman D., Mac Donald F.R., Ding D.L. Prospective study of the incidence of ultrasound detected intrahepatic and subcapsular haematomas in patients randomized to 6 or 24 hours of bed rest after percutaneous liver biopsy. *Gastroenterology*. 1987;92(2):290–293. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(87\)90119-3](https://doi.org/10.1016/0016-5085(87)90119-3).
- Dezsöfi A., Baumann U., Dhawan A., Durmaz O., Fischler B., Hadzic N. et al. Liver Biopsy in Children: Position Paper of the ESPGHAN Hepatology Committee. *Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015;60(3):408–420. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000632>.
- Сурков А.Н. Современные методы диагностики фиброза печени у детей. *Педиатрическая фармакология*. 2009;(3):45–51. Режим доступа: <https://www.pedpharma.ru/jour/article/view/916>. Surkov A. Modern diagnostic tools for detecting hepatic fibrosis in children. *Pediatric Pharmacology*. 2009;(3):45–51. (In Russ.) Available at: <https://www.pedpharma.ru/jour/article/view/916>.
- Mueller-Abt P.R., Frawley K.J., Greer R.M., Lewindon P.J. Comparison of ultrasound and biopsy findings in children with cystic fibrosis related liver disease. *J Cyst Fibros*. 2008;7(3):215–219. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2007.08.001>.
- Митьков В.В., Митькова М.Д. Ультразвуковая эластография сдвиговой волной. *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2015;(2):94–108. Режим доступа: http://vidar.ru/Article.asp?fid=USFD_2015_2_94. Mitkov V.V., Mitkova M.D. Ultrasound Shear Wave Elastography. *Ultrasound and Functional Diagnostics*. 2015;(2):94–108. (In Russ.) Available at: http://vidar.ru/Article.asp?fid=USFD_2015_2_94.
- Митьков В.В., Хуако С.А., Ампилогова Э.Р., Митькова М.Д. Оценка воспроизводимости результатов количественной ультразвуковой эластографии. *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2011;(2):115–120. Режим доступа: https://vidar.ru/Article.asp?fid=USFD_2011_2_115. Mitkov V.V., Khuako S.A., Ampilogo E.R., Mitkova M.D. Evaluation of the reproducibility of the results of quantitative ultrasound elastography. *Ultrasound and Functional Diagnostics*. 2011;(2):115–120. (In Russ.) Available at: https://vidar.ru/Article.asp?fid=USFD_2011_2_115.
- Dietrich C.F., Bamber J., Berzigotti A., Bota S., Cantisani V., Castera L. et al. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of liver ultrasound elastography, update 2017 (long version). *Ultraschall Med*. 2017;38(4):e16–e47. <https://doi.org/10.1055/s-0043-103952>.
- Dietrich C.F., Bamber J., Berzigotti A., Bota S., Cantisani V., Castera L. et al. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of liver ultrasound elastography, update 2017 (short version). *Ultraschall Med*. 2017;38(4):377–394. <https://doi.org/10.1055/s-0043-103955>.
- Bamber J., Cosgrove D., Dietrich C.F., Fromageau J., Bojunga J., Calliada F. et al. Efsumb guidelines and recommendations on the clinical use of ultra-

- sound elastography. Part 1: Basic principles and technology. *Ultraschall Med.* 2013;34(2):169–184. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1335205>.
15. Shiina T, Nightingale K.R., Palmeri M.L., Hall T.J., Bamber J.C., Barr R.G. et al. Wfumb guidelines and recommendations for clinical use of ultrasound elastography: Part 1: Basic principles and terminology. *Ultrasound Med Biol.* 2015;41(5):1126–1147. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2015.03.009>.
 16. Cosgrove D., Piscaglia F., Bamber J., Bojunga J., Correia J.-M., Gilja O.H. et al. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 2: Clinical applications. *Ultraschall Med.* 2013;34(3):238–253. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1335375>.
 17. Ferraioli G., Filice C., Castera L., Choi B.I., Sporea I., Wilson S.R. et al. WFUMB guidelines and recommendations for clinical use of ultrasound elastography: Part 3: liver. *Ultrasound Med Biol.* 2015;41(5):1161–1179. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2015.03.007>.
 18. Ferraioli G., Wong V.W., Castera L., Choi B.I., Sporea I., Wilson S.R. et al. Liver Ultrasound Elastography: An Update to the World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology Guidelines and Recommendations. *Ultrasound Med Biol.* 2018;44(12):2419–2440. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2018.07.008>.
 19. Pawluś A., Sokółowska-Dąbek D., Szymańska K., Ingłot M.S., Zaleska-Dorobisz U. Ultrasound Elastography – Review of Techniques and Its Clinical Applications in Pediatrics – Part 1. *Adv Clin Exp Med.* 2015;24(3):537–543. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26467146>.
 20. Dietrich C.F., Sirlir R., Ferraioli G., Popescu A., Sporea I., Pienar C. et al. Current Knowledge in Ultrasound-Based Liver Elastography of Pediatric Patients. *Appl Sci.* 2018;8:944. <https://doi.org/10.3390/app8060944>.
 21. Dietrich C.F., Ferraioli G., Sirlir R., Popescu A., Sporea I., Pienar C. et al. General advice in ultrasound based elastography of pediatric patients. *Med Ultrason.* 2019;21(3):315–326. <https://doi.org/10.11152/mu-2063>.
 22. Zaleska-Dorobisz U., Pawluś A., Szymańska K., Łasecki M., Ziajkiewicz M. Ultrasound Elastography – Review of Techniques and Its Clinical Applications in Pediatrics – Part 2. *Adv Clin Exp Med.* 2015;24(4):725–730. <https://doi.org/10.17219/acem/34581>.
 23. Andersen S.B., Ewertsen C., Carlsen J.F., Henriksen B.M., Nielsen M.B. Ultrasound Elastography Is Useful for Evaluation of Liver Fibrosis in Children—A Systematic Review. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016;63(4):389–399. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001171>.
 24. Franchi-Abella S., Corno L., Gonzales E., Antoni G., Fabre M., Ducot B. et al. Feasibility and Diagnostic Accuracy of Supersonic Shear-Wave Elastography for the Assessment of Liver Stiffness and Liver Fibrosis in Children: A Pilot Study of 96 Patients. *Radiology.* 2016;278(2):554–562. <https://doi.org/10.1148/radiol.2015142815>.
 25. Tutar O., Beşer Ö.F., Adaletli I., Tunc N., Gulcu D., Kantarci F. et al. Shear wave elastography in the evaluation of liver fibrosis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;58(6):750–755. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000329>.
 26. Hanquinet S., Rougemont A.L., Courvoisier D., Rubbia-Brandt L., McLin V., Tempia M., Anoshiravani M. Acoustic radiation force impulse (ARFI) elastography for the noninvasive diagnosis of liver fibrosis in children. *Pediatr Radiol.* 2013;43(5):545–511. <https://doi.org/10.1007/s00247-012-2595-8>.
 27. Мазурин А.В., Воронцов М.И. *Пропедевтика детских болезней*. М.; 1985. 432 с. Режим доступа: https://krasgmu.ru/nirs/files/1448282187_379_propedeutika_detskih_bolezney_a.v.mazurin.pdf.
 28. Баранов А.А. *Педиатрия. Национальное руководство*. М.; 2009. 1024 с. Baranov A.A. *Pediatrics. National leadership*. Moscow; 2009. 1024 p. (In Russ.)

Информация об авторах:

Пыков Михаил Иванович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой лучевой диагностики детского возраста, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; pykov@yandex.ru

Кузьмина Наталья Евгеньевна, к.м.н., врач лучевой диагностики, Челябинская областная детская клиническая больница; 454087, Россия, Челябинск, ул. Блюхера, д. 42а; k-natalya@inbox.ru

Ростовцев Николай Михайлович, к.м.н., доцент кафедры общей и детской хирургии, Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64г; главный детский хирург Челябинской области, заместитель главного врача по хирургии; Челябинская областная детская клиническая больница; 454087, Россия, Челябинск, ул. Блюхера, д. 42а; rostovcevnm@mail.ru

Information about the authors:

Mikhail I. Pykov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Radiation Diagnostics of Children, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; pykov@yandex.ru

Natalya E. Kuzmina, Cand. Sci. (Med.), Doctor of Radiation Diagnostics, Chelyabinsk Regional Children Clinical Hospital; 42a, Blucher St., Chelyabinsk, 454087, Russia; k-natalya@inbox.ru

Nikolay M. Rostovtsev, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of General and Pediatric Surgery, South Ural State Medical University; 64g, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia; Chief Pediatric Surgeon of the Chelyabinsk Region, Deputy Chief Physician for Surgery, Chelyabinsk Regional Children Clinical Hospital; 42a, Blucher St., Chelyabinsk, 454087, Russia; rostovcevnm@mail.ru

Клинические эффекты влияния пробиотиков на функционирование «оси кишечник – головной мозг» у детей

И.Н. Захарова^{1✉}, zakharova-rmapo@yandex.ru, Д.К. Дмитриева¹, И.В. Бережная¹, Л.С. Серикова², Н.Г. Сугян¹, А.Д. Гостюхина¹

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

² Национальный медицинский исследовательский центр высоких медицинских технологий – центральный военный клинический госпиталь имени А.А. Вишневого; 143420, Россия, Московская обл., Красногорск, п. Новый, д. 1

Резюме

Микробиота кишечника представляет собой сложную совокупность бактерий, вирусов, простейших, архей и грибов, населяющих желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) человека. Микробиота играет фундаментальную роль в сохранении здоровья человека и в развитии различных заболеваний, в т. ч. психических. Клинические исследования доказали существование двусторонней связи между кишечником, микробиотой и мозгом в рамках «оси мозг – кишечник – микробиом». Предполагается, что кишечные микробы играют роль во многих психических расстройствах и могут быть потенциальной терапевтической мишенью. Нервная система и ЖКТ сообщаются через двустороннюю сеть сигнальных путей, которая состоит из множества соединений, включая блуждающий нерв, иммунную систему, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось, некоторые транмиттеры и бактериальные метаболиты. Имеющиеся данные свидетельствуют о взаимном влиянии микробиоты и активации воспалительных процессов в головном мозге. В случае повреждения этой связи для коррекции микробиоты в последнее время все чаще используют психобиотики. Впервые использованный в 2013 г. термин определял психобиотики как пробиотики, которые при приеме внутрь в адекватных количествах оказывают положительное влияние на психическое здоровье. В дальнейшем, учитывая продемонстрированную пользу пребиотиков, они были включены в определение. Таким образом, психобиотики – полезные бактерии (пробиотики) или вспомогательные вещества для таких бактерий (пребиотики), которые влияют на взаимоотношения между бактериями и мозгом. Пробиотические бактерии после приема внутрь концентрируются в основном в эпителии кишечника, обеспечивая хозяина питательными веществами и оказывая влияние на иммунную систему, а также производя нейроактивные вещества, которые действуют на «ось мозг – кишечник». Данный обзор посвящен новой интересной области, которая связывает микробиоту кишечника с заболеваниями нервной системы и ее возможным лечением с помощью психобиотиков.

Ключевые слова: дети, центральная нервная система, головной мозг, короткоцепочечные жирные кислоты, пробиотики

Для цитирования: Захарова И.Н., Дмитриева Д.К., Бережная И.В., Серикова Л.С., Сугян Н.Г., Гостюхина А.Д. Клинические эффекты влияния пробиотиков на функционирование «оси кишечник – головной мозг» у детей. *Медицинский совет*. 2022;16(12):152–159. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-12-152-159>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Clinical effects of probiotics on the functioning of the gut-brain axis in children

Irina N. Zakharova^{1✉}, zakharova-rmapo@yandex.ru, Diana K. Dmitrieva¹, Irina V. Berezhnaya¹, Lyudmila S. Serikova², Narine G. Sugyan¹, Anastasiya D. Gostyukhina¹

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

² National Medical Research Center of High Medical Technologies – Central Military Clinical Hospital named after A.A. Vishnevsky; 1, Novy, Krasnogorsk, Moscow Region, 143420, Russia

Abstract

The gut microbiota is a complex collection of bacteria, viruses, protozoa, archaea, and fungi colonising the human gastrointestinal (GI) tract. The microbiota plays a fundamental role in keeping the body healthy and the development of various diseases, including mental ones. Clinical studies have showed that there exists a bidirectional communication between the gut, microbiota and brain within the brain-gut-microbiome axis. It is understood that gut microbes play a role in many mental disorders and may be a potential therapeutic target. The nervous system and GI tract communicate through a bidirectional signalling network that includes multiple pathways, among which are the vagus nerve, the immune system, the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, some transmitters, and bacterial metabolites. The available data indicate the mutual influence of the microbiota and the activation of inflammatory processes in the brain. Psychobiotics have been increasingly used for the management of the microbiota in case of injury of this pathway. The term that was used for the first time in 2013 defined psychobiotics as probiotics, which have a positive effect on mental health provided that they are taken orally at adequate doses.

Afterwards they were included in the definition, given the proven benefit of prebiotics. Thus, psychobiotics are beneficial bacteria (probiotics) or auxiliary substances for such bacteria (prebiotics) that affect the communication and interactions between bacteria and the brain. Following ingestion, probiotic bacteria concentrate mainly in the intestinal epithelium, providing the host with nutrients and influencing the immune system, as well as producing neuroactive substances that act on the brain-gut axis. This review is devoted to the new interesting area that correlates the gut microbiota with nervous system diseases and its possible treatment with psychobiotics.

Keywords: children, central nervous system, brain, short-chain fatty acids, probiotics

For citation: Zakharova I.N., Dmitrieva D.K., Berezhnaya I.V., Serikova L.S., Sugian N.G., Gostyukhina A.D. Clinical effects of probiotics on the functioning of the gut-brain axis in children. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(12):152–159. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-12-152-159>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Более 2000 лет назад «отец медицины», античный врачеватель Гиппократ говорил: «Все болезни начинаются в кишечнике». Современные исследования, признающие микробиоту кишечника новым специальным органом, взаимодействующим с целым рядом органов и систем, подтверждают это высказывание. Органом кишечную микробиоту признали лишь в последние десятилетия, до этого врачи-исследователи высказывали диаметрально противоположные мнения. Так, великий российский ученый И.И. Мечников, один из самых известных первых исследователей микробиоты начала XX в., даже высказывал следующее мнение: чтобы предотвратить «кишечное гниение», обусловленное воздействием кишечных бактерий, с целью продления жизни имеет смысл просто удалить из организма толстую кишку. Но благодаря современным возможностям новых технологий (развитие молекулярно-генетических методов исследований, протеомных, метаболомных исследований) сейчас мы знаем, какое влияние оказывает микробиота кишечника на здоровье человека.

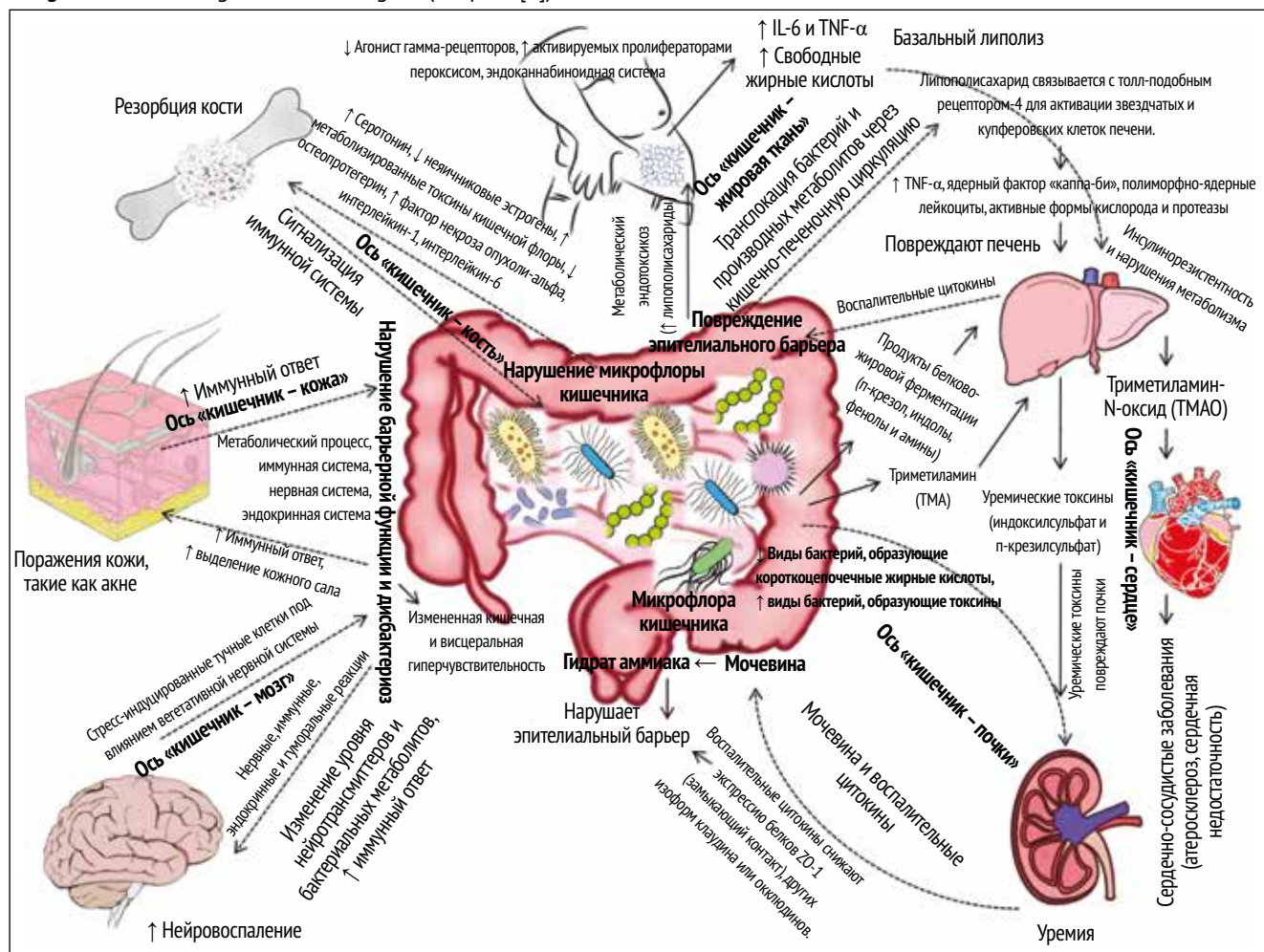
Микроорганизмы, входящие в состав микробиома, выделены со всех участков кожи и слизистых, находящихся в постоянном контакте с внешней средой (кожа, верхние дыхательные пути, урогенитальный тракт и т. д.). Больше всего их в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ). Эти эффекты взаимодействия микробиоты и ЖКТ наблюдаются не только локально, но и в отдаленных органах благодаря системному распределению веществ и клеток, продуцируемых в кишке. Это явление называется «ось кишка – орган». Выделяют такие оси, как «кишка – мозг», «кишка – легкое», «кишка – почки», «кишка – кожа», «кишка – генитальный тракт», «кишка – сердце», «кишка – печень», «кишка – кость», «кишка – жировая ткань» и т. д. Миллионы лет происходила совместная эволюция, которая привела к взаимному симбиозу между микробиотой и организмом-хозяином, благодаря чему сформировались сложные оси отношений между микробиотой и органами (рисунки) [1].

Исследователями было обнаружено, что митохондрии – клеточные органеллы, выполняющие функции

«энергетических станций» организма за счет генерации аденозинтрифосфата (АТФ) – имеют бактериальное происхождение и родственные связи с протеобактериями [2]. Этот факт дополнительно подчеркивает важность бактерий и бактериального микробиома в функционировании организма, как в сохранении здоровья, так и во время болезни. В настоящее время хорошо известно, что в составе кишечной микробиоты преобладают фило-типы *Firmicutes* и *Bacteroidetes*, однако микробные сообщества каждого человека настолько индивидуальны, что по уникальности вполне могут сравниться с отпечатками пальцев [3]: как не бывает двух людей с одинаковыми отпечатками, так и не бывает двух людей с одинаковым составом микробиоты.

В настоящее время мы знаем, что колонизация кишечника бактериями начинается еще в утробе матери и активно продолжается после рождения до трех лет жизни. Это очень хрупкий процесс, словно настройка музыкального инструмента, который может быть нарушен различными внешними воздействиями: начиная с пути появления на свет (при кесаревом сечении новорожденный не получает элементы микробиоты матери, т. к. не проходит по родовым путям), заканчивая нарушением питания и применением антибактериальной терапии. Деликатный механизм развития и воздействия микробиоты легко нарушить, но сложно восстановить. Именно с целью восстановления нарушенного баланса еще столетие назад (с болгарской палочки И.И. Мечникова) начали изучаться пробиотики. В течение последних лет сформировался термин «психобиотики» – «про- и пребиотики, которые при приеме внутрь в адекватных количествах оказывают положительное влияние на психическое здоровье» [4]. Наблюдая за воздействием психобиотиков на различные «оси кишечника – орган», преимущественно «ось кишечник – мозг», был продемонстрирован значительный потенциал для лечения не только болезней ЖКТ, как считалось ранее, но и для лечения широкого спектра психических и неврологических расстройств: болезни Паркинсона, расстройств аутистического спектра (РАС), синдрома гиперактивности с дефицитом внимания (СДВГ), тревожных и депрессивных расстройств, шизофрении [5].

- **Рисунок.** Оси кишечника и другие органы (адаптировано [1])
- **Figure.** Axes of the gut and other organs (adapted [1])



«ОСЬ КИШЕЧНИК – МОЗГ»

Кишечник человека населяет сложная экосистема, состоящая из 10^{13} – 10^{14} микроорганизмов, что в 10 раз превышает количество эукариотических клеток в организме [6, 7]. Микробиота взрослого человека включает в себя бактерии, археи, грибы, простейшие и вирусы. Она состоит из 500–1000 различных видов бактерий, принадлежащих к четырем доминирующим бактериальным типам: *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* и *Proteobacteria*.

Еще в Древней Греции античные врачи и философы (Гиппократ, Платон, Аристотель) высказывали идеи о неразрывной связи мозга и остальных органов [8]. С развитием медицины постепенно сформировалась концепция, согласно которой организм рассматривался как единое целое, а не разделялся на органы, которые могли быть подвержены заболеваниям. Впервые термин «ось кишечник – мозг» в упрощенном понимании возник в 1840-х гг. Уильям Бомонт, американский гастроэнтеролог, экспериментально продемонстрировал взаимосвязь эмоционального статуса и скорости пищеварения [9]. Далее только в середине XX в. продолжились научные наблюдения, выполненные простыми методами, в которых отмечалась корреляция между изменениями физиологии кишечника

и эмоциональными состояниями [10]. Официально термин «ось кишечник – мозг» был введен в 60–70-х гг. прошлого столетия, когда было обнаружено, что некоторые пептиды встречаются как в головном мозге, так и в ЖКТ. Это стало частью APUD-гипотезы, в которой утверждалось следующее: amino- и пептид-продуцирующие клетки нервной системы, кишечника и других органов имеют общее происхождение в нервном гребне. Данная гипотеза позднее была опровергнута, однако внесла большой вклад в современное понимание координирующей функции нейропептидов во многих системах органов [11].

«Ось кишечник – мозг» – это двунаправленный путь передачи сообщений между мозгом и кишечником у млекопитающих. Важно обратить внимание на двунаправленность: не только кишечник влияет на мозг, но и мозг – на кишечник. Для того, чтобы подчеркнуть важность вклада, вносимого микробиотой кишечника в механизм этой оси, появилось расширенное название «ось микробиота – кишечник – мозг». Эпигенетические изменения под влиянием микробиоты кишечника происходят как в кишечнике, так и в головном мозге [12]. Прямая связь по «оси микробиота – кишечник – мозг» происходит через нервную систему. Нервная система организма млекопитающих ответственна за сохранение состояния

гомеостаза с помощью модуляции функций других систем через гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось (ГГНО), энтеральную нервную систему и, собственно, «ось кишечник – мозг» [13]. Последняя включает в себя центральную нервную систему (ЦНС), нейроэндокринную и нейроиммунную системы, симпатическую и парасимпатическую части вегетативной системы, энтеральную нервную систему и кишечную микробиоту [14]. Эти компоненты взаимодействуют и образуют сложнейшую рефлекторную сеть с афферентными волокнами, которые проецируются на интегративные структуры ЦНС, и с эфферентными волокнами с проекциями на гладкую мускулатуру кишечника. Эта двунаправленная коммуникация позволяет посылать сигналы из мозга и влиять на моторную, сенсорную и секреторную часть кишечника, и наоборот, сигналы из кишечника могут влиять на функции мозга, особенно в областях, ответственных за регуляцию стресса на уровне гипоталамуса [15, 16]. Микробиота ЖКТ синтезирует нейротрансмиттеры, нейроэндокринные гормоны, короткоцепочечные жирные кислоты (КЖК).

Самым прямым и быстрым путем связи между кишечником и мозгом является блуждающий нерв, иннервирующий печеночной ветвью кишечник. Ганглии блуждающего нерва образуют различные типы связей в кишечнике и в зависимости от расположения и типа способны обнаруживать растяжение, давление и побочные продукты жизнедеятельности бактерий, гормоны и нейротрансмиттеры. Снижение парасимпатически контролируемого кишечного транзита было связано с увеличением бактериального роста в тонкой кишке и бактериальной транслокацией. С изменением парасимпатической активности также связывают болевые реакции при функциональных расстройствах «оси кишечник – мозг» (например, при синдроме раздраженного кишечника (СРК)) [17]. Итак, прямая нейронная связь по «оси кишечник – мозг» осуществляется преимущественно через блуждающий нерв. Бактерии и следы их жизнедеятельности способны стимулировать афферентные нейроны энтеральной нервной системы. В свою очередь, вагальный сигнал из кишечника продуцирует противовоспалительный ответ [18]. Углубленные исследования обнаружили, что от вагальной активации зависят не все эффекты микробиоты, оказываемой на функции мозга, здесь роль первой скрипки отдают нейроактивным молекулам. Такие нейротрансмиттеры, как ацетилхолин, гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) и серотонин, вырабатываются бактериями видов *Lactobacillus*, *Bifidobacteria*, *Enterococcus*, *Streptococcus* и оказывают прямое и косвенное влияние на физиологию клеток мозга [19]. Удивительно, но именно в кишечнике вырабатывается 90% серотонина, определяющего общее качество жизни человека в отношении настроения, поведения и сна. Предшественник серотонина – триптофан – влияет на активность клеток микроглии: полученные из пищевого триптофана бактериальные метаболиты способны контролировать воспаление ЦНС через опосредованный арилуглеводородным рецептором (AhR) механизм, действующий на активацию клеток микроглии и транскрипционную программу астроцитов [20].

Еще один немаловажный продукт бактериальной ферментации неперевариваемых пищевых волокон в толстой кишке – КЖК (бутират, пропионат и ацетат). КЖК способствуют сохранению целостности кишечного барьера, выработке слизи в достаточном количестве и поддержанию толерогенного ответа при воспалении, могут являться биохимическими маркерами изменения кишечного баланса [21]. Активность КЖК не ограничивается только ЖКТ, некоторая часть обнаруживается в мозге: с помощью транспортеров, расположенных на эпителиальных клетках сосудов головного мозга, КЖК способны пересекать гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) [22]. На стерильных мышинных моделях обнаружено, что КЖК способны влиять как на ГЭБ, так и на стенки кишечника, восстанавливая их целостность. Пропионат и бутират влияют на сигнальную систему клетки через изменение внутриклеточного уровня калия. Также обнаружено влияние на регулирование уровня экспрессии триптофан-5-гидроксилазы, участвующей в синтезе серотонина, и тирозингидроксилазы, участвующей в биосинтезе дофамина, адреналина и норадреналина [23, 24].

Нарушения на любом этапе двунаправленного пути «оси кишечник – мозг» приводят к повреждениям состава и функционирования кишечной микробиоты, и, следовательно, оказывают влияние как на кишечник, так и на мозг, участвуя в развитии и течении психических заболеваний. Возможности балансировки «оси кишечник – мозг» обсуждалась давно, и в последние годы сформировалась концепция психобиотиков – пробиотиков, оказывающих положительное влияние на психическое здоровье.

ПСИХОБИОТИКИ

Различные бактерии не только живут в организме человека, но и при употреблении внутрь они проходят «транзитом», взаимодействуя с пищевыми продуктами, микробиотой кишечника и собственными клетками организма, оказывая как благоприятное, так и патологическое воздействие [25]. Некоторые подобные микроорганизмы, оказывающие благоприятное влияние, получили название «пробиотики» – «живые микроорганизмы, которые при введении внутрь в адекватных количествах приносят пользу организму». Концепция пробиотиков была основана на наблюдениях И.И. Мечникова и изучении молочной палочки.

Не только полезные бактерии при попадании в организм способны оказывать благоприятный эффект. Так, в 1995 г. появилась концепция «пребиотиков», как «неперевариваемого пищевого компонента, избирательно стимулирующего рост и/или активность некоторого числа бактерий, уже живущих в организме» [26]. Отдельно отмечается способность пребиотиков не только выживать в агрессивной среде ЖКТ, но и проявлять уникальную активность при контакте с микробиотой кишечника. Постепенно исследователи выяснили, что пребиотики можно применять не только по отношению к ЖКТ, но и на других обильно населенных микробиотой частях

тела, например, на коже или на влагалище. Таким образом, определение пребиотиков трансформировалось в «субстрат, который избирательно используется микроорганизмами, принося пользу для организма» [27]. Этому определению соответствуют такие субстраты как инулин, олигосахариды грудного молока, фрукто-, маннано-, галакто- и ксилоолигосахариды. На мышинных моделях продемонстрировано, что употребление пробиотиков в раннем возрасте может быть связано с положительными неврологическими эффектами в более старшем возрасте: добавив новорожденным мышам олигосахарид грудного молока (2'-фукозиллактоза), исследователи получили результат в виде значительных изменений у подоросших мышей в тестах на когнитивные способности и усиление синаптической пластичности [27].

Достоверно продемонстрировано благотворное влияние про- и пребиотиков на ЖКТ, иммунную систему, кости, липидный обмен, а также на психическое здоровье. Впервые пробиотики использовались для лечения депрессии в 1910-х гг. [28], а в 2005 г. этот метод был глобально пересмотрен [29]. В 2013 г. в отдельный класс были выделены «психобиотики» – «про- и пребиотики, оказывающие положительное влияние на психическое здоровье при приеме внутрь в адекватных количествах» [4, 30]. Эффект психобиотиков не ограничивается регуляцией нейроиммунных систем: они также связаны с когнитивными функциями, способностью к обучению и восприятию информации, памятью и поведенческими реакциями. Например, два провоспалительных цитокина – фактор некроза опухоли-альфа (ФНО α) и интерлейкин-6 (IL-6) – не в последнюю очередь являются триггерами развития депрессивных расстройств. Некоторые пробиотики способны вызывать опосредованные IL-10 противовоспалительные реакции и подавлять развитие подобных расстройств [31]. Пробиотик *Lactobacillus helveticus* способен участвовать в восстановлении кишечного барьера за счет снижения воспалительной реакции при остром стрессе [32]. Продemonстрировано превращение нитратов в оксид азота (регулятор некоторых реакций иммунной и нервной систем) под воздействием штаммов *Lactobacillus*. Также отмечено повышение активности фермента индоламин-2,3-диоксигеназы, участвующего в катаболизме триптофана и в образовании некоторых нейроактивных соединений [33].

Влияние стресса на состав кишечной микробиоты, реакцию кишечника и мозга не стоит недооценивать. Стресс – это сложный динамический процесс, при котором изменяется состояние гомеостаза организма. Пережитый на ранних этапах развития острый стресс является одним из факторов развития большого депрессивного расстройства за счет дисрегуляции ГНО [34]. Хронический стресс приводит к повреждению барьерной функции кишечника, а при дисрегуляции ГНО становится неспособной устранить пагубные последствия переносимого стресса [35]. При исследовании данного процесса на крысиных моделях и при стресс-тестах группа крыс демонстрировала высокий уровень IL-6 и высокий уровень экспрессии гена *CFR* в миндалевидном теле. При

введении данной группе *L. rhamnosus R011* и *L. helveticus R0052* животные подавляли реакции на ГНО, и происходила нормализация уровня кортикостерона (основной глюкокортикостероид (ГКС) у крыс аналогичен кортизолу человека) [36]. При введении *L. rhamnosus* мышам, подвергнутым принудительному плаванию, наблюдались меньшие признаки тревоги и депрессии по сравнению с контрольной группой, а также более низкая экспрессия ГАМК в гиппокампе – доказательство влияния пробиотиков на ГНО [36]. ГАМК – основной тормозной нейротрансмиттер нервной системы. Изменение его под влиянием психобиотика демонстрирует способность психобиотиков модулировать баланс торможения и возбуждения при реакции на стресс, депрессию и тревогу. Введение лакто- и бифидобактерий *in vitro* приводит к метаболизации глутамата с образованием ГАМК [37].

Прием некоторых штаммов *Lactobacillus* способствует индукции опиоидных- μ -рецепторов и способствует развитию обезболивающего эффекта, схожего с влиянием морфина. Психобиотики, воздействуя на микробиоту кишечника, способны даже влиять на висцеральное и соматическое восприятие боли [38].

Производство таких неперевариваемых метаболитов как КЖК (бутират, ацетат и пропионат) может быть усилено употреблением пребиотиков. КЖК регулируют метаболизм свободных жирных кислот, глюкозы и холестерина, а также влияют на ЦНС, изменяя экспрессию нейротрофического фактора головного мозга (brain-derived neurotrophic factor (BDNF)) [39]. Введение некоторых КЖК извне способно вызывать изменение поведенческих реакций у пациентов с РАС. Бутират преодолевает ГЭБ и оказывает нейропротекторное, когнитивное и антидепрессивное действие [40]. Таким образом, микробиота кишечника, влияя на ГНО, определяет реакцию на стресс, а прием психобиотиков изменяет некоторые механизмы воздействия кортизола.

ВОЗДЕЙСТВИЕ ПСИХОБИОТИКОВ НА «ОСЬ КИШЕЧНИК – МОЗГ»

Большинство исследований изучают влияние таких штаммов пробиотиков, как *Lactobacillus* и *Bifidobacteria*, а также дрожжей *Saccharomyces boulardii* [41]. Исследовано влияние психобиотических препаратов на пациентах с депрессией, тревогой, СРК, шизофренией, болезнью Паркинсона, болезнью Альцгеймера, РАС, СДВГ и бессонницей [42, 43]. Использование в течение 8 нед. психобиотиков с содержанием *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* у пациентов с депрессией достоверно снижало показатели большого депрессивного расстройства по сравнению с группой плацебо [44]. В другом исследовании введение *Bifidobacterium longum* значительно снижало уровень депрессии, но не тревоги [45]. Использование штамма *Bifidobacterium infantis 35624* эффективно при депрессивном поведении [46]. Пробиотические добавки снижали риск заболеваний кишечника у пациентов с умеренными и тяжелыми симптомами шизофрении [47]. Отмечается, что разные штаммы одного и того же вида бактерий могут

демонстрировать противоположные эффекты: например, при употреблении *Lactobacillus rhamnosus JB-1* здоровыми мужчинами не было отмечено влияния на их настроение, тогда как применение *Lactobacillus casei Shirota* улучшало настроение у пациентов с исходно низкими показателями [48, 49].

Выбор подходящего психобиотика, учитывая перечисленную выше информацию, может представляться трудной задачей. Для пациентов с признаками СРК на российском рынке доступен пробиотик-психобиотик Примадофилус® Бифидус, в состав одной капсулы которого входят 3,9 млрд лиофилизированных пробиотических микроорганизмов *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus acidophilus*, доказавших свою эффективность в качестве психобиотиков [50]. Прием препарата в виде одной капсулы в сутки в течение стандартного курса продолжительностью 2–4 нед. устраняет боль и вздутие живота, а также способствует нормализации частоты дефекаций как при запорах, так и при диарее у взрослых. В педиатрической практике применяется Примадофилус® Детский, в состав которого входят *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus acidophilus*. Детям с рождения до 1 года рекомендуется употреблять препарат по 0,5 чайной ложки (1,5 г), детям от 1 года до 5 лет – по 1 чайной ложке (3,0 г) 1 раз в день во время еды в течение 2–4 нед. Стоит отметить удобство применения препарата: достаточно развести пробиотик в кипяченой воде, смеси, грудном молоке либо в другой жидкости.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Появляется все больше сообщений, свидетельствующих о положительном влиянии психобиотиков на психические состояния пациентов. Некоторые штаммы доказали свое влияние на улучшение функций ЦНС, в т. ч. на настроение и на реакции на стресс, при лечении депрессивных расстройств. Методы лечения с использованием психобиотиков показывают многообещающие результаты при применении у взрослых пациентов с нейродегенеративными заболеваниями. Доказано, что при применении в детской практике психобиотики благоприятно воздействуют при СРК, устраняя боль, вздутие живота и нормализуя частоту дефекаций. Однако требуется дальнейшее изучение влияния психобиотиков на психические расстройства в педиатрической популяции. Необходимо помнить о важности соблюдения здоровой диеты, а также о том, что многие психотропные препараты (антидепрессанты и нейролептики) имеют свое собственное влияние на кишечный микробиом. Психобиотики – многообещающий элемент поддержки психофармакологического подхода в терапии психических расстройств. Тем не менее требуются дальнейшие исследования для более точного изучения механизмов действия и эффективности психобиотиков, выделение конкретных штаммов и распознавание их влияния на различные психические процессы.



Поступила / Received 01.06.2022

Поступила после рецензирования / Revised 14.06.2022

Принята в печать / Accepted 15.06.2022

Список литературы / References

- Ahlatw S., Asha, Sharma K.K. Gutorgan axis: a microbial outreach and networking. *Lett App Microbiol.* 2020;72(6):636–668. <https://doi.org/10.1111/lam.13333>
- Roger A.J., Muñoz-Gómez S.A., Kamikawa R. The origin and diversification of mitochondria. *Curr Biol.* 2017;27(21):R1177–R1192. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2017.09.015>
- Moloney R.D., Desbonnet L., Clarke G., Dinan T.G., Cryan J.F. The microbiome: stress, health and disease. *Mamm Genome.* 2014;25(1–2):49–74. <https://doi.org/10.1007/s00335-013-9488-5>
- Dinan T.G., Stanton C., Cryan J.F. Psychobiotics: A novel class of psychotropic. *Biol Psychiatry.* 2013;74(10):720–726. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.05.001>
- Sampson T.R., Debelius J.W., Thron T., Janssen S., Shastri G.G., Ilhan Z.E. et al. Gut microbiota regulate motor deficits and neuroinflammation in a model of Parkinson's disease. *Cell.* 2016;167(6):1469–1480.e12. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.11.018>
- Leung K., Thuret S. Gut microbiota: a modulator of brain plasticity and cognitive function in ageing. *Healthcare (Basel).* 2015;3(4):898–916. <https://doi.org/10.3390/healthcare3040898>
- Qin J., Li R., Raes J., Arumugam M., Burgdorf K.S., Manichanh C. et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature.* 2010;464(7285):59–65. <https://doi.org/10.1038/nature08821>
- Drossman D.A. Functional gastrointestinal disorders: history, pathophysiology, clinical features and rome IV. *Gastroenterology.* 2016;150(6):1262–1279.E2. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.032>
- Margolis K.G., Cryan J.F., Mayer E.A. The Microbiota-gut-brain axis: from motility to mood. *Gastroenterology.* 2021;160(5):1486–1501. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.10.066>
- Mayer E.A. Gut feelings: the emerging biology of gut-brain communication. *Nat Rev Neurosci.* 2011;12(8):453–466. <https://doi.org/10.1038/nrn3071>
- Pearse A.G. The cytochemistry and ultrastructure of polypeptide hormone-producing cells of the APUD series and the embryologic, physiologic and pathologic implications of the concept. *J Histochem Cytochem.* 1969;17(5):303–313. <https://doi.org/10.1177/17.5.303>
- Furness J.B., Callaghan B.P., Rivera L.R., Cho H.-J. The enteric nervous system and gastrointestinal innervation: integrated local and central control. *Adv Exp Med Biol.* 2014;817:39–71. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-0897-4_3
- Sundman E., Olofsson P.S. Neural control of the immune system. *Adv Physiol Educ.* 2014;38(2):135–139. <https://doi.org/10.1152/advan.00094.2013>
- Dinan T.G., Cryan J.F. Regulation of the stress response by the gut microbiota: Implications for psychoneuroendocrinology. *Psychoneuroendocrinology.* 2012;37(9):1369–1378. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2012.03.007>
- Carabotti M., Scirocco A., Maselli M.A., Severi C. The gut-brain axis: Interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Ann Gastroenterol.* 2015;28(2):203–209. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25830558/>
- Bermúdez-Humarán L.G., Salinas E., Ortiz G.G., Ramirez-Jirano L.J., Morales J.A., Bitzer-Quintero O.K. From probiotics to psychobiotics: live beneficial bacteria which act on the brain-gut axis. *Nutrients.* 2019;11(4):890. <https://doi.org/10.3390/nu11040890>
- Cryan J.F., O'Riordan K.J., Cowan C.S.M., Sandhu K.V., Bastiaansen T.F.S., Boehme M. et al. The Microbiota-Gut-Brain Axis. *Physiol Rev.* 2019;99(4):1877–2013. <https://doi.org/10.1152/physrev.00018.2018>
- Borre Y.E., O'Keefe G.W., Clarke G., Stanton C., Dinan T.G., Cryan J.F. Microbiota and neurodevelopmental windows: implications for brain disorders. *Trends Mol Med.* 2014;20(9):509–518. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2014.05.002>
- Yano J.M., Yu K., Donaldson G.P., Shastri G.G., Ann P., Ma L. et al. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis. *Cell.* 2015;161(2):264–276. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.02.047>
- Gershon M.D. 5-Hydroxytryptamine (serotonin) in the gastrointestinal tract. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2013;20(1):14–21. <https://doi.org/10.1097/MED.0b013e32835bc703>
- Dissanayake D., Hall H., Berg-Brown N., Elford A.R., Hamilton S.R., Murakami K. et al. Nuclear factor-κB1 controls the functional maturation of dendritic cells and prevents the activation of autoreactive T cells. *Nat Med.* 2011;17(12):1663–1667. <https://doi.org/10.1038/nm.2556>
- Wishart D.S., Feunang Y.D., Marcu A., Guo A.C., Liang K., Vazquez-Fresno R. et al. HMDB 4.0: the human metabolome database for 2018. *Nucleic Acids Res.* 2018;46(D1):D608–D617. <https://doi.org/10.1093/nar/gkx1089>

23. Oleskin A.V., Shenderov B.A. Neuromodulatory effects and targets of the SCFAs and gasotransmitters produced by the human symbiotic microbiota. *Microb Ecol Health Dis.* 2016;27:30971. <https://doi.org/10.3402/mehd.v27.30971>.
24. Nankova B.B., Agarwal R., MacFabe D.F., La Gamma E.F. Enteric bacterial metabolites propionic and butyric acid modulate gene expression, including CREB-dependent catecholaminergic neurotransmission, in PC12 cells – possible relevance to autism spectrum disorders. *PLoS ONE.* 2014;9(8):e103740. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0103740>.
25. Hill C., Guarner F., Reid G., Gibson G.R., Merenstein D.J., Pot B. et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014;11(8):506–514. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2014.66>.
26. Gibson G.R., Roberfroid M.B. Dietary modulation of the human colonic microbiota: Introducing the concept of prebiotics. *J Nutr.* 1995;125(6):1401–1412. <https://doi.org/10.1093/jn/125.6.1401>.
27. Gibson G.R., Hutkins R., Sanders M.E., Prescott S.L., Reimer R.A., Salminen S.J. et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017;14(8):491–502. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.75>.
28. Phillips J.G.P. The treatment of melancholia by the lactic acid bacillus. *J Ment Sci.* 1910;56(234):422–430. <https://doi.org/10.1192/bjp.56.234.422>.
29. Logan A.C., Katzman M. Major depressive disorder: probiotics may be an adjuvant therapy. *Med Hypotheses.* 2005;64(3):533–538. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2004.08.019>.
30. Burnet P.W.J., Cowen P.J. Psychobiotics highlight the pathways to happiness. *Biol Psychiatry.* 2013;74(10):708–709. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.08.002>.
31. Matcovitch-Natan O., Winter D.R., Giladi A., Vargas Aguilar S., Spinrad A., Sarrazin S. et al. Microglia development follows a stepwise program to regulate brain homeostasis. *Science.* 2016;353(6301):aad8670. <https://doi.org/10.1126/science.aad8670>.
32. Bambury A., Sandhu K., Cryan J.F., Dinan T.G. Finding the needle in the haystack: Systematic identification of psychobiotics. *Br J Pharmacol.* 2018;175(24):4430–4438. <https://doi.org/10.1111/bph.14127>.
33. Forsythe P., Sudo N., Dinan T., Taylor V.H., Bienenstock J. Mood and gut feelings. *Brain Behav Immun.* 2010;24(1):9–16. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2009.05.058>.
34. Mayer E.A. The neurobiology of stress and gastrointestinal disease. *Gut.* 2000;47(6):861–869. <https://doi.org/10.1136/gut.47.6.861>.
35. Eyre H., Baune B.T. Neuroplastic changes in depression: A role for the immune system. *Psychoneuroendocrinology.* 2012;37(9):1397–1416. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2012.03.019>.
36. Gareau M.G., Jury J., MacQueen G., Sherman P.M., Perdue M.H. Probiotic treatment of rat pups normalises corticosterone release and ameliorates colonic dysfunction induced by maternal separation. *Gut.* 2007;56(11):1522–1528. <https://doi.org/10.1136/gut.2006.117176>.
37. Foster J.A., McVey Neufeld K.A. Gut-brain axis: How the microbiome influences anxiety and depression. *Trends Neurosci.* 2013;36(5):305–312. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2013.01.005>.
38. Amaral F.A., Sachs D., Costa V.V., Fagundes C.T., Cisalpino D., Cunha T.M. et al. Commensal microbiota is fundamental for the development of inflammatory pain. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105(6):2193–2197. <https://doi.org/10.1073/pnas.0711891105>.
39. Lv F., Chen S., Wang L., Jiang R., Tian H., Li J. et al. The role of microbiota in the pathogenesis of schizophrenia and major depressive disorder and the possibility of targeting microbiota as a treatment option. *Oncotarget.* 2017;8(59):100899–100907. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.21284>.
40. Han A., Sung Y.-B., Chung S.-Y., Kwon M.-S. Possible additional antidepressant-like mechanism of sodium butyrate: targeting the hippocampus. *Neuropharmacology.* 2014;81:292–302. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2014.02.017>.
41. Surawicz C.M., Elmer G.W., Speelman P., McFarland L.V., Chinn J., Van Belle G. Prevention of antibiotic-associated diarrhea by *Saccharomyces boulardii*: a prospective study. *Gastroenterology.* 1989;96(4):981–988. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(89\)91613-2](https://doi.org/10.1016/0016-5085(89)91613-2).
42. Chalmers J.A., Quintana D.S., Abbott M.J.-A., Kemp A.H. Anxiety disorders are associated with reduced heart rate variability: a meta-analysis. *Front Psychiatry.* 2014;5:80. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2014.00080>.
43. Clamor A., Lincoln T.M., Thayer J.F., Koenig J. Resting vagal activity in schizophrenia: meta-analysis of heart rate variability as a potential endophenotype. *Br J Psychiatry.* 2016;208(1):9–16. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.114.160762>.
44. Akkasheh G., Kashani-Poor Z., Tajabadi-Ebrahimi M., Jafari P., Akbari H., Taghizadeh M. et al. Clinical and metabolic response to probiotic administration in patients with major depressive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrition.* 2016;32(3):315–320. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2015.09.003>.
45. Pinto-Sanchez M.I., Hall G.B., Ghajar K., Nardelli A., Bolino C., Lau J.T. et al. Probiotic *Bifidobacterium longum* NCC3001 reduces depression scores and alters brain activity: a pilot study in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2017;153(2):448–459.e8. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.05.003>.
46. Bravo J.A., Forsythe P., Chew M.V., Escaravage E., Savignac H.M., Dinan T.G. et al. Ingestion of *Lactobacillus* strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108(38):16050–16055. <https://doi.org/10.1073/pnas.1102999108>.
47. Dickerson F.B., Stallings C., Origoni A., Katsafanas E., Savage C.L.G., Schweinfurth L.A.B. et al. Effect of probiotic supplementation on schizophrenia symptoms and association with gastrointestinal functioning: a randomized, placebo-controlled trial. *Prim Care Companion CNS Disord.* 2014;16(1):PCC.13m01579. <https://doi.org/10.4088/PCC.13m01579>.
48. Kelly J.R., Allen A.P., Temko A., Hutch W., Kennedy P.J., Farid N. et al. Lost in translation? The potential psychobiotic *Lactobacillus rhamnosus* (JB-1) fails to modulate stress or cognitive performance in healthy male subjects. *Brain Behav Immun.* 2017;61:50–59. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2016.11.018>.
49. Benton D., Williams C., Brown A. Impact of consuming a milk drink containing a probiotic on mood and cognition. *Eur J Clin Nutr.* 2007;61(3):355–361. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602546>.
50. Дармов И.В., Чичерин И.Ю., Ердякова А.С., Погорельский И.П., Лундовских И.А. Сравнительная оценка выживаемости микроорганизмов пробиотиков в составе коммерческих препаратов в условиях *in vitro*. *Гастротранзитология.* 2011;9(9):96–101. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/sravnitelnaya-otsenka-vyzhivaemosti-mikroorganizmov-probiotikov-v-sostave-kommercheskih-preparatov-v-usloviyah-in-vitro>.
- Дармов И.В., Чичерин И.Ю., Ердякова А.С., Погорельский И.П., Лундовских И.А. Comparative assessment of *in vitro* survival of probiotic microorganisms as part of commercial drugs. *Gastroenterology.* 2011;9(9):96–101. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/sravnitelnaya-otsenka-vyzhivaemosti-mikroorganizmov-probiotikov-v-sostave-kommercheskih-preparatov-v-usloviyah-in-vitro>.

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; <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>; zakharova-rmapo@yandex.ru

Дмитриева Диана Кирилловна, аспирант кафедры педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; dmitrievadi@mail.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; <https://orcid.org/0000-0002-2847-6268>; berezhnaya-irina26@yandex.ru

Серикова Людмила Сергеевна, заведующая отделением педиатрии, Национальный медицинский исследовательский центр высоких медицинских технологий – центральный военный клинический госпиталь имени А.А. Вишневецкого; 143420, Россия, Московская обл., Красногорск, п. Новый, д. 1; malusya4@mail.ru

Сугян Нарине Григорьевна, 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; narine6969@mail.ru

Гостюхина Анастасия Дмитриевна, ординатор кафедры педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; gostuhinaa@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 Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>; zakharova-rmapo@yandex.ru

Diana K. Dmitrieva, Postgraduate Student of the Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; dmitrievadi@mail.ru

Irina V. Berezhnaya, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2847-6268>; berezhnaya-irina26@yandex.ru

Lyudmila S. Serikova, Head of Pediatrician Department, National Medical Research Center of High Medical Technologies – Central Military Clinical Hospital named after A.A. Vishnevsky; 1, Novy, Krasnogorsk, Moscow Region, 143420, Russia; malusya4@mail.ru

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

Anastasiya D. Gostyukhina, Resident of the Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; gostuhinaa@gmail.com

Фармакоэкономический анализ хирургического лечения ювенильной ангиофибromы носоглотки и основания черепа в зависимости от степени предоперационной эмболизации

И.В. Зябкин^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-9717-5872>, dr.zyabkin@gmail.com

Е.Ю. Яременко^{1,3}, <https://orcid.org/0000-0003-1196-5070>, selvaggio@yandex.ru

А.С. Юнусов^{3,4}, <https://orcid.org/0000-0001-7864-5608>, doctoradnan@mail.ru

Т.И. Гаращенко^{3,4}, <https://orcid.org/0000-0002-5024-6135>, 9040100@mail.ru

Н.С. Грачев¹, <https://orcid.org/0000-0002-4451-3233>, nick-grachev@yandex.ru

¹ Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева; 117997, Россия, Москва, ул. Саморы Машела, д. 1

² Федеральный научно-клинический центр детей и подростков Федерального медико-биологического агентства России; 115409, Россия, Москва, ул. Москворечье, д. 20

³ Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства России; 123182, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 30, корп. 2

⁴ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Резюме

Введение. Выбор метода хирургического лечения и достижения интраоперационного гемостаза у пациентов с ювенильной ангиофибромой носоглотки и основания черепа (ЮАНОЧ) остается важной социально-экономической проблемой. На момент публикации данной статьи не было обнаружено научных работ, посвященных комплексному сравнительному фармакоэкономическому анализу хирургического лечения ЮАНОЧ в зависимости от степени эмболизации.

Цель исследования. Выполнить сравнительный фармакоэкономический анализ хирургического лечения ЮАНОЧ в зависимости от степени предоперационной окклюзионной эмболизации фидерных сосудов ювенильной ангиофибromы.

Материалы и методы. Выполнен комплексный сравнительный анализ фармакоэкономической приемлемости хирургического лечения ЮАНОЧ в зависимости от степени эмболизации и наличия/отсутствия интраоперационной гемотрансфузии на примере 139 пациентов с ЮАНОЧ, которым было выполнено трансназальное эндоскопическое хирургическое удаление новообразования на базе отделения онкологии и детской хирургии Национального медицинского исследовательского центра детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева в период с июля 2013 г. по сентябрь 2021 г.

Результаты и обсуждение. В ходе исследования был проведен сравнительный анализ продолжительности госпитализации (LOS), определены прогностические факторы повышения LOS, проведен расчет стоимости койко-дня (CPD), коэффициента «затраты-полезность» (CUR), анализ минимизации затрат (CMA), расчет показателя «порог готовности платить» (WTP), в т. ч. с учетом паритета покупательской способности (ППС), и анализ «готовности платить». Результаты исследования сравнивались с данным, описанными в литературе. Хирургическое трансназальное эндоскопическое лечение ЮАНОЧ в условиях специализированного центра вне зависимости от степени эмболизации и наличия/отсутствия интраоперационной гемотрансфузии является финансово приемлемым для системы здравоохранения РФ. Наиболее фармакоэкономически приемлемым методом лечения остается отсутствие эмболизации с интраоперационным клипированием фидерных сосудов ЮАНОЧ в условиях отсутствия гемотрансфузии, наименее приемлемой является неполная эмболизация вне зависимости от наличия/отсутствия гемотрансфузии.

Заключение. Результаты исследования повышают социально-экономическую значимость стандартизации риск-адаптированного алгоритма показаний к проведению эндоваскулярной окклюзионной эмболизации ЮАНОЧ в отсутствие снижения радикальности и безопасности проводимого лечения.

Ключевые слова: фармакоэкономический анализ, ювенильная ангиофиброма носоглотки, эмболизация, анализ «затраты-полезность», анализ минимизации затрат, «порог готовности платить», продолжительность госпитализации, стоимость койко-дня, прогностические факторы

Для цитирования: Зябкин И.В., Яременко Е.Ю., Юнусов А.С., Гаращенко Т.И., Грачев Н.С. Фармакоэкономический анализ хирургического лечения ювенильной ангиофибromы носоглотки и основания черепа в зависимости от степени предоперационной эмболизации. *Медицинский совет*. 2022;16(12):160–172. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-12-1>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Pharmacoeconomic research of surgical treatment of juvenile nasopharyngeal angiofibroma: preoperative endovascularly occlusion classes

Ilya V. Ziyabkin^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-9717-5872>, dr.ziyabkin@gmail.com

Ekaterina Yu. Iaremenko^{1,3}, <https://orcid.org/0000-0003-1196-5070>, selvaggio@yandex.ru

Adnan S. Yunusov^{3,4}, <https://orcid.org/0000-0001-7864-5608>, doctoradnan@mail.ru

Tatiana I. Garashchenko^{3,4}, <https://orcid.org/0000-0002-5024-6135>, 9040100@mail.ru

Nikolai S. Grachev¹, <https://orcid.org/0000-0002-4451-3233>, nick-grachev@yandex.ru

¹ National Medical Research Center for Children's Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev; 1, Samora Mashel St., Moscow, 117997, Russia

² Federal Research and Clinical Center for Children and Adolescents, Federal Medical-Biological Agency of Russia; 20, Moskvorechye St., Moscow, 115409, Russia

³ National Medical Research Center for Otorhinolaryngology, Federal Medical-Biological Agency of Russia; 30, Bldg. 2, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 123182, Russia

⁴ Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Introduction. Intraoperative control of bleeding during surgical treatment of juvenile nasopharyngeal angiofibroma (JAN) remains controversial. There is no consensus as to the routine use of preoperative embolization, given its high cost and inconsistent availability of the procedure in care centers. There were no publications devoted to the comprehensive pharmacoeconomic analysis of preoperative vascular embolization (PVE) occlusion classes on the surgical treatment of JAN by the time of publication.

Aim. To evaluate pharmacoeconomic value of preoperative vascular embolization (PVE) occlusion classes (non-embolized, incomplete and complete) on the surgical treatment of JAN.

Materials and methods. A total of 139 patients who underwent JNA surgical resection in 2013–2021 time period were identified. All of these patients were treated in National Medical Research Center for Children's Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev. We evaluated JNA surgical resection outcomes, length of stay (LOS) with prognostic factors using a multiple linear regression (MLR), cost-per-day (CPD), cost-minimization analysis (CMA), cost-utility ratio (CUR), willingness to pay (WTP) with purchasing power parity (PPP).

Results and discussion. Surgical transnasal endoscopic treatment of JAN in the quaternary healthcare center, regardless of the degree of embolization and the presence/absence of intraoperative blood transfusion, is at the willingness-to-pay threshold for the healthcare system of the Russian Federation. The most cost-utility method of treatment remains the absence of embolization (within clips placed in the larger diameter vessels). and the absence of blood transfusion, the least cost-utility method is the incomplete embolization, regardless of the presence/absence of blood transfusion.

Conclusion. The results of the pharmacoeconomic study emphasize the high significance of the rejection of routine preoperative vascular embolization of JAN and implementation of standard risk-adapted treatment algorithm for indications of preoperative vascular embolization. Which is particularly important for resource allocations and health policy decision making to increase the efficacy and safety of the JNA treatment.

Keywords: pharmacoeconomic, juvenile nasopharyngeal angiofibroma, embolization, cost-utility analysis, cost-minimization analysis, cost-per-day, length of stay, willingness to pay, prognostic factors

For citation: Ziyabkin I.V., Iaremenko E.Yu., Yunusov A.S., Garashchenko T.I., Grachev N.S. Pharmacoeconomic research of surgical treatment of juvenile nasopharyngeal angiofibroma: preoperative endovascularly occlusion classes. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(12):160–172. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-12-1>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Ювенильная ангиофиброма носоглотки и основания черепа (ЮАНОЧ) – редкое доброкачественное новообразование сосудистого генеза [1–4], частота встречаемости которого составляет $\leq 1:150000$ [5–7]. ЮАНОЧ относится к новообразованиям параменингеальной локализации, их объединяет неспецифическая клиническая презентация и агрессивный рост с разрушением важных анатомо-топографических структур. Существуют единичные описания малигнизации данного новообразования [8], однако данная нозология рассматривается в каче-

стве новообразования, повышающего риск развития синдрома предрасположенности к развитию злокачественных новообразований (Cancer Predisposition Syndrome) [9]. «Золотым стандартом» лечения ЮАНОЧ является трансназальное хирургическое удаление с окклюзионной эмболизацией фидерных сосудов ювенильной ангиофибромы, проводимой за 24 ч до хирургического лечения. Однако выполнение эмболизации сопряжено с рядом рисков и, соответственно, подвергается критике [10–18].

За последние годы в медицинской практике большинства стран мира накопился большой объем информации в области фармакотерапии (иногда весьма противоречи-

вой), что затрудняет ее осмысление практическими врачами и усложняет процессы рационального использования финансовых ресурсов, а также выбора наиболее эффективных, безопасных и менее затратных методов лечения тех или иных заболеваний [19]. В сложившейся ситуации возникла необходимость в адаптации системы медицинской и лекарственной помощи и разработке комплексного подхода, позволяющего объективно оценивать не только целесообразность и стоимость применения конкретных медицинских технологий, но и стоимость последствий (результатов) медицинских вмешательств, что крайне необходимо для установления фактических затрат, связанных с достижением желаемой эффективности, и для их соотношения с имеющимися возможностями.

Анализ зарубежных исследований, проводимых в этом направлении, показал, что для решения столь сложных социально-экономических проблем в экономически развитых странах с успехом применяются сравнительные методы фармакоэкономической оценки показателей эффективности того или иного метода лечения: анализ минимизации затрат (cost-minimization analysis – CMA), анализ «затраты-эффективность» (cost-effectiveness analysis – CEA), анализ «затраты-полезность» (утилитарность) (cost-utility analysis – CUA) [19, 20].

В методике фармакоэкономического анализа главенствующая роль принадлежит оценке эффективности медицинских технологий. Фармакоэкономический анализ обеспечивает поиск баланса между клинической (фармакотерапевтически оправданной) эффективностью и стоимостью лечения.

Проведение фармакоэкономического анализа базируется на использовании 2 основных групп данных: затрат и показателей эффективности. Под затратами понимают денежное выражение затрачиваемых ресурсов. Затраты классифицируют как прямые (затраты на медицинскую помощь), непрямые (затраты, которые несет общество вследствие утраты пациентом трудоспособности) и неосознанные (затраты, отражающие страдания пациента и его близких). В РФ более чем в 73% исследований учитываются только прямые затраты, что влияет на конечный результат фармакоэкономического исследования [21].

Для оценки эффективности медицинского вмешательства используются специальные критерии, называемые точками клинической эффективности. Различают конечные и суррогатные точки. Конечные точки (характеристика выживаемости и качества жизни) являются достоверными индикаторами эффективности медицинского вмешательства. Исследования с применением конечных точек в роли критериев эффективности дают наиболее объективные результаты, однако особенности измерения конечных точек значительно усложняют проведение исследования. Суррогатные точки (прямые клинические эффекты и опосредованные события, такие как частота развития осложнений) основаны на биомаркерах и могут быть сравнительно легко измерены, они используются в качестве замены для конечных точек [22, 23].

Описанная редкость ЮАНОЧ накладывает ограничения на размеры выборочных совокупностей, описанных в лите-

ратуре [13, 24–27]. При этом упоминания фармакоэкономического анализа хирургического лечения, в т. ч. с использованием эмболизации, являются единичными [27, 28]. На момент написания данной статьи не было выявлено ни одной публикации, где рассматривалась бы сравнительная фармакоэкономическая приемлемость хирургического лечения ЮАНОЧ в зависимости от степени эмболизации, что и определило цель данного исследования.

Цель исследования – выполнить сравнительный фармакоэкономический анализ хирургического лечения ЮАНОЧ в зависимости от степени предоперационной окклюзионной эмболизации фидерных сосудов ювенильной ангиофибром.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Данная работа представляет результаты проверяющего выборочного исследования с неслучайным методом включения единиц согласно критериям соответствия. Исследование имеет преимущественно ретроспективный характер, однако катамнестические данные собирались в ходе динамического проспективного исследования. В исследование включено 139 пациентов с ЮАНОЧ (согласно критериям соответствия), которые перенесли хирургическое лечение в объеме трансназального эндоскопического удаления ЮАНОЧ в возрасте от 1 мес. до 18 лет в период с июля 2013 г. по сентябрь 2021 г. на базе отделения онкологии и детской хирургии НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева. Продолжительность периода катамнестического наблюдения составила не менее одного календарного месяца. Катамнестические данные собирались с помощью анкетирования (согласно анкетам-опросникам NOSE и SF-36), телефонных опросов и в ходе динамического наблюдения.

Оценка эффективности

Согласно классификации критериев эффективности и условий применения различных критериев, был выбран интегральный показатель конечной точки IV группы: годы жизни с поправкой на качество (quality adjusted life-year – QALY), являющийся в настоящее время наиболее универсальным показателем для оценки эффективности применяемого метода лечения. В качестве основного преимущества QALY перед другими критериями эффективности стоит отметить возможность учета как количественной, так и качественной составляющих жизни (в отличие от таких критериев, как сохраненные годы жизни), что стало одним из определяющих факторов выбора данного критерия. Математически QALY выражается следующим образом: $QALY = U_t \times T$, где QALY показывает год качественной жизни; U_t – значение полезности; T – время пребывания пациента в данном состоянии. При этом QALY отражает качество жизни пациента и выражается весовым коэффициентом от 0 до 1 (где 1 эквивалентно совершенному здоровью, а 0 – смерти).

Оценка качества жизни пациентов происходила при помощи анкетирования согласно опроснику SF-36, кото-

рое преимущественно проводилось за 2 дня до хирургического лечения и через 1 мес. после лечения. Однако в связи с тем, что результаты опросника SF-36 напрямую не могут быть использованы для выполнения фармакоэкономической оценки, а также по причине того, что SF-36 является невалидированным к QALY опросником, было произведено мапирование (конвертирование) полученных значений шкал и показателей SF-36 в переменные, валидированные к QALY шкале оценки здоровья – EQ-5D.

Анализ «затрат»

В связи с тем, что в исследование включались пациенты, перенесшие хирургическое лечение только на уровне одного стационара, учитывались следующие прямые затраты:

- расходы на содержание пациента в лечебном учреждении;
- стоимость профессиональных медицинских услуг (плата за врачебные консультации, оплата рабочего времени врачей или медицинских сестер);
- стоимость лекарственных препаратов и изделий медицинского назначения;
- стоимость лабораторного и инструментального обследования;
- стоимость медицинских процедур и профилактических программ (хирургические операции и санитарно-противоэпидемические мероприятия по борьбе с конкретными нозологиями);
- плата за использование медицинского оборудования, площадей и средств.

Стоимость прямых затрат рассчитывалась на основе фиксированных затрат по статьям сметы расходов, установленных для НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева в год лечения пациента.

Из непрямых затрат учитывалась оплата больничного листа нетрудоспособности по уходу за ребенком. При этом если законный представитель пациента, находящийся в отпуске по уходу за ребенком, не мог предоставить выписку об оплате больничного листа, стоимость его оплаты вычислялась из уровня МРОТ и времени нахождения в стационаре в год прохождения терапии.

Анализ «затраты-эффективность»

Частным случаем показателя CEA является показатель CUA, при котором в качестве критерия эффективности используется QALY. В свою очередь, коэффициент «затраты-полезность» (cost-utility ratio – CUR) является результирующим коэффициентом фармакоэкономического CUA, который численно описывает общие затраты на проведенное лечение и достигнутую эффективность. В случае отсутствия продолженного роста он может быть интерпретирован как вся стоимость хирургического лечения ЮАНОЧ. CUR был рассчитан по следующей формуле: $CUR = Cost \div Ef$, где CUR показывает стоимость единицы полезности; Cost – общие затраты (прямые и непрямые) на сравниваемую схему лечения, руб.; Ef обозначает клиническую эффективность метода лечения, выраженную в соответствующих единицах (в качестве Ef использовался показатель QALY).

Анализ минимизации затрат

В случае отсутствия статистически значимых различий эффективности сравниваемых методов лечения было запланировано применение CMA, который рассчитывался по формуле $CMA = DC_1 - DC_2$, где CMA обозначает разницу затрат сравниваемых методов лечения; DC_1 – затраты при 1-м методе лечения; DC_2 – затраты при 2-м методе лечения.

Расчет «порог готовности платить» (ПГП) (willingness-to-pay threshold – WTP) представляет собой вспомогательный инструмент фармакоэкономического анализа, позволяющий определить финансовую приемлемость изучаемого метода лечения для конкретной системы здравоохранения, т. е. для условий здравоохранения РФ в рамках данного исследования. Данный показатель рассчитывается согласно формуле $WTP = 3 \times GDP_{pc}$, где WTP – «порог готовности платить», руб.; GDP_{pc} (gross domestic product per capita) – ВВП на душу населения, руб., выраженный с помощью паритета покупательской способности (ППС).

Анализ «готовности платить» (willingness-to-pay analysis) проводится с целью оценки результатов фармакоэкономического анализа на основе ранее рассчитанного ПГП. При этом ПГП, выраженный с помощью ППС, является более объективным инструментом принятия решений, т. к. отражает не спекулятивный курс валют, а их реальное соотношение.

Статистические методы анализа данных

При проведении исследования применялся статистический пакет SPSS IBM Statistic v26. За традиционный уровень значимости исследования было принято значение 0,05, при сравнении трех и более групп – 0,017 (по показаниям применялась поправка Бонферрони). Для определения адекватных статистических критериев во всех случаях проводилась комплексная проверка типа распределения и соблюдения необходимых условий применения критериев. По показаниям применялись критерии Краскела-Уоллиса, Манна-Уитни, χ^2 Пирсона с поправкой на правдоподобие, одно- и многофакторный линейный регрессионный анализ, критерии Фридмана и Вилкоксона.

РЕЗУЛЬТАТЫ

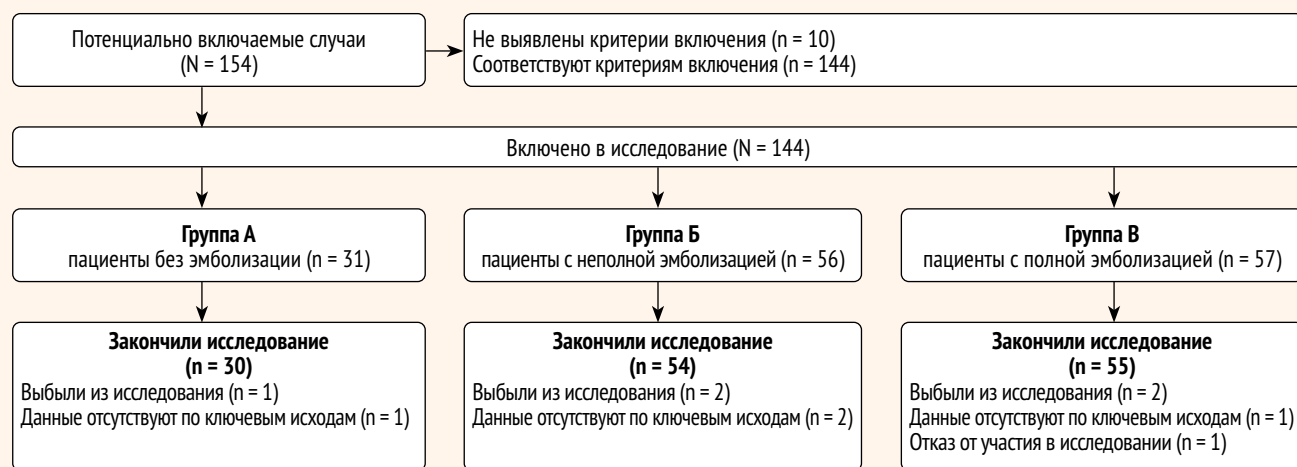
Блок-схема дизайна исследования представлена на *рис. 1*.

Все пациенты, завершившие исследование ($n = 139$), были распределены по группам в зависимости от степени предоперационной эмболизации:

- в группе А (отсутствие эмболизации) исследование завершили 30 пациентов (*рис. 1*), из них первичными были 73,3% пациентов ($n = 22$). Пациенты, имеющие в анамнезе заболевания нерадикальную попытку удаления ювенильной ангиофибромы ($n = 8$) включались в группу А только в отсутствие эмболизации на предшествующем этапе лечения. Диагностическая ангиография была выполнена 6,7% ($n = 2$) пациентов. Всем пациентам проводилось эндоскопическое клипирование крупных сосудов, питающих новообразование.

● **Рисунок 1.** Блок-схема дизайна исследования

● **Figure 1.** Flowchart of the study design



● **Таблица 1.** Результаты сравнительного анализа безопасности и эффективности проводимого хирургического лечения ЮАНОЧ в зависимости от степени эмболизации

● **Table 1.** Comparative safety and effectiveness of surgical management of JNA considering preoperative vascular embolization (PVE) occlusion classes (non-embolized, incomplete and complete)

Изучаемый признак в группах исследования	Группы исследования			Результаты статистического анализа
	Группа А (n = 30)	Группа Б (n = 54)	Группа В (n = 55)	
Объем интраоперационной кровопотери, % ОЦК Ме (Q1; Q3)	16,6 (10,6; 55,6)	21,9 (11,2; 40,4)	14,3 (7,6; 32,1)	$H_{(2)} = 5,292, p = 0,071$
Выполнение гемотрансфузии, n (%)	17 (56,7)	38 (70,4)	31 (56,4)	$\chi^2_{(2)} = 2,747, p = 0,253$
Общий объем гемотрансфузии*, мл Ме (Q1; Q3)	300 (0; 820)	420 (0; 908)	310 (0; 620)	$H_{(2)} = 1,564, p = 0,336$
Продолжительность госпитализации (LOS), сутки Ме (Q1; Q3)	7 (5; 8)	8 (6; 10)	9 (7; 13)	$H_{(2)} = 11,311, p = 0,003$ $U_{(A-B)} = 554,5, p = 0,016$ $U_{(A-B)} = 471,0, p = 0,001$ $U_{(B-B)} = 1281,5, p = 0,215$
До операции				
Затрудненное дыхание**, n (%)	4 (13,3)	8 (14,8)	5 (9,1)	$\chi^2_{(2)} = 0,775$ $p = 0,679$
Отсутствие носового дыхания**, n (%)	26 (86,7)	46 (85,2)	51 (90,9)	
PCS, в баллах М (SD)	44,97 (1,91)	44,31 (1,12)	45,32 (1,49)	$F_{2;138} = 0,263, p = 0,769$
MCS, в баллах М (SD)	40,56 (1,71)	45,82 (1,37)	43,35 (1,46)	$F_{2;138} = 1,235, p = 0,294$
Через 1 мес. после операции				
Комфортное дыхание**, n (%)	29 (96,7)	52 (96,3)	53 (96,4)	$\chi^2_{(2)} = 1,131,$ $p = 0,568$
Затрудненное дыхание**, n (%)	1 (3,3)	2 (3,7)	2 (3,6)	
PCS, в баллах М (SD)	48,46 (1,33)	47,76 (1,05)	47,36 (1,09)	$F_{2;138} = 0,234, p = 0,792$
MCS, в баллах М (SD)	46,64 (1,79)	45,82 (2,12)	43,35 (2,36)	$F_{2;138} = 2,422, p = 0,093$

Группа А – отсутствие эмболизации; группа Б – неполная эмболизация; группа В – полная эмболизация

Physical component score (PSC) – физический компонент здоровья; Mental component score (MCS) – психологический компонент здоровья; ОЦК – объем циркулирующей крови

* Общий объем гемотрансфузии рассчитывался с учетом объема переливания свежзамороженной плазмы, эритроцитарной массы, тромбоцитарной массы, аутогемотрансфузии.

** Согласно рекомендациям ААО-HNS 26–50 баллов по шкале NOSE – затрудненное носовое дыхание, 51–100 баллов NOSE – отсутствие носового дыхания.

Для оценки уровня значимости отличий применялись следующие критерии: $H_{(df)}$ – H-критерий Kruskal-Wallis с указанием количества степеней свободы; U-test – U-критерий Манна-Уитни применялся для проведения апостериорного сравнения; 0,017 – достоверный уровень значимости с учетом поправки Бонферрони (использовался в случае попарного сравнения 3 изучаемых групп)

■ в группе Б (неполная эмболизация) завершили исследование 54 пациента, у которых при выполнении контрольной ангиографии после эмболизации было выявлено наличие остаточного кровоснабжения ангиофибромы. Из них первичными были 90,7% ($n = 49$) пациентов.

■ в группе В (полная эмболизация) отмечалось отсутствие контрастирования сосудистой сети ангиофибромы. Завершили исследование 55 пациентов, из них первичными были 81,8% ($n = 45$) пациентов.

Медиана (Q1; Q3) возраста пациентов, выраженного в годах, составила 13,5 (11,0;14,3) лет, 14 (12,0;15,0) лет и 14,0 (12,0;16,0) лет для групп А–В соответственно, при этом при распределении пациентов по группам отсутствовали клинически и статистически значимые различия (H -test = 1,583, $p = 0,453$). Кумулятивные результаты сравнительной оценки безопасности хирургического лечения и качества жизни и носового дыхания пациентов с ЮАНОЧ на пред- и послеоперационном этапах представлены в *табл. 1*.

Согласно данным, представленным в *табл. 1*, степень эмболизации не влияла на объем интраоперационной кровопотери ($H_{(2)} = 5,292$, $p = 0,071$), частоту необходимости выполнения гемотрансфузии ($\chi^2_{(2)} = 2,747$, $p = 0,253$), общий объем гемотрансфузии ($H_{(2)} = 1,564$, $p = 0,336$) и на суммарные показатели физического (PCS) и психологического (MCS) компонентов качества жизни ($F_{2;138} = 0,234$, $p = 0,792$ для PCS и $F_{2;138} = 2,422$, $p = 0,093$ для MCS) пациентов. Однако стоит отметить, что при неполной эмболизации (группа Б) объем кровопотери и, соответственно, частота и объем выполнения гемотрансфузии были клинически значимо выше, нежели при полной эмболизации (группа В) и при ее отсутствии (группа А).

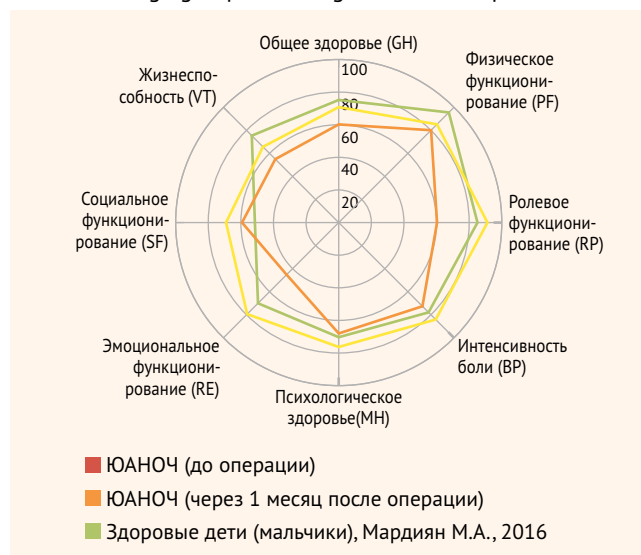
При сравнении с предоперационными данными после операции качество жизни пациентов клинически и статистически значимо улучшалось (Friedman test: $\chi^2 = 14,113$, $p < 0,001$ для PCS и $\chi^2 = 20,833$, $p < 0,001$ для MCS) вне зависимости от степени эмболизации (Wilcoxon test: $p = 0,013$, $p = 0,001$, $p = 0,038$ для PCS и $p = 0,031$, $p = 0,001$, $p = 0,004$ для MCS групп А–В соответственно) и в результате достигло показателей, сопоставимых со здоровыми подростками мужского пола той же возрастной группы [29]. Более подробное описание сравнительного анализа показателей качества жизни представлено на *рис. 2*.

Касательно субъективной оценки носового дыхания, представленной в *табл. 1*, на послеоперационном этапе преимущественно у всех пациентов ($n = 134$) в 96,4% отмечалось комфортное носовое дыхание согласно рекомендациям ААО-HNS по интерпретации данных NOSE через 1 мес. после операции, в то время как на предоперационном этапе не было ни одного пациента с комфортным дыханием, а 87,8% пациентов ($n = 122$) отмечали отсутствие носового дыхания. При этом степень эмболизации не влияла на качество носового дыхания в послеоперационном периоде ($\chi^2_{(2)} = 0,775$, $p = 0,679$).

Стоит отметить, что отсутствие эмболизации клинически и статистически значимо снижало показатель LOS ($H_{(2)} = 11,311$, $p = 0,003$, $U_{A-B} = 554,5$, $p = 0,016$, $U_{A-B} = 471,0$, $p = 0,001$), что также отражено в *табл. 1*. Прогностические

● **Рисунок 2.** Показатели качества жизни до и после операции пациентов с ЮАНОЧ и здоровых подростков той же возрастной группы согласно опроснику SF-36

● **Figure 2.** Assessment of quality of life of patients with JNA in the preand postoperative periods and healthy children of the same age group according to the SF-36 questionnaire



модели повышения LOS в зависимости от кривой обучения хирурга-оператора и медицинского учреждения, а также топографо-анатомических особенностей ЮАНОЧ представлены в *табл. 2, 3*.

Как представлено в *табл. 2*, такие переменные, как «наличие/отсутствие эмболизации», «степень эмболизации», «стадия Fisch-Andrews IIIa» согласно критерию шагового отбора исключения из модели были удалены из прогностической модели при значении вероятности переменной $\leq 0,01$. Порог кривой обучаемости хирурга-оператора < 10 операций за предшествующий год в качестве хирурга-оператора при удалении ЮАНОЧ Fisch-Andrews $> IIIa$ был также исключен из прогностической модели, а значит, порог кривой обучаемости для данных новообразований должен быть повышен. Таким образом, переменные «опыт хирурга < 10 операций за предшествующий год» и «стадия Fisch-Andrews $> IIIa$ » повышают LOS на 2–5 суток, переменные «год операции» и «стадия Fisch-Andrews $< IIIa$ » снижают LOS на 3 и более суток. Прогностическая модель, представленная в *табл. 3*, может быть рекомендована к применению в рутинной клинической практике.

Графическое представление влияния прогностических факторов и степени эмболизации на показатель LOS отражено на *рис. 3*.

Согласно данным, представленным на *рис. 3*, наблюдается повышение LOS в случае наличия таких прогностических факторов, как «кривая обучения хирурга-оператора (опыт < 10 операций в качестве хирурга-оператора при удалении ЮАНОЧ)», а также «стадия Fisch-Andrews $\geq IIIa$ » и при отсутствии прогностического влияния степени эмболизации, что также отражено в *табл. 2*, при этом графики, описывающие влияние степени эмболизации и стадии Fisch-Andrews схожи, что представлено на *рис. 3*.

● **Таблица 2.** Прогностические модели повышения длительности пребывания пациента в стационаре в зависимости от стадии Fisch-Andrews

● **Table 2.** Prognostic models for length of stay (LOS) increase prediction considering Fisch-Andrews staging system

Изучаемая переменная	b	95% ДИ для b		В (стандарт. b)	p
		нижний показатель	верхний показатель		
Стадия Fisch-Andrews <IIla					
Константа (b0)	13,907	10,921	16,893	–	<0,001
Год операции	–0,974	–1,470	–0,479	–0,344	<0,001
Опыт хирурга <10 операций за предшествующий год	2,059	0,305	3,814	0,204	0,022
Стадия Fisch-Andrews <IIla	–2,828	–4,288	–1,369	–0,280	<0,001
R ² (коэффициент детерминации) = 0,288 для блока 1 (p < 0,001), для 2-го блока ΔR ² = –0,001 (p = 0,658); adjusted R ² (скорректированное значение коэф- фициента детерминации согласно формуле Стейна) для 1-го блока = 0,239, для 2-го блока = 0,250; метод ввода переменных – Backward, переменная «степень эмболизации» исключена во 2-м блоке					
Стадия Fisch-Andrews IIIa					
Константа (b0)	12,232	9,234	15,230	–	<0,001
Год операции	–0,888	–1,406	–0,371	–0,313	0,001
Опыт хирурга <10 операций за предшествующий год	2,025	0,184	3,865	0,201	0,031
R ² = 0,212 для блока 1 (p < 0,001), для 2-го блока ΔR ² = –0,000 (p = 0,858), для 3-го блока ΔR ² = –0,003 (p = 0,494); adjusted R ² для 1-го блока = 0,158, для 2-го блока = 0,158, для 3-го блока = 0,155; метод ввода переменных – Backward, переменные «стадия Fisch-Andrews IIIa» и «степень эмболизации» исключены во 2-м и 3-м блоках соответственно					
Стадия Fisch-Andrews >IIIa					
Константа (b0)	14,204	12,265	16,143	–	<0,001
Год операции	–1,304	–1,704	–0,904	–0,460	<0,001
Стадия Fisch-Andrews >IIIa	4,862	2,987	6,738	0,366	<0,001
R ² = 0,335 для блока 1 (p < 0,001), для 2-го блока ΔR ² = –0,008 (p = 0,200), для 3-го блока ΔR ² = –0,012 (p = 0,117); adjusted R ² для 1-го блока = 0,290, для 2-го блока = 0,292, для 3-го блока = 0,289; метод ввода переменных – Backward, переменные «степень эмболизации» и «опыт хирурга <10 операций за предшествующий год» исключены во 2-м и 3-м блоках соответственно					

● **Таблица 3.** Прогностическая модель изменения показателя продолжительности пребывания пациента с ЮАНОЧ в стационаре

● **Table 3.** Prognostic model for length of stay (LOS) increase prediction in JNA patients

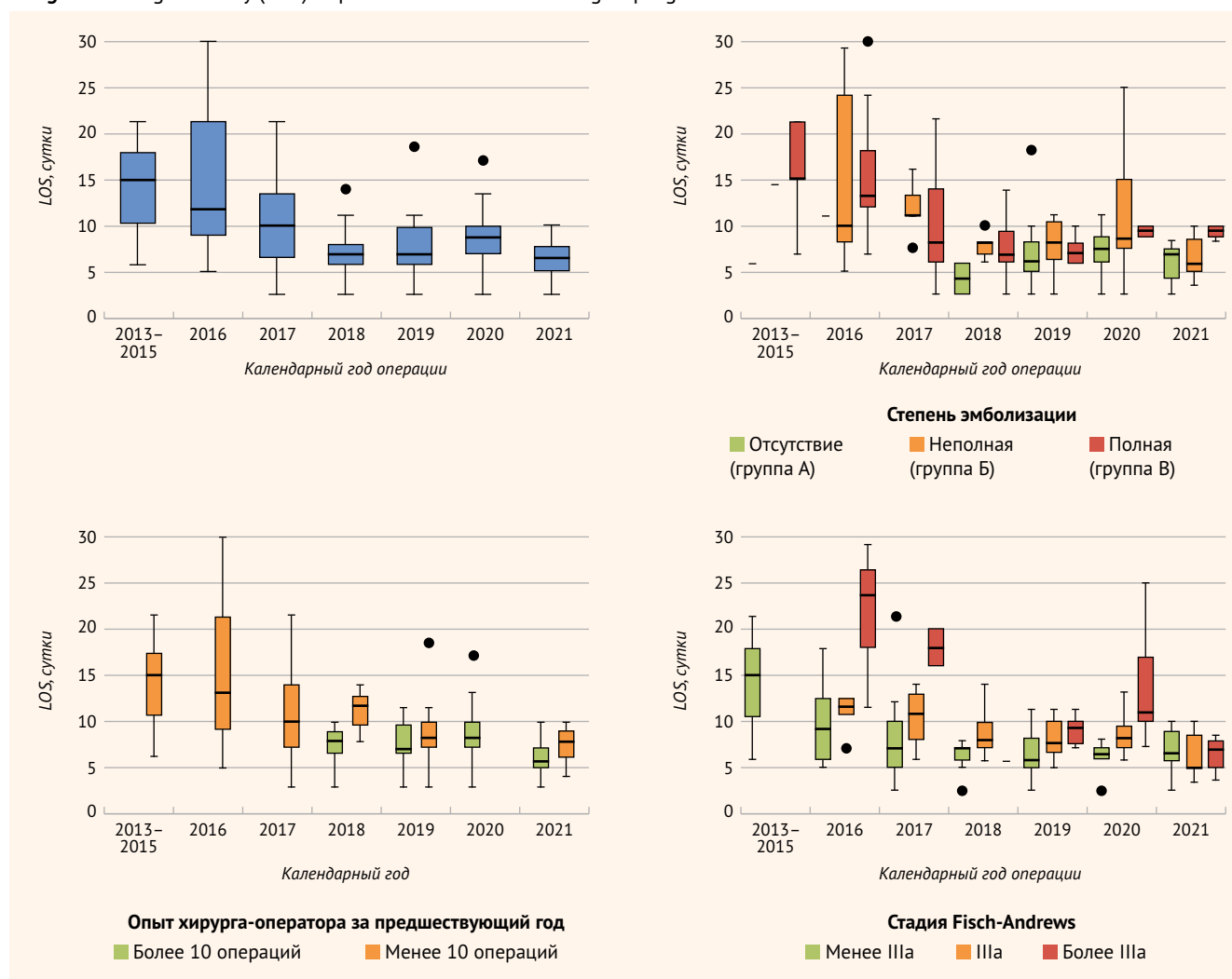
Изучаемая переменная	b	95% ДИ для b		В (стандарт. b)	p
		нижний показатель	верхний показатель		
Константа (b0)	8,948	5,925	11,971	–	<0,001
Год операции	–1,067	–1,547	–0,588	–0,376	<0,001
Опыт хирурга <10 операций за предшествующий год	1,708	0,016	3,400	0,169	0,048
Стадия Fisch-Andrews	2,475	1,528	3,421	0,365	<0,001
Переменная «стадия Fisch-Andrews» рассматривает 3 категории (<IIIa; IIIa; >IIIa). R ² = 0,353 для блока 1 (p < 0,001), для 2-го блока $\Delta R^2 = -0,004$ (p = 0,355), для 3-го блока $\Delta R^2 = -0,009$ (p = 0,185); adjusted R ² для 1-го блока = 0,298, для 2-го блока = 0,303, для 3-го блока = 0,305; метод ввода переменных – Backward, переменные «степень эмболизации» и «выполнение гемотрансфузии» исключены во 2-м и 3-м блоках соответственно					

Результаты сравнительного анализа показателей LOS и стоимости койко-дня (cost-per-day – CPD) в зависимости от степени эмболизации, наличия/отсутствия гемотрансфузии и календарного года выполнения операции представлены на рис. 4, 5. При расчете общих затрат на проведение лечения учитывались прямые и непрямые затраты (табл. 4).

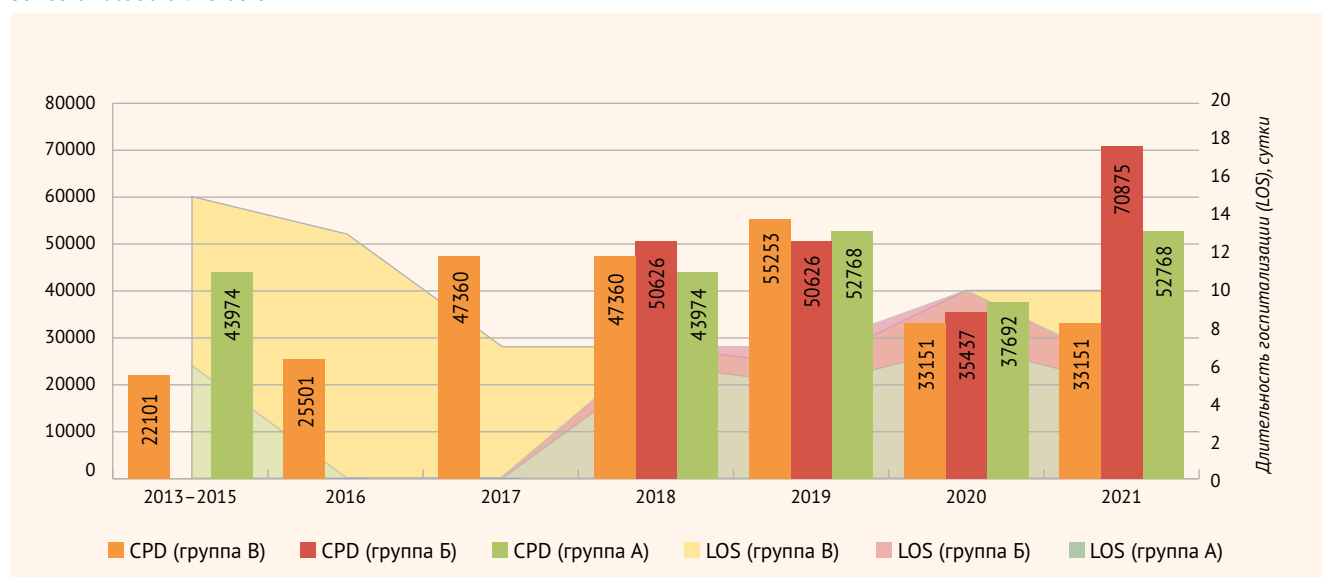
Согласно представленным данным, в случае наличия гемотрансфузии показатели LOS оказывались клинически

значимо выше, а показатели CPD, соответственно, ниже (рис. 4, 5). При этом с повышением опыта медицинского учреждения показатель LOS снижался, что также находит подтверждение в прогностической модели (табл. 3). Сокращение LOS значимо снижает общую стоимость лечения пациента. Так, согласно данным, представленным на рис. 4, 5, наиболее неблагоприятными фармакоэкономическими характеристиками обладает метод неполной

- **Рисунок 3.** Продолжительность пребывания пациентов с ЮАНОЧ в условиях стационара в зависимости от факторов риска
- **Figure 3.** Length of stay (LOS) in patients with JNA according to prognostic factors

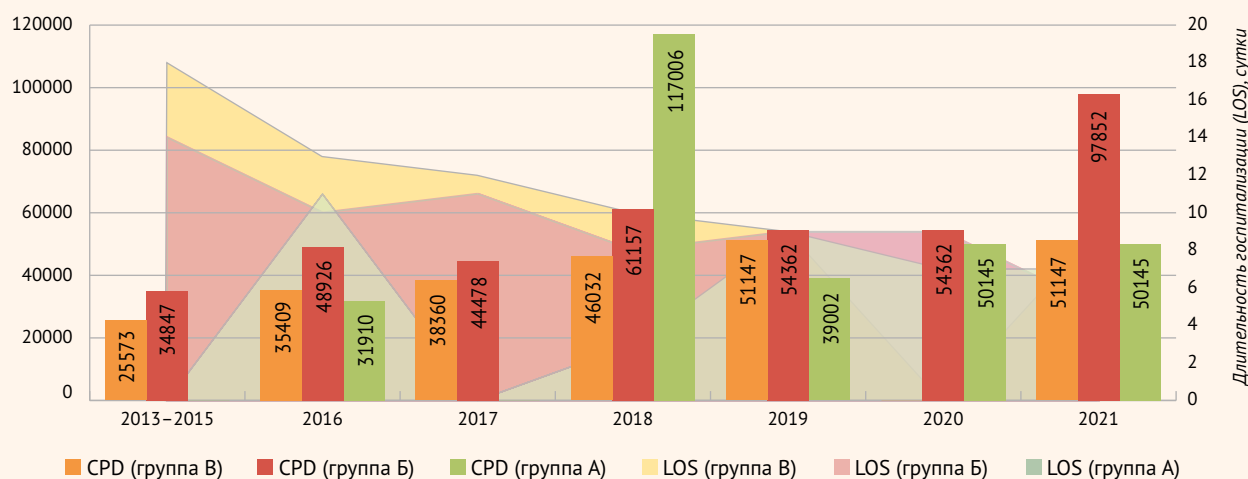


- **Рисунок 4.** Продолжительность госпитализации (LOS) и стоимость койко-дня (CPD) в зависимости от степени эмболизации и календарного года лечения при отсутствии гемотрансфузии
- **Figure 4.** Length of stay (LOS) and cost-per-day (CPD) considering of the PVE occlusion class and the year of surgery in the absence of blood transfusion



● **Рисунок 5.** Продолжительность госпитализации (LOS) и стоимость койко-дня (CPD) в зависимости от степени эмболизации и календарного года лечения в случае наличия гемотрансфузии

● **Figure 5.** Length of stay (LOS) and cost-per-day (CPD) considering of the PVE occlusion class and year of surgery in the presence of blood transfusion



● **Таблица 4.** Кумулятивные результаты оценки стоимости и эффективности, коэффициента «затраты-полезность» лечения ЮАНОЧ в зависимости от степени эмболизации и наличия/отсутствия интраоперационной гемотрансфузии

● **Table 4.** Cumulative results of the value, EQ-5D and CUR of JNA treatment considering the PVE occlusion class

Исследуемая группа	Наличие гемотрансфузий	Стоимость, руб. Ме (Q1; Q3)	Оценка эффективности (EQ-5D) Ме (Q1; Q3)	Коэффициент «затраты-полезность» Ме (Q1; Q3)
Группа А	Нет	263 844 (239169; 272531)	0,938 (0,898; 0,960)	281283 (293920; 278808)
	Да	351 020 (321728; 382492)	0,942 (0,907; 0,962)	372632 (380364; 366294)
Группа Б	Нет	354 379 (343573; 396225)	0,935 (0,882; 0,961)	379014 (389338; 370510)
	Да	489 260 (476244; 498016)	0,922 (0,873; 0,956)	530650 (520094; 490418)
Группа В	Нет	331 519 (324416; 340381)	0,921 (0,876; 0,954)	359955 (550484; 503985)
	Да	460 329 (448038; 475394)	0,909 (0,798; 0,949)	506412 (409135; 344240)

Группа А – отсутствие эмболизации; группа Б – неполная эмболизация; группа В – полная эмболизация

эмболизации вне зависимости от наличия или отсутствия гемотрансфузии.

В связи с выявленным влиянием степени эмболизации и наличия гемотрансфузии на стоимость лечения и продолжительность госпитализации (рис. 4, 5), а также с целью проведения адекватного дальнейшего фармако-экономического анализа все пациенты были разделены на 6 подгрупп в зависимости от степени эмболизации опухоли на предоперационном этапе и наличия/отсутствия интраоперационной гемотрансфузии:

- без эмболизации (группа А) и без интраоперационной гемотрансфузии;
- с неполной эмболизацией (группа Б) и без интраоперационной гемотрансфузии;
- с полной эмболизацией (группа В) и без интраоперационной гемотрансфузии;
- без эмболизации (группа А), с интраоперационной гемотрансфузией;
- с неполной эмболизацией (группа Б), с интраоперационной гемотрансфузией;

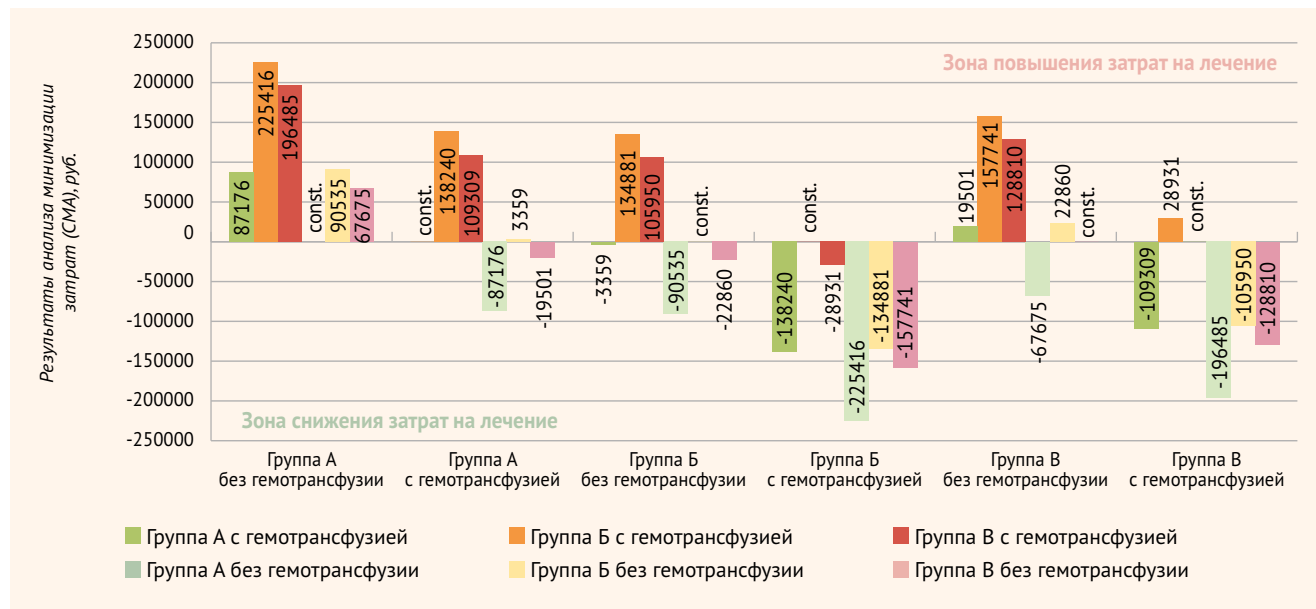
■ с полной эмболизацией (группа В), с интраоперационной гемотрансфузией.

Для каждого пациента был проведен расчет прямых и непрямых затрат, показателя общих затрат (стоимость, руб.) на проведенное лечение, также было произведено мапирование результатов субъективной оценки пациентами качества жизни согласно опроснику SF-36 в показатели, характеризующие эффективность лечения (EQ-5D) по группам пациентов в зависимости от степени эмболизации опухоли на предоперационном этапе и наличия/отсутствия интраоперационной гемотрансфузии. Данные вычисления позволили определить CUR для каждой группы пациентов. В связи с громоздкостью вычислений были представлены кумулятивные результаты проведенных расчетов стоимости лечения, оценок эффективности проведенного лечения и показателей CUR (табл. 4).

Согласно данным, представленным в табл. 4, наименьшим значением CUR, а значит, и наилучшей фармако-экономической приемлемостью обладал метод эндоскопического клипирования в отсутствие эмболизации

● **Рисунок 6.** Результаты анализа минимизации затрат хирургического лечения ювенильной ангиофибром в зависимости от степени эмболизации и наличия/отсутствия гемотрансфузии

● **Figure 6.** Cost-minimization analysis (CMA) of JNA treatment considering of PVE occlusion class and absence/presence of blood transfusion



и интраоперационной гемотрансфузии (281 283 против 379 014 и 359 955 для групп А–В в отсутствие гемотрансфузии). В случае наличия интраоперационной гемотрансфузии метод эндоскопического клипирования в отсутствие эмболизации также оказался наиболее фармакоэкономически приемлемым методом лечения (372 632 против 530 650 и 506 412 для групп А–В в случае наличия гемотрансфузии). Наиболее высоким показателем CUR вне зависимости от наличия/отсутствия гемотрансфузии обладал метод неполной эмболизации, что демонстрирует клинически значимые недостатки неполной эмболизации с точки зрения фармакоэкономической оценки (табл. 4).

С учетом того, что эффективность сравниваемых методов лечения не отличалась в зависимости от степени эмболизации и наличия/отсутствия гемотрансфузии (табл. 1), инкрементальный фармакоэкономический анализ не проводился. Был проведен расчет показателей CMA (рис. 6), а также оценка на основе рекомендаций Международного общества фармакоэкономических исследований (ISPOR) (табл. 5).

Согласно результатам проведенного CMA (рис. 6), можно сделать следующий вывод: проведение эмболизации преимущественно повышает стоимость лечения. Так, метод лечения ювенильной ангиофибром, представленный в группе А (отсутствие эмболизации), при котором проводится эндоскопическое клипирование крупных фидерных сосудов ЮАНОЧ в отсутствие интраоперационной гемотрансфузии, является строго предпочтительным по сравнению с остальными сравниваемыми методами лечения (согласно данным, представленным в табл. 4 и 5, а также на рис. 6). При этом снижение затрат в группе Б (неполная эмболизация) представлено только в случае сравнения неполной эмболизации в отсутствие гемо-

● **Таблица 5.** Результаты расчета порога готовности платить с учетом паритета покупательской способности и без него при лечении ЮАНОЧ

● **Table 5.** Willingness to pay (WTP) with purchasing power-parity (PPP) for the management of JNA

Степень учета паритета покупательной способности (ППС)	ВВП на душу населения, руб.	ВВП на душу населения по данным всемирного банка на 2019 г., USD	ПГП, руб.	ПГП, USD
без учета ППС*	794 971	11273	2 384 915	33 819
с учетом ППС**	669 064	28053	2 007 192	84 159

* В номинальном выражении 1 USD = 70,52 руб. (по курсу на 30.10.2021 г.).
 ** 1 USD = 23,85 руб. (с учетом ППС, рассчитанной по индексу Биг Мака)

трансфузии с наличием гемотрансфузии (медиана снижения затрат составляет 134 881 руб.), а также в случае сравнения неполной эмболизации в отсутствие гемотрансфузии с полной эмболизацией при наличии гемотрансфузии (медиана снижения затрат составляет 105 950 руб.). Снижение затрат в случае наличия эмболизации (медиана составляет 19 501 руб.) возможно только в случае сравнения полной эмболизации в отсутствие гемотрансфузии при наличии гемотрансфузии в отсутствие эмболизации. Результаты расчета ПГП приведены в табл. 5.

Согласно данным, представленным в табл. 5, 4, общая стоимость всех сравниваемых методов лечения (263 844–489 260 руб.), а также CUR (281 283–530 650) не превышала рассчитанного ПГП с учетом ППС (2 007 192 руб.) в условиях системы здравоохранения РФ на момент окончания 2021 г. – начала 2022 г. Так, согласно результатам анализа «готовности платить» полная

и неполная эмболизация являются затратно-эффективными методами лечения, однако строго предпочтительным методом лечения является эндоскопическое клипирование крупных фидерных сосудов ЮАНОЧ в отсутствие эмболизации.

ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнительный анализ результатов проведенного комплексного исследования с данными, описанными в литературе, затрудняет отсутствие адекватного фармакоэкономического анализа (согласно проведенному обзору литературы) методов лечения ЮАНОЧ с учетом степени эмболизации ЮАНОЧ и наличия/отсутствия интраоперационной гемотрансфузии. Так, в статьях [27, 28], затрагивающих фармакоэкономический анализ хирургического лечения ЮАНОЧ, рассматриваются такие показатели, как «продолжительность госпитализации» (LOS) и «стоимость койко-дня» (CPD), а также общая стоимость лечения, при этом учитываются только прямые затраты. На момент написания данной статьи не было выявлено исследований, в которых проводился бы анализ «затраты-эффективности» (CEA) (в т. ч. коэффициента «затраты-полезность» (CUR)), тем более сравнительный анализ, характеризующий соотношение затрат и эффективности при трансназальном эндоскопическом удалении ЮАНОЧ в зависимости от степени эмболизации.

В ходе комплексного сравнительного фармакоэкономического анализа хирургического лечения ЮАНОЧ было выявлено, что фармакоэкономическая приемлемость метода не только зависит от степени эмболизации, проводимой на предоперационном этапе, но и от наличия/отсутствия гемотрансфузии. Также в ходе проведенного исследования были выявлены прогностические факторы повышения значений LOS: «опыт хирурга <10 операций за предшествующий год» и «стадия Fisch-Andrews >IIIa» повышают LOS на 2–5 суток, переменные «год операции» и «стадия Fisch-Andrews <IIIa» снижают LOS на 3 и более суток. При сравнительном анализе результатов данного исследования и зарубежного опыта, описанного в литературе, важно отметить, что согласно проведенному многофакторному регрессионному анализу каждый год опыта специализированного медицинского учреждения снижает LOS на 1 сутки, в то время как по данным J.S. Choi et al., опубликованным в 2020 г., – на 0,14 суток [28]. Это может быть объяснено не только стремительным ростом опыта хирургической бригады и стационара (139 пациентов в условиях одного учреждения за 8,5 лет против 614 пациентов в 4 000 госпиталей за 19 лет), но и становлением и укреплением систем «быстрый путь в хирургии» (fast track surgery – FTS) и «ускоренное восстановление после хирургических операций» (enhanced recovery after surgery – ERAS) в условиях отделения онкологии и детской хирургии НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева в частности и в системе здравоохранения РФ в целом. При этом не менее важно отметить, что согласно полученным

в ходе исследования данным, степень эмболизации, несмотря на наличие клинически значимых различий (медиана 7 суток против 8–9 суток для групп А–В), не является прогностическим фактором изменения показателя LOS, уступая место топографо-анатомическим особенностям новообразования и опыту хирургической бригады и стационара. В то время как по данным J.S. Choi et al. наличие эмболизации не только является прогностическим фактором изменения LOS, но и снижает, а не повышает, LOS на 1 сутки ($p = 0,038$) [27]. Это может быть объяснено тем, что J.S. Choi et al. при проведении регрессионного анализа вовсе не учитывали клинически значимые анатомо-топографические особенности ЮАНОЧ и опыт хирурга-оператора, а опыт госпиталей был значительно ниже (473 пациента в 4 000 госпиталей за 19 лет против 139 пациентов в условиях одного учреждения за 8,5 лет). Однако можно сделать вывод о том, что ППП и общая стоимость лечения ЮАНОЧ в США и РФ не сопоставимы:

- ППП с поправкой на ППС для США в период с 1997 по 2016 г. составлял до 174 063 долларов США по данным Всемирного банка, для РФ в течение 2013–2021 гг. – до 84 159 долл. США (по курсу на 30.10.2021 г.);

- наличие эмболизации фидерных сосудов ЮАНОЧ в США по данным J.S. Choi et al. повышает общую стоимость лечения на 35 631 долларов [27], а в РФ на примере опыта НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева – преимущественно повышает (разница затрат по данным исследования составила от сокращения стоимости на 19 501 руб. до повышения на 225 416 руб., что соответствует 3 196 долл. США по курсу на 30.10.2021 г.).

Резюмируя результаты фармакоэкономической оценки хирургического лечения ЮАНОЧ, следует отметить, что несмотря на то, что стоимость (263 844–489 260 руб.) и показатели CUR (281 283–530 650) всех сравниваемых методов лечения не превышали ППП с учетом ППС (2 007 192 руб.), наиболее благоприятными показателями фармакоэкономической приемлемости обладала тактика лечения ЮАНОЧ, представленная в группе А (отсутствие эмболизации при наличии интраоперационного клипирования фидерных сосудов ЮАНОЧ) в условиях отсутствия гемотрансфузии, худшими – группа Б (неполная эмболизация) вне зависимости от наличия/отсутствия гемотрансфузии. Важно отметить, что согласно ранее проведенным исследованиям, степень эмболизации не влияет на радикальность и безопасность проводимого лечения ЮАНОЧ в случае оказания медицинской помощи в условиях специализированного центра. На основании проведенных исследований был предложен и оптимизирован риск-адаптированный алгоритм показаний к проведению эмболизации [30, 31].

Хирургическое лечение ювенильной рабдомиосаркомы I–VIa стадий по Fisch-Andrews рекомендуется выполнять в специализированном центре. Это позволяет достичь ускоренного выздоровления пациентов, минимизировать периоперационные риски, тем самым повышая эффективность и безопасность лечения на фоне снижения затрат.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хирургическое трансназальное эндоскопическое лечение ЮАНОЧ в условиях специализированного центра вне зависимости от степени эмболизации и наличия/отсутствия интраоперационной гемотрансфузии является финансово приемлемым методом лечения для системы здравоохранения РФ. Однако с точки зрения комплексного сравнительного фармакоэкономического анализа «затраты-эффективность» наиболее фармакоэкономически приемлемым методом лечения остается отсутствие эмболизации с интраоперационным клипированием

фидерных сосудов ЮАНОЧ в условиях отсутствия гемотрансфузии, наименее приемлемым – неполная эмболизация вне зависимости от наличия/отсутствия гемотрансфузии, что повышает социально-экономическую значимость стандартизации риска-адаптированного алгоритма показаний к проведению эндоваскулярной окклюзионной эмболизации ЮАНОЧ в отсутствие снижения радикальности и безопасности проводимого лечения.

Поступила / Received 28.04.2022

Поступила после рецензирования / Revised 12.05.2022

Принята в печать / Accepted 15.05.2022



Список литературы / References

1. Вережгов В.А. Юношеская ангиофиброма носоглотки и основания черепа. Эпидемиология, этиология и патогенез. (Обзор литературы за 120 лет). *Российская оториноларингология*. 2009;(6):144–148. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=14565256/>.
2. Verezgov V.A. Juvenile angiofibroma of nasopharynx and skull base. Epidemiology, aetiology and pathogenesis. (Literature review over 120 years). *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2009;(6):144–148. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=14565256/>.
3. Крюков А.И., Носуля Е.В., Ким И.А., Перич Б. Доброкачественные опухоли и опухолеподобные заболевания синоназальной области у детей. *Российская ринология*. 2019;27(1):41–48. <https://doi.org/10.17116/rosri-no20192701141>.
4. Kryukov A.I., Nosulya E.V., Kim I.A., Perich B. The benign tumours and tumour-like conditions of the sino-nasal region in the children. *Russian Rhinology*. 2019;27(1):41–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/rosrino20192701141>.
5. Дайхес Н.А., Яблонский С.В., Давудов Х.Ш., Куян С.М. Юношеская ангиофиброма основания черепа. Москва: Медицина; 2005. 216 с.
6. Daikhes N.A., Yablonskij S.V., Davudov X.Sh., Kuyan S.M. Juvenile nasopharyngeal angiofibroma. M.: Meditsina; 2005. 216 p. (In Russ.)
7. Nonogaki S., Campos H.G.A., Butugan O., Soares F.A., Mangone F.R.R., Torloni H. et al. Markers of vascular differentiation, proliferation and tissue remodeling in juvenile nasopharyngeal angiofibromas. *Exp Ther Med*. 2010;1(6):921–926. <https://doi.org/10.3892/etm.2010.141>.
8. Юнусов А.С., Закариев А.С. Особенности ведения больных с юношеской ангиофимомой основания черепа. *Российская оториноларингология*. 2009;(1):385–389.
9. Yunusov A.S., Zakariyev A.S. Features of patient management with juvenile angiofibroma of the skull base. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2009;(1):385–389. (In Russ.)
10. Gullane P.J., Davidson J., O'Dwyer T., Forte V. Juvenile angiofibroma: a review of the literature and a case series report. *Laryngoscope*. 1992;102(8):928–933. <https://doi.org/10.1288/00005537-199208000-00014>.
11. Lund V.J., Stammberger H., Fokkens W.J., Beale T., Bernal-Sprekelsen M., Eloy P. et al. European position paper on the anatomical terminology of the internal nose and paranasal sinuses. *Rhinol Suppl*. 2014;24:1–34. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24720000/>.
12. Allensworth J.J., Troob S.H., Lanciault C., Andersen P.E. High-grade malignant transformation of a radiation-naïve nasopharyngeal angiofibroma. *Head Neck*. 2016;38(Suppl. 1):E2425–E2427. <https://doi.org/10.1002/hed.24378>.
13. Cortes-Santiago N., Patel K. Review of pediatric head and neck neoplasms that raise the possibility of a cancer predisposition syndrome. *Head Neck Pathol*. 2021;15(1):16–24. <https://doi.org/10.1007/s12105-021-01292-x>.
14. Anjum S., Temkar S., Chawla R., Garg G. Occurrence of hemi-central retinal artery occlusion following embolization in a case of recurrent juvenile nasopharyngeal angiofibroma. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2019;50(6):385–387. <https://doi.org/10.3928/23258160-20190605-07>.
15. Christensen N.P., Smith D.S., Barnwell S.L., Wax M.K. Arterial embolization in the management of posterior epistaxis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005;133(5):748–753. <https://doi.org/10.1016/j.otohns.2005.07.041>.
16. Liang X., Guo P., Ding N., Chen G. Clinical application of internal carotid artery occlusion. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2015;95(30):2442–2446. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26711205/>.
17. López F., Triantafyllou A., Snyderman C.H., Hunt J.L., Suárez C., Lund V.J. et al. Nasal juvenile angiofibroma: Current perspectives with emphasis on management. *Head Neck*. 2017;39(5):1033–1045. <https://doi.org/10.1002/hed.24696>.
18. Moreau S., De Rugy M.G., Babin E., Courtheoux P., Valdazo A. Supraselective embolization in intractable epistaxis: review of 45 cases. *Laryngoscope*. 1998;108(6):887–888. <https://doi.org/10.1097/00005537-199806000-00018>.
19. Ogawa A.I., Fornazieri M.A., da Silva L.V., Pinna F.R., Voegels R.L., Sennes L.U. et al. Juvenile angiofibroma: major and minor complications of preoperative embolization. *Rhinology*. 2012;50(2):199–202. <https://doi.org/10.4193/Rhino11.086>.
20. Onerci M., Gumus K., Cil B., Eldem B. A rare complication of embolization in juvenile nasopharyngeal angiofibroma. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2005;69(3):423–428. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2004.10.015>.
21. Siniluoto T.M., Luotonen J.P., Tikkanen T.A., Leinonen A.S., Jokinen K.E. Value of pre-operative embolization in surgery for nasopharyngeal angiofibroma. *J Laryngol Otol*. 1993;107(6):514–521. <https://doi.org/10.1017/s002221510012359x>.
22. Terzian A.E. Juvenile nasopharyngeal angiofibroma – transantral microsurgical approach. In: Stamm A.C., Draf W. (eds.) *Micro-endoscopic surgery of the paranasal sinuses and the skull base*. Berlin: Springer; 2000. 611 p. https://doi.org/10.1007/978-3-642-57153-4_42.
23. Ягудина Р.И., Скулкова Р.С. Основы фармакоэкономического анализа. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2011;(2):56–59. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/osnovy-farmakoeconomicheskogo-analiza/viewer>.
24. Yagudina R.I., Skulkova R.S. Principles of pharmacoeconomics analysis. *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2011;(2):56–59. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/osnovy-farmakoeconomicheskogo-analiza/viewer>.
25. Серпик В.Г., Ягудина Р.И., Куликов А.Ю. Фармакоэкономика инноваций или инновации в фармакоэкономике: анализ «относительной ценности» вместо анализа «затраты-эффективность»? *Фармакоэкономика: теория и практика*. 2019;7(2):5–8. <https://doi.org/10.30809/phe.2.2019.1>.
26. Serpik V.G., Yagudina R.I., Kulikov A.Yu. Pharmacoeconomics of innovations or innovations in pharmacoeconomics: a "relative value" analysis instead of a "cost-effectiveness" analysis? *Pharmacoeconomics: Theory and Practice*. 2019;7(2):5–8. (In Russ.) <https://doi.org/10.30809/phe.2.2019.1>.
27. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Комаров И.А. Методология проведения анализа «затрат» при проведении фармакоэкономических исследований. *Фармакоэкономика*. 2011;4(3):3–6. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/metodologiya-provedeniya-analiza-zatrat-pri-provedenii-farmakoeconomicheskikh-issledovaniy/viewer>.
28. Yagudina R.I., Kulikov A.Yu., Komarov I. The methodology for cost analysis in pharmacoeconomic researches. *Farmakoeconomika*. 2011;4(3):3–6. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/metodologiya-provedeniya-analiza-zatrat-pri-provedenii-farmakoeconomicheskikh-issledovaniy/viewer>.
29. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Серпик В.Г. *Фармакоэкономика*. 2-е изд. Ростов н/Д: Феникс; 2018. 238 с.
30. Yagudina R.I., Kulikov A.Yu., Serpik V.G. *Pharmacoeconomics*. 2nd ed. Rostov on Don: Feniks; 2018. 238 p. (In Russ.)
31. Ягудина Р.И., Серпик В.Г., Бабий В.В., Угрехелидзе Д.Т. Критерии эффективности в фармакоэкономическом анализе. *Фармакоэкономика: теория и практика*. 2017;5(3):5–15. Режим доступа: https://pharmacoeconom.com/ru/articles/article_370.html.
32. Yagudina R.I., Serpik V.G., Babiy V.V., Ugrehelidze D.T. Criteria of efficiency in pharmacoeconomic analysis. *Pharmacoeconomics: Theory and Practice*. 2017;5(3):5–15. (In Russ.) Available at: https://pharmacoeconom.com/ru/articles/article_370.html.
33. Leong S.C. A systematic review of surgical outcomes for advanced juvenile nasopharyngeal angiofibroma with intracranial involvement. *Laryngoscope*. 2013;123(5):1125–1131. <https://doi.org/10.1002/lary.23760>.
34. Tan G., Ma Z., Long W., Liu L., Zhang B., Chen W. et al. Efficacy of Preoperative Transcatheter Arterial Embolization for Nasopharyngeal Angiofibroma: A Comparative Study. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2017;40(6):836–844. <https://doi.org/10.1007/s00270-017-1587-3>.

26. Lutz J., Holtmannspötter M., Flatz W., Meier-Bender A., Berghaus A., Brückmann H., Zengel P. Preoperative embolization to improve the surgical management and outcome of juvenile nasopharyngeal angiofibroma (JNA) in a single center: 10-year experience. *Clin Neuroradiol.* 2016;26(4):405–413. <https://doi.org/10.1007/s00062-015-0374-2>.
27. Choi J.S., Yu J., Lovin B.D., Chapel A.C., Patel A.J., Gallagher K.K. Effects of preoperative embolization on juvenile nasopharyngeal angiofibroma surgical outcomes: a study of the kids' inpatient database. *J Neurol Surg B Skull Base.* 2022;83(1):76–81. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1716676>.
28. Yu J., Choi J.S., Giannoni C., Patel A.J., Gallagher K.K. Juvenile nasopharyngeal angiofibroma outcomes and cost: analysis of the kids' inpatient database. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2020;129(5):498–504. <https://doi.org/10.1177/0003489419896597>.
29. Мардиян М.А., Мкртчян С.А., Чопикян А.С., Дунамалян Р.А. Оценка качества жизни детей школьного возраста при ЛОР-патологии с помощью SF-36 международного опросника. В: *Лучшая научная статья 2016, г. Пенза, 30 ноября 2016 г.* Пенза: Наука и просвещение; 2016. С. 370–374. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=27409167>.
30. Maradyan M.A., Mkrtchyan S.A., Chopikyan A.S., Dunamalyan R.A. Assessment of the quality of life of school-age children with ENT pathology using the SF-36 international questionnaire. In: *Best Research Paper 2016, Penza, November 30, 2016.* Penza: Nauka i prosveshchenie; 2016, pp. 370–374. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=27409167>.
31. Грачев Н.С., Ворожцов И.Н., Зябкин И.В., Фролов С.В., Яременко Е.Ю. Строго консервативные показания к проведению эндоваскулярной окклюзионной эмболизации ювенильной ангиофибромой носоглотки и основания черепа – основа алгоритма уменьшения объема интраоперационной кровопотери и профилактики гемотрансфузии гемотрансфузии. *Голова и шея.* 2021;9(1):20–34. Режим доступа: <https://hnj.science/strogo-konservativnye-pokazaniya-k-provedeniyu-endovaskulyarnoy-okklyuzionnoj-embolizacii-yuvenilnoj-angiofibromy-nosoglotki-i-osnovaniya-cherepa-osnova-algoritma-umensheniya-obema-intraoper/>.
32. Zhabkin I.V., Yaremenko E.Yu., Yunusov A.S., Grachev N.S. Optimization of the algorithm for diagnosis, management, and surgical treatment of parameningeal tumors in children. *Clinical Practice in Pediatrics.* 2022;17(2):99–108. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2022-2-99-108>.

Информация об авторах:

Зябкин Илья Владимирович, к.м.н., старший научный сотрудник, Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева; 117997, Россия, Москва, ул. Саморы Машела, д. 1; директор, Федеральный научно-клинический центр детей и подростков Федерального медико-биологического агентства России; 115409, Россия, Москва, ул. Москворечье, д. 20; dr.zyabkin@gmail.com

Яременко Екатерина Юрьевна, врач-детский хирург отделения онкологии и детской хирургии, ассистент, заведующая учебной частью кафедры хирургии с курсом онкологии, детской и реконструктивно-пластической хирургии, Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева; 117997, Россия, Москва, ул. Саморы Машела, д. 1; selvaggio@yandex.ru

Юнусов Аднан Султанович, д.м.н., профессор, заместитель директора по детству, руководитель научно-клинического отдела детской ЛОР-патологии, Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства России; 123182, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 30, корп. 2; профессор, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; doctoradnan@mail.ru

Гарашенко Татьяна Ильинична, д.м.н. профессор, ученый секретарь, Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства России; 123182, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 30, корп. 2; профессор кафедры оториноларингологии, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; 9040100@mail.ru

Грачев Николай Сергеевич, д.м.н., доцент, заместитель генерального директора – директор Института детской хирургии и онкологии, заведующий кафедрой хирургии с курсом онкологии, детской и реконструктивно-пластической хирургии, Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева; 117997, Россия, Москва, ул. Саморы Машела, д. 1; nick-grachev@yandex.ru

Information about the authors:

Ilya V. Zyabkin, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, National Medical Research Center for Children's Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev; 1, Samora Mashel St., Moscow, 117997, Russia; Director, Federal Research and Clinical Center for Children and Adolescents, Federal Medical-Biological Agency of Russia; 20, Moskvorechye St., Moscow, 115409, Russia; dr.zyabkin@gmail.com

Ekaterina Yu. Iaremenko, Pediatric Surgeon of the Department of Oncology and Pediatric Surgery, Lecturer at the Department of Surgery with a Course of Oncology, Pediatric and Reconstructive Plastic Surgery, National Medical Research Center for Children's Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev; 1, Samora Mashel St., Moscow, 117997, Russia; selvaggio@yandex.ru

Adnan S. Yunusov, Dr. Sci. (Med.), Deputy Director for Childhood, Head of Scientific and Clinical Department of Pediatric ENT Pathology, National Medical Research Center for Otorhinolaryngology, Federal Medical-Biological Agency of Russia; 30, Bldg. 2, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 123182, Russia; Professor, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; doctoradnan@mail.ru

Tatiana I. Garashchenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Scientific Secretary, National Medical Research Center for Otorhinolaryngology, Federal Medical-Biological Agency of Russia; 30, Bldg. 2, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 123182, Russia; Professor of the Department of Otorhinolaryngology Faculty of Additional Professional Education, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; 9040100@mail.ru

Nikolai S. Grachev, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of Pediatric Surgery and Oncology Institute, National Medical Research Center for Children's Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev; 1, Samora Mashel St., Moscow, 117997, Russia; nick-grachev@yandex.ru

Клиническое наблюдение успешного лечения блокатором рецепторов интерлейкина 6 системного варианта юношеского артрита, связанного с травмой позвоночника

Г.В. Санталова[✉], <https://orcid.org/0000-0002-6078-2361>, galina.santalova@mail.ru

С.В. Плахотникова, <https://orcid.org/0000-0003-0693-7737>, plahotnuksv@yandex.ru

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

Резюме

В статье представлен клинический случай системного ювенильного идиопатического артрита (с-ЮИА) у ребенка 9 лет, начавшегося после травмы позвоночника. Отмечена значимость нарушений регуляции врожденной иммунной системы в патогенезе с-ЮИА, что позволяет отнести этот вариант заболевания к аутовоспалительным, а не к «классическим» аутоиммунным заболеваниям. Представлена ведущая роль интерлейкина 6 (ИЛ-6) в развитии внесуставных проявлений заболевания (лихорадка и тромбоцитоз, стимуляция продукции гепатоцитами острофазных белков воспаления, анемия, торможение выработки аденокортикотропного гормона и кортизола, продукция гормона роста и прокальцитонина, развитие амилоидоза), что свидетельствует о необходимости ингибирования активности ИЛ-6 при лечении системного варианта ювенильного ревматоидного артрита. Подчеркнута важность раннего начала терапии с позиции современного понимания патогенеза данного заболевания: применение новых биологических агентов, действие которых направлено на ИЛ-1 и ИЛ-6. Этот подход связан с недостаточной эффективностью таких лекарственных средств, как кортикостероиды, метотрексат, ингибиторы фактора некроза опухоли. Не менее важным является и тот факт, что применение указанных биологических агентов позволяет в значительной степени уменьшить воздействие кортикостероидов. Течение представленного заболевания вызывало определенные трудности в его диагностике и подборе терапии. Во многом это связано с тем, что патология крестцово-подвздошного сочленения крайне сложно диагностируется клинически. Воспалительный иммунный ответ, связанный с травмой, может сопровождаться выделением цитокинов, накоплением свободных радикалов и апоптозом, что указывает на необходимость исключения ювенильного спондилоартрита и других ювенильных артритов с целью назначения адекватной терапии. В данном случае попытка лечения сакроилеита как заболевания воспалительной природы не увенчалась успехом. Акцент на сохраняющиеся лихорадку, артралгии, анемию, лимфаденопатию, высокие значения острофазовых показателей на фоне курсов антибактериальной терапии позволил врачам хирургического отделения направить больного в специализированное детское ревматологическое отделение. Также отмечалась резистентность к глюкокортикоидам и ингибитору фактора некроза опухоли (этанерцепт). Описан успешный результат применения тоцилизумаба (блокатор рецепторов интерлейкина 6): купирование висцеральных проявлений, нормализация лабораторных показателей активности болезни, сохраняющихся в течение 1,5 лет.

Ключевые слова: с-ЮИА, тоцилизумаб, гормонорезистентность, ингибитор ФНО, травма, сакроилеит

Для цитирования: Санталова Г.В., Плахотникова С.В. Клиническое наблюдение успешного лечения блокатором рецепторов интерлейкина 6 системного варианта юношеского артрита, связанного с травмой позвоночника. *Медицинский совет.* 2022;16(12):173–177. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-12-173-177>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

A clinical case of successful treatment with an interleukin 6 receptor blocker of a systemic variant of juvenile arthritis associated with spinal injury

Galina V. Santalova[✉], <https://orcid.org/0000-0002-6078-2361>, galina.santalova@mail.ru

Svetlana V. Plahotnikova, <https://orcid.org/0000-0003-0693-7737>, plahotnuksv@yandex.ru

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

Abstract

The article presents a clinical case of systemic juvenile idiopathic arthritis that began after a spinal injury in a 9-year-old child. The authors noted the importance of dysregulation of the innate immune system in the pathogenesis of systemic juvenile idiopathic arthritis that entitled this variant of the disease to be regarded as autoinflammatory, and not “classical” autoimmune diseases. The article emphasized the leading role played by interleukin 6 in the development of extra-articular manifestations of the disease (fever and thrombocytosis, stimulation of hepatic production of acute-phase proteins of inflammation, anaemia, inhibition of the production of adrenocorticotrophic hormone and cortisol, production of growth hormone and procalcitonin,

development of amyloidosis), highlighting the need for inhibition of interleukin 6 activity in patients receiving therapy for systemic juvenile rheumatoid arthritis. It stressed the importance of early initiation of therapy from the standpoint of modern understanding of the pathogenesis of this disease: the use of new biological agents, which action is directed at interleukins 1 and 6. This approach is associated with inefficiency of such drugs as corticosteroids, methotrexate, tumour necrosis factor inhibitors. Of no less importance is the fact that the use of these biological agents can significantly reduce the effect of corticosteroids. The course of the presented disease caused some difficulties in its diagnosis and selection of therapy. This is largely due to the fact that the pathology of the sacroiliac joint is extremely difficult to diagnose clinically. Inflammatory immune response associated with trauma may be accompanied by cytokine release, free radical accumulation and apoptosis, pointing to the need to exclude juvenile spondyloarthritis and other juvenile arthritis with a view to administer adequate therapy. In this case, an attempt to treat sacroiliitis as an inflammatory disease was unsuccessful. The focus on persisting fever, arthralgia, anemia, lymphadenopathy, high values of acute phase parameters in the patient, who received courses of antibiotic therapy, allowed the doctors of the surgical department to refer the patient to a specialized pediatric rheumatology department. Resistance to glucocorticoids and a tumour necrosis factor inhibitor (etanercept) was also noted. The successful result of the use of tocilizumab (interleukin 6 receptor blocker) includes: relief of visceral manifestations, normalization of laboratory activity indicators of the disease that persisted for 1.5 years.

Keywords: sJIA, tocilizumab, hormone resistance, TNF inhibitor, trauma

For citation: Santalova G.V., Plakhotnikova S.V. A clinical case of successful treatment with an interleukin 6 receptor blocker of a systemic variant of juvenile arthritis associated with spinal injury. *Meditinskii Sovet*. 2022;16(12):173–177. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-12-173-177>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Системный ювенильный идиопатический артрит (с-ЮИА) имеет отличительные клинические особенности относительно других типов ювенильного идиопатического артрита (ЮИА). Он относится к тяжелым орфанным заболеваниям детского возраста, протекающим с системными проявлениями: повседневная лихорадка, сыпь, спленомегалия, лимфаденопатия, лабораторные отклонения (лейкоцитоз, тромбоцитоз, анемия, гиперферритинемия, повышенные маркеры воспаления). Этот вариант ЮИА имеет тесную связь с синдромом активации макрофагов (САМ) [1, 2]. Случаи с-ЮИА составляют 4–9% от общего числа больных ЮИА (около 3,5 случая на 100 тыс. населения) [3–5]. Результаты проводимых исследований подтвердили такой важный патогенный фактор с-ЮИА, как нарушение регуляции врожденной иммунной системы, были обозначены ключевые медиаторы врожденного иммунитета с-ЮИА: производные макрофагов цитокины интерлейкин 1 (ИЛ-1) и интерлейкин 6 (ИЛ-6). На современном этапе с-ЮИА рассматривается как особый вариант ЮИА, относящийся к аутовоспалительным, а не к «классическим» аутоиммунным заболеваниям [2, 6]. Ведущую роль в развитии событий при системном варианте ЮИА играет ИЛ-6, который является одним из центральных провоспалительных цитокинов. С гиперпродукцией ИЛ-6 связывают развитие таких внесуставных проявлений ювенильного артрита, как лихорадка и тромбоцитоз [7, 8]. ИЛ-6 стимулирует продукцию гепатоцитами острофазных белков воспаления (С-реактивный белок и амилоид А, гаптоглобин, фибриноген), а также конкурентно ингибирует синтез альбумина и трансферрина [9]. Одним из тяжелых внесуставных проявлений системного ювенильного артрита является анемия, обусловленная стимуляцией ИЛ-6 секреции гепатоцитами гепсидина

с развитием дефицита железа [10–13]. В нормальных концентрациях ИЛ-6 усиливает синтез адренокортикотропного гормона и кортизола, а также продукцию гормона роста и прокальцитонина, в повышенных концентрациях ИЛ-6 блокирует выработку перечисленных гормонов [13–15]. С активностью этого цитокина также ассоциируется развитие амилоидоза – серьезного осложнения этого заболевания. Учитывая все вышеизложенное, ингибирование активности ИЛ-6 весьма актуально для лечения именно системного варианта ювенильного ревматоидного артрита¹ [16].

Диагностика с-ЮИА вызывает трудности не только у педиатров, но и у ревматологов, что приводит к позднему назначению терапии и ухудшает прогноз. С позиции современного понимания патогенеза данного заболевания пересмотрены подходы к его терапии. До недавнего времени наиболее часто использовались такие лекарственные средства, как кортикостероиды, метотрексат и ингибиторы фактора некроза опухоли (TNF), эффективность которых в большинстве случаев не была достаточной. Применение новых биологических агентов, действие которых направлено на ИЛ-1 и ИЛ-6, продемонстрировало эффективные результаты при лечении с-ЮИА и позволило в значительной степени уменьшить воздействие кортикостероидов [3, 6, 17, 18].

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Мальчик, 9 лет, начало заболевания связано с тяжелой травмой крестца и копчика, по поводу которой пациент был госпитализирован в хирургическое отделение

¹ Actemra®, a Humanized Anti-Human IL-6 Receptor Monoclonal Antibody Obtained Approval for Indications of Rheumatoid Arthritis, Polyarticular-Course Juvenile Idiopathic Arthritis and Systemic-Onset Juvenile Idiopathic Arthritis [media release]. Chugai Pharmaceutical Co., LTD. Available at: [https://www.chugai-pharm.co.jp/news/cont_file_dL.php?f=080416eAct.pdf&src=\[%0\],\[%1\]&rep=130,529](https://www.chugai-pharm.co.jp/news/cont_file_dL.php?f=080416eAct.pdf&src=[%0],[%1]&rep=130,529).

Самарской областной клинической больницы имени В.Д. Середавина с 17.10.2019 г. по 31.10.2019 г. При поступлении были жалобы на боли в крестцово-поясничном отделе позвоночника. При проведении обследования (анализ крови на прокальцитонинный тест, КТ брюшинного пространства, рентгенография органов грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости, тазобедренных суставов и забрюшинного пространства, почек, ЭМГ с нижних конечностей, КТ головного мозга, костей таза и забрюшинного пространства) выявлен сакроилеит. Больной был проконсультирован в НИИ неотложной детской хирургии и травматологии (г. Москва) – данные о хирургической патологии отсутствовали.

Патология крестцово-подвздошного сочленения крайне сложно диагностируется клинически. При том, что сакроилеит может быть самостоятельным заболеванием, нельзя исключать его инфекционную, аутоиммунную и опухолевую природу. Так, например, воспалительный иммунный ответ, связанный с травмой, может сопровождаться выделением цитокинов, накоплением свободных радикалов и апоптозом [19]. Необходим ранний дифференцированный подход к диагностике сакроилеита в детском возрасте для исключения ювенильного спондилоартрита и других ювенильных артритов с целью назначения адекватной терапии. В первые дни госпитализации результаты анализа крови были следующими: гемоглобин – 108 г/л, лейкоциты – $25,5 \times 10^9$ Ед/л, СОЭ – 65 мм рт. ст., СРБ – 126 мг/л. В анализе крови на стерильность (трижды) роста микроорганизмов обнаружено не было. На фоне проводимой терапии (амоксиклав, гентамицин, цефтриаксон, дексаметазон, аквадетрим, кальция глюконат) появились боли в суставах рук и ног, сохранялась лихорадка, при УЗИ мягких тканей было обнаружено увеличение околоключичных лимфатических узлов до 10 x 20 см. Был поставлен диагноз: Сакроилеит. SIRS. Далее ребенок дважды госпитализировался в Самарскую областную клиническую больницу имени В.Д. Середавина (последняя госпитализация – с 18.12.2019 г. по 09.01.2020 г.) для исключения очага гнойной инфекции. Сохранились периодическая лихорадка и артралгии, анемия, высокие значения острофазовых показателей на фоне курсов антибактериальной терапии. В связи с этим была рекомендована госпитализация в детское кардиоревматологическое отделение Самарского областного клинического кардиологического диспансера имени В.П. Полякова (СОККД) для уточнения диагноза, куда больной поступил 20.01.2020 г. Результаты анализа крови: СОЭ – 72 мм/ч, лейкоциты – $38,6 \times 10^6$ /л, тромбоциты – 876×10^6 /л, СРБ – 139 мг/л. В иммунологическом анализе крови от 17.01.2020 г. было выявлено ИЛ-6 – 79,9, ФНО- α – 3,3, IgA – 2,3 г/л, IgM – 2,3 г/л, IgE – 156,5 МЕ/мл, CD3-CD16 – 18% (n в норме до 12%), фагоцитарное число – 17% (n в норме до 10%), C3-компонент комплемента – 4,2 мг/мл (n в норме 0,55–1,2 мг/мл). Результат МСКТ грудной клетки: лимфаденопатия средостения, надключичных, подмышечных областей (размеры паратрахеальных л/у – 14 x 9 мм, бронхопульмональных – 7 x 5 мм, подмышечных – 16 x 9 мм). Появились боли в шейном

отделе позвоночника, миалгии. Таким образом, можно выделить синдромы иммунного воспаления (снижение Нв, лейкоцитоз, увеличение СОЭ, СРБ), поражения костно-мышечной системы (миалгии, артралгии), лимфаденопатии. Был выставлен диагноз: Юношеский артрит с системным началом (сыпь, лихорадка, артралгии, лимфаденопатия) без активных системных проявлений и признаков артрита, умеренная степень активности. По результатам ЭХОКГ от 14.01.2020 г., УЗИ органов брюшной полости от 28.01.2020 г., рентгенографии органов грудной клетки от 28.01.2020 г., осмотра окулиста от 16.01.2020 г. и оториноларинголога от 28.01.2020 г. патологии не было выявлено.

Проводилось следующее лечение: преднизолон в дозе 20 мг/сут, аспаркам, дипиридамол, ибупфен сироп, хлоропирамин, бифидумбактерин, глицин; цефтриаксон и амикацин в/в; метипред в дозе 200 мг №5 в/в капельно; диклофенак в/м. На фоне проводимого лечения активность воспалительного процесса снизилась, температура держалась на субфебрильных цифрах, уменьшились артралгии, периодически возникала пятнистая розовая сыпь в области живота. Больной был выписан с улучшением и рекомендацией постепенного снижения дозы преднизолона, которую удалось снизить только до 15 мг/сут. Вновь появилась фебрильная температура, возникли боли за грудиной, в связи с чем ребенок был повторно госпитализирован в детское отделение СОККД в экстренном порядке и заочно проконсультирован врачами Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова 12.02.2020 г. Была подтверждена вероятность диагноза ЮИА с системным началом и было рекомендовано исключить воспалительные заболевания кишечника, системные васкулиты, лимфогранулематоз. С этой целью пациент был обследован в марте 2020 г. в Самарской городской детской клинической больнице №1 имени Н.Н. Ивановой. Указанные заболевания были исключены на основании проведенных исследований: КТ брюшной полости с болюсным контрастированием (без патологии), данных за легочный секвестр не выявлено, УЗИ органов брюшной полости (эхопризнаки гепатоспленомегалии), диффузные изменения селезенки, не исключен легочный секвестр, видеоколоноскопии (слизистая без явлений активного воспаления с четким сосудистым рисунком, удлинение сигмовидной кишки). Была взята биопсия – выявлены слабовыраженные признаки неактивного хронического колита; эзофагогастродуоденоскопия показала поверхностный неактивный гастрит без ДПК признаков воспаления. Результаты анализов крови на ANCA, антинуклеарный фактор и двуспиральную ДНК от марта 2020 г. отрицательные.

До мая 2020 г. продолжалась терапия преднизолом в дозе 20 мг/сут, но стабильного улучшения состояния не наблюдалось, активность показателей воспаления оставалась высокой. Комиссией по назначению генно-инженерной биологической терапии в СОККД было принято решение о начале лечения препаратом этанерцепт с мая 2020 г. Данный препарат (ингибитор ФНО) – самый

часто назначаемый при выборе биологической терапии при ЮИА [20, 21]. Такой алгоритм был предложен в 2011 г. T. Beukelman et al. [22]. У пациента был повышен уровень ФНО, что и послужило причиной выбора данного лекарственного средства в дозе 0,8 мг/кг/нед подкожно. Эффект был положительным, но нестойким, наблюдалась вторичная неэффективность этанерцепта: сохранялись признаки системности заболевания ЮИА (лихорадка, артралгии, лимфаденопатия, периодические высыпания) на фоне сохраняющейся высокой активности показателей воспаления. При с-ЮИА вторичная неэффективность препаратов группы ингибиторов ФНО встречается достаточно часто [17, 18, 23]. Так, по результатам исследования, проведенного в Научно-исследовательском институте ревматологии имени В.А. Насоновой (Москва), число случаев первичной и вторичной неэффективности ингибиторов ФНО составило 61,0% [18]. Кроме повышения уровня ФНО у больного отмечался высокий уровень ИЛ-6 (один из центральных провоспалительных цитокинов, который играет ведущую роль в формировании основных симптомов с-ЮИА [8–10, 13–15, 24–28]. Понятной становится необходимость ингибирования активности ИЛ-6 при с-ЮИА. С июля 2020 г. больному был назначен тоцилизумаб (Акторма, Ф. Хоффманн-Ля Рош ЛТД., Швейцария) – гуманизированное моноклональное антитело к рецептору ИЛ-6 [29] из расчета 12 мг/кг с кратностью введения 1 раз в 2 нед. Для лечения системного варианта ЮИА данный препарат был зарегистрирован в США и Японии и был одобрен Комитетом по лекарственным средствам для медицинского применения у человека (CHMP) Европейского Медицинского Агентства (ЕМА) для лечения

с-ЮИА² [16]. С июля 2020 г. пациент поступает в Самарский областной клинический кардиологический диспансер 1 раз в 2 нед. для инфузии Актормы. На фоне лечения данным препаратом удалось достичь клинко-лабораторной ремиссии (купировались внесуставные проявления, нормализовались лабораторные показатели активности процесса), отменить преднизолон *per os*, предотвратить осложнения глюкокортикоидной терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

История представленного клинического случая ЮИА свидетельствует о том, что это заболевание может иметь общие клинические симптомы с другими заболеваниями, в т. ч. с сакроилеитом и SIRS. Для подтверждения диагноза необходим тщательный дифференцированный диагностический подход, что имело место в описанном случае. Результаты наблюдения за больным в течение 1,5 лет после назначения тоцилизумаба показали высокую эффективность при лечении с-ЮИА, который длительно протекал с персистирующей активностью, гормонорезистентностью, вторичной неэффективностью к анти-ФНО-терапии. Представленный случай свидетельствует о необходимости междисциплинарного подхода к диагностике с-ЮИА. 

Поступила / Received 15.03.2022

Поступила после рецензирования / Revised 24.04.2022

Принята в печать / Accepted 13.05.2022

² Actemra®, a Humanized Anti-Human IL-6 Receptor Monoclonal Antibody Obtained Approval for Indications of Rheumatoid Arthritis, Polyarticular-Course Juvenile Idiopathic Arthritis and Systemic-Onset Juvenile Idiopathic Arthritis [media release]. Chugai Pharmaceutical Co., LTD. Available at: https://www.chugai-pharm.co.jp/news/cont_file_dL.php?f=080416eAct.pdf&src=%0J,%1I&rep=130,529.

Список литературы / References

- Cassidy J.T., Petty R.E. Chronic arthritis in childhood. In: Cassidy J.T. *Textbook of Pediatric Rheumatology*. 6th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2005. pp. 206–260. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4160-0246-8.50015-2>.
- Алексеева Е.И., Литвицкий П.Ф., Баранова А.А. (ред.) *Ювенильный ревматоидный артрит: этиология, патогенез, клиника, алгоритмы диагностики и лечения*. М.: Веди; 2007. 360 с. Alekseeva E.I., Litvitskiy P.F., Baranova A.A. (eds.) *Juvenile rheumatoid arthritis: etiology, pathogenesis, clinic, algorithms diagnosis and treatment*. Moscow: Vedy; 2007. 360 p. (In Russ.)
- Алексеева Е.И., Ломкина О.Л., Валиева С.И., Бзарова Т.М. Обзор международных регистров пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом. *Вопросы современной педиатрии*. 2017;16(1):18–23. <https://doi.org/10.15690/vsp.v16i1.1690>. Alekseeva E.I., Lomakina O.L., Valieva S.I., Bzarova T.M. Review of International Registers of Patients with Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Current Pediatrics*. 2017;16(1):18–23. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vsp.v16i1.1690>.
- Modesto C., Anton J., Rodriguez B., Bou R., Arnal C., Ros J. et al. Incidence and prevalence of juvenile idiopathic arthritis in Catalonia (Spain). *Scand J Rheumatol*. 2010;39(6):472–479. <https://doi.org/10.3109/03009741003742722>.
- Haibel H., Rudwaleit M., Listing J., Heldmann F., Wong R.L., Kupper H. et al. Efficacy of adalimumab in the treatment of axial spondylarthritis without radiographically defined sacroiliitis: results of a twelve-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial followed by an open-label extension up to week fifty-two. *Arthritis Rheum*. 2008;58(7):1981–1991. <https://doi.org/10.1002/art.23606>.
- Reiff A. Treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis with tocilizumab – the role of anti-interleukin-6 therapy after a decade of treatment. *Biol Therapy*. 2012;2(1):1. <https://doi.org/10.1007/s13554-012-0001-6>.
- Veldhuis G.J., Willemse P.H., Sleijfer D.T., van der Graaf W.T., Groen H.J., Limburg P.C. et al. Toxicity and efficacy of escalating dosages of recombinant human interleukin-6 after chemotherapy in patients with breast cancer or non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 1995;13(10):2585–2593. <https://doi.org/10.1200/JCO.1995.13.10.2585>.
- Rothwell N.J., Busbridge N.J., Lefevre R.A., Hardwick A.J., Gauldie J., Hopkins S.J. Interleukin-6 is a centrally acting endogenous pyrogen in the rat. *Can J Physiol Pharmacol*. 1991;69(10):1465–1469. <https://doi.org/10.1139/y91-219>.
- Castell J.V., Gómez-Lechón M.J., David M., Hirano T., Kishimoto T., Heinrich P.C. Recombinant human interleukin-6 (IL-6/BSF-2/HSF) regulates the synthesis of acute phase proteins in human hepatocytes. *FEBS Lett*. 1988;232(2):347–350. [https://doi.org/10.1016/0014-5793\(88\)80766-x](https://doi.org/10.1016/0014-5793(88)80766-x).
- Nemeth E., Rivera S., Gabayan V., Keller C., Taudorf S., Pedersen B.K., Ganz T. IL-6 mediates hypoferrremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest*. 2004;113(9):1271–1276. <https://doi.org/10.1172/JCI20945>.
- Ikebuchi K., Wong G.G., Clark S.C., Ihle J.N., Hirai Y., Ogawa M. Interleukin-6 enhancement of interleukin-3-dependent proliferation of multipotential hemopoietic progenitors. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1987;84(24):9035–9039. <https://doi.org/10.1073/pnas.84.24.9035>.
- Kimura H., Ishibashi T., Uchida T., Maruyama Y., Friese P., Burstein S.A. Interleukin 6 is a differentiation factor for human megakaryocytes in vitro. *Eur J Immunol*. 1990;20(9):1927–1931. <https://doi.org/10.1002/eji.1830200909>.
- Tsigos C., Papanicolaou D.A., Defensor R., Mitsiadis C.S., Kyrou I., Chrousos G.P. Dose effects of recombinant human interleukin-6 on pituitary hormone secretion and energy expenditure. *Neuroendocrinology*. 1997;66(1):54–62. <https://doi.org/10.1159/000127219>.
- Heliövaara M.K., Teppo A.-M., Karonen S.L., Tuominen J.A., Ebeling P. Plasma IL-6 concentration is inversely related to insulin sensitivity, and acute-phase proteins associate with glucose and lipid metabolism in healthy subjects. *Diabetes Obes Metab*. 2005;7(6):729–736. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2004.00463.x>.
- Cutolo M., Straub R.H. Circadian rhythms in arthritis: hormonal effects on the immune/inflammatory reaction. *Autoimmun Rev*. 2008;7(3):223–228. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2007.11.019>.

16. Emery P, Sebba A., Huizinga T.W.J. Biologic and oral disease-modifying antirheumatic drug monotherapy in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(12):1897–1904. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-203485>.
17. Brunner H.I., Ruperto N., Zuber Z., Keane C., Harari O., Kenwright A. et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results from a phase 3, randomised, double-blind withdrawal trial. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(6):1110–1117. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-205351>.
18. Никишина И.П., Каледа М.И. Современная фармакотерапия системного ювенильного артрита. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(1):84–93. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2015-84-93>.
19. Карпенко А.А. Роль ранней лучевой диагностики сакроилеитов у детей при синдроме артрита. *Лучевая диагностика и терапия*. 2017;(2):13–19. Режим доступа: <https://radiag.bmosc-spb.ru/jour/article/view/212/0>.
20. Жолобова Е.С., Лоскутова О.Ю., Галстян Л.А., Серая В.А., Николаев М.Н., Афонина Е.Ю. и др. Оценка эффективности и безопасности генно-инженерных биологических препаратов (инфликсимаба, этанерцепта, абатацепта) у детей. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2017;96(3):79–85. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2017-96-3-79-85>.
21. Санталова Г.В., Бородулина Е.А., Бородулин Б.Е., Кудлай Д.А., Ураксина М.В., Амосова Е.А. Сложности подбора терапии у пациента с тяжелым течением пауциартрикулярного варианта ювенильного артрита, ассоциированного с HLA-B27 антигеном. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2020;99(5):244–249. Режим доступа: <https://pediatrajournal.ru/archive?show=378§ion=6036>.
22. Beukelman T., Patkar N.M., Saag K.G., Tolleson-Rinehart S., Cron R.Q., DeWitt E.M. et al. 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(4):465–482. <https://doi.org/10.1002/acr.20460>.
23. Lovell D.J., Reiff A., Ilowite N.T., Wallace C.A., Chon Y., Lin S.L. et al. Safety and efficacy of up to eight years of continuous etanercept therapy in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008;58(5):1496–1504. <https://doi.org/10.1002/art.23427>.
24. Avau A., Put K., Wouters C.H., Matthys P. Cytokine balance and cytokine-driven natural killer cell dysfunction in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2015;26(1):35–45. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2014.05.005>.
25. Heinrich P.C., Behrmann I., Haan S., Hermanns H.M., Müller-Newen G., Schaper F. Principles of interleukin (IL)-6-type cytokine signalling and its regulation. *Biochem J*. 2003;374(1):1–20. <https://doi.org/10.1042/BJ20030407>.
26. Rose-John S. Interleukin-6 Family Cytokines. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2018;10(2):a028415. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a028415>.
27. Панкратов А.С., Ардагов С.В., Огурцов Д.А., Ким Ю.Д., Шитиков Д.С., Шитиков Д.С. Новый подход к решению проблемы комплексного регионарного болевого синдрома. *Наука и инновации в медицине*. 2017;2(3):32–38. <https://doi.org/10.35693/2500-1388-2017-0-3-32-38>.
28. Nishimoto N., Kishimoto T. Humanized antihuman IL-6 receptor antibody, tocilizumab. *Handb Exp Pharmacol*. 2008;(181):151–160. https://doi.org/10.1007/978-3-540-73259-4_7.
29. Schoels M.M., van der Heijde D., Breedveld F.C., Burmester G.R., Dougados M., Emery P. et al. Blocking the effects of interleukin-6 in rheumatoid arthritis and other inflammatory rheumatic diseases: systematic literature review and meta-analysis informing a consensus statement. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(4):583–589. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-202470>.

Информация об авторах:

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

Плахотникова Светлана Валентиновна, к.м.н., доцент кафедры факультетской педиатрии педиатрии, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; plahotnuksw@yandex.ru

Information about the authors:

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

Svetlana V. Plakhotnikova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Pediatrics of Pediatrics, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; plahotnuksw@yandex.ru

Эволюция бронхиальной астмы у детей в течение трех лет от постановки диагноза

О.В. Трусова^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-0854-1536>, o-tru@mail.ru

А.В. Камаев¹, <https://orcid.org/0000-0001-9654-3429>, andykkam@mail.ru

И.М. Гайдук², <https://orcid.org/0000-0003-3633-4662>, sheveluk@inbox.ru

И.В. Кузнецова³, <https://orcid.org/0000-0002-6085-4994>, doctorishka_911@mail.ru

¹ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

³ Детская городская поликлиника №44; 191144, Россия, Санкт-Петербург, Мытнинская ул., д. 25а

Резюме

Введение. Естественное течение бронхиальной астмы у детей, у которых недавно установлен данный диагноз, изучено недостаточно хорошо.

Цель работы. Определить тенденции течения бронхиальной астмы легкой степени тяжести у детей на протяжении 3 лет с момента первичной постановки диагноза.

Материалы и методы. В проспективное контролируемое исследование включили 149 детей (106 мальчиков, 43 девочки) в возрасте от 5 лет до 5 лет 11 мес. с диагностированной менее 1 года назад бронхиальной астмой легкого течения. На протяжении 3-летнего наблюдения оценивали степень тяжести бронхиальной астмы, потребность в базисной и экстренной терапии. Увеличение объема терапии и степени тяжести бронхиальной астмы расценивали как прогрессирование заболевания; учитывали спектр и расширение сенсибилизации к ингаляционным аллергенам.

Результаты и обсуждение. Из 149 детей с персистирующей бронхиальной астмой в 103 случаях была выявлена сенсибилизация к одному или нескольким бытовым аллергенам, наиболее часто к кошке (36,2% в когорте) и пылевым клещам (30,9% в когорте). За 3 года наблюдения у пациентов не было зарегистрировано формирования стойкой ремиссии бронхиальной астмы с возможностью отмены базисной терапии на срок более 6 мес. подряд. У детей, получающих базисную терапию, характерно (до 71% случаев) сохранение потребности в терапии или наращивание объема терапии (до 27% случаев). У детей, изначально не получавших базисной терапии, характерно наращивание терапии (63% случаев). Прогрессирование заболевания отмечено за 3 года наблюдения у 70 (47%) пациентов, наиболее часто – в группе людей, изначально не получавших базисную терапию (73,5%), а также среди детей с полисенсибилизацией к бытовым аллергенам (88,9%).

Выводы. Динамическое наблюдение пациентов дошкольного возраста с бронхиальной астмой показывает тенденцию к персистированию или прогрессированию заболевания в первые 3 года от постановки диагноза.

Ключевые слова: бронхиальная астма, дети, естественное течение заболевания, прогрессирование

Для цитирования: Трусова О.В., Камаев А.В., Гайдук И.М., Кузнецова И.В. Эволюция бронхиальной астмы у детей в течение трех лет от постановки диагноза. *Медицинский совет.* 2022;16(12):178–185. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-12-178-185>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Bronchial asthma evolution in children within 3 years from the diagnosis

Olga V. Trusova^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-0854-1536>, o-tru@mail.ru

Andrey V. Kamaev¹, <https://orcid.org/0000-0001-9654-3429>, andykkam@mail.ru

Irina M. Gaiduk², <https://orcid.org/0000-0003-3633-4662>, sheveluk@inbox.ru

Irina V. Kuznetsova³, <https://orcid.org/0000-0002-6085-4994>, doctorishka_911@mail.ru

¹ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia

² St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia

³ Children Outpatient Clinic No. 44; 25a, Mytninskaya St., St Petersburg, 191144, Russia

Abstract

Introduction. The natural history of bronchial asthma (BA) in newly diagnosed children is not well understood.

Objective. To determine the trends in the course of mild BA in children over 3 years from the date of initial diagnosis.

Materials and methods. A prospective controlled study included 149 children (106 boys, 43 girls) aged 5 years to 5 years 11 months with mild BA diagnosed less than 1 year ago. During a 3-year follow-up, the severity of BA, the need for basic and emergency therapy were assessed. An increase in therapy and the severity of BA was regarded as progression of the disease; the spectrum and extension of sensitization to inhaled allergens were taken into account.

Results and discussion. Of 149 children with persistent asthma, 103 were sensitized to one or more household allergens, most frequently to cat (36.2% in the cohort) and dust mites (30.9%). During 3 years of follow-up, the patients did not develop a stable remission of BA with the possibility of canceling basic therapy for more than 6 months in a row. In children receiving basic therapy, it is typical (up to 71% of cases) that the need for therapy remains, or the volume of therapy increases (up to 27% of cases). In children who initially did not receive basic therapy, an increase in therapy is typical (63% of cases). Disease progression was noted over 3 years of follow-up in 70 (47%) patients, most often in the group who initially did not receive basic therapy (73.5%) as well as among children with polysensitization to household allergens (88.9%).

Conclusion. Dynamic observation of preschool age patients with BA shows a tendency to persistence or progression of the disease in the first 3 years from the diagnosis.

Keywords: bronchial asthma, children, natural course of the disease, progression

For citation: Trusova O.V., Kamaev A.V., Gaiduk I.M., Kuznetsova I.V. Bronchial asthma evolution in children within 3 years from the diagnosis. *Meditinskiy Sovet.* 2022;16(12):178–185. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-12-178-185>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Главной отличительной чертой бронхиальной астмы (БА) является воспаление стенки бронхов, которое обычно сопровождается гиперреактивностью дыхательных путей и не зависит от фенотипического варианта болезни и провоцирующих обострения факторов [1]. Воспаление приводит к отеку слизистой оболочки, гиперсекреции слизи, сужению просвета бронхов и определяет клинические проявления болезни: периодически возникающие приступы затрудненного дыхания или удушья, патологические изменения функции легких, которые при нарастании тяжести заболевания могут принять необратимый характер, в результате структурных изменений (ремоделирования) бронхиальной стенки¹. Ремоделирование (гипертрофия гладких мышц, утолщение базальной мембраны, отложение коллагена, изменение соотношения эпителиальных и бокаловидных клеток в пользу последних, неоангиогенез) обнаруживается у больных БА всех возрастных групп, включая детей дошкольного возраста, является не только непосредственным следствием циклов повреждения и репарации при аллергическом воспалении, но и независимым фактором, участвующим в патогенезе БА и поддерживающим воспаление [1]. Показано, что признаки структурных изменений, в частности снижение функции легких, могут быть зарегистрированы у детей даже ранее, чем наступит клиническая манифестация заболевания [2].

Исследования естественного течения БА у детей фокусируются преимущественно на прослеживании траекторий развития заболевания у детей младшего возраста с первыми эпизодами синдрома бронхиальной обструкции (СБО). У детей дошкольного возраста к частым СБО на фоне вирусной инфекции предрасполагают анатомо-физиологические особенности, и с взрослением обструктивные эпизоды у большей части детей прекращаются [3]. Потенциальные факторы, предрасполагающие к сохранению рецидивов СБО и формированию картины БА, изучены недостаточно. К ним относят: частые симптомы на первом году жизни, атопический дерматит, повышение общего иммуноглобулина Е (IgE), астму у матери, курение

матери [4]. Таким образом, среди детей раннего возраста с рецидивирующими СБО можно выделить как минимум две группы: 1) транзиторные симптомы в раннем возрасте, чаще в связи с респираторными инфекциями, с благоприятным прогнозом («перерастают болезнь»); 2) персистирующие симптомы или симптомы с более поздним началом в сочетании с атопией и отягощенной наследственностью, ассоциированы с повышенным риском астмы с нарастанием возраста. Валидизированные критерии своевременной диагностики фенотипа для прогнозирования дебюта БА у детей дошкольного возраста не разработаны и активно обсуждаются в литературе [3–5].

Также недостаточно хорошо изучено естественное течение БА у детей в первые годы после установления диагноза. По оценкам разных когортных исследований, обсуждаемых ниже, к наступлению взрослого возраста у 30–70% пациентов с астмой может быть зарегистрировано существенное улучшение или ремиссия. В длительном исследовании (1964–1999 гг.) The Melbourne Asthma Study оценивали естественное течение БА с возраста 7 лет до достижения 42 лет. У детей с тяжелой БА в детстве астма продолжилась во взрослой жизни, приводя к существенной потере функции легких. У большинства детей с изначально редкими СБО на вирусную инфекцию отмечено в целом благоприятное течение и исчезновение симптомов ко взрослому возрасту [6]. Однако в другой когорте, среди детей, сформировавших стойкую ремиссию БА к подростковому возрасту, в половине случаев в молодом взрослом возрасте зарегистрирован рецидив заболевания [8]. Выделены факторы, связанные с персистирующим течением БА (или с рецидивом во взрослом возрасте), – это атопия, низкие показатели функции легких и гиперреактивность бронхов (ГРБ), женский пол, курение и дебют заболевания в раннем возрасте [7]. Еще одно долгосрочное наблюдение показало, что сенсibilизация и постоянный контакт с аллергенами кошки и/или клещей домашней пыли (КДП) повышали риск сохранения клинических проявлений астмы в три раза [8].

В основе планового патогенетического лечения БА лежит применение противовоспалительных препаратов, чаще всего – ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС), которые, согласно данным метаанализов, высокоэффективны для достижения контроля БА [9]. Но не извест-

¹ Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute. Revised 2018. Accessed 01.03.2021. Available at: <http://www.ginasthma.org>.

но, может ли применение иГКС на ранних сроках формирования БА изменить динамику течения заболевания. В исследованиях у детей в возрасте 2–3 лет с высоким риском формирования астмы не было показано протективного влияния терапии иГКС на отдаленные исходы (на регистрацию диагноза астмы). В период лечения на протяжении 2 лет в группе иГКС (флутиказон) отмечали уменьшение симптомов и обострений заболевания. Однако в течение третьего года наблюдения (после окончания плановой терапии) между группами иГКС и плацебо не было разницы в количестве дней без симптомов и частоте обострений БА. Авторы делают вывод, что терапия иГКС не обладает продленным эффектом и не изменяет естественное течение заболевания [10]. Курсовое применение иГКС при каждом эпизоде СБО у детей в возрасте до 3 лет не оказывало эффекта на прогрессирование заболевания от интермиттирующего к персистирующему течению [11]. У детей более старшего возраста эффект длительной базисной терапии иГКС также не сохранялся после прекращения терапии [12]. иГКС эффективно контролируют хроническое воспаление при лечении детей младшего возраста с формирующейся и установленной БА, но даже их длительное применение не меняет естественного течения заболевания. Для поддержания эффектов иГКС их нужно применять постоянно [9].

Таким образом, неопределенность прогностических факторов и вариабельное течение недавно установленной БА у детей требуют дальнейшего изучения. Особенности прогрессирования астмы, зависимость этого процесса от объема противовоспалительной терапии и спектра сенсibilизации педиатрических пациентов изучены недостаточно.

Цель исследования: определить тенденции течения БА, первично диагностированной как астма легкой степени тяжести, у детей дошкольного возраста на протяжении 3 лет с момента первичной постановки диагноза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В 2018–2022 гг. проведено проспективное контролируемое неинтервенционное исследование (начало набора когорты – январь 2018 г., включение последнего пациента – апрель 2019 г., наблюдение каждого ребенка не менее 36 мес.). Когорта пациентов в возрасте 5–6 лет с диагностированной менее 1 года назад БА легкого течения сформирована на базе городского аллергокабинета Детской городской поликлиники №44 Санкт-Петербурга. Диагноз «БА» устанавливали в соответствии с национальными клиническими рекомендациями [1, 13].

Критерии включения:

- Мальчики и девочки в возрасте от 5 лет до 5 лет 11 мес. на момент включения.
- Степень тяжести БА легкая.
- Диагноз «БА» установлен не менее чем за 6, но не более чем за 12 мес. до включения.

Критерии невключения:

- Наличие госпитализаций в отделения реанимации и интенсивной терапии с приступом БА в анамнезе.
- Выраженное (менее 25-го перцентиля) отставание в по-

казателях роста и веса ребенка от возрастных нормативов.

- Изолированная пыльцевая сенсibilизация по данным аллергообследования и/или обострения астмы, носящие очевидно сезонный характер (пыльцевая астма).
- Некомплаентность семьи к назначениям планового лечения.

Астму легкого течения определяли для пациентов, не получающих базисную терапию на момент включения, по клиническим признакам [1, 13]:

- Симптомы и/или применение бронхоспазмолитиков реже 7 дней в неделю.
- Длительность каждого из обострений БА менее 14 дней.
- Ночные симптомы не чаще двух раз в месяц.
- ОФВ₁ или ПСВ $\geq 80\%$ от должного.
- Суточная лабильность ПСВ $< 30\%$.

(ПСВ – пиковая скорость выдоха; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за первую секунду).

Для пациентов, получающих базисную терапию на момент включения, применяли критерий легкого течения заболевания на основании эффективности терапии I и II ступеней, т. е. изолированным применением бронхоспазмолитиков по потребности или совместно с низкими дозами иГКС или антилейкотриеновыми препаратами, а также кромоны [13].

При включении сформированы три группы пациентов по текущей базисной терапии:

Группа 1 – низкие дозы иГКС, постоянный прием – ступень II терапии по действующей версии клинических рекомендаций [1, 13].

Группа 2 – без постоянной базисной терапии, эпизодическое применение бронхоспазмолитиков при развитии симптомов и курсовой прием низких/средних доз иГКС при обострениях БА – ступень I терапии [1, 13].

Группа 3 – монтелукаст натрия, постоянный прием (курсы 3–12 мес. в год) – ступень II терапии [1, 13].

Во всех группах для купирования обострений применяли (курсами по 3–14 дней) ингаляции небулизированного будесонида в дозировках, соответствующих инструкции по применению, и по показаниям сальбутамол или фенотерол в комбинации с ипратропия бромидом. Детальный дизайн исследования опубликован ранее в промежуточном отчете за 2 года наблюдения [14].

Проводили два плановых визита в год (октябрь и апрель) для оценки динамики течения БА; учитывали развитие/отсутствие обострений, потребность в экстренной терапии (небулизированный будесонид и/или бронхоспазмолитики), длительность ее использования, наличие госпитализаций по поводу обострений БА; оценивали контроль БА с помощью вопросника «АСТ детский». Один раз в год проводили переоценку степени тяжести БА по критериям [1, 13]. При наличии показаний объем базисной терапии уменьшали или увеличивали согласно актуальным руководствам по ведению БА у детей [1, 13].

В первый год наблюдения все пациенты обследованы методом кожных аллергологических проб (КАП) с целью оценки сенсibilизации к бытовым и эпидермальным аллергенам. Повторное обследование с тем же спектром аллергенов проводили в течение третьего года наблюдения. КАП

(прик-тест на передней поверхности предплечья) водно-солевыми экстрактами (АО «Биомед», Россия) проводили и оценивали по стандартной методике [15]. Использовали набор бытовых аллергенов: *D. pteronyssinus*, *D. farinae*, кошка, собака, лошадь, перо подушки, а также тест-контрольную жидкость и раствор гистамина 0,01% в качестве негативного и позитивного контроля соответственно. Считали пробу положительной при максимальном диаметре волдыря ≥ 3 мм через 15 мин после нанесения прика.

К моменту включения в исследование у большинства пациентов (140 детей, 93,9%) был установлен диагноз коморбидного БА аллергического ринита. Группы пациентов не различались существенно по демографическим характеристикам (средний возраст, соотношение полов) и срокам от дебюта заболевания до включения в исследование исходя из дизайна протокола исследования.

После завершения трехлетнего наблюдения у каждого из пациентов анализировали течение БА. К показателям прогрессирования заболевания относили смену степени тяжести БА и изменение уровня базисной терапии на более высокий. Перевод детей из группы получающих базисного препарата (курсы иГКС на обострения) на постоянную терапию, в т. ч. монтелукастом, рассматривали как повышение терапии. Переход с постоянной терапии монтелукастом на низкие дозы иГКС также рассматривали как повышение базисной терапии [1, 2, 13].

Полученные результаты обрабатывались использованием пакета Statistica for Windows 10.0 (StatSoft Inc., USA). Данные с нормальным распределением представлены в виде среднего (M) и его среднеквадратичного отклонения ($\pm\sigma$); остальные – в виде медианы (Me) с указанием первого и третьего квартилей [Q_{25} ; Q_{75}]. Для оценки различий количественных показателей двух выборок, учитывая вероятность отклонений от нормальности распределения, использовали непараметрический критерий Манна – Уитни (U-критерий). При сравнении долей пациентов в разных группах использовали критерий хи-квадрат с поправкой Бонферрони. При сравнении результатов трех и более групп применяли ANOVA-критерий Краскела – Уоллиса, затем критерий Уилкоксона (w-test). Все различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Из 168 включенных в исследование пациентов проспективное наблюдение в течение 3 лет завершили 149 (88,7%). 19 пациентов преждевременно прекратили участие в исследовании (причины вывода из исследования: 8 пациентов – некомплаентность к назначениям врача, 11 пациентов – по немедицинским причинам, в т. ч. потеря для дальнейшего наблюдения).

К анализу приняты 149 случаев трехлетнего наблюдения детей с астмой легкого течения (мальчиков 106, девочек 43): 45 в группе 1 (иГКС, низкая доза), 49 в группе 2 (без базисной терапии) и 55 в группе 3 (монтелукаст натрия). Ни один из включенных пациентов не получал терапию кромоном, что отражает современные подходы в базисной терапии БА у детей.

Клинико-anamnestические характеристики пациентов на момент включения в исследование представлены в *табл. 1*.

Из 149 детей с персистирующей БА в 103 случаях методом КАП была выявлена сенсibilизация к одному или нескольким бытовым аллергенам. В 12 случаях получены неинформативные кожные пробы (отрицательная проба с гистамином), и в 34 (22,8%) случаях сенсibilизация к бытовым аллергенам методом КАП не была выявлена (отрицательные кожные пробы).

У детей с информативными результатами КАП наиболее часто выявлялась сенсibilизация к КДП (46 пациентов, 30,9% в когорте) и кошке (54 пациента, 36,2% в когорте). Существенных различий между группами пациентов по частоте выявленной сенсibilизации в первый год участия в исследовании не было выявлено. Результаты аллергологического обследования представлены в *табл. 2*.

● **Таблица 1.** Клинико-anamnestические характеристики включенных пациентов

● **Table 1.** Clinical and anamnestic characteristics of the enrolled patients

Показатель	Группа		
	Группа 1 (постоянные иГКС), n = 45	Группа 2 (курсовые иГКС), n = 49	Группа 3 (монтелукаст), n = 55
Мальчики, n (%)	34 (75,6)	33 (67,3)	39 (70,1)
Аллергический ринит, n (%)	39 (86,7)	38 (77,6)	55 (100)
Средняя длительность обострений БА за год, недели, M $\pm$ σ	9,2 $\pm$ 2,1	11,4 $\pm$ 3,6	7,9 $\pm$ 1,8
Срок от первого СБО до включения в исследование, лет	1,8 $\pm$ 1,1	2,1 $\pm$ 1,3	1,9 $\pm$ 0,7
Количество СБО к моменту постановки диагноза	5,4 $\pm$ 2,2	4,1 $\pm$ 1,8	4,6 $\pm$ 2,4

● **Таблица 2.** Виды сенсibilизации, выявленные у пациентов с бронхиальной астмой легкого персистирующего течения в первый год наблюдения

● **Table 2.** Types of allergic sensitization detected in patients with mild persistent bronchial asthma over the first year of follow-up

Аллерген	Группа 1 (постоянные иГКС), n = 45	Группа 2 (курсовые иГКС), n = 49	Группа 3 (монтелукаст), n = 55	Всего, из n = 149
<i>D. pteronyssinus</i> , n (%)	14 (31,1)	11 (22,4)	12 (21,8)	37 (24,8)
<i>D. farinae</i> , n (%)	13 (28,9)	9 (18,4)	20 (36,4)	42 (28,2)
Кошка, n (%)	22 (48,9)	14 (28,6)	18 (32,7)	54 (36,2)
Собака, n (%)	12 (26,7)	8 (16,3)	11 (20,0)	31 (20,8)
Лошадь, n (%)	4 (8,9)	3 (6,1)	5 (9,1)	12 (8,1)
Перо подушки, n (%)	4 (8,9)	1 (2,0)	2 (3,6)	7 (5,0)
Полисенсibilизация*, n (%)	19 (42,2)	10 (20,4)	16 (29,1)	45 (30,2)
Отрицательные бытовые КАП, n (%)	9 (20,0)	13 (26,5)	12 (21,8)	34 (22,8)

* Сенсibilизация более чем к одной группе ингаляционных аллергенов.

● **Таблица 3.** Частота сенсibilизации к бытовым аллергенам у детей с бронхиальной астмой персистирующего течения в динамике за 3 года наблюдения

● **Table 3.** Changes in frequency of allergic sensitization to indoor allergens in children with persistent bronchial asthma over 3 years of follow-up

Дети с БА легкого течения, n = 149	Обследование 1 (первый год наблюдения)	Обследование 2 (третий год наблюдения)	Различие данных первого и третьего годов наблюдения, p
<i>D. pteronyssinus</i> , n (%)	37 (24,8)	52 (34,9)	0,043
<i>D. farinae</i> , n (%)	42 (28,2)	64 (43,0)	0,013
Кошка, n (%)	54 (36,2)	78 (52,3)	0,029
Собака, n (%)	31 (20,8)	39 (26,2)	0,068
Лошадь, n (%)	12 (8,1)	13 (8,7)	0,63
Перо подушки, n (%)	7 (5,0)	9 (6,0)	0,81
Полисенсibilизация*, n (%)	45 (30,2)	61 (40,9)	0,047
Отрицательные бытовые КАП, n (%)	34 (22,8)	28 (18,8)	0,19

* Сенсibilизация более чем к одной группе ингаляционных аллергенов.

● **Таблица 4.** Изменения режима терапии астмы за три года наблюдения в группах пациентов

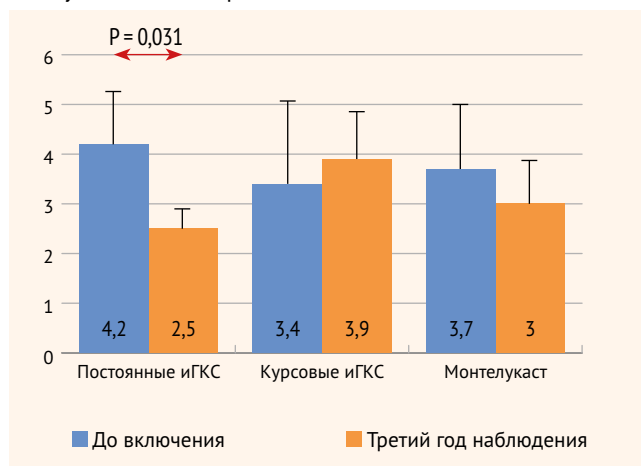
● **Table 4.** Changes in asthma therapy regimens over three years of follow-up in the patient groups

Показатель	Группа 1 (постоянные иГКС), n = 45	Группа 2 (курсовые иГКС), n = 49	Группа 3 (монтелукаст), n = 55
Наращивание базисной терапии, n (%)	8 (17,8%)	31 (63,3%)	15 (27,3%)
Снижение базисной терапии, n (%)	5 (11,1%)	НП*	3 (5,5%)
Терапия без изменений, n (%)	32 (71,1%)	18 (36,7%)	32 (64%)

* НП – не применимо.

● **Рисунок.** Средняя длительность обострений в неделях за шесть месяцев перед включением в исследование и на третьем году наблюдения

● **Figure.** Average duration of exacerbations in terms of weeks over six months before enrolment into the study and over the third year of follow-up



Из имеющих сенсibilизацию к кошке (54 ребенка) 37 (68,5%) пациентов имели кошку дома, 26 (48,1%) – кошку у ближайших родственников, 11 (20,4%) не имели прямых контактов с кошкой.

В течение 3 лет наблюдения отмечено нарастание частоты сенсibilизации почти ко всем исследованным аллергенам; статистической значимости достигли различия в сенсibilизации к кошке (+16,1%) и обоим клещам домашней пыли (+14,8 и +10,1%), а также увеличение доли пациентов с полисенсibilизацией к бытовым аллергенам (+10,7%). Данные представлены в *табл. 3*.

Основные результаты трехлетнего наблюдения приведены в *табл. 4, 5* и на *рисунке*.

Ни один из использованных видов фармакотерапии не привел к формированию стойкой ремиссии по заболеванию БА с возможностью отмены текущей базисной терапии на срок более 6 мес. подряд. В 83% случаев отмечали формирование ремиссии БА в летние месяцы с возобновлением обострений с наступлением осени и возвращением ребенка в детский коллектив. На *рисунке* показана динамика суммарной длительности обострений БА в группах пациентов за период 6 мес. перед включением в исследование и в завершающие полгода на третьем году наблюдения.

Как видно из данных, представленных на *рисунке*, тенденцию к сокращению периодов обострений продемонстрировали обе группы постоянной базисной терапии, а пациенты группы курсового назначения иГКС несколько увеличили среднюю длительность обострений. В то же время статистической значимости различия этого показателя достигли только для группы постоянного применения иГКС, где снижение продолжительности периодов обострений составило с $4,2 \pm 1,1$ до $2,5 \pm 0,4$ нед. ($p = 0,031$).

Из группы 1 (постоянные низкие дозы иГКС) сохранили терапию без изменений 32 ребенка (71,1%). Среди снизивших лекарственную нагрузку двух пациентов перевели в группу интермиттирующих иГКС и трех – в группу монтелукаста. Увеличили объем терапии до средних доз иГКС в трех случаях, и в пяти случаях потребовался переход на низкие дозы иГКС + ДДБА (длительно действующие бета-агонисты).

● **Таблица 5.** Частота случаев прогрессирования астмы за три года наблюдения в группах пациентов

● **Table 5.** Asthma progression rates over three years of observation in the patient groups

Показатель	Группа 1 (постоянные иГКС), n = 45	Группа 2 (курсовые иГКС), n = 49	Группа 3 (монтелукаст), n = 55	Все пациенты, n = 149
Наращивание базисной терапии, n (%)	8 (17,8)	31 (63,3)	15 (27,3)	54 (36,2)
Пересмотр степени тяжести БА в сторону средней степени тяжести, n (%)	10 (22,2)	9 (18,4)	9 (16,4)	22 (14,8)
Всего (наращивание базисной терапии и/или пересмотр степени тяжести), n (%)	14 (31,1)	36 (73,5)	20 (36,4)	70 (47,0)

Из группы 2 (интермиттирующие иГКС) сохранили терапию без изменений 18 детей (36,7%), при этом 16 пациентов (32,7%) перевели в группу постоянных иГКС; семерых (14,3%) – в группу монтелукаста, в 8 (16,3%) случаях произошел переход на низкие дозы иГКС + ДДБА.

В группе 3 (монтелукаст) сохранили базисную терапию без изменений 32 (64%) ребенка; 12 детей потребовали постоянных иГКС, трое – переход на низкие дозы иГКС + ДДБА. В трех случаях пациенты переведены на интермиттирующие курсы иГКС при обострениях, что расценивалось как понижение базисной терапии.

Пересмотр степени тяжести БА от легкой до средней степени тяжести за 3 года наблюдения зарегистрирован в группе 1 в 10 случаях (22,2%), в группе 2 – в 9 случаях (18,4), в группе 3 – в 9 случаях (16,4%).

У детей, сенсibilизированных к бытовым аллергенам, отмечена большая частота усугубления БА за 3 года проспективного наблюдения, в т. ч. у подавляющего большинства детей с полисенсibilизацией в 40 случаях из 45 (88,9%) на момент включения в исследование отмечены наращивание базисной терапии и/или пересмотр степени тяжести БА. Относительный риск [95%-ный доверительный интервал] прогрессирования заболевания для группы моносенсibilизированных пациентов составил 0,82 [0,69; 1,27], в то время как для группы пациентов с полисенсibilизацией – 1,87 [0,69; 1,27], различия достигли статистической значимости с $p = 0,00093$. Данные представлены в *табл. 6*.

ОБСУЖДЕНИЕ

При стартовом аллергологическом обследовании у детей пятилетнего возраста с недавним дебютом БА в 22,8% случаев не был выявлен причинный бытовой аллерген. Этим пациентам следует расценивать как пациентов с атопической БА с невыявленным либо формирующимся спектром сенсibilизации и продолжить поиск причинного аллергена (расширить стандартный набор аллергенов для диагностики, проводить повторные обследования в динамике, привлечь другие методы аллергологической диагностики, например, исследование специфического IgE сыворотки крови) [1].

В проведенном исследовании за 3 года наблюдения возросла доля пациентов с бытовой полисенсibilизацией и снизилась доля пациентов с отрицательными резуль-

татами стандартного аллергологического обследования. Эти результаты совпадают с данными европейских когортных исследований, однако для российской популяции дошкольников подобные данные представлены впервые [8, 16]. Особого внимания заслуживает информация о быстром увеличении доли полисенсibilизированных пациентов в динамике 3-летнего наблюдения детей в возрасте 5–8 лет.

У подавляющего большинства пациентов с атопической БА следует считать контакт с аллергеном ежедневным. Это относится ко всем случаям сенсibilизации к КДП в связи с невозможностью полностью избавиться от аллергена КДП в жилище. Показано, что даже раннее вмешательство (использование противоклещевых чехлов в семьях высокого риска по развитию аллергического заболевания) не приводит к существенному снижению контакта с клещевым аллергеном и снижению риска сенсibilизации к КДП и развития астмы [16].

Значительная часть пациентов, сенсibilизированных к шерсти кошки (80%), отмечает непосредственный контакт с источником аллергена. Кроме того, даже у детей, у которых нет домашнего животного, массивный контакт с эпидермальными аллергенами кошки, собаки происходит в детском учреждении (детском саду, школе) за счет контаминации аллергенами одежды других детей [17].

Полисенсibilизация к бытовым аллергенам у детей 5–6 лет с недавно установленным диагнозом «БА» встречается в одной трети случаев (30,2%). Эти дети заслуживают особого внимания наблюдающего врача-аллерголога. У детей с полисенсibilизацией к бытовым аллергенам показана строгая тенденция к прогрессированию течения БА за 3 года наблюдения (в 88,9% случаев). Полученные нами данные повторяют тенденции, описанные в англоязычной литературе, но для первых лет от дебюта БА ранее не публиковались [5]. Также полученные результаты подчеркивают роль раннего и повторного аллергологического обследования детей с дебютом БА для фенотипирования и персонализации терапии, что ранее было описано только для пациентов более старшего возраста [18].

Ни один из использованных видов фармакотерапии не привел к формированию стойкой ремиссии по заболеванию БА с возможностью отмены текущей базисной терапии на срок более 6 мес. подряд. Типовым вариантом течения БА в первые 4 года от постановки диагноза было персистирующее течение с сезонными ремиссиями

● **Таблица 6.** Частота случаев прогрессирования астмы за три года наблюдения у пациентов с моносенсibilизацией, полисенсibilизацией и отсутствием сенсibilизации на момент включения в исследование

● **Table 6.** Asthma progression rates over three years of follow-up in mono-sensitized, polysensitized, and non-sensitized patients at the time of enrolment into the study

Показатель	Моносенсibilизация, n = 70	Полисенсibilизация, n = 45	Не выявлена сенсibilизация, n = 34	Все пациенты, n = 149
Наращивание базисной терапии, n (%)	22 (31,4)	29 (64,4)	3 (8,8)	54 (36,2)
Пересмотр степени тяжести БА в сторону средней степени тяжести за 3 года наблюдения, n (%)	9 (12,9)	12 (26,7)	1 (2,9)	22 (14,8)
Всего (наращивание базисной терапии и/или пересмотр степени тяжести), n (%)	27 (38,6)	40 (88,9)	3 (8,8)	70 (47,0)

в теплое время года (период низкой частоты респираторных инфекций). Длительность обострений БА заметно колебалась у пациентов одного возраста с сопоставимой давностью регистрации диагноза. В нашей работе отчетливо продемонстрирована тенденция к преимуществу любой постоянной многомесячной терапии в сравнении с коротким курсовым назначением даже более «мощных» препаратов, таких как небулизированная суспензия будесонида, что согласуется с литературными данными [10, 11].

Во всех группах пациентов на протяжении трехлетнего наблюдения отмечена тенденция к сохранению или повышению объема противовоспалительной терапии. Такая динамика фармакологической нагрузки характерна для пациентов в дебюте БА [7], однако влияние на риск увеличения тяжести астмы и/или наращивания базисной/стартовой терапии ранее для детей не исследовалось. В группе 2 (группа без постоянной базисной терапии на момент включения) – наиболее часто регистрировали вариант прогрессирования астмы в виде наращивания терапии (в 63% случаев). В двух группах (монтелукаст и низкие дозы ИГКС), в которых дети на момент включения получали регулярную базисную противовоспалительную терапию, выражена тенденция к сохранению терапии в прежнем объеме (в 64–71% случаев). Тем не менее в ряде случаев потребовалось наращивание терапии (в 17–27% случаев). Значимых различий в исходах между этими двумя группами по изменениям терапии за 3 года наблюдения не было отмечено, что подчеркивает целесообразность персонализации лекарственной нагрузки и наличия альтернативы ИГКС в базисной терапии легкой БА у дошкольников. Долгосрочная оценка ответа на терапию и прогноза течения заболевания добавляет новое понимание к ранее опубликованным срезовым данным фенотипической группировки дошкольников с БА [19].

Идеальный результат исследований естественного течения БА представлял бы собой разработку типовых траекторий течения заболевания с определением необходимых объемов обследования пациента для выявления маркеров персистенции, прогрессирования или, напротив, благоприятного течения заболевания. В нашем исследовании прослежено естественное течение БА у детей пятилетнего возраста в первые годы от постановки диагноза «БА». Показана тенденция к постоянному течению или прогрессированию атопической БА в короткие сроки (2–3 года) после формирования заболевания. Практически во всех случаях подтверждены

варианты круглогодичной сенсibilизации с постоянными контактами с причинным аллергеном как фактор персистенции и прогрессирования заболевания, что согласуется с данными российских и международных наблюдений в других возрастных группах [1, 12].

К прогностически благоприятным признакам течения недавно установленной БА можно отнести отсутствие сенсibilизации к бытовым аллергенам при обследовании на первом году наблюдения и регулярную базисную терапию БА. К неблагоприятным критериям: полисенсibilизацию к бытовым аллергенам на фоне постоянного контакта с аллергенами, отсутствие плановой базисной терапии БА с проведением только краткосрочных курсов терапии обострений.

ВЫВОДЫ

Астма с дебютом в дошкольном возрасте является преимущественно атопической; при круглогодичных проявлениях заболевания наиболее часто выявляется сенсibilизация к шерсти кошки, КДП и полисенсibilизация к бытовым аллергенам. Элиминационные мероприятия у большинства пациентов труднореализуемы.

На протяжении трехлетнего наблюдения у большинства детей отмечена тенденция к сохранению или повышению объема противовоспалительной терапии. Снижение объема базисной противовоспалительной терапии редко наблюдается в первые три года от регистрации БА у дошкольников.

Прогрессирование заболевания (на основании переосмотра степени тяжести или наращивания уровня базисной терапии) произошло за 3 года наблюдения у 70 (47%) пациентов, наиболее часто – в группе детей, изначально не получавших базисной терапии (в 74% случаев).

Выявлены прогностически благоприятные факторы (позднее формирование бытовой сенсibilизации, регулярная базисная терапия БА в первые годы после дебюта) и неблагоприятные факторы (полисенсibilизация к бытовым аллергенам на фоне постоянного контакта с аллергенами, отсутствие плановой базисной терапии БА), которые позволяют персонализировать терапию БА и снизить риск будущих обострений у пациентов в клинической практике.



Поступила / Received 28.04.2022

Поступила после рецензирования / Revised 20.05.2022

Принята в печать / Accepted 03.06.2022

Список литературы / References

1. Абдрахманова С.Т., Абеlevich М.М., Алискандиев А.М., Архипов В.В., Астафьева Н.Г., Ашерова И.К. и др. *Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика»*. 5-е изд., перераб. и доп. М.: Оригинал-макет; 2017. 160 с. Режим доступа: <http://astgmu.ru/wp-content/uploads/2018/10/Natsionalnaya-programma-BA-u-detey-Strategiya-lecheniya-i-profilaktika.pdf>.
2. Tager I.B., Hanrahan J.P., Tosteson T.D., Castile R.G., Brown R.W., Weiss S.T., Speizer F.E. Lung function, pre- and post-natal smoke exposure, and wheezing in the first year of life. *Am Rev Respir Dis*. 1993;147(4):811–817. <http://doi.org/10.1164/ajrccm/147.4.811>.
3. Martinez F.D., Wright A.L., Taussig L.M., Holberg C.J., Halonen M., Morgan W.J. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N Engl J Med*. 1995;332(3):133–138. <http://doi.org/10.1056/NEJM199501193320301>.
4. Dodge R., Martinez F.D., Cline M.G., Lebowitz M.D., Burrows B. Early childhood respiratory symptoms and the subsequent diagnosis of asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1996;98(1):48–54. [http://doi.org/10.1016/s0091-6749\(96\)70225-7](http://doi.org/10.1016/s0091-6749(96)70225-7).

5. Bisgaard H., Bønnelykke K. Long-term studies of the natural history of asthma in childhood. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126(2):187–197. <http://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.07.011>.
6. Phelan P.D., Robertson C.F., Olinsky A. The Melbourne Asthma Study: 1964–1999. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;109(2):189–194. <http://doi.org/10.1067/mai.2002.120951>.
7. Sears M.R., Greene J.M., Willan A.R., Wiecek E.M., Taylor D.R., Flannery E.M. et al. A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood. *N Engl J Med.* 2003;349(15):1414–1422. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa022363>.
8. Covar R.A., Strunk R., Zeiger R.S., Wilson L.A., Liu A.H., Weiss S. et al. Predictors of remitting, periodic, and persistent childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(2):359–366.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.10.037>.
9. 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>.
10. Guilbert T.W., Morgan W.J., Zeiger R.S., Mauger D.T., Boehmer S.J., Szefer S.J. et al. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. *N Engl J Med.* 2006;354(19):1985–1997. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa051378>.
11. Bisgaard H., Hermansen M.N., Lohland L., Halkjaer L.B., Buchvald F. Intermittent inhaled corticosteroids in infants with episodic wheezing. *N Engl J Med.* 2006;354(19):1998–2005. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa054692>.
12. Strunk R.C., Sternberg A.L., Szefer S.J., Zeiger R.S., Bender B., Tonascia J. Long-term budesonide or nedocromil treatment, once discontinued, does not alter the course of mild to moderate asthma in children and adolescents. *J Pediatr.* 2009;154(5):682–687. <http://doi.org/10.1016/j.jpeds.2008.11.036>.
13. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Васильева О.С., Геппе Н.А. и др. *Бронхиальная астма: клинические рекомендации.* М.; 2021. Режим доступа: <https://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii>.
14. Chuchalin A.G., Avdeyev S.N., Aysanov Z.R., Belevskiy A.S., Vasil'yeva O.S., Geppe N.A. et al. *Bronchial Asthma: clinical guidelines.* Moscow; 2021. (In Russ.) Available at: <https://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii>.
15. 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>.
16. 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.* 2021;(11):78–86. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-11-78-86>.
17. Bousquet J., Heinzerling L., Bachert C., Papadopoulos N.G., Bousquet P.J., Burney P.G. et al. Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens. *Allergy.* 2012;67:18–24. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2011.02728.x>.
18. Gehring U., de Jongste J.C., Kerkhof M., Oldewening M., Postma D., van Strien R.T. et al. The 8-year follow-up of the PIAMA intervention study assessing the effect of mite-impermeable mattress covers. *Allergy.* 2012;67(2):248–256. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2011.02739.x>.
19. Zahradek E., Raulf M. Animal allergens and their presence in the environment. *Frontiers in Immunology.* 2014;5:76. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00076>.
20. Kansen H.M., Le T.M., Uiterwaal C., van Ewijk B.E., Balemans W., Gorissen D. et al. Prevalence and Predictors of Uncontrolled Asthma in Children Referred for Asthma and Other Atopic Diseases. *J Asthma Allergy.* 2020;13:67–75. <https://doi.org/10.2147/JAA.S231907>.
21. Сабитов А.У., Маракулина А.В. Особенности фенотипов бронхиальной астмы у детей дошкольного возраста. *Практическая медицина.* 2019;17(5):200–205. <https://doi.org/10.32000/2072-1757-2019-5-200-205>.
22. Sabitov A.U., Marakulina A.V. Features of different phenotypes of bronchial asthma in preschool children. *Practical Medicine.* 2019;17(5):200–205. (In Russ.) <https://doi.org/10.32000/2072-1757-2019-5-200-205>.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн статьи – Трусова О.В., Камаев А.В.

Написание текста – Трусова О.В., Камаев А.В.

Сбор и обработка материала – Трусова О.В., Камаев А.В., Гайдук И.М., Кузнецова И.В.

Редактирование – Трусова О.В., Камаев А.В., Гайдук И.М., Кузнецова И.В.

Contribution of authors:

Article concept and design – Olga V. Trusova, Andrey V. Kamaev

Text development – Olga V. Trusova, Andrey V. Kamaev

Collection and processing of material – Olga V. Trusova, Andrey V. Kamaev, Irina M. Gaiduk, Irina V. Kuznetsova

Editing – Olga V. Trusova, Andrey V. Kamaev, Irina M. Gaiduk, Irina V. Kuznetsova

Информация об авторах:

Трусова Ольга Валерьевна, к.м.н., доцент, доцент кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени академика М.В. Черноруцкого 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

Камаев Андрей Вячеславович, к.м.н., доцент, доцент кафедры 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

Гайдук Ирина Михайловна, д.м.н., профессор кафедры педиатрии имени академика А.Ф. Тура, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; sheveluk@inbox.ru

Кузнецова Ирина Владимировна, врач аллерголог-иммунолог, Детская городская поликлиника №44; 191144, Россия, Санкт-Петербург, Мытнинская ул., д. 25а; doctorishka_911@mail.ru

Information about authors:

Olga V. Trusova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Hospital Therapy with the Course of Allergology and Immunology named after Academician M.V. Chernorutsky with the Clinic, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St. Petersburg, 197022, Russia; o-tru@mail.ru.

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.

Irina M. Gaiduk, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Pediatrics named after Professor A.F. Tur, St. Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia; sheveluk@inbox.ru

Irina V. Kuznetsova, Allergist-Immunologist, Children Outpatient Clinic No. 44; 25a, Mytninskaya St., St. Petersburg, 191144, Russia; doctorishka_911@mail.ru

Директивные и методические документы по применению кожных иммунологических тестов для скрининга туберкулезной инфекции у детей и подростков: обзор и комментарии фтизиатра

Е.С. Овсянкина✉, <https://orcid.org/0000-0002-0460-7585>, detstvociit@mail.ru

Л.В. Панова, <https://orcid.org/0000-0003-2417-8295>, averbakh2013@yandex.ru

Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза; 107564, Россия, Москва, ул. Яузская аллея, д. 2

Резюме

Кожные иммунологические тесты – основной метод выявления туберкулезной инфекции у детей и подростков. На протяжении многих десятилетий проба Манту с двумя туберкулиновыми единицами (ТЕ) ППД-Л являлась одним из самых эффективных методов выявления туберкулеза в детской возрастной группе. Появление нового теста – пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным изменило подходы к скринингу туберкулезной инфекции у детей. В настоящее время используются оба теста, но дифференцированно с учетом возрастной категории ребенка (с 1 года до 7 лет – проба Манту, с 8 до 17 лет – проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным). Такой подход закреплен в действующих директивных и методических документах в 2014 г. Однако нет единого документа, который мог бы по этому вопросу служить настольной книгой для практикующего врача-педиатра. Кроме этого, в статье представлен один из самых сложных вопросов, требующий знаний врачей соответствующих законодательных актов и умения проводить санитарно-просветительную работу – правовые аспекты иммунодиагностики туберкулеза у детей и подростков при отказе от проведения кожных иммунологических проб. Низкий уровень медико-санитарной грамотности населения в отношении туберкулеза и его профилактики можно рассматривать и как результат использования средств массовой информации по проблеме непрофессионалами. Следует отметить, что часть документов опубликована на сайте Российского общества фтизиатров как методические пособия и клинические рекомендации, что проходит мимо внимания врачей общих медицинских учреждений. Обобщение директивных и методических документов по всем вопросам применения кожных иммунологических тестов с комментариями направлено на повышение знаний и, соответственно, эффективности их использования.

Ключевые слова: туберкулез, дети, подростки, кожные иммунологические тесты, директивные и методические документы

Благодарности. Статья подготовлена в рамках выполнения НИР ФГБНУ «ЦНИИТ» по теме «Комплексный подход к диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания у детей и подростков».

Для цитирования: Овсянкина Е.С., Панова Л.В. Директивные и методические документы по применению кожных иммунологических тестов для скрининга туберкулезной инфекции у детей и подростков: обзор и комментарии фтизиатра. *Медицинский совет.* 2022;16(12):186–192. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-12-186-192>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Directive and guidance documents on the use of skin immunological tests for screening tuberculosis infection in children and adolescents: phthysiologist's review and comments

Elena S. Ovsyankina✉, <https://orcid.org/0000-0002-0460-7585>, detstvociit@mail.ru

Lyudmila V. Panova, <https://orcid.org/0000-0003-2417-8295>, averbakh2013@yandex.ru

Central Research Institute of Tuberculosis; 2, Yauzskaya Alleya St., Moscow, 107564, Russia

Abstract

Skin immunological tests are the main method for detecting tuberculosis infection in children and adolescents. A Mantoux test with two tuberculin units (TU) PPD-L has been one of the most effective methods for detecting tuberculosis in the pediatric group over a period of many decades. The development of a new test – a recombinant TB allergen diagnostic test – has changed approaches to screening for tuberculosis infection in children. Today, both tests are used but with differentiation according to the age category of children (Mantoux test – from 1 year to 7 years, recombinant tuberculosis allergen – from 8 to 17 years). This approach was enshrined in the current directive and guidance documents in 2014. However, there is no single document that could serve as a desk book on this issue for a paediatric practitioner. Moreover, the article presents one of the most difficult issues that require knowledge of the relevant legislation and ability to conduct health education work on

the part of the practitioners – the legal aspects of tuberculosis immunodiagnosis in children and adolescents in case of refusal of skin immunological testing. The low health and sanitary literacy regarding tuberculosis and its prevention in the population can also be viewed as a result of the use of mass media on the issue by non-professionals. It should be noted that some of the documents are published on the website of the Russian Society of Phthisiologists as guidance manuals and clinical recommendations, which are overlooked by practitioners of general medical institutions. The summation of directive and guidance documents on all issues of the use of skin immunological tests with comments is aimed at enhancing knowledge and, accordingly, the effectiveness of their use.

Keywords: tuberculosis, children, adolescents, skin immunological tests, directive and guidance documents

Acknowledgements: This article has been prepared as part of research work by the Federal State Scientific Institution – Central Scientific Research Institute of Tuberculosis on the topic: Integrated Approach to the Diagnosis and Treatment of Respiratory Tuberculosis in Children and Adolescents.

For citation: Ovsyankina E.S., Panova L.M. Directive and guidance documents on the use of skin immunological tests for screening tuberculosis infection in children and adolescents: phthisiologist's review and comments. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(12):186–192. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-12-186-192>.

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

ВВЕДЕНИЕ

В условиях сохраняющейся напряженной ситуации по туберкулезу, в т. ч. среди детей и подростков, вопросы раннего выявления и диагностики туберкулезной инфекции составляют одну из актуальных проблем фтизиатрии детского возраста. Кожные иммунологические тесты – основной метод выявления туберкулезной инфекции у детей и подростков. Об их значении и эффективности упоминается в литературе как прошлых лет, так и современной [1–3]. На протяжении многих десятилетий проба Манту с двумя туберкулиновыми единицами (ТЕ) ППД-Л (PPD-L – Purified Protein Derivative; L – первая буква фамилии М. Линникова, предложившей авторские стабилизатор и консервант) являлась одним из самых эффективных тестов для выявления туберкулеза в детской возрастной группе [2, 4].

Научные исследования в РФ по разработке нового диагностического теста были основаны на сведениях о том, что вирулентный штамм МБТ при размножении в организме человека и животных секретирует антигены ESAT-6 (Early Secretory Antigenic Target 6) и CFP-10 (Culture Filtrate Protein 10). Этот факт был использован для создания нового препарата для внутрикожной пробы, выявляющего гиперчувствительность замедленного типа – аллерген туберкулезный рекомбинантный (АТР) в стандартном разведении (Диаскинтест®). Проба с АТР вошла в число диагностических тестов IGRA (Interferon-gamma Release Assay), позволяющих дифференцировать инфекционный процесс и ответ на вакцинацию БЦЖ по оценке продукции *in vitro* интерферона-гамма: QuantiFERON®-TB Gold и T-SPOT.TB [5–7].

В 2014 г. в соответствии с приказом МЗ РФ №951 (от 29.12.2014 г.) «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания» был изменен порядок массового скрининга на туберкулез у детей и подростков. К использованию рекомендованы оба туберкулиновых теста (ПМ и проба с АТР), но в разных возрастных группах. Так, предложено с 1 года до 7 лет (при отсутствии вакцинации БЦЖ (БЦЖ-М) – с 6-месячного возраста 2 раза

в год) для скрининга использовать ПМ, а пробу с АТР – по показаниям; с 8-летнего возраста применять при массовых обследованиях только пробу с АТР.

Однако в этом документе, как и в последующих, отражены не все важные направления, позволяющие эффективно использовать кожные иммунологические тесты для формирования групп риска по туберкулезу и раннего выявления заболевания. Нет единого документа, в котором были бы доступно для педиатров изложены все наиболее важные вопросы применения кожных иммунологических тестов.

Цель настоящего обзора и комментариев – представить педиатрам сведения из директивных и методических документов, которыми необходимо руководствоваться при применении кожных иммунологических тестов для выявления туберкулезной инфекции, формирования групп риска и раннего выявления заболевания.

МАТЕРИАЛЫ

Проведен анализ и систематизированы материалы действующих директивных, методических документов, статей по использованию кожных иммунологических тестов как метода скрининга в практике врача-педиатра.

Общие положения об использовании пробы Манту с двумя ТЕ ППД-Л и пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в педиатрической практике

Применение кожных иммунологических тестов во фтизиатрии детского возраста тесно связано с понятием «скрининг» (screening). В 1951 г. комиссия США по хроническим заболеваниям дала следующее определение этому понятию: «Предположительная идентификация нераспознанного заболевания или дефекта путем проведения тестов, обследований или других легко используемых процедур». Скрининговые тесты позволяют выделить из среды кажущихся здоровыми людей тех, кто, вероятно, имеет заболевание, и тех, кто, вероятно, его не имеет. Скрининговый тест не предназначен для диагностики. Лица с положительными или подозрительными результатами должны направляться к специалисту для установле-

ния диагноза и назначения необходимого лечения. Результаты скрининга используются также для изучения распространенности исследуемого заболевания, факторов риска его развития и их относительного значения [7].

Интерес к проблеме скрининга туберкулезной инфекции у детей и подростков обусловлен введением дифференцированного подхода к проведению кожных иммунологических тестов в разных возрастных группах. Положение о дифференцированном по возрастным группам подходе к проведению кожных иммунологических тестов (приказ МЗ РФ №951 от 29.12.2014 г. «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания») подтверждено в приказе Министерства здравоохранения РФ от 21 марта 2017 г. №124н «Об утверждении порядка и сроков проведения профилактических медицинских осмотров граждан в целях выявления туберкулеза». В настоящее время это основной документ, которым должны руководствоваться учреждения первичной медико-санитарной помощи (ПМСП) при проведении массового скрининга, направленного на выявление туберкулеза у детей и подростков.

Что делать, чтобы кожные иммунологические тесты обрели здравый смысл и были эффективны при работе по действующему документу на уровне ПМСП? Прежде всего необходимо четко обозначить для медицинских работников и родителей значимость и разницу тестов в массовом скрининге туберкулезной инфекции.

Исходя из определения скрининга, основной интерес представляет положительный результат.

Проведение ПМ ежегодно как массового скрининга у детей в возрасте от 1 до 8 лет дает положительный результат в 50–60% случаев [8–10]. По правилам скрининга все эти результаты подлежат интерпретации. Поэтому результаты ПМ и не могут оцениваться только с точки зрения выявления локальной формы заболевания и лиц, которые требуют наблюдения у фтизиатра. Интерпретация результатов позволяет выделить две группы детей: не подлежащих обследованию у фтизиатра и тех, кто должен пройти углубленное обследование у фтизиатра для решения вопроса о дальнейшей тактике наблюдения.

Не подлежат обследованию у фтизиатра, но положительный результат может и должен быть учтен при анализе анамнеза в определенной ситуации:

- Поствакцинальная аллергия – свидетельство наличия противотуберкулезного иммунитета. Может иметь значение для дифференциальной диагностики заболевания и при наблюдении в условиях контакта с больным туберкулезом. При оценке в динамике позволяет установить первичное инфицирование МБТ.

- Инфицирование МБТ больше года без изменения чувствительности к туберкулину в динамике. Имеет значение при дифференциальной диагностике; при назначении гормональных, цитостатических препаратов, иммуномодуляторов, блокаторов ФНО-α и т.д.

Подлежат обследованию и наблюдению у фтизиатра:

- Первичное инфицирование МБТ «вираж туберкулиновой реакции».

- Нарастание чувствительности к туберкулину в течение 1 года более чем на 6 мм.

- Постепенное нарастание чувствительности к туберкулину по годам.

- Гиперергическая чувствительность к туберкулину (реакция на ПМ: 17 мм и более папула и меньший размер инфильтрата при наличии в зоне введения туберкулина везикул, некроза, лимфангоита).

ПМ в этой возрастной группе не подлежит замене на пробу с АТР. Это обусловлено тем, что ПМ позволяет максимально полноценно формировать группы риска по результату теста с оценкой его в динамике по годам. Особенно важно выявлять детей в раннем периоде первичной туберкулезной инфекции, т. к. первая встреча с возбудителем нередко заканчивается развитием локальной формы туберкулеза, особенно в тех случаях, когда пациент не наблюдался в ПТД и не получал превентивную химиотерапию [11]. Именно в этой возрастной группе наиболее высок риск первичного инфицирования МБТ. Туберкулин – основной компонент туберкулинового кожного теста (ПМ) имеет в своем составе практически все антигены (в т. ч. ESAT-6 и CFP-10, составляющие основу пробы с АТР), обуславливающие вирулентные свойства микобактерий туберкулеза, что позволяет не пропускать случаи инфицирования МБТ – это основное правило при первичной диагностике туберкулеза [3, 12].

Необходимо учитывать изменение ответной реакции ПМ при сопутствующей, прежде всего аллергической, патологии [1, 4, 13]. По этим причинам в научных работах и директивных документах, в т. ч. продолжающих действовать в настоящее время (Приказ Минздрава России №109 от 21 марта 2003 г. «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации»), представлены рекомендации, которые определяют возможность интерпретации результатов ПМ в ряде указанных ситуаций с учетом анамнеза, клинического обследования и лабораторных данных. Так, представлена диагностика поствакцинальной и инфекционной аллергии, определение раннего периода первичного инфицирования, действия врача, в частности, при подозрении на парааллергию. Указывается на важность проведения и оценки результата ПМ в динамике при ежегодном ее проведении [1, 14].

Применение пробы с АТР в этой возрастной группе оправданно в случаях выявления изменений чувствительности по ПМ («вираж чувствительности», гиперергическая реакция, нарастание реакции) по назначению фтизиатра при обследовании в ПТД для решения вопроса о необходимости диспансерного наблюдения [15].

Это обусловлено тем, что проба с АТР отражает только достаточно высокую специфическую сенсибилизацию организма пациента на белки-антигены ESAT-6 и CFP-10, которые секретируются МБТ в активной или поздней стадии размножения. Уже этот факт ограничивает возможности кожной пробы с АТР в определении инфицирования МБТ, в т. ч. раннего периода первичной туберкулезной инфекции. Кроме того, появление у ребенка положительной реакции на АТР бывает часто позже, чем

на ПМ, что определяет упущенные возможности для обследования и наблюдения у фтизиатра. ПМ отражает наличие в организме МБТ при любом профиле генов независимо от стадии инфекции и прогрессирования заболевания. Поэтому только по результату ПМ можно проводить отбор на иммунизацию вакциной БЦЖ; определять показатель инфицированности населения МБТ и ежегодный риск первичного инфицирования (эпидемиологические показатели для оценки и прогнозирования эпидемической ситуации по туберкулезу). ПМ с определенной долей достоверности позволяет установить поствакцинальную аллергию, инфицирование МБТ, полноценно формировать группы риска по заболеванию туберкулезом, прежде всего выделять детей в раннем периоде первичной туберкулезной инфекции [1, 7].

Проведению пробы с АТР ежегодно как массового скрининга подлежат дети и подростки в возрасте от 8 до 17 лет включительно. Положительный результат наблюдается примерно в 2–5% случаев, вместе с сомнительными результатами – от 10 до 15% [8, 16].

Отбор детей и подростков на консультацию осуществляется при сомнительных и положительных результатах теста, размер инфильтрата значения не имеет.

В этой возрастной группе применение пробы с АТР уменьшает возможность полноценно формировать группы риска, прежде всего выявлять ранний период первичной туберкулезной инфекции, т. к. ответная реакция теста наступает на поздних стадиях туберкулезной инфекции и при выявлении активной формы туберкулеза. Поэтому сомнительный и положительный результат теста – повод для углубленного обследования у фтизиатра на туберкулез с проведением компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (ОГК) даже при однократном положительном результате теста [5, 7].

Важно подчеркнуть, что кожные иммунологические тесты определяют индивидуальный уровень сенсибилизации организма к МБТ, который может не соответствовать наличию и уровню туберкулезного воспаления, поэтому важна оценка в динамике по годам. По их результату нельзя поставить диагноз, т. к. положительные и отрицательные результаты тестов могут встречаться как при туберкулезе и неспецифической патологии, так и у здоровых лиц. В основе диагностики – анамнез, клиническая картина заболевания, результаты рентгенологического и микробиологического исследования. Использование КТ ОГК увеличивает вероятность выявления заболевания в группах риска, независимо от использованного для определения риска заболевания теста [7].

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ КОЖНЫХ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ТЕСТОВ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

В приказе Минздрава России №109 от 21 марта 2003 г. «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации», Постановлении главного государственного санитарного врача РФ от 28.01.2021 №4 (ред. от 11.02.2022), методическом

руководстве «Скрининговое обследование детей и подростков с целью выявления туберкулезной инфекции» 2018 г. представлена информация об обследовании детей и подростков из групп высокого риска по заболеванию туберкулезом, не подлежащих диспансерному учету у фтизиатра. К этой группе относятся лица: больные сахарным диабетом, язвенной болезнью желудка; с хроническими неспецифическими заболеваниями бронхолегочной системы и почек; больные ВИЧ-инфекцией; длительно получающие иммуносупрессивную терапию (цитостатики, стероидные гормоны, активные иммунобиологические препараты и др.); имеющие социальные факторы риска (дети из числа мигрантов, беженцев, проживающие в организациях социального обслуживания, вынужденных переселенцев), перенесшие туберкулез (3 года после снятия с учета). Пациенты из вышеперечисленных групп риска нуждаются в проведении иммунодиагностики (кожные иммунологические тесты ПМ или АТР в зависимости от возрастной группы) два раза в год в условиях медицинских организаций.

В методическом руководстве «Скрининговое обследование детей и подростков с целью выявления туберкулезной инфекции» 2018 г. представлен выборочный скрининг детей и подростков на туберкулезную инфекцию (индивидуальная иммунодиагностика) в следующих случаях: наличие хронических заболеваний различных органов и систем с торпидным, волнообразным течением при неэффективности неспецифического лечения и/или наличии дополнительных факторов риска по заболеванию туберкулезом (контакт с больным туберкулезом, отсутствие вакцинации против туберкулеза, социальные факторы риска и т. д.); клинических симптомов, сходных с таковыми при туберкулезе (кашель более 2 нед., субфебрильная температура, слабость, повышенная потливость, кровохарканье и т. д.), и/или рентгенологические находки, не позволяющие исключить туберкулез.

Для дифференциальной диагностики туберкулеза можно использовать одновременно оба теста с постановкой на разных руках. Такой подход позволяет с большей точностью определить направление диагностического поиска. Как правило, такой подход используется по назначению фтизиатра с его участием в оценке и интерпретации результатов [15, 17].

ТЕХНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРОВЕДЕНИЯ ИММУНОДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА

Календарный план массовой иммунодиагностики в учреждении ПМСП составляется в соответствии с п. 14 приказа МЗ РФ от 21.03.2017 г. №124н. Расчет потребности препаратов ведется на детско-подростковое население, фактически проживающее в районе обслуживания. Дополнительно учитывается контингент, подлежащий обследованию два раза в год, и дети, не получившие прививку против туберкулеза в роддоме в возрасте старше 2 мес. Потребность в аллергенах туберкулезных исчисляют из расчета 2 дозы на каждого обследуемого (по 0,2 мл), т. е. ампула, содержащая 3 мл (30 доз), рассчи-

тана на постановку 15 проб («Скрининговое обследование детей и подростков с целью выявления туберкулезной инфекции»).

Техника проведения кожных иммунологических тестов определяет эффективность их применения и подробно изложена в действующем Приказе Минздрава России №109 от 21 марта 2003 г. «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации, приложение 1».

Пробы по назначению врача проводит специально обученная медицинская сестра, имеющая справку-допуск, которая обновляется по результату обучения фтизиатром не реже одного раза в 2 года. Определен порядок теоретической и практической подготовки, но качество обучения и применение знаний в работе зависят как от преподавателя, так и от обучающегося лица (СП 3.1.2.3114–13 от 22.10.13 г.). Понятие «человеческий фактор» при проведении массовых обследований тесно связано с уровнем организационно-методических мероприятий в конкретном регионе или учреждении и формированием личной ответственности за конечный результат работы. Погрешности могут быть обусловлены негативным эмоциональным состоянием некоторых детей на инъекцию и низким уровнем знаний и навыков среднего медицинского персонала первичной медико-санитарной помощи, которому отводится основная роль как при постановке теста, так и при его оценке и отборе на консультацию к фтизиатру. Качество обучения и применения знаний в практической работе зависит как от преподавателя, так и от обучающегося лица. В целом это определяет эффективность проводимого мероприятия [12].

С нашей точки зрения, эффективность этой работы и уменьшение влияния человеческого фактора были бы выше при проведении обучения медицинского персонала специалистами-фтизиатрами в учреждениях, лицензированных на учебную деятельность (тематические циклы повышения квалификации в медицинских учреждениях по подготовке среднего медицинского персонала).

ПРАВОВЫЕ АСПЕКТЫ ИММУНОДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА

Особого внимания заслуживают правовые аспекты иммунодиагностики туберкулеза у детей и подростков при отказе от проведения кожных иммунологических проб (ПМ, проба с АТР). Это один из самых сложных вопросов, требующий знаний врачей соответствующих законодательных актов и умения проводить санитарно-просветительную работу.

Отказ от проведения кожных иммунологических тестов должен быть оформлен письменно в соответствии с пп. 4, 7. ст. 20 ФЗ №323 от 21.11.2011 г. «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». Подходы к решению этой проблемы представлены в клинических рекомендациях «Выявление и диагностика туберкулеза у детей, поступающих и обучающихся в образовательных организациях» 2019 г. По желанию родителей, подтвержденному в письменном виде, возможны два

альтернативных варианта: использование диагностических тестов *in vitro* на коммерческой основе (QuantiFERON®-TB Gold и T-SPOT.TB) или рентгенологического исследования.

Положительный результат теста *in vitro* может свидетельствовать об активности туберкулезной инфекции, требует углубленного обследования на туберкулез у фтизиатра с использованием КТ ОГК.

При отказе от иммунологических тестов для исключения туберкулеза органов дыхания как альтернатива возможно проведение рентгенологического обследования – обзорная рентгенограмма органов грудной клетки – с письменного согласия родителей/законных представителей (согласно Методическим рекомендациям по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания, утвержденным Приказом МЗ РФ от 29.12.2014 г. №951).

В соответствии с пп. 5, 6. СП 3.1.2.3114–13 от 22.10.2013 г. обязательной консультации фтизиатра подлежат дети и подростки при наличии измененной чувствительности к аллергенам туберкулезным (кожные иммунологические тесты и тесты *in vitro*) и/или изменений при рентгенологическом обследовании, которые сходны с таковыми при туберкулезе. Справка о консультации фтизиатра должна быть представлена в течение 1 мес. с даты направления. При отсутствии справки в указанный срок ребенок/подросток не допускается в детскую организацию. Это действие не рассматривается как нарушение права на образование в соответствии с ФЗ РФ (ст. 28) №273-ФЗ от 17.09.2012 г., который предусматривает очную, заочную и очно-заочную формы обучения.

Таким образом, отсутствие обследования на туберкулез не исключает зачисление ребенка в образовательную организацию с выбором форм и методов образовательного процесса, обеспечивающих безопасность других учащихся и персонала. Выбор форм и методов образовательного процесса является компетенцией образовательной организации с ответственностью руководителя этой организации. При этом руководитель организации должен создать безопасные условия обучения, в т. ч. обеспечивающие здоровье обучающихся и сотрудников образовательной организации, что не может быть гарантировано при очной форме обучения без обследования на инфекцию.

Что касается санитарно-просветительной работы с родителями, то представляет интерес статья профессора В.К. Таточенко, материал которой может быть использован для информирования родителей перед началом проведения массовой иммунодиагностики [12]. Родители/законные представители детей должны знать, что:

- в соответствии с принципами 4 и 9 Декларации прав ребенка (ГА ООН, 1959 г.) их отказ от прививок рассматривается как «пренебрежение интересам ребенка», «невыполнение минимальных требований адекватного медицинского обслуживания ребенка, которые ухудшают, в т. ч. потенциально, его здоровье в будущем»;

- индикатором заболевания у детей служит ПМ, которая не является прививкой, а позволяет предупредить заболевание или своевременно его выявить;

■ при отказе от кожных иммунологических тестов для допуска в детское учреждение необходимо заключение фтизиатра, что потребует проведения инвазивных дорогостоящих методов исследования (КТ ОГК, диагностических тестов in vitro – QuantiFERON®-TB Gold и T-SPOT.TB), которые материально затратны [9];

■ в нашей стране права детей защищены Конституцией РФ (ст. 17) «3. Осуществление прав и свобод человека и гражданина не должно нарушать права и свободы других лиц. Ребенок, проживая в семье, должен быть обеспечен надлежащим питанием, одеждой, жильем, развлечениями и медицинским обслуживанием».

В Кодексе об административном правонарушении РФ (КОАП РФ, ч. 1, ст. 5.35), указано, что на родителей, не занимающихся воспитанием ребенка, органы опеки или полиции вправе составить протоколы о нарушении. В чем конкретно выражаются подобные правонарушения, КОАП РФ не предусматривает. Вместе с тем ненадлежащим воспитанием детей, исходя из других федеральных законов, является: ...непринятие мер к лечению, *оздоровлению (ребенок состоит на учете у врача, а на осмотры и лечение мать не приходит)*.

Семейный кодекс РФ (СК РФ, ст. 63) гласит, что ответственность родителей предполагается как за полное отсутствие участия в жизни ребенка, так и за ненадлежащее исполнение своих обязанностей. Родительские права не могут осуществляться в противоречии с интересами детей. Обеспечение интересов детей должно быть предметом основной заботы их родителей, сохранение жизни и *здоровья детей* – главная обязанность взрослых.

Низкий уровень медико-санитарной грамотности населения в отношении туберкулеза и его профилактики можно рассматривать и как результат использования средств мас-

совой информации по проблеме непрофессионалами. Нет системного насыщения информационного пространства профессиональной информацией. Целенаправленное информирование населения специалистами может иметь положительный эффект для уменьшения числа лиц, отказавшихся от планового обследования на туберкулез.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Директивные и методические документы, представленные в обзоре, отражают все разделы по применению кожных иммунологических тестов. В комментариях сделан акцент на наиболее важные моменты практического применения кожных иммунологических тестов в учреждениях ПМСП по разделам, которые представлены в разных документах, в т. ч. опубликованных на сайте Российского общества фтизиатров (РОФ), как методические пособия и клинические рекомендации. В этой связи часть важной информации проходит мимо внимания врачей общих медицинских учреждений. К сожалению, нет единого документа, который мог бы по этому вопросу служить настольной книгой для практикующего врача-педиатра. Поэтому эффективность применения кожных иммунологических тестов у детей и подростков зависит от взаимодействия противотуберкулезной и педиатрической служб, которое предусматривает организационно-методическую работу учреждений противотуберкулезной службы по обучению медицинских работников ПМСП мероприятиям по профилактике и раннему выявлению туберкулеза на уровне этих учреждений.

Поступила / Received 14.02.2022
Поступила после рецензирования / Revised 13.05.2022
Принята в печать / Accepted 20.05.2022

Список литературы / References

1. Янченко Е.Н., Греймер М.С. (ред.). *Туберкулез у детей и подростков*. 2-е изд., перераб. СПб.: Гиппократ; 1999. 335 с. Режим доступа: <https://search.rsl.ru/record/01000600330>.
Yanchenko E.N., Greimer M.S. (eds.). *Tuberculosis in Children and Adolescents*. 2nd ed. St Petersburg: Gippokrat; 1999. 335 p. (In Russ.) Available at: <https://search.rsl.ru/record/01000600330>.
2. Корецкая Н.М., Загоруйко О.В., Логунова Н.А., Наркевич А.Н. Проба Манту и Диаскинтест в выявлении туберкулеза у детей дошкольного и школьного возраста. *Вопросы практической педиатрии*. 2016;11(3):8–13. Режим доступа: <https://www.phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/voprosy-prakticheskoy-pediatrici/2016/tom-11-nomer-3/28468>.
Koreczkaya N.M., Zagorul'ko O.V., Logunova N.A., Narkevich A.N. The Mantoux test and Diaskintest in diagnosis of tuberculosis in preschool and school children. *Clinical Practice in Pediatrics*. 2016;11(3):8–13. (In Russ.) Available at: <https://www.phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/voprosy-prakticheskoy-pediatrici/2016/tom-11-nomer-3/28468>.
3. Кисличкин Н.Н., Ленхерр-Ильина Т.В., Красильников И.В. Диагностика туберкулеза. Туберкулин и группа препаратов на основе белков ESAT-6/CFP-10. *Инфекционные болезни*. 2016;14(1):48–54. <https://doi.org/10.20953/1729-9225-2016-1-48-54>.
Kislichkin N.N., Lenxher-Il'ina T.V., Krasil'nikov I.V. Diagnosis of tuberculosis. Tuberculin and a group of drugs based on ESAT-6/CFP-10 proteins. *Infectious Diseases*. 2016;14(1):48–54. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1729-9225-2016-1-48-54>.
4. Лебедева Л.В., Грачева С.Г. Чувствительность к туберкулину и инфицированность микобактериями туберкулеза у детей. *Проблемы туберкулеза и болезней легких*. 2007;84(1):5–9. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=15268334>.
Lebedeva L.V., Gracheva S.G. Tuberculin sensitivity and mycobacterium tuberculosis infection in children. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2007;84(1):5–9. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=15268334>.
5. Пальцева М.А. (ред.). *Кожная проба с препаратом «ДИАСКИНТЕСТ®» – новые возможности идентификации туберкулезной инфекции*. М.: ОАО «Издательство «Медицина»; 2010. 176 с. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=19555627>.
Palceva M.A. (ed.). *Skin test with DIASKINTEST® drug: new opportunities for identification of tuberculosis infection*. Moscow: Medicina; 2010. 176 p. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=19555627>.
6. Menzies D., Pai M., Comstock G. Meta-analysis: New Tests for the Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection: Areas of Uncertainty and Recommendations for Research March. *Annals of Internal Medicine*. 2007;146(5):340–354. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-146-5-200703060-00006>.
7. Овсянкина Е.С., Губкина М.Ф., Панова Л.В., Юхименко Н.В. Методы скрининга туберкулезной инфекции у детей и их роль при формировании групп риска и диагностике заболевания. *Российский педиатрический журнал*. 2017;20(2):108–115. <https://doi.org/10.18821/1560-9561-2017-20-2-108-115>.
Ovsyankina E.S., Gubkina M.F., Panova L.V., Yuximenko N.V. Methods of screening for tb infection in children and their role in the formation of risk groups and diagnosis of the disease. *Russian Pediatric Journal*. 2017;20(2):108–115. (In Russ.) <https://doi.org/10.18821/1560-9561-2017-20-2-108-115>.
8. Барышникова Л.А., Лебедева Н.О., Каткова Л.И., Вдовенко С.А., Илясова Э.В., Крюкова А.М. Опыт новой технологии скрининга детей и подростков на туберкулезную инфекцию в Самарской области. *Туберкулез и болезни легких*. 2012;89(11):1–5. Режим доступа: https://pharmstd.ru/news3files/_9.pdf.
Baryshnikova L.A., Lebedeva N.O., Katkova L.I., Vdovenko S.A., Ilyasova E.V., Kryukova A.M. Experience of using new technology for screening children and adolescents for tuberculosis infection in Samara region. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2012;89(11):1–5. (In Russ.) Available at: https://pharmstd.ru/news3files/_9.pdf.

9. Аксенова В.А., Барышникова Л.А., Клевно Н.И., Долженко Е.Н., Сокольская Е.А. Актуальные вопросы скрининга детей на туберкулез. *Туберкулез и болезни легких*. 2013;(6):7–9. Akseanova V.A., Baryshnikova L.A., Klevno N.I., Dolzhenko E.N., Sokolskaya E.A. Topical issues of screening children for tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Disease*. 2013;(6):7–9. (In Russ.)
10. Аксенова В.А., Барышникова Л.А., Севостьянова Т.А., Клевно Н.А. Туберкулез у детей в России и задачи фтизиатрической и общей педиатрической службы по профилактике и раннему выявлению заболевания. *Туберкулез и болезни легких*. 2014;(3):40–46. Режим доступа: <https://www.tibl-journal.com/jour/article/view/49>. Akseanova V.A., Baryshnikova L.A., Sevostyanova T.A., Klevno N.I. Childhood tuberculosis in Russia, goals of the tb service and general pediatric service for tb prevention and early detection. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2014;(3):40–46. (In Russ.) Available at: <https://www.tibl-journal.com/jour/article/view/49>.
11. Красилов И.А., Копылова И.Ф. Контингенты детского туберкулезного санатория. *Мать и дитя в Кузбассе*. 2009;38(3):16–19. Режим доступа: <https://mednauki.ru/index.php/MD/issue/viewIssue/36/35>. Krasilov I.A., Kopylova I.F. Contingents in sanatorium for children with tuberculosis. *Mother and Baby in Kuzbass*. 2009;38(3):16–19. (In Russ.) Available at: <https://mednauki.ru/index.php/MD/issue/viewIssue/36/35>.
12. Таточенко В.К. Комментарий к статье «Допуск в образовательные организации при отказе от вакцинации», подготовленной юридическим отделом факультета медицинского права. *Вопросы современной педиатрии*. 2020;19(5):386–390. <https://doi.org/10.15690/vsp.v19i5.2215>. Tatochenko V.K. Commentary on the Article "Admission to Educational Organizations in Case of Refusal to Vaccinate" Prepared by the Legal Department of the "Faculty of Medical Law". *Current Pediatrics*. 2020;19(5):386–390. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vsp.v19i5.2215>.
13. Авербах М.М., Губкина М.Ф., Овсянкина Е.С., Серебрякова Т.В. Туберкулинодиагностика у детей с отягощенным аллергическим анамнезом. *Проблемы туберкулеза и болезней легких*. 2008;85(5):25–29. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=15268589>. Averbakh M.M., Gubkina M.F., Ovsyankina E.S., Serebryakova T.V. Tuberculin diagnostics in children with aggravated allergic history. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2008;85(5):25–29. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=15268589>.
14. Эргешов А.Э., Овсянкина Е.С., Губкина М.Ф. (ред.). *Туберкулез органов дыхания у детей и подростков*. М.; 2019. 524 с. Ergeshov A.E., Ovsyankina E.S., Gubkina M.F. (eds.). *Pulmonary tuberculosis in children and adolescents*. Moscow; 2019. 524 p. (In Russ.)
15. Овсянкина Е.С., Губкина М.Ф., Панова Л.В., Юхименко Н.В. Кожные иммунологические тесты для диагностики туберкулезной инфекции у детей и подростков (аналитический обзор). *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2016;15(2):26–33. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2016-15-2-26-33>. Ovsyankina E.S., Gubkina M.F., Panova L.V., Yukhimenko N.V. Cutaneous Immunological Tests for the Diagnosis of Tuberculosis Infection in Children and Adolescents (Analytical Review). *Epidemiologiya i Vaksino profilaktika*. 2016;15(2):26–33. (In Russ.) <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2016-15-2-26-33>.
16. Моисеева Н.Н., Аксенова В.А., Одинец В.С. Эффективность кожного теста «Диаскинтест» у детей при массовых осмотрах на туберкулез. Фармако-экономический анализ. *Туберкулез и болезни легких*. 2014;(2):45–52. Режим доступа: <https://www.tibl-journal.com/jour/article/view/39>. Moiseeva N.N., Akseanova V.A., Odinets V.S. Efficiency of diaskintest during mass prophylactic examinations in children: pharmacoeconomic analysis. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2014;(2):45–52. (In Russ.) Available at: <https://www.tibl-journal.com/jour/article/view/39>.
17. Романова М.А., Мордык А.В. Современные методы иммунодиагностики для выявления различных форм локализации туберкулеза у детей с сопутствующей патологией. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2016;95(2):77–82. Режим доступа: <https://pediatrajournal.ru/archive?show=351§ion=4574>. 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/archive?show=351§ion=4574>.

Информация об авторах:

Овсянкина Елена Сергеевна, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник, руководитель детско-подросткового отдела, Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза; 107564, Россия, Москва, ул. Яузская аллея, д. 2; detstvocniit@mail.ru

Панова Людмила Владимировна, д.м.н., ведущий научный сотрудник детско-подросткового отдела, Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза; 107564, Россия, Москва, ул. Яузская аллея, д. 2; detstvocniit@mail.ru

Information about the authors:

Elena S. Ovsyankina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Principle Scientist, Chief of the Pediatric Department, Central Research Institute of Tuberculosis; 2, Yauzskaya Alleya St., Moscow, 107564, Russia; detstvocniit@mail.ru

Lyudmila V. Panova, Dr. Sci. (Med.), Leading Research Fellow, Central Research Institute of Tuberculosis; 2, Yauzskaya Alleya St., Moscow, 107564, Russia; averbakh2013@yandex.ru

Состояние здоровья мальчиков-подростков, обучающихся в кадетском корпусе

Е.А. Балашова^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-5766-6741>, e.a.balashova@samsmu.ru

Л.И. Мазур¹, <https://orcid.org/0000-0002-4373-0703>, li.mazur@samsmu.ru

И.Л. Шадрина^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-6000-1959>, 7gbshadrina@mail.ru

¹ Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89

² Самарская городская больница №7; 443112, Россия, Самара, пос. Управленческий, ул. Крайняя, д. 17

Резюме

Введение. По результатам медицинских исследований состояние здоровья кадетов зачастую лучше, чем в популяции, однако имеются данные, свидетельствующие о неблагоприятных тенденциях физического развития мальчиков-кадетов.

Цель. Проанализировать особенности физического развития и функциональных возможностей организма мальчиков, обучающихся в кадетском корпусе.

Материалы и методы. Методом сплошной выборки в исследование было включено 122 мальчика-кадета в возрасте 12–15 лет. Всем детям были проведены антропометрия, биоимпедансометрия и измерение функционального состояния организма. Оценка полученных результатов проводилась в соответствии с возрастными нормативами.

Результаты и обсуждение. У большинства детей (80 чел., 65,6%) установлена I группа здоровья. Наиболее часто встречались нарушения рефракции (14 чел., 11,5%) и урологическая патология (9 чел., 7,4%). Средний рост большинства (87 чел., 71,3%) обследованных мальчиков находился в средних значениях, однако у 4 (3,3%) детей выявлена низкорослость. По ИМТ дефицит массы тела выявлен у 6 (4,9%) детей, избыточная масса тела – у 39 детей (32,0%), ожирение – у 5 детей (4,1%), в соответствии с результатами биоимпедансометрии – у 5 (4,1%), 33 (27,0%) и 27 (22,1%) человек соответственно. При оценке мышечной силы значения ниже среднего были выявлены у 14 (11,5%) мальчиков, а силового показателя – у 44 (36,1%) учащихся. Почти у трети (33 чел., 27,0%) детей было обнаружено повышенное артериальное давление, и еще у 10 человек (8,2%) была установлена артериальная гипертензия. По результатам пробы Мартине-Кушелевского у 9 детей был выявлен патологический тип реакции на дозированную физическую нагрузку. При проведении пробы Генчи низкая устойчивость к анаэробной нагрузке была выявлена у 24 (19,7%) детей. Результаты координаторной пробы показали неудовлетворительные результаты практически у половины детей (59 чел., 48,4%).

Заключение. Физическое развитие мальчиков-подростков, обучающихся в кадетском корпусе, соответствует средним значениям. Обнаружен высокий процент (4,1% по ИМТ и 22,1% по проценту жировой массы), хотя и ниже, чем в общей популяции, детей с ожирением. У 30% детей выявлены низкая устойчивость к анаэробным нагрузкам, низкий силовой показатель и нефизиологический ответ сердечно-сосудистой системы на дозированную физическую нагрузку.

Ключевые слова: мальчики, физическое развитие, биоимпедансометрия, функциональные пробы, ожирение, кадеты

Благодарности: исследование выполнено при финансовой поддержке Правительства Самарской области в рамках Губернского гранта в области науки и техники.

Для цитирования: Балашова Е.А., Мазур Л.И., Шадрина И.Л. Состояние здоровья мальчиков-подростков, обучающихся в кадетском корпусе. *Медицинский совет.* 2022;16(12):193–199. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-12-193-199>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Physical development of adolescent boys studying in cadet school

Elena A. Balashova^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-5766-6741>, e.a.balashova@samsmu.ru

Liliya I. Mazur¹, <https://orcid.org/0000-0002-4373-0703>, li.mazur@samsmu.ru

Inna L. Shadrina^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-6000-1959>, 7gbshadrina@mail.ru

¹ Samara State Medical University; 89, Chapayevskaya St., Samara, 443099, Russia

² Samara City Hospital No. 7; 17, Kraynyaya St., Upravlencheskiy Settlement, Samara, 443112, Russia

Abstract

Introduction. According to the results of available studies, health status of cadets is often higher than in general population, however, data shows unfavorable trends in the physical development of cadet boys.

Aim. Analysis of cadets' physical development.

Materials and methods. 122 cadet boys aged 12–15 were included in the study using the continuous sampling method. All children underwent anthropometry, bioimpedance analysis and measurement of the functional state of the body. The results were evaluated in accordance with centile chart.

Results and discussion. The majority of children (80 – 65.6%) had 1st health group. The most common pathology was refraction disorders (14 – 11.5%) and urological pathology (9 – 7.4%). Height of the majority of the examined boys was in the average values, however, short stature was found out in 4 (3.3%) cases. According to BMI, 4.9% (6) of children were underweight, 32.0% (39) – overweight and 4.1% (5) had obesity. According to percentage of fat mass by bioimpedance analysis, 4.1% (5) were underweight, 27.0% (33) – overweight and 22.1% (27) were obese. Muscle strength values below the average were in 11.5% (14) of boys, and muscle strength by kg of weight – in 36.1% (44). Almost a third (33 – 27.0%) of children had high blood pressure, and another 10 people (8.2%) had arterial hypertension. According to the results of the Martinet-Kushelevsky test, nine children had pathological type of reaction to dosed physical activity. Low resistance to anaerobic exercise by Genchi test was found in 19.7% (24) of children. The results of the coordination test showed unsatisfactory results in the majority of children – 48.4% (59).

Conclusion. Physical development of adolescent boys studying in the cadet corps was average. High percentage of boys, although less, than in general population, were overweight and obese. Despite seemingly optimal nutrition, daily routine and physical activity provided in cadet corps, 20% of children had low resistance to anaerobic exercise, low strength index and non-physiological response of the cardiovascular system to dosed physical activity.

Keywords: boys, physical development, bioimpedance analysis, functional tests, obesity, cadets

Acknowledgment: the study was financially supported by the Samara Provincial Government as part of the Provincial Grant in the field of science and engineering.

For citation: Balashova E.A., Mazur L.I., Shadrina I.L. Physical development of adolescent boys studying in cadet school. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(12):193–199. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-12-193-199>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Уровень физического развития является интегральным показателем здоровья детей. В последние годы наблюдается тенденция к увеличению числа детей, имеющих отклонения в физическом развитии [1–3]. На показатели физического развития оказывают влияние многочисленные модифицируемые и немодифицируемые факторы, включающие генетические факторы, социально-экономические условия, особенности питания и образа жизни, а также уровень медицинского обслуживания [3]. Другим важным фактором, влияющим на физическое развитие детей и подростков, является внутришкольная среда [4]. Очевидно, что наибольшее значение эти условия приобретают в случае значительной интенсификации образовательного процесса, в первую очередь, в специализированных учебных заведениях, а также в случае обучения в условиях круглосуточного пребывания, к которым относятся кадетские училища. По результатам исследований состояние здоровья и уровень физического развития кадетов зачастую выше, чем в популяции [5, 6], что в некоторой степени связано с особенностями набора в кадетские училища: принимаются только годные по состоянию здоровья мальчики. Тем не менее даже среди мальчиков-кадетов I–II группы здоровья выявляется достаточно большой процент с дисгармоничным физическим развитием [7], а по результатам исследования И.И. Новиковой к 16–17 годам удельный вес воспитанников, имеющих гармоничное физическое развитие, ниже, чем у школьников, не обучающихся в организациях кадетского типа [8]. В связи с этим изучение физического развития кадетов является особенно актуальным.

Цель исследования – проанализировать особенности физического развития и функциональных возможностей организма мальчиков, обучающихся в кадетском корпусе.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование было выполнено на базе Самарского кадетского корпуса методом сплошной выборки в рамках планового профилактического осмотра в соответствии с приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 10.08.2017 г. №514н «О порядке проведения профилактических медицинских осмотров несовершеннолетних».

Критерии включения в исследование: возраст на момент проведения исследования от 12 до 15 полных лет, согласие родителей или законных представителей на участие в исследовании. Критерии исключения: отказ от участия в исследовании, острые инфекционные заболевания, сопровождающиеся гипертермией, прием лекарственных препаратов, выраженные отеки конечностей.

Измерение окружностей (окружность головы, грудной клетки, бедер, плеча) производилось мягкой сантиметровой лентой. Рост стоя и сидя измерялся ростометром, вес – при помощи электронных напольных весов с точностью до 100 гр. Коэффициент пропорциональности рассчитывался по формуле « $((L1 - L2)/L2) \times 100$ », где $L1$ – рост стоя, $L2$ – рост сидя. Нормальным считался коэффициент пропорциональности в пределах 87–92% [9].

Тип телосложения определялся по индексу Пинье по формуле «рост (см) – (масса тела (кг) + окружность грудной клетки (см))». При индексе Пинье >30 определялся астенический тип телосложения, 10–30 – нормостенический и <10 – гиперстенический [10].

Избыточная масса тела констатировалась при индексе массы тела (ИМТ), превышающем средние значения более чем на 1 SD, ожирение – при ИМТ $> +2SD$, дефицит массы тела – при ИМТ меньше средних значений на 2 SD¹.

¹ BMI-for-age (5–19 years). World Health Organization. Available at: <https://www.who.int/toolkits/growth-reference-data-for-5to19-years/indicators/bmi-for-age>.

Биоимпедансный анализ состава тела проводился с помощью анализатора внутренних сред организма ABC-02 «Медасс» (Россия) на частоте зондирующего тока 50 кГц по октаполярной схеме с наложением пары одноразовых биоадгезивных электродов в область лучезапястных и голеностопных суставов каждой конечности при нахождении испытуемого в положении лежа на спине [11]. При проведении процедуры контролировался угол между плечом правой руки и вертикальной осью туловища, который согласно методике должен составлять 45°, предплечье правой руки обследуемого располагалось параллельно вертикальной оси туловища, ноги – на ширине плеч. Биоимпедансный анализ проводился утром через 2,5–3 ч после приема пищи. Обследованию не предшествовали интенсивные физические нагрузки и физиотерапевтические процедуры, обследуемые не принимали лекарственные препараты и не имели выраженных отеков конечностей. Оценка процента жировой массы проводилась в соответствии с данными Н. McCarthy et al. [12], избыточное содержание жировой ткани устанавливалось выше 85 центилей для соответствующего возраста, ожирение – выше 95 центилей, дефицит жировой ткани – ниже 2 центилей.

Дополнительно проводилось измерение функционального состояния организма. Измерялись параметры мышечной силы, частота сердечных сокращений и артериальное давление в покое (проба Мартине-Кушелевского, проба Генчи, координаторные пробы) [13]. Мышечная сила определялась кистевым динамометром путем проведения трех измерений и фиксации максимального результата [9]. Рассчитывался силовой показатель по формуле «мышечная сила (даН) ÷ вес (кг) × 100%». Полученный показатель сравнивался с нормативным [14]. Проба Генчи проводилась как измерение секундомером времени задержки дыхания после обычного выдоха и определяла степень толерантности к гипоксии. Оценка полученных результатов проводилась в соответствии с возрастными половыми нормативами: P25–P75 – средние значения, P1–P25 – ниже среднего, P75–P100 – выше среднего.

Частота сердечных сокращений, систолическое и диастолическое артериальное давление измерялись автоматическим тонометром трехкратно с расчетом среднего значения. Повторное измерение было проведено через 30 дней. Артериальное давление у детей оценивалось по центильным таблицам для соответствующего возраста, пола и роста [15]. Артериальная гипертензия устанавливалась в том случае, когда средний уровень САД и/или ДАД и при первичном измерении, и при контроле через 1 мес. был больше или равен 95 процентилей кривой распределения АД в популяции для соответствующих возраста, пола и роста.

Статистическая обработка

Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016.

Статистический анализ проводился с использованием программы STATISTICA 13.3 (StatSoft.Inc). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению, для этого использовался критерий Колмогорова-Смирнова, а также показатели асимметрии и эксцесса. В случае описания количественных показателей, имеющих нормальное распределение, полученные данные объединялись в вариационные ряды, в которых проводился расчет средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). Сравнение номинальных данных проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона. В тех случаях, когда число ожидаемых наблюдений в любой из ячеек четырехпольной таблицы было менее 5, для оценки уровня значимости различий использовался точный критерий Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Всего в исследование было включено 136 подростков, исключены из исследования в связи с возникновением острых инфекционных заболеваний 14 чел., в окончательный анализ вошло 122 чел., средний возраст составил $14,8 \pm 0,9$ года.

По результатам углубленного осмотра у большинства детей (80 чел., 65,6%) была установлена I группа здоровья. В единичных случаях были обнаружены отклонения со стороны вегетативной нервной системы (1 чел., 0,8%), желудочно-кишечного тракта (1 чел., 0,8%), ЛОР-органов (2 чел., 1,6%). Наиболее часто встречалась патология глаза и придаточного аппарата в виде нарушения рефракции (14 чел., 11,5%) и урологическая патология (9 чел., 7,4%) с преобладанием больных варикоцеле (6 чел., 4,9%). Необходимо отметить, что выявленная частота значительно ниже, чем в среднем по Российской Федерации. Так, близорукостью страдает от 6 до 30% детей разного возраста, а в специализированных учебных заведениях этот показатель достигает 50% [16]. Варикоцеле является наиболее распространенной урологической патологией, и его частота у школьников составляет от 2,2 до 10%, а в возрасте 15–25 лет – до 30% [17].

Средний рост обследованных мальчиков составил $166,0 \pm 9,2$ см, при этом рост абсолютного большинства детей (87 чел., 71,3%) находился в пределах $\pm 1SD$. Еще у 14,8% (18 чел.) детей рост был выше среднего, у 9,8% (12 чел.) – ниже среднего. Высокорослость (выше $+3SD$) была обнаружена у одного ребенка (0,8%), низкорослость (ниже $-2SD$) – у 4 (3,3%) детей. Нормальный коэффициент пропорциональности определен у 39,3% (48 чел.) кадетов.

Средний ИМТ у детей составил $21,2 \pm 3,0\%$. В соответствии с рассчитанным ИМТ дефицит массы тела был выявлен у 4,9% (6 чел.) детей, избыточная масса тела – у 32,0% (39 чел.), ожирение – у 4,1% (5 чел.). Полученные данные значительно отличались от результатов биоимпедансометрии (табл. 1): для произвольных таблиц χ^2 (3, N = 244) = 17,5, p = 0,001.

Таким образом, распространенность ожирения среди мальчиков значительно изменяется в зависимости

● **Таблица 1.** Уровень физического развития кадетов по результатам биоимпедансометрии и расчета ИМТ
 ● **Table 1.** The cadets' level of physical development according to the results of bioimpedancemetry and BMI calculation

Показатель	ИМТ, % (абс.), n = 122	Процент жировой ткани при биоимпедансометрии, % (абс.), n = 122	p
Норма	59,0% (72)	46,7% (57)	0,055
Дефицит массы	4,9% (6)	4,1% (5)	1,000
Избыточная масса	32,0% (39)	27,0% (33)	0,400
Ожирение	4,1% (5)	22,1% (27)	<0,001

от выбранного метода. Распространенность ожирения, полученная по ИМТ, по сравнению с результатами биоимпедансометрии ближе к мировым данным: глобальная распространенность ожирения среди детей 5–19 лет составляет 5,6% у девочек и 7,8% у мальчиков [18]. В Российской Федерации распространенность ожирения у детей колеблется от 5,5 до 10% и значительно отличается в зависимости от региона и пола обследованных детей [19]. Так, среди мальчиков Свердловской области распространенность ожирения составила 6,5–8,0% (у детей 15–17 и 10–14 лет соответственно) [20], в Тюменском регионе и Удмуртской Республике 8,7% мальчиков страдают ожирением [21, 22]. В Самарской области согласно данным формы профилактических отчетов №030-ПО/о-17 в 2019 г. было зарегистрировано всего 3,7% детей с ожирением. При этом частота ожирения среди мальчиков была еще ниже – 1,3%. Избыточная масса тела у мальчиков 10–17 лет выявлена в ходе профилактических осмотров у 13,0%. В то же время сплошные осмотры в школах показали, что наибольшая распространенность ожирения фиксировалась у девочек 8–9 лет (15%) и у мальчиков 10–11 лет (12%) [23]. Таким образом, выявленный уровень ожирения у воспитанников кадетского училища в среднем был в 2 раза ниже, чем в популяции. Возможным объяснением такой разницы являются особенности выборки: обследовались здоровые мальчики без хронической патологии, получающие большую часть времени (учебный год) адекватное сбалансированное питание и физические нагрузки. В то же время необходимо отметить, что, несмотря на указанные особенности выборки, был выявлен не нулевой уровень ожирения, что указывает на необходимость поиска факторов риска, не связанных с образом жизни.

Несовпадение оценки массы тела при использовании разных методов было выявлено в других работах. Например, при проведении калиперометрии 35 юношам 17–20 лет очень высокий уровень содержания жирового компонента был обнаружен в 57% случаев, тогда как при проведении биоимпедансометрии – только в 23% случаев [24]. В исследовании А.В. Федотовой и др. жировая масса превышала нормативные показатели у всех участников (60 студентов в возрасте 17–39 лет), тогда как повышенный ИМТ был выявлен только у 21,6% [25, 209–211 с.]. Также в исследовании в Ганне распространенность ожирения по ИМТ составила 6,0%, тогда как по проценту жировой ткани этот

показатель равнялся 18,7%, а по проценту висцерального жира – 20,9% [26]. Сравнительные исследования на детской популяции редки, однако в исследовании P. Marques-Vidal et al. при обследовании 2 328 мальчиков (средний возраст – 14,6 ± 2,1 года) расчет ИМТ позволил установить нормальную массу тела у 76,9% детей, избыточную массу тела – у 17,6% и ожирение – у 5,6% [27]. По данным биоимпедансометрии у тех же детей нормальная масса тела была выявлена только у 57,3%, избыточная масса тела – у 17,6%, а ожирение – уже у 25,1%. Занимаясь данным вопросом более подробно, было изучено совпадение и несовпадение определения избыточной массы тела и ожирения у детей двумя указанными методами (ИМТ и по проценту жировой массы при биоимпедансометрии). Оказалось, что в отношении избыточной массы тела (всего 59 случаев) совпадение диагнозов произошло в 22,0% (13 чел.) случаев, еще 44,1% (26 чел.) детей имели избыточную массу тела в соответствии с ИМТ и 33,9% (20 чел.) – в соответствии с процентом жировой массы. В отношении ожирения (всего 29 случаев) результаты совпали у 10,3% (3 чел.) учащихся, по показателям только ИМТ – у 6,9% (2 чел.), по показателям процента жировой массы – у 82,8% (24 чел.).

Необходимо отметить, что ИМТ является косвенным маркером избыточной массы тела и ожирения, тогда как истинным показателем является процент жировой ткани, в связи с этим одной из возможных причин несовпадения оценки веса по ИМТ и биоимпедансометрии может быть так называемое метаболическое ожирение или «ожирение при нормальном весе», при котором процент жировой массы выше нормального, однако общий вес остается в пределах нормы [28]. При этом негативные эффекты на сердечно-сосудистую систему и риск развития инсулинорезистентности практически такие же, как при классическом ожирении [29, 30]. У детей ожирение при нормальном весе влияет на функциональные возможности кардиореспираторной системы, на мышечную силу [31] и даже на формирование моторных навыков [32]. Распространенность данного вида ожирения в мире среди взрослых значительно отличается в разных исследованиях в зависимости от обследованной популяции и выбранных критериев, но в целом составляет от 5 до 45% [29]. На сегодняшний день не существует единого определения данного понятия, предлагаются различные референсные значения: 20–25% для мужчин и 30–37% для женщин [27, 30]. Предельные значения для детей и подростков не разработаны. С целью выделения группы детей, у которых расчет ИМТ потенциально может давать неточные результаты, было проанализировано совпадение диагнозов с учетом типа телосложения детей, оцененного по индексу Пинье (табл. 2). Оказалось, что для детей с нормостеническим и гиперстеническим телосложением характерно более частое установление избыточной массы тела, что, вероятно, связано с высоким процентом мышечной массы у таких детей (результат повышенных физических нагрузок). Факт переоценки веса при расчете ИМТ известен в отношении спортсменов, которые при высоком весе могут иметь незначительный процент жировой ткани [28]. В то же время при астеническом телосложении

● **Таблица 2.** Частота выявления избыточной массы тела и ожирения у кадетов в зависимости от типа телосложения
 ● **Table 2.** The overweight and obesity detection rate among cadets depending on their body type

Тип телосложения	Избыточная масса тела, n = 59			Ожирение, n = 29		
	совпадение, % (абс.)	только ИМТ, % (абс.)	только процент жировой ткани по биоимпедансометрии, % (абс.)	совпадение, % (абс.)	только ИМТ, % (абс.)	только процент жировой ткани по биоимпедансометрии, % (абс.)
Нормостеническое	10,2% (6)	33,9% (20)	18,6% (11)	0% (0)	0% (0)	55,2% (16)
Астеническое	0% (0)	0% (0)	13,6% (8)	0% (0)	0% (0)	10,3% (3)
Гиперстеническое	11,9% (7)	10,2% (6)	1,7% (1)	10,3% (3)	6,9% (2)	17,2% (5)
Всего	22,0% (13)	44,1% (26)	33,9% (20)	10,3% (3)	6,9% (2)	82,8% (24)

все случаи избыточной массы тела и ожирения были пропущены при расчете ИМТ.

Таким образом, ИМТ как показатель избыточной массы тела и ожирения отражает патологические изменения только при «классическом» ожирении, сопровождающемся гиперстеническим типом телосложения, и не выявляет на висцеральное ожирение при нормальном весе. С учетом роста детского ожирения в целом и возможных долгосрочных рисков ожирения при нормальном весе необходимо внедрение биоимпедансометрии в профилактические осмотры учащихся. Данный метод является неинвазивным и малозатратным, основным ограничением в его использовании является отсутствие национальных стандартов, что требует проведения дополнительных исследований.

Мышечная сила кадетов, определенная кистевым динамометром, составляла в среднем $31,5 \pm 7,9$ даН, а силовой показатель – $54,0 \pm 10,8\%$. Необходимо отметить, что при оценке мышечной силы в соответствии с центильными таблицами соответствующего пола и возраста 64 чел. (52,5%) оказались в зоне средних значений, а 44 чел. (36,1%) имели значения выше среднего. Силовой показатель у большинства учащихся (50 чел., 41,0%) был в пределах 51–60%, т. е. соответствовал средним значениям, но, несмотря на физическую подготовку, проводимую с кадетами, у 19,7% (24 чел.) данный показатель был ниже средних значений (46–50%) и у 16,4% (20 чел.) показатель был низким ($\leq 45\%$).

Основные показатели, характеризующие состояние сердечно-сосудистой системы, у большинства обследованных были в пределах возрастной нормы, тем не менее у 33 чел. (27,0%) было обнаружено повышенное артериальное давление и еще у 10 чел. (8,2%) была установлена артериальная гипертензия. Полученные цифры являются достаточно высокими, но в целом соответствуют как средним в популяции [15], так и полученным в других исследованиях у кадетов [33]. При этом из 10 чел. с артериальной гипертензией согласно ИМТ 5 имели избыточную массу тела, а согласно биоимпедансометрии у 3 учащихся была установлена избыточная масса тела и у 4 – ожирение. По результатам пробы Мартине-Кушелевского (у 10 чел. с артериальной гипертензией пробу не брали) у абсолютного большинства обследованных (103 чел., 92,0%) все исследуемые параметры находились в зонах средних и меньше средних значений, в соответствии с чем был определен нормотонический тип реакции. Однако у трех подростков (2,7%) был выявлен гипертонический,

а у 6 чел. (5,4%) – ступенчатый тип реакции на дозированную физическую нагрузку. Гипертонический тип реакции может выявляться при начальных и симптоматических гипертензиях, при вегетососудистых дистониях по гипертоническому типу или может быть вызван стрессами [34]. Ступенчатый тип реакции указывает на инертность систем, регулирующих кровообращение. Часто такая реакция появляется при переутомлении, перетренированности и ухудшении функционального состояния организма спортсмена. Наряду с этим ступенчатый тип реакции может наблюдаться у лиц, перенесших инфекционные заболевания, а также при хронических очагах инфекции [34].

У большинства обследованных при проведении пробы Генчи была выявлена хорошая и средняя устойчивость к анаэробной нагрузке, отличная – у 31,1% (16 чел.), однако 19,7% (24 чел.) учащихся показали неудовлетворительные результаты (задержка дыхания на выдохе менее 15 сек). Результаты координаторной пробы у большинства обследованных (59 чел., 48,4%) были ниже средних показателей для соответствующего пола и возраста.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Физическое развитие мальчиков-подростков, обучающихся в кадетском корпусе, соответствует средним значениям. Несмотря на оптимизацию рациона питания, двигательной активности и режима дня, у обследованных был обнаружен как дефицит массы тела, так и ожирение. Биоимпедансометрия по сравнению с расчетом ИМТ, вероятно, является более чувствительным методом диагностики избыточной массы тела, особенно для висцерального ожирения и для отбора пациентов для углубленного обследования на наличие метаболического синдрома. Особую значимость полученные данные имеют в свете выявленного высокого процента подростков с повышенным артериальным давлением и артериальной гипертензией. Несмотря на проводимую в кадетском корпусе активную физическую подготовку, у трети участников исследования была выявлена низкая устойчивость к анаэробным нагрузкам, низкий силовой показатель и нефизиологический ответ сердечно-сосудистой системы на дозированную физическую нагрузку (результаты ниже средних по 2 и более функциональным пробам).

Поступила / Received 04.02.2022
 Поступила после рецензирования / Revised 11.05.2022
 Принята в печать / Accepted 12.05.2022

Список литературы / References

- Грицинская В.Л., Никитина И.Л. Современные аспекты оценки уровня физического развития школьников мегаполиса. *Медицинский совет*. 2017;(19):40–43. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-19-40-43>.
- Gritsinskaya V.L., Nikitina I.L. Modern aspects of evaluation of physical development of schoolchildren in the megapolis. *Meditsinskiy Sovet*. 2017;(19):40–43. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-19-40-43>.
- Кильдиярова Р.Р. Оценка физического развития детей с помощью перцентильных диаграмм. *Вопросы современной педиатрии*. 2017;16(5):431–437. <https://doi.org/10.15690/vsp.v16i5.1808>.
- Kildiyarova R.R. Assessing physical development of children with percentile diagrams. *Current Pediatrics*. 2017;16(5):431–437. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vsp.v16i5.1808>.
- Фазылова А.А., Эткина Э.И., Якута С.Э., Линецкая О.И., Сакаева Г.Д., Хаффазова Е.Р., Хуснутдинова З.А. Отклонения физического развития у современных школьников, проживающих в условиях российского мегаполиса. *Профилактическая медицина*. 2020;23(5):67–74. <https://doi.org/10.17116/profmed20202305167>.
- Fazylova A.A., Etkina E.I., Yakuta S.E., Linetskaya O.I., Sakaeva G.D., Khaffazova E.R., Khunutdinova Z.A. Physical developmental deviations in modern schoolchildren living in Russian megapolises. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2020;23(5):67–74. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/profmed20202305167>.
- Яманова Г.А., Антонова А.А., Копьева П.Ю., Нефтуллаева Н.З., Идалова К.М. Современные проблемы санитарно-гигиенической оценки условий обучения здоровых кадетов. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2021;6(108):143–149. <https://doi.org/10.23670/IRJ.2021.108.6.061>.
- Yamanova G.A., Antonova A.A., Kopyeva P.Yu., Nefullaeva N.Z., Idalova K.M. Contemporary issues of sanitary and hygienic assessment of cadet health in educational environment. *International Research Journal*. 2021;6(108):143–149. (In Russ.) <https://doi.org/10.23670/IRJ.2021.108.6.061>.
- Ашвиц И.В., Ширинский В.А. Гигиеническая оценка здоровья воспитанников кадетского корпуса. *Вестник Уральской медицинской академической науки*. 2009;3(26):6–7. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=12877490>.
- Ashvits I.V., Shirinskiy V.A. Hygienic health state evaluation in alumni of Omsk military school. *Vestnik Ural'skoi Meditsinskoi Akademicheskoi Nauki*. 2009;3(26):6–7. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=12877490>.
- Доскин В.А., Жилина Е.А., Шестакова В.Н. Функциональные возможности организма воспитанников кадетского корпуса и лицея-интерната. *Вопросы школьной и университетской медицины и здоровья*. 2012;(1):32–38. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20225040>.
- Doskin V.A., Zhilina E.A., Shestakova V.N. Functional possibilities of the organism of students in cadet school and lyceum-boarding school. *Problems of School and University Medicine and Health*. 2012;(1):32–38. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20225040>.
- Терехова Е.А. Физиолого-гигиеническая характеристика условий обучения и воспитания и их влияние на состояние здоровья обучающихся президентского кадетского училища. В: Милушкина О.Ю., Колсанов А.В. (ред.) *Гигиеническая наука – путь к здоровью населения*. Самара: Самарский государственный медицинский университет; 2020. 226 с. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=43009480&selid=43009517>.
- Terekhova E.A. Physiological and hygienic characteristics of the conditions of training and education and their impact on the health of students of the presidential cadet school. In: Milushkina O.Yu., Kolsanov A.V. (eds.). *Hygienic science – the path to the health of the population*. Samara: Samara State Medical University; 2020. 226 p. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=43009480&selid=43009517>.
- Новикова И.И., Романенко С.П., Ерофеев Ю.В. Организация питания обучающихся в образовательных учреждениях кадетского типа как гигиеническая проблема. В: *Современные проблемы гигиены, токсикологии и медицины труда*. Омск: Омская гуманитарная академия; 2020. 346 с. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=43996461&selid=43996493>.
- Novikova I.I., Romanenko S.P., Erofeev Yu.V. Nutrition of students in cadet-type educational institutions as a hygiene problem. In: *Modern problems of hygiene, toxicology and occupational medicine*. Omsk: Omsk Humanitarian Academy; 2020. 346 p. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=43996461&selid=43996493>.
- Гаврюшин М.Ю., Сазонова О.В., Бородин Л.М., Фролова О.В., Горбачев Д.О., Тупикова Д.С. *Физическое развитие детей и подростков школьного возраста*. М.: Перо; 2019. 83 с.
- Gavryushin M.Y., Sazonova O.V., Borodina L.M., Frolova O.V., Gorbachev D.O., Tupikova D.S. *Physical development of children and adolescents of school age*. Moscow: Pero; 2019. 83 p. (In Russ.)
- Ткачук М.Г., Олейник Е.А., Дюсенова А.А. *Спортивная морфология*. СПб.: 2019. 290 с. Режим доступа: <https://studfile.net/preview/6310236/>.
- Tkachuk M.G., Oleynik E.A., Dyusenova A.A. *Sport's morphology*. St Petersburg; 2019. 290 p. (In Russ.)
- Николаев Д.В., Смирнов А.В., Бобринская И.Г., Руднев С.Г. *Биоимпедансный анализ состава тела человека*. М.: Наука; 2009. 392 с. Режим доступа: <https://medass.su/wp-content/uploads/2017/03/book2009.pdf>.
- Nikolaev D.V., Smirnov A.V., Bobrinskaya I.G., Rudnev S.G. *Bioimpedance analysis of human body composition*. Moscow: Nauka; 2009. 392 p. (In Russ.) Available at: <https://medass.su/wp-content/uploads/2017/03/book2009.pdf>.
- McCarthy H.D., Cole T.J., Fry T., Jebb S.A., Prentice A.M. Body fat reference curves for children. *Int J Obes*. 2006;30(4):598–602. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0803232>.
- Чекалова Н.Г., Силкин Ю.Р., Матвеева Н.А., Кузмичев Ю.Г., Леонов А.В. *Функциональные резервы организма детей и подростков. Методы исследования и оценки*. Нижний Новгород: НижГМА; 2010. 164 с.
- Chekalova N.G., Silkin Yu.R., Matveeva N.A., Kuzmichev Yu.G., Leonov A.V. *Functional reserves of children. Methods of research and estimation*. Nizhny Novgorod: NizhGMA; 2010. 164 p. (In Russ.)
- Апанасенко Г.Л. Оценка физического развития детей и подростков с позиций биоэнергетики. *Валеология*. 2003;(1):14–17. Режим доступа: <https://journal.valeo.sfedu.ru/journal/200301.pdf>.
- Apanasenko G.L. Assessment of the physical development of children and adolescents from the position of bioenergy. *Journal of Health and Life Sciences*. 2003;(1):14–17. (In Russ.) Available at: <https://journal.valeo.sfedu.ru/journal/200301.pdf>.
- Александров А.А., Кисляк О.А., Леонтьева И.В. Клинические рекомендации. Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии у детей и подростков. *Системные гипертензии*. 2020;17(2):7–35. <https://doi.org/10.26442/2075082X.2020.2.200126>.
- Aleksandrov A.A., Kisliak O.A., Leontyeva I.V. Clinical guidelines on arterial hypertension diagnosis, treatment and prevention in children and adolescents. *Systemic Hypertension*. 2020;17(2):7–35. <https://doi.org/10.26442/2075082X.2020.2.200126>.
- Тарутта Е.П. Федеральные клинические рекомендации «Диагностика и лечение близорукости у детей». *Российская педиатрическая офтальмология*. 2014;9(2):49–62. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21520227>.
- Tarutta E.P. Federal clinical recommendations "Diagnosis and treatment of myopia in children". *Russian Pediatric Ophthalmology*. 2014;9(2):49–62. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21520227>.
- Бешильев Д.А. Варикоцеле. Классификация, диагностика, лечение. *Трудный пациент*. 2007;5(12-13):9–13. Режим доступа: <https://t-pacient.ru/articles/6232/>.
- Beshliev D.A. Varicocele. Classification, diagnosis, treatment. *Trudnyy Pacient*. 2007;5(12-13):9–13. Available at: <https://t-pacient.ru/articles/6232/>.
- 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).
- Петеркова В.А., Безлепкина О.Б., Болотова Н.В., Богова Е.А., Васюкова О.В., Гирш Я.В. и др. Клинические рекомендации «Ожирение у детей». *Проблемы эндокринологии*. 2021;67(5):67–83. <https://doi.org/10.14341/probl12802>.
- Peterkova V.A., Bezlepikina O.B., Bolotova N.V., Bogova E.A., Vasyukova O.V., Girsh Y.V. et al. Clinical guidelines «Obesity in children». *Problemy Endokrinologii*. 2021;67(5):67–83. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/probl12802>.
- Ануфриева Е.В., Неупокоева Л.Ю., Ковтун О.П. Тенденции распространенности ожирения у детей и подростков в Свердловской области. *Российский педиатрический журнал*. 2020;1(2):5–9. <https://doi.org/10.15690/rpj.v1i2.2087>.
- Anufrieva E.V., Neupokoeva L.Yu., Kovtun O.P. Trends in the prevalence of obesity among children and adolescents in the Sverdlovsk region. *Russian Pediatric Journal*. 2020;1(2):5–9. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/rpj.v1i2.2087>.
- Суплотова Л.А., Сметанина С.А., Макарова О.Б., Реброва О.Ю., Судницина А.С. Динамика частоты избыточной массы тела и ожирения у детей младшего школьного возраста в Тюменском регионе. *Ожирение и метаболизм*. 2019;16(1):34–38. <https://doi.org/10.14341/omet9692>.
- Suplotova L.A., Smetanina S.A., Makarova O.B., Rebrova O.Y., Sudnicina A.S. Dynamics of frequency of overweight and obesity of children of young school age in the Tyumen region. *Obesity and Metabolism*. 2019;16(1):34–38. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/omet9692>.
- Ларионова М.А., Коваленко Т.В. Эпидемиологические особенности ожирения у детей и подростков в Удмуртской Республике. *Ожирение и метаболизм*. 2019;16(1):47–54. <https://doi.org/10.14341/omet9612>.
- Larionova M.A., Kovalenko T.V. Epidemiological features of obesity in children and adolescents in the Udmurt republic. *Obesity and Metabolism*. 2019;16(1):47–54. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/omet9612>.
- Жирнов В.А., Владимиров Ю.В. Особенности физического развития детей в условиях крупного промышленного центра. *Медико-фармацевтический журнал «Пульс»*. 2019;21(7):82–86. <https://doi.org/10.26787/nydha-2686-6838-2019-21-7-82-86>.

- Zhirnov V.A., Vladimirova Yu.V. Features of physical development of children in conditions of large industrial centre. *Medical and Pharmaceutical Journal "Pulse"*. 2019;21(7):82–86. (In Russ.) <https://doi.org/10.26787/nydha-2686-6838-2019-21-7-82-86>.
24. Орлова И.С., Кузнецова Я.В., Кузьмина А.В. Анализ жирового компонента массы тела у юношей и девушек г. Тюмени. *Университетская медицина Урала*. 2020;6(1):54–57. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=43088065>.
 - Orlova I.S., Kuznetsova Yu.V., Kuzmina A.V. Analysis of the fat component of body mass in boys and girls in Tyumen. *Universitetskaya Meditsina Urala*. 2020;6(1):54–57. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=43088065>.
 25. Федотова А.А., Боровой З.С., Кожина Е.А., Шомкин М.А., Демчук К.В., Анциферова О.А. Анализ основных биоимпедансных показателей состава тела студентов в условиях Крайнего Севера в 2016 г. В: *Наука и образование: сохраняя прошлое, создаем будущее, г. Пенза, 20 сентября 2018 г.* Пенза: Наука и просвещение; 2018. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=35597372>.
 - Fedotova A.A., Borovoi Z.S., Koshina E.A., Shomi M.A., Demchuk K.V., Anciferova O.A. The analysis of the key bioimpedance indicators of structure of a body of students in the conditions of Far North in 2016. In: *Science and education: preserving the past, creating the future, Penza, September 20, 2018*. Penza: Nauka i prosveshchenie; 2018. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=35597372>.
 26. Hayford F.E.A., Appiah C.A., Al Hassan T., Asamoah-Boakyie O., Asante M. A pilot study comparing bioelectrical impedance analysis and body mass index in determining obesity among staff of a Ghanaian University. *Nutrition Food Sci*. 2019;49(2):240–248. <https://doi.org/10.1108/NFS-02-2018-0061>.
 27. Marques-Vidal P., Marcelino G., Ravasco P., Oliveira J.M., Paccaud F. Increased body fat is independently and negatively related with cardiorespiratory fitness levels in children and adolescents with normal weight. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2010;17(6):649–654. <https://doi.org/10.1097/HJR.0b013e328336975e>.
 28. Oliveros E., Somers V.K., Sochor O., Goel K., Lopez-Jimenez F. The concept of normal weight obesity. *Prog Cardiovasc Dis*. 2014;56(4):426–433. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2013.10.003>.
 29. Ding C., Chan Z., Magkos F. Lean, but not healthy: the 'metabolically obese, normal-weight' phenotype. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2016;19(6):408–417. <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000317>.
 30. Romero-Corral A., Somers V.K., Sierra-Johnson J., Korenfeld Y., Boarin S., Korinek J. et al. Normal weight obesity: a risk factor for cardiometabolic dysregulation and cardiovascular mortality. *Eur Heart J*. 2010;31(6):737–746. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp487>.
 31. Musálek M., Clark C.C.T., Kokštejn J., Vokounova Š., Hnizdil J., Mess F. Impaired Cardiorespiratory Fitness and Muscle Strength in Children with Normal-Weight Obesity. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(24):9198. <https://doi.org/10.3390/ijerph17249198>.
 32. Musalek M., Kokštejn J., Papez P., Scheffler C., Mumm R., Czernitzki A.-F., Koziel S. Impact of normal weight obesity on fundamental motor skills in pre-school children aged 3 to 6 years. *Anthropol Anz*. 2017;74(3):203–212. <https://doi.org/10.1127/anthranz/2017/0752>.
 33. Захарова И.Н., Пшеничникова И.И., Дорошина Е.А. Адаптация сердечно-сосудистой системы детей к обучению в учреждениях кадетского образования. *Военно-медицинский журнал*. 2017;338(11):75–77. Режим доступа: <https://journals.eco-vector.com/0026-9050/article/view/73506>.
 - Zakharova I.N., Pshenichnikova I.I., Doroshina E.A. Adaptation of infantile cardiovascular system to education in cadet schools. *Voenna-Meditsinskij Zhurnal*. 2017;338(11):75–77. (In Russ.) Available at: <https://journals.eco-vector.com/0026-9050/article/view/73506>.
 34. Буйкова О.М., Булнаева Г.И. *Функциональные пробы в лечебной и массовой физической культуре*. Иркутск: ИГМУ; 2017. 24 с. Режим доступа: https://www.ismu.baikal.ru/src/downloads/7272957e_na_fms_lech_posobie_funkts._proby_2017.pdf.
 - Buykova O.M., Bulnaeva G.I. *Functional tests in medical and mass physical culture*. Irkutsk: Irkutsk State Medical University; 2017. 24 p. (In Russ.) Available at: https://www.ismu.baikal.ru/src/downloads/7272957e_na_fms_lech_posobie_funkts._proby_2017.pdf.

Информация об авторах:

Балашова Елена Анатольевна, д.м.н., доцент, доцент кафедры госпитальной педиатрии, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; e.a.balashova@samsmu.ru

Мазур Лилия Ильинична, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой госпитальной педиатрии, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; l.i.mazur@samsmu.ru

Шадрина Инна Лерьевна, ассистент кафедры госпитальной педиатрии, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; заместитель главного врача по детству и родовспоможению, Самарская городская больница №7; 443112, Россия, Самара, пос. Управленческий, ул. Крайняя, д. 17; 7gbshadrina@mail.ru

Information about the authors:

Elena A. Balashova, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of Department of Hospital Pediatrics, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; e.a.balashova@samsmu.ru

Мазур Лилия Ильинична, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Hospital Pediatrics, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; l.i.mazur@samsmu.ru

Шадрина Инна Лерьевна, Teaching Assistant of Hospital Pediatrics, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; Deputy Chief Physician for Childhood and Obstetrics, Samara City Hospital No. 7; 17, Kraynyaya St., Upravlencheskiy Settlement, Samara, 443112, Russia; 7gbshadrina@mail.ru

Использование синдромального подхода к диагностике аутизма у детей

Е.А. Ткачук^{1,2,3}, <https://orcid.org/0000-0001-7525-2657>, zdorowie38@gmail.ru

¹ Иркутский государственный медицинский университет; 664003, Россия, Иркутск, ул. Красного Восстания, д. 1

² Научный центр здоровья семьи и репродукции человека; 664003, Россия, Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16

³ Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований; 665827, Россия, Ангарск, микрорайон 12а, д. 3

Резюме

Расстройства аутистического спектра у детей являются весьма актуальной проблемой. Сегодня во всем мире наблюдается рост количества детей, страдающих расстройствами аутистического спектра. Высока актуальность ранней диагностики расстройств аутистического спектра для своевременного лечения и коррекции. Однако диагностические критерии РАС предполагают оценку определенных психомоторных навыков у ребенка, которые созревают гораздо позже, чем необходимо для своевременной постановки диагноза, поэтому диагноз выставляется к 5–7 годам. Новые клинические рекомендации предполагают, что первичный скрининг должен проводиться врачом-педиатром. Однако практика показывает, что в реальности этого не происходит. Причиной этому не только противоречие в диагностических критериях, но и действующая классификация МКБ-10, которая не отражает патогенетические процессы в организме ребенка. Несмотря на это, новые клинические рекомендации признают роль генетических нарушений и эпигенетических факторов в развитии расстройств аутистического спектра. В связи с этим предлагается рассматривать расстройства аутистического спектра как синдром, который сопровождается различными генетическими нарушениями как хромосомного характера, так и моногенные аномалии. Такой подход дает возможность ранней диагностики расстройств аутистического спектра, а также разработки методик лечения и коррекции на основе патогенетических нарушений. В настоящий момент известно более 100 генов, ассоциированных с аутизмом. В приведенных исследованиях отмечено, что полигенный характер нарушений при аутизме не позволяет ориентироваться на фенотипические признаки. Вероятно, с этим связаны трудности в диагностике аутизма по внешним признакам и малая эффективность применения известных в настоящее время скрининговых методик диагностики расстройств аутистического спектра. Именно поэтому расстройства аутистического спектра необходимо рассматривать с точки зрения патогенетических изменений в организме ребенка, как правило, наследственного характера, что позволит предложить эффективные методы диагностики, лечения и коррекции.

Ключевые слова: аутизм, скрининговая диагностика, дети, ранняя диагностика аутизма, синдромальный подход

Для цитирования: Ткачук Е.А. Использование синдромального подхода к диагностике аутизма у детей. *Медицинский совет.* 2022;16(12):200–204. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-12-200-204>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Using the syndrome approach to the diagnosis of autism in children

Elena A. Tkachuk^{1,2,3}, <https://orcid.org/0000-0001-7525-2657>, zdorowie38@gmail.ru

¹ Irkutsk State Medical University; 1, Krasny Vosstaniya St., Irkutsk, 664003, Russia

² Scientific Center for Family Health and Human Reproduction; 16, Timiryazeva St., Irkutsk, 664003, Russia

³ East Siberian Institute of Medical and Environmental Research; 3, Microdistrict 12a, Angarsk, 665827, Russia

Abstract

Autism spectrum disorders in children is a very urgent problem. Today, there is an increase in the number of children suffering from autism spectrum disorders around the world. The relevance of early diagnosis of autism spectrum disorders for timely treatment and correction is high. However, the diagnostic criteria for ASD require an assessment of certain psychomotor skills in a child, which mature much later than necessary for a timely diagnosis, so the diagnosis is made by 5–7 years. New clinical guidelines suggest that primary screening should be performed by a pediatrician. However, practice shows that in reality this does not happen. The reason for this is not only a contradiction in the diagnostic criteria, but also the current ICD-10 classification, which does not reflect the pathogenetic processes in the child's body. Despite this, new clinical guidelines recognize the role of genetic disorders and epigenetic factors in the development of autism spectrum disorders. In this regard, it is proposed to consider autism spectrum disorders as a syndrome that accompanies various genetic disorders, both chromosomal and monogenic anomalies. This approach enables early diagnosis of autism spectrum disorders, as well as the development of treatment and correction methods based on pathogenetic disorders. Currently, more than 100 genes associated with autism are known. In the above studies, it was noted that the polygenic nature of disorders in autism does not allow focusing on phenotypic features. Probably, this is the reason for the difficulties in diagnosing autism by external signs and the low efficiency of the currently known screening methods for diagnosing autism spectrum disorders. Therefore, autism spectrum disorders must be considered from the point of view of pathogenetic changes in the child's body, usually of a hereditary nature, which will allow us to offer effective methods of diagnosis, treatment and correction.

Keywords: autism, screening diagnosis of autism, children, early diagnosis of autism, syndromic approach

ВВЕДЕНИЕ

Расстройства аутистического спектра (РАС) у детей являются весьма актуальной проблемой. Сегодня во всем мире наблюдается рост количества детей, страдающих РАС.

По данным Центра по контролю и профилактике заболеваний США, в 2020 г. РАС встречаются у каждого 54-го ребенка, что на 10% больше, чем по статистике 2018 г. В России, согласно данным Минздрава РФ, встречаемость РАС у детей в возрасте до 2 лет составляет 5:10000, в возрасте до 4 лет – 18:10000. Отмечено, что показатели уровня заболеваемости РАС с начала XXI в. значительно выросли [1–3].

РАС очень важно выявить как можно раньше для своевременного лечения и коррекции нарушений. Однако сами диагностические критерии РАС предполагают оценку определенных психомоторных навыков у ребенка, которые созревают гораздо позже, чем необходимо для своевременной постановки диагноза. Это обстоятельство приводит к тому, что диагноз РАС выставляется к 5–7 годам, когда коррекция и реабилитация оказываются малоэффективными. В связи с этим одной из важнейших проблем в оказании медико-социальной помощи детям с РАС является проблема ранней диагностики РАС у детей [4–6].

Попытки разработать диагностические критерии и найти методики скрининговой диагностики РАС до сих пор не привели к решению этой проблемы [7, 8].

Целью нашей работы является поиск научно-методических подходов к разработке новых диагностических критериев к РАС.

НОВЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ «РАССТРОЙСТВА АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА: ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ, РЕАБИЛИТАЦИЯ, ПРОФИЛАКТИКА» (2020)

В феврале 2020 г. профессиональными организациями психиатров и психологов был представлен проект клинических рекомендаций для врачей, работающих с расстройством аутистического спектра [2, 9, 10]. Позже появились утвержденные Минздравом России Клинические рекомендации «Расстройства аутистического спектра» [10].

Оба варианта клинических рекомендаций вызывают ряд важных вопросов. Например, в них говорится, что «первичный скрининг на раннее выявление риска РАС может проводиться врачом-педиатром (участковым) в рамках профилактического или диспансерного приема» [10].

Рекомендуется проведение скрининга в условиях общей педиатрической практики всем детям до трех лет для выявления риска РАС с целью подтверждения необходимости прохождения дальнейших диагностических процедур, а также необходимости начала соответствующих вмешательств [10].

Диагностическими критериями, согласно новым утвержденным рекомендациям, являются три группы нарушений [10]:

- нарушения в области социального взаимодействия
- коммуникации (аномалии в общении)
- ограниченное, стереотипное, повторяющееся поведение.

МЕТОДИКИ ИССЛЕДОВАНИЯ АУТИЗМА

В настоящее время предлагается использовать следующие диагностические методики в диагностике аутизма: методика Шкалы адаптивного поведения Вайнленд (в настоящее время разработана 3-я версия методики – Vineland Adaptive Behavior Scales, Third Edition; VABS-III), Малленовские шкалы раннего развития (Mullen Scales of Early Learning; MSEL); Тест Д. Векслера для исследования интеллекта у детей дошкольного и младшего школьного возраста 4-го пересмотра (Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence, Fourth Edition; WPPSI-IV); Батарея тестов интеллекта Кауфманов 2-го пересмотра (Kaufman Assessment Battery for Children, Second Edition Normative Update; KABC-II); Международная шкала продуктивности Лейтера 3-го пересмотра (Leiter International Performance Scale, Third Edition; LIPS-3); Универсальный тест на невербальный интеллект второго пересмотра (Universal Nonverbal Intelligence Test, Second Edition; UNIT-2). Стоит заметить, что ни один из этих тестов не доступен педиатрической службе и должен выполняться медицинским психологом (психолог общей практики этими методиками не владеет) [9–11].

В литературе предлагается ряд скрининговых тестов для первичной экспресс-диагностики РАС с опорой на основные индикаторы детского аутизма, чтобы определить наличие группы риска в общей популяции детей. Скрининг не используется для установления диагноза, поэтому его могут осуществлять педиатры, невропатологи, педагоги, психологи, медицинские сестры, сами родители. Среди скрининговых тестов, которые применяются для определения группы риска аутизма, наиболее распространенными являются M-CHAT, CARS, SQR, CASD, ASSQ [10–12].

M-CHAT-R (модифицированный скрининговый тест на аутизм). Главной целью теста M-CHAT-R является только выявление риска наличия аутизма [11]. Диагностические критерии: нарушения общения; нарушения социального взаимодействия; стереотипные формы поведения; соматосенсорные нарушения [11].

CARS (диагностическая шкала раннего детского аутизма). Наиболее распространен в США. Тест базируется на клинических наблюдениях за поведением ребенка, включает 15 функциональных групп по 4 варианта ответа [5]. Диагностические критерии: отношение к людям; имитация; эмоциональный ответ; владение телом; использование предметов; адаптация к изменениям; использование зрения; использование слуха; ответ и использова-

ние обоняния, осязания и вкуса; нервозность и страхи; вербальная коммуникация; невербальная коммуникация; уровень активности; уровень и согласованность интеллектуального ответа; общее впечатление [5].

CASD (Шкала расстройств аутистического спектра). CASD адаптирован и апробирован на 2 469 детях с аутизмом, другими заболеваниями и исследуемых без нарушений развития. CASD охватывает 30 основных и сопутствующих симптомов аутизма и соответствует критериям DSM-V [10]. Диагностические критерии: проблемы с социальным взаимодействием; персеверация; соматосенсорные нарушения; атипичное общение и развитие; расстройства настроения; проблемы с вниманием и безопасностью [10].

SQR (социально-коммуникативный опросник). SQR состоит из 40 пунктов и основан на диагностических критериях МКБ-10¹ и DSM-IV. Диагностические критерии: нарушения общения; нарушения социального взаимодействия; стереотипные и повторяющиеся формы поведения [12].

ASSQ (анкета для скрининга аутистического спектра). Используется для обнаружения признаков аутизма. На вопросы могут ответить родители или сам испытуемый для самодиагностики. Диагностические критерии: общение со сверстниками; поведение; игры [10].

Наше исследование эффективности скрининговых методик, доступных педиатрической службе (проведенное в 2019–2020 гг.), выявило их малую эффективность [13]. Данные мониторинга нервно-психического развития детей показали, что врач-педиатр в рамках педиатрического приема и медицинского осмотра не в состоянии выявить признаки РАС на ранних, диагностически важных этапах развития ребенка, потому что диагностические маркеры РАС входят в логическое противоречие с их целесообразностью, т. к. формируются в возрасте, когда лечение и коррекция уже практически бесполезны [14].

Возникает вопрос об адекватности диагностических критериев либо об отсутствии понимания патогенеза аутистических расстройств.

Этиологическими факторами РАС, согласно новым клиническим рекомендациям, считаются генетические факторы (в настоящее время выявлено более 100 генов, ассоциированных с РАС), средовые факторы (либо мутационный фактор, либо эпигенетический) и, возможно, вакцинация (однако роль вакцинации не проверена и не доказана, но если имеет место, то тоже связана с мутационными или эпигенетическими факторами) [7, 10].

Авторы признают, что спустя почти 100 лет исследования аутизма, мы не имеем представления о патогенезе заболевания [8].

РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В РАЗВИТИИ ДЕТСКОГО АУТИЗМА

Однако большой заслугой новых клинических рекомендаций является признание роли генетических нарушений в патогенезе аутизма (*табл.*).

В *таблице* приведены известные в настоящее время генетические заболевания, которые сопровождаются аутистическими нарушениями. Несмотря на то что эти заболевания называются в большинстве случаев синдромами, они являются заболеваниями, в основе которых лежит генетическое нарушение.

Еще одной проблемой ранней диагностики РАС у детей является наше восприятие аутизма через призму действующей классификации РАС.

РАС в МКБ-10² описываются в разделе «Общие расстройства психологического развития» («Первазивные нарушения развития») в разделе F84:

F84.0 – **Детский аутизм** (включая аутистическое расстройство, детский аутизм, детский психоз, синдром Каннера).

F84.1 – **Атипичный аутизм** (включая атипичный детский психоз, умственную отсталость с аутистическими чертами).

F84.4 – **Гиперактивное расстройство**, сочетающееся с умственной отсталостью и стереотипными движениями (умственная отсталость с двигательной расторможенностью и стереотипными движениями).

F84.5 – **Синдром Аспергера** (аутистическая психопатия, шизоидное расстройство детского возраста).

F84.8 – **Другие общие расстройства развития.**

F84.9 – **Общее расстройство развития**, неуточненное.

На наш взгляд, данная классификация не дает представления о патогенезе заболевания, а значит, не дает возможности сформулировать диагностические критерии и эффективные принципы и методы лечения.

Использование другой точки зрения на аутизм как на синдром, которым проявляются различные генетические аномалии, а не как на самостоятельное заболевание позволит разработать более эффективные методы диагностики (которые не будут зависеть от возраста ребенка) и определить методики лечения.

Синдром – это комплекс признаков (симптомов), которым проявляется течение патологического процесса. Между тем ни **симптом**, ни **синдром** не являются синонимами слова «болезнь», однако в случае РАС именно синдромальные проявления положены в основу диагностики самых разнообразных генетических нарушений и заболеваний, создавая иллюзию, что это одно и то же заболевание.

Сегодня уже известен целый ряд заболеваний, которые проявляются аутистическими проявлениями. К ним относится: синдром Мартина – Белл (ломкая X-хромосома), туберозный склероз TSC1, синдром Ретта MECP2, фенилкетонурия PAH, синдром Дауна, трисомия 21-й хромосомы, синдром Прадера – Вилли, синдром Ангельмана, синдром Смита – Магениса, синдром Ди Джорджи, синдром Фелан – МакДермид, синдром Клифстры [10, 14, 15].

На сегодняшний момент представлено крупнейшее исследование генетических нарушений при РАС, в котором проведено секвенирование экзома при РАС. Было исследовано 35 584 образца генетического материала, в т. ч. 11 986 с ASD [16]. Было обнаружено, что 102 гена

¹ Международная классификация болезней (10-й пересмотр). Классификация психических и поведенческих расстройств. СПб.; 1994. Режим доступа: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/87721/5225032680_2.pdf?sequence=1&isAllowed=y.

² Международная классификация болезней (10-й пересмотр). Классификация психических и поведенческих расстройств. СПб.; 1994. Режим доступа: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/87721/5225032680_2.pdf?sequence=1&isAllowed=y.

● **Таблица.** Генетические синдромы, связанные с РАС [10]

● **Table.** Genetic syndromes associated with autism spectrum disorders (ASDs) [10]

Генетический или наследственный синдром	Вовлеченный ген или участок хромосомы	Распространенность	Встречаемость симптомов РАС при нарушении	Доля от всех случаев РАС
Синдром Мартина – Белл (ломкая X-хромосома)	FMR1	1:4000 (преимущественно мальчики)	18–33%	3–5%
Туберозный склероз	TSC1, TSC2	1:6000–10000	25–60%	1–4%
Синдром Ретта	MECP2	1:10000–20000 (почти исключительно девочки)	80–100%	< 1% (не всегда типичная картина)
Фенилкетонурия	PAH	1:4000–20000	5% (при отсутствии лечения)	< 1%
Синдром Дауна	Трисомия 21-й хромосомы	1:700–1000	18%	< 1%
Синдром Прадера – Вилли	Делеции в участке 15q11–q13 копии отцовской хромосомы	1:10000–30000	19–36%	1–3%
Синдром Ангельмана	Делеции в участке 15q11–q13 копии материнской хромосомы, UBE3A	1:10000–12000	50–81%	< 1%
Синдром Смита – Магениса	Делеция 17p11.2	1:15000	93%	< 1%
Синдром Ди Джорджи	Делеция 22q11.2	1:4000–6000	20–31%	< 1%
Синдром Фелан – МакДермид	Делеция 22q13.3	1:100000	50–70%	< 1%
Синдром Клифстры	Микроделеция 9q34.3, EHMT1	неизвестна	95%	< 1%

● **Рисунок.** Гены, ассоциированные с РАС [16]

● **Figure.** Genes associated with ASDs [16]

	ASD predominant (ASD _p) 53 genes			ASD & NDD (ASD _{NDD}) 49 genes		
Gene expression regulation 58 genes	ASH1L	KMT2C	RFX3	ADNP	IRF2BPL	SETD5
	CEL4	KMT2E	RORB	ANKRD11	MBD5	SIN3A
	CHD8	KMT5B	SATB1	ARID1B	MED13L	TBL1XR1
	DEAF1	LDB1	SKI	ASXL3	MYT1L	TCF4
	EIF3G	MXK	SMARCC2	BCL11A	NACC1	TCF7L2
	ELAVL3	NCOA1	TBR1	CHD2	NSD1	TCF20
	HDLBP	PAX5	ZMYND8	CREBBP	NR3C2	TLK2
	KDM5B	PHF2		CTNNB1	PHF12	TRAF7
	KDM6B	PHF21A		DNMT3A	POGZ	TRIP12
				FOXP1	PPP2R5D	VEZF1
				FOXP2	RAI1	WAC
Neuronal communication 24 genes	ANK2	GRIA2	SCN1A	CACNA1E	KCNQ3	SLC6A1
	AP2S1	KCNMA1	SHANK2	GABRB2	LRR4C	STXBP1
	CACNA2D3	NRXN1	SHANK3	GABRB3	PRR12	SYNGAP1
	DIP2A	PTEN		GRIN2B	SCN2A	
	DSCAM	PPP1R9B				
Cytoskeleton 9 genes	CORO1A	GFAP	PTK7	DYNC1H1	DYRK1A	TAOK1
	DPYSL2	MAP1A	SPAST	GNAI1	HECTD4	
Other 11 genes	GIGYF1	PPP5C	TM9SF4			
	KIAA0232	SRPRA	TRIM23			
	NUP155	TEK	UBR1			

Evidence for ASD association: **FWER**≤0.05 **FDR**≤0.05 **FDR**≤0.10

связаны с РАС. В них вошли гены, которые связаны с задержкой психического развития и РАС [16].

В исследовании отмечено, что мутации *de novo* у лиц с РАС чаще встречались в 102 генах, которые были определены как гены риска (с вероятностью ложного обнаружения 0,1 или меньше) (*pus*). Отмечено, что сравнение случаев РАС с мутациями в этих группах выявляет фенотипические различия (**что делает практически невозможным идентификацию мутации по фенотипическим признакам**) [16].

Исследователи отмечают, что проявляющиеся на ранней стадии развития мозга большинство генов риска играют важную роль в регуляции экспрессии генов или нейронных коммуникаций (т. е. мутации влияют на нейроонтогенетические и нейрофизиологические изменения) [16].

Несмотря на современные достижения, большое количество заболеваний, ассоциированных с РАС, остаются неизученными.

Сегодня поиск генетических аномалий, ассоциированных с РАС, продолжается [17, 18]. Расширяются наши представления о функциях генов, отвечающих за формирование нервной системы на ранних этапах развития. В связи с этим диагностика РАС должна проводиться на основании их патогенетического происхождения, это позволит:

- Проводить раннюю скрининговую диагностику (маркеры известны)
- Разработать патогенетические протоколы лечения (сегодня доступно только симптоматическое лечение) и более эффективные схемы коррекции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Необходим поиск новых подходов к классификации РАС, что позволит разработать методы диагностики, в т. ч. скрининговой (независимо от возраста), понять патогенез и разработать методы лечения и коррекции.

В настоящий момент целесообразно начать с разработки протоколов диагностики и лечения генетических заболеваний, ассоциированных с РАС.



Поступила / Received 22.02.2022
Поступила после рецензирования / Revised 25.04.2022
Принята в печать / Accepted 10.05.2022

Список литературы / References

1. Фесенко Ю.А., Шигапов Д.Ю. Ранний детский аутизм: медико-социальная проблема. *Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения*. 2013;(1):271–273. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/ranniy-detskiy-autizm-mediko-soialnaya-problema>. Fesenko Yu.A., Shigapov D.Yu. Early childhood autism: a medical and social problem. *Health – the Base of Human Potential: Problems and Ways to Solve Them*. 2013;(1):271–273. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/ranniy-detskiy-autizm-mediko-soialnaya-problema>.
2. Филиппова Н.В., Барыльник Ю.Б. Эпидемиология аутизма: современный взгляд на проблему. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2014;(3):96–101. Режим доступа: <https://psychiatr.ru/magazine/scp/43/786>. Filippova N.V., Barylnik Yu.B. Epidemiology of autism: a modern view of the problem. *Sotsialnaya i Klinicheskaya Psikhatriya*. 2014;(3):96–101. (In Russ.) Available at: <https://psychiatr.ru/magazine/scp/43/786>.
3. Wazana A., Bresnahan M., Kline J. The autism epidemic: fact or artifact? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007;46(6):721–730. <https://doi.org/10.1097/chi.0b013e31804a7f3b>.
4. Ткачук Е.А., Мартынович Н.Н., Рычкова Л.В., Поляков В.М. Проблемы диагностики расстройств аутистического спектра у детей. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2020;(4):35–43. <https://doi.org/10.34215/1609-1175-2020-4-35-43>. Tkachuk E.A., Martynovich N.N., Rychkova L.V., Polyakov V.M. Problems of diagnosing autism spectrum disorders in children. *Pacific Medical Journal*. 2020;(4):35–43. (In Russ.) <https://doi.org/10.34215/1609-1175-2020-4-35-43>.
5. Schopler E., Reichler R.J., DeVellis R.F., Daly K. Toward objective classification of childhood autism: Childhood Autism Rating Scale (CARS). *J Autism Dev Disord*. 1980;10(1):91–103. <https://doi.org/10.1007/BF02408436>.
6. Долгих В.В., Старовойтова Т.Е., Погодина А.В., Михнович В.И., Рычкова Л.В. Соматическое здоровье детей с аутизмом. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2014;(5):150–153. Режим доступа: <https://pediatrjournal.ru/archive?show=342§ion=4109>. Dolgih V.V., Starovoytova T.E., Pogodina A.V., Mihnovich V.I., Rychkova L.V. Somatic wellbeing in children with autism. *Pediatrics*. 2014;(5):150–153. (In Russ.) Available at: <https://pediatrjournal.ru/archive?show=342§ion=4109>.
7. Baron-Cohen S. The autistic child's theory of mind: a case of specific developmental delay. *J Child Psychol Psychiatry*. 2016;30(2):285–297. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.1989.tb00241.x>.
8. Asperger H. "Die Autistischen Psychopathen" im Kindesalter. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*. 1994;117:76–136. Available at: https://www.autismus-biberach.com/Asperger_Hans_Autistischen_Psychopathen.pdf.
9. Балакирева Е.Е., Иванов М.В., Ключник Т.П., Коваль-Зайцев А.А., Куликов А.В., Макушкин Е.В. и др. *Расстройства аутистического спектра в детском возрасте: диагностика, лечение, профилактика, реабилитация. Клинические рекомендации*. М.; 2020. 127 с. Режим доступа: <https://psychiatr.ru/download/4946?view=1&name=12-05+%D0%9A%D0%A0+%D0%A0%D0%90%D0%A1.pdf>. Balakireva E.E., Ivanov M.V., Klyushnik T.P., Koval-Zaitsev A.A., Kulikov A.V., Makushkin E.V. et al. *Autism spectrum disorders in childhood: diagnosis, treatment, prevention, rehabilitation. Clinical recommendations*. Moscow; 2020. 127 p. (In Russ.) Available at: <https://psychiatr.ru/download/4946?view=1&name=12-05+%D0%9A%D0%A0+%D0%A0%D0%90%D0%A1.pdf>.
10. Баландина О.В., Бондарь Е.А., Власов В.В., Григоренко Е.Л., Корень О.Л., Лебедева Е.И. и др. *Расстройства аутистического спектра: клинические рекомендации*. М.; 2020. 80 с. Режим доступа: https://psychiatr.ru/download/4663?view=1&name=%D0%9A%D0%A0_%D0%A0%D0%90%D0%A1_%D0%90%D0%9F%D1%81%D0%B8%D0%9F.pdf%22%3E%D0%9A%D0%A0_%D0%A0%D0%90%D0%A1_%D0%90%D0%9F%D1%81%D0%B8%D0%9F.pdf. Balandina O.V., Bondar E.A., Vlasov V.V., Grigorenko E.L., Koren O.L., Lebedeva E.I. et al. *Autism spectrum disorders: clinical recommendations*. Moscow; 2020. 80 p. (In Russ.) Available at: https://psychiatr.ru/download/4663?view=1&name=%D0%9A%D0%A0_%D0%A0%D0%90%D0%A1_%D0%90%D0%9F%D1%81%D0%B8%D0%9F.pdf%22%3E%D0%9A%D0%A0_%D0%A0%D0%90%D0%A1_%D0%90%D0%9F%D1%81%D0%B8%D0%9F.pdf.
11. Robins D.L., Fein D., Barton M. *Modified Checklist for Autism in Toddlers, Revised, with Follow-Up (M-CHAT-R/F)™*. 2009. Available at: <https://pdf4pro.com/amp/view/diana-l-robins-ph-d-deborah-fein-ph-d-marianne-barton-478805.html>.
12. Раттер М., Бэйли Э., Лорд К. *SCQ. Социально-коммуникативный опросник*. Organizzazioni Speciali: Giunti O.S.: 2013. 40 с. Rutter M., Bailey E., Lord K. *SCQ. Social and communicative questionnaire*. Organizzazioni Speciali: Giunti O.S.: 2013. 40 p. (In Russ.)
13. Ткачук Е.А., Мартынович Н.Н., Рычкова Л.В. Скрининговые методы исследования расстройств аутистического спектра в исследовании нервно-психического развития детей дошкольного возраста. *Казанский медицинский журнал*. 2021;(3):302–306. <https://doi.org/10.17816/KMJ2021-302>. Tkachuk E.A., Martynovich N.N., Rychkova L.V. Screening methods for autism spectrum disorders in the study of neuropsychiatric development of preschool children. *Kazan Medical Journal*. 2021;(3):302–306. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/KMJ2021-302>.
14. Christensen D.L., Maenner M.J., Bilder D., Constantino J.N., Daniels J., Durkin M.S. et al. Prevalence and characteristics of autism spectrum disorder among children aged 4 years—monitoring network for early autism and developmental disorders, seven sites, United States, 2010, 2012 and 2014. *MMWR Surveill Summ*. 2019;68(2):1–19. <https://doi.org/10.15585/mmwr.ss6802a1>.
15. Максимова А.А. Связь соматических патологических изменений с негативным поведением детей с расстройством аутичного спектра. *Universum: медицина и фармакология*. 2020;(7):4–12. Режим доступа: <https://7universum.com/ru/med/archive/item/9814>. Maximova A.A. The relationship of somatic pathological changes with negative behavior of asd children. *Universum: Meditsina i Farmakologiya*. 2020;(7):4–12. (In Russ.) Available at: <https://7universum.com/ru/med/archive/item/9814>.
16. Satterstrom F.K., Kosmicki J.A., Wang J., Roeder K., Daly M.J., Buxbaum J.D. et al. Large-Scale Exome Sequencing Study Implicates Both Developmental and Functional Changes in the Neurobiology of Autism. *Cell*. 2020;180(3):6:568–584.e23. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.12.036>.
17. Chen M.-H., Su T.-P., Chen Y.-S., Hsu J.-W., Huang K.-L., Chang W.-H. et al. Comorbidity of allergic and autoimmune diseases in patients with autism spectrum disorder: a nationwide population-based study. *Res Autism Spectr Disord*. 2013;7(2):205–212. Available at: <https://eric.ed.gov/?id=EJ1006369>.
18. Chen R., Davis L.K., Guter S., Wei Q., Jacob S., Potter M.H. et al. Leveraging blood serotonin as an endophenotype to identify de novo and rare variants involved in autism. *Mol Autism*. 2017;21(8):14. <https://doi.org/10.1186/s13229-017-0130-3>.

Информация об авторе:

Ткачук Елена Анатольевна, д.м.н., профессор кафедры педиатрии, Иркутский государственный медицинский университет; 664003, Россия, Иркутск, ул. Красного Восстания, д. 1; старший научный сотрудник лаборатории психонейросоматической патологии детского возраста, Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека; 664003, Россия, Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16; ведущий научный сотрудник, Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований; 665827, Россия, Ангарск, микрорайон 12а, д. 3; zdorowie38@gmail.ru

Information about the author:

Elena A. Tkachuk, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Pediatrics, Irkutsk State Medical University; 1, Krasny Vosstaniya St., Irkutsk, 664003, Russia; Senior Researcher at the Laboratory of Psychoneurosomatic Pathology of Childhood; Scientific Center for Family Health and Human Reproduction; 16, Timiryazeva St., Irkutsk, 664003, Russia; Leading Researcher, East Siberian Institute of Medical and Environmental Research; 3, Microdistrict 12a, Angarsk, 665827, Russia; zdorowie38@gmail.ru

История педиатрической эндоскопии в Республике Карелия

С.С. Никитин^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-4920-1722>, ssnikitin@yandex.ru

Н.Б. Гусева^{3,4,5}, <https://orcid.org/0000-0002-1583-1769>, guseva-n-b@yandex.ru

В.В. Дербенев¹, <https://orcid.org/0000-0002-5600-5340>, vderbenev49@mail.ru

И.Ю. Шевченко¹, <https://orcid.org/0000-0003-0646-3068>, shevmir3@mail.ru

В.С. Никитин², <https://orcid.org/0000-0003-2236-0296>, vadimnikitin11@yandex.ru

¹ Детская республиканская больница имени И.Н. Григovich; 185002, Россия, Петрозаводск, ул. Парковая, д. 58

² Петрозаводский государственный университет; 185002, Россия, Петрозаводск, проспект Ленина, д. 33

³ Детская городская клиническая больница №9 имени Г.Н. Сперанского; 123317, Россия, Москва, Шмитовский проезд, д. 29

⁴ Университетская клиника хирургии детского возраста НИИ клинической хирургии Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

⁵ Российская медицинская академия непрерывного постдипломного образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

Резюме

Статья приурочена к 40-летию педиатрической эндоскопической службы Республики Карелия. В вводной части статьи авторы кратко описывают историю появления эндоскопии в мире, которая берет свое начало в 1881 г., когда Й. Микulich-Радецкий сконструировал и впервые применил жесткий гастроскоп у взрослого пациента, а затем длительное время развивалась очень медленно. Описаны единичные попытки применения гастроскопии, бронхоскопии, а также лапароскопии. Для лапароскопии использовались лобный рефлектор, электрические лампы, зеркала, а позже первые цистоскопы и ректоскопы. В 1890–1930-х гг. публикаций, посвященных развитию эндоскопической техники, появлялось всего несколько в десятилетие. В Республике Карелия образование эндоскопической службы связано с формированием Карельского центра детской хирургии. Гастроскопии первоначально проводились жесткими эндоскопами, и основными поводами для назначения таких исследований являлись повреждения и ожоги пищевода. Первая гастроскопия подростку была проведена в марте 1982 г., представлен артефакт – фото заключения данного исследования. Авторы рассказывают об этапах становления службы в Республике Карелия. В педиатрической практике наиболее сложным контингентом больных являются новорожденные и недоношенные дети. Эндоскопии новорожденным выполняются с 1985 г., с 1989 г. выполняются внутрископические эндоскопические вмешательства, а с 1990 г. – диагностические лапароскопии. С 1991 г. начали выполняться лапароскопические операции под визуальным контролем: до появления видеостойки выполнено 57 вмешательств. Также описан период экономически сложного последнего десятилетия XX в., когда развитие эндоскопической службы продолжилось благодаря поставке оборудования из города-побратима Тюбингена. С появлением видеосистемы эндоскопическая служба постепенно развивалась до современного уровня, при котором выполняется весь основной спектр эндохирургических вмешательств.

Ключевые слова: эндоскопия, история эндоскопии, Республика Карелия, лапароскопия, педиатрия

Для цитирования: Никитин С.С., Гусева Н.Б., Дербенев В.В., Шевченко И.Ю., Никитин В.С. История педиатрической эндоскопии в Республике Карелия. *Медицинский совет.* 2022;16(12):205–211. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-12-205-211>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

History of pediatric endoscopy in the Republic of Karelia

Sergey S. Nikitin^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-4920-1722>, ssnikitin@yandex.ru

Natalia B. Guseva^{3,4,5}, <https://orcid.org/0000-0002-1583-1769>, guseva-n-b@yandex.ru

Valeriy V. Derbenev¹, <https://orcid.org/0000-0002-5600-5340>, vderbenev49@mail.ru

Irina Yu. Shevchenko¹, <https://orcid.org/0000-0003-0646-3068>, shevmir3@mail.ru

Vadim S. Nikitin², <https://orcid.org/0000-0003-2236-0296>, vadimnikitin11@yandex.ru

¹ Children's Republican Hospital named after I.N. Grigovich; 58, Parkovaya St., Petrozavodsk, 185002, Russia

² Petrozavodsk State University; 33, Lenin Ave., Petrozavodsk, 185002, Russia

³ Children's City Clinical Hospital No. 9 named after G.N. Speransky; 29, Shmitovsky Proezd, Moscow, 123317, Russia

⁴ University Clinic of Pediatric Surgery of Research Institute of Clinical Surgery, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

⁵ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

Abstract

The article is dedicated to the 40th anniversary of the pediatric endoscopic service of the Republic of Karelia. In the introductory part of the article, the authors briefly describe the history of the appearance of endoscopy in the world, which dates back to 1881, when J. Mikulich-Radecki designed and first used a rigid gastroscope in an adult patient, and then developed very slowly for a long

time. Isolated attempts to use gastroscopy, bronchoscopy, and laparoscopy are described. For laparoscopy, a frontal reflector, electric lamps, mirrors were used, and later – the first cystoscopes and rectoscopes. In 1890–1930, there were only a few publications per decade devoted to the development of endoscopic technology. In the Republic of Karelia, the formation of the endoscopic service is associated with the formation of the Karelian Center for Pediatric Surgery. Gastroscopies were initially performed with rigid endoscopes and the main reasons for the appointment of such studies were injuries and burns of the esophagus. The first gastroscopy of a teenager was performed in March 1982, an artifact is presented – a photo of the conclusion of this study. The authors tell about the stages of the formation of the service in the Republic of Karelia. In pediatric practice, the most difficult contingent of patients are newborns and premature babies. Endoscopies for newborns have been performed since 1985. Intraluminal endoscopic interventions have been performed since 1989, and diagnostic laparoscopies have been performed since 1990. Since 1991, laparoscopic operations have been performed under visual control – 57 interventions were performed before the appearance of video resistance. We also recall the period of the economically difficult last decade of the twentieth century, when the development of the endoscopic service continued thanks to the supply of equipment from the twin city of Tübingen. With the advent of the video system, the endoscopic service has gradually developed to the modern level, at which the entire main range of endosurgical interventions is performed.

Keywords: endoscopy, history of endoscopy, Republic of Karelia, laparoscopy, pediatrics

For citation: Nikitin S.S., Guseva N.B., Derbenev V.V., Shevchenko I.Yu., Nikitin V.S. History of pediatric endoscopy in the Republic of Karelia. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(12):205–211. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-12-205-211>.

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

ВВЕДЕНИЕ

В современном мире сложно представить стационар без эндоскопических исследований, а ведь широкое распространение фиброэзофагогастродуоденоскопии (ФЭГДС), бронхоскопии, фиброколоноскопии (ФКС) относится к новейшей истории. Повсеместно эти методы были внедрены в 1980-х, а где-то и в 1990-х гг. Конечно, открытие этих методов произошло гораздо раньше. В 1881 г. Йоханн Микулич-Радецкий сконструировал и впервые применил жесткий гастроскоп у взрослого пациента. В течение последующих 80 лет гастроскопия не могла получить широкое распространение из-за несовершенства приборов (они были жесткими, линзовыми) и сложности их применения, а также наличия осложнений гастроскопии. Наиболее активно метод начал внедряться с появлением в 1958 г. гибких эндоскопов с волоконной оптикой [1]. Повсеместное внедрение метода шло очень медленно, его распространение по миру заняло практически 30 лет. Так, в нашей стране в рутинную практику эндоскопические исследования вошли и стали доступными всего каких-то 40 лет назад. Многие работающие по сей день врачи помнят то время, когда ориентироваться в диагностике заболеваний можно было только на тщательный сбор анамнеза и общеклинический осмотр пациента, так как гастроскопии и ультразвуковых исследований просто не существовало.

У метода лапароскопии тоже история достаточно долгая. В 1901 г. акушер, профессор Д.О. Отт (Россия) сообщил о проведенном осмотре брюшной полости с помощью лобного рефлектора, электрической лампы и зеркала, введенного через разрез заднего свода влагалища. В 1902 г. немецкий профессор Келлинг сообщил о проведенном через разрез брюшной стенки эндоскопическом исследовании брюшной полости у собаки при помощи цистоскопа. Первые десятилетия после указанных сообщений ушли на разработку метода, выявлялись единичные публикации по данной теме. Есть сообщения об использовании

ректоскопа (Bernheim, 1911) в лапароскопии. В 1914 г. предложен осветительный прибор (Roccavilla) для лапароскопии. В 1921 г. Корбш, определив необходимость пневмоперитонеума для лапароскопии, сконструировал для этой цели специальный прибор и иглу. До этого брюшную стенку приподнимали пулевыми щипцами или зажимами. Разработкой показаний, инструментария, техники выполнения и профилактики осложнений занимался доктор Н. Калк с 1929 г. и в течение последующих двух десятилетий. И только к середине XX в. лапароскопия получила определенное распространение, но пока в единичных клиниках, которые занимались проблемами гастроэнтерологии. В хирургическую практику метод лапароскопии начал входить только в 60-е гг. XX в. и очень медленно получал распространение [1, 2].

В 2022 г. исполняется 40 лет эндоскопической педиатрической службе Республики Карелия, и к этой дате мы хотим представить краткое сообщение об истории нашей службы.

ПОДГОТОВИТЕЛЬНЫЙ ЭТАП К ПОЯВЛЕНИЮ ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ЭНДСКОПИИ В РЕСПУБЛИКЕ КАРЕЛИЯ

В 60–70-е гг. XX в. детям Республики Карелия (в то время Карельской АССР) эндоскопические обследования проводились крайне редко взрослыми хирургами главной больницы республики – республиканской (сейчас она носит имя В.А. Баранова). У взрослых пациентов исследования внедрялись еще в двух учреждениях – онкологическом диспансере и городской больнице.

К концу 1970-х гг. в единичных случаях исследования начали выполнять в детском хирургическом отделении, которое расположилось на базе городской больницы для взрослых, а затем – в Детской городской больнице №1 (рис. 1). Речь идет об исследованиях жесткими эндоскопами – трахеобронхоскопии, эзофагоскопии, ректороманоскопии. К концу 70-х гг. XX в. пришло понимание

● **Рисунок 1.** Здание детской городской больницы №1 в Петрозаводске, 1978 г.

● **Figure 1.** The building of the children's city hospital No. 1 in Petrozavodsk in 1978



необходимости развития педиатрической эндоскопической службы. Ее подготовку взял на себя созданный в те годы Карельский центр детской хирургии (руководитель – заведующий курсом детской хирургии Игорь Николаевич Григович) в Детской городской больнице №1 города Петрозаводска (главный врач – Николай Викторович Шарапов). Наибольшей потребностью в эндоскопических исследованиях тогда представлялось проведение эндоскопии пищевода при его повреждениях – химических ожогах и инородных телах. Дети с данными видами повреждений лечились в хирургическом отделении Детской городской больницы №1 (заведующий – Александр Вениаминович Вальдман) [3]. Возникла необходимость в разработке и внедрении в клиническую практику эндоскопических методов обследования детей. Данные вопросы, а вместе с ними и освоение техники эндоскопических исследований с 1979 г. были поручены врачу – ординатору хирургического отделения Валерию Васильевичу Дербеневу (рис. 2–5). 1979–1981 гг. мы считаем подготовительным этапом к широкому внедрению эндоскопии в педиатрическую практику: изучался опыт ведущих федеральных и зарубежных клиник, решались вопросы оснащения.

● **Рисунок 2.** Григович Игорь Николаевич

● **Figure 2.** Igor N. Grigovich



● **Рисунок 3.** Шарапов Николай Викторович

● **Figure 3.** Nikolay V. Sharapov



ОТКРЫТИЕ ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ЭНДОСКОПИИ В РЕСПУБЛИКЕ КАРЕЛИЯ

В 1982 г. хирургическое отделение Детской городской больницы №1 было оснащено первым фиброгастроскопом GIF D3 фирмы Olympus, и 10 марта 1982 г. В.В.Дербеневым была выполнена первая ФЭГДС ребенку. Пациентом являлся мальчик 15 лет, а исследование проводилось с подозрением на язвенную болезнь, наличие которой подтвердилось: выявлено рубцевание язв луковицы двенадцатиперстной кишки. Сохранилось заключение этого исследования, его фото – наш исторический артефакт – представлено на рис. 6. День проведения первой ФЭГДС считается у нас днем рождения полноценной педиатрической эндоскопии в Республике Карелия.

В те годы ФЭГДС проводились в процедурном кабинете хирургического отделения Детской городской больницы №1, и до конца 1982 г. было выполнено 27 таких исследований. Все ФЭГДС выполнялись под общим обезболиванием – масочным наркозом. Одновременно с внедрением ФЭГДС начали проводить бужирование пищевода при его стенозах после ожогов, для этой цели были приобретены специальные пластиковые бужи.

В марте 1985 г. в том же отделении В.В. Дербеневым выполнена первая ФКС с использованием эндоскопа CF LB3W Olympus ребенку 14 лет с подозрением на полип толстой кишки, наличие полипа исключено. Всего за первый год проведено 19 колоноскопий.

Следующим этапом развития педиатрической эндоскопической службы явилось внедрение эндоскопических методов обследования у новорожденных, в том числе недоношенных детей. В декабре 1985 г. впервые проведена ФЭГДС ребенку 25 суток жизни с синдромом рвоты и срыгиваний с подозрением на пилоростеноз, который не был подтвержден эндоскопически. В то время еще не было тонкого фиброгастроскопа, и поэтому использовался фибробронхоскоп Olympus, не использовавшийся на тот момент, но его пришлось адаптировать к обследованию пищевода и желудка у детей первых месяцев жизни. В фибробронхоскопе отсутствовала подача воздуха, без

● **Рисунок 4.** Вальдман Александр Вениаминович

● **Figure 4.** Aleksandr V. Valdman

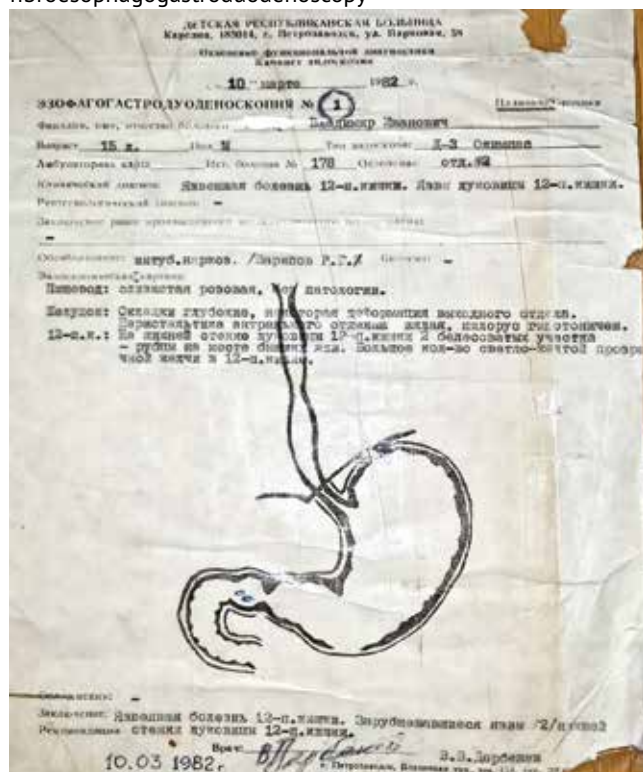


● **Рисунок 5.** Дербенев Валерий Васильевич

● **Figure 5.** Valeriy V. Derbenev



- **Рисунок 6.** Заключение о первой проведенной в больнице фиброэзофагогастродуоденоскопии
- **Figure 6.** Conclusion on the first held in the hospital fibroesophagogastroduodenoscopy



которого осмотреть пищевод и желудок невозможно. Первоначально подачу воздуха смонтировали через шприц Жане, а затем начали использовать переходник для присоединения фиброгастроскопического осветителя с подачей воздуха от аппарата для взрослых. Через год получили тонкий гастроскоп, и необходимость использования фибробронхоскопа для гастроскопии закончилась.

Освоение эндоскопии у новорожденных и детей первых месяцев жизни позволило перевести на новый уровень диагностику врожденного гипертрофического пилоростеноза. Ранее этот диагноз устанавливали только при помощи клинического осмотра и контрастного рентген-исследования. Кроме диагностики пилоростеноза, внедрение ФЭГДС у детей грудного возраста позволило осуществлять проведение дуоденального зонда за зону гипертрофированного пилорического отдела для энтерального питания детей в пред- и послеоперационном периоде. Метод эндоскопической диагностики пилоростеноза широко использовался в течение нескольких лет до внедрения в практику ультразвукового исследования. Естественно, возможность неинвазивной диагностики сменила эндоскопическую методику, но ФЭГДС еще в течение нескольких лет использовалась в спорных ситуациях при необходимости дифференциальной диагностики [4].

В 1988 г. завершился этап освоения и становления детской эндоскопической службы. К этому времени уже было выполнено 1,5 тысячи эндоскопических манипуляций: трахеобронхоскопий – 16, жестких эзофагоскопий – 124, бужирований пищевода – 446, ФКС – 42, ФЭГДС – 872, в том числе новорожденным – 118.

СОЗДАНИЕ ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ЭНДОСКОПИИ В РЕСПУБЛИКЕ КАРЕЛИЯ

В марте 1988 г. Карельский центр детской хирургии вместе с эндоскопической службой переехал в новую больницу – Детскую республиканскую больницу Карелии. В новой больнице был организован первый в Карелии детский эндоскопический кабинет, он первоначально располагался в поликлиническом корпусе. Первыми сотрудниками эндоскопической службы стали врач В.В. Дербенев, который на тот момент работал в должности ординатора хирургического отделения №2, и медсестра Ольга Волгина, прошедшая первичную специализацию на рабочем месте. Спустя несколько месяцев для работы в эндоскопическом кабинете была подготовлена операционная медсестра Ольга Матвеева, которая в последующие годы принимала активное участие в развитии детской эндоскопической службы.

Освоение новых эндоскопических методик способствовало развитию хирургической оперативной эндоскопии. Одной из первых операций в 1989 г. стало эндоскопическое наложение эзофаго-эзофагоанастомоза керамическими магнитами у новорожденного с атрезией пищевода (заведующий хирургическим отделением №2 А.В. Вальдман и В.В. Дербенев). В то время это была сложнейшая операция по восстановлению проходимости пищевода, получен хороший отдаленный результат. Впервые в Карелии новорожденный с атрезией пищевода был радикально вылечен без применения широкой торакотомии и открытых манипуляций на пищеводе. Мальчик в 15-летнем возрасте (2004 г.) обследован – пищевод без признаков стеноза. В 2019 г. ему исполнилось 30 лет, оперированный пациент здоров.

В 1989 г. при проведении ФКС выполнена первая эндоскопическая полипэктомия с применением электрокоагуляции (В.В. Дербенев): успешно удален ювенильный полип из толстой кишки у 4-летнего пациента. В последующие годы такие же операции были выполнены при полипозе желудка, пищевода, двенадцатиперстной кишки.

Всем хорошо известна сложная экономическая ситуация начала 1990-х гг. В 1990 г. в оснащении эндоскопической службы помогли немецкий город-побратим Тюбинген и общество «Карелия – Германия»: в больницу поставили современный жесткий дыхательный бронхоскоп фирмы K. Storz и лапароскопическую аппаратуру с набором инструментов. С таким приобретением с 1990 г. в Детской республиканской больнице Карелии стала доступна трахеобронхоскопия у новорожденных. В марте того же года начали применять сверхтонкий фиброэндоскоп фирмы Olympus для фибробронхоскопии [5].

В феврале 1990 г. в Карелии впервые освоены и внедрены в практику диагностическая неотложная лапароскопия (ДНЛС) и плановая лапароскопия (В.В. Дербенев). После освоения методики диагностической лапароскопии 11 ноября 1991 г. выполнена первая лапароскопическая операция – адгезиолизис у 12-летнего мальчика при послеоперационной спаечной болезни брюшины. В последующие годы, еще до оснащения Карельского

центра детской хирургии лапароскопической видеостойкой, проведены 57 лапароскопических операций под визуальным контролем [6]. На *рис. 7, 8* представлено первое оборудование для лапароскопии (1990 г.).

Несмотря на то что в течение первых 10 лет в эндоскопической службе работал один В.В. Дербенев, помощь оказывалась круглосуточно – при необходимости врач и эндоскопическая медсестра выезжали в любое время.

Расширение показаний к эндоскопическим исследованиям и внедрение лечебной эндоскопии, лапароскопии определяли необходимость расширения самой эндоскопической службы. В 1991 г. прошли подготовку в эндоскопическом кабинете на рабочем месте врач – детский хирург Ирина Юрьевна Шевченко и медсестра хирургического отделения городской взрослой больницы (которая была преобразована в больницу скорой медицинской помощи) Елена Геннадьевна Рюхманова. Новые специалисты приступили к работе в эндоскопическом кабинете с января 1992 г. (*рис. 9*).

С 1993 г. эндоскопии пищеварительного тракта стали проводиться с использованием эндовидеосистемы. Использование видеосистемы улучшило качество и увеличило масштаб изображения. Появилась возможность ведения видеодокументации и создания видеотеки наиболее интересных и необычных клинических случаев. Стало возможным проводить новые виды эндоскопического лечения – лазерную терапию при язвах и эрозиях желудка и двенадцатиперстной кишки.

В 2000 г. в больницу поступила лапароскопическая видеостойка. Заведующий эндоскопической службой В.В. Дербенев прошел учебу в Санкт-Петербургской медицинской академии последиplomного образования и начал выполнять видеолапароскопические хирургические вмешательства у детей. Для работы с инструментами и видеолапароскопической аппаратурой подготовлены медсестры операционного блока Людмила Анатольевна Санукова и Марина Александровна Фепопова. Первая видеолапароскопическая операция (аппендэктомия) выполнена в ноябре 2000 г. Получается, что наша первая лапароскопическая аппендэктомия выполнена всего через 13 лет после проведенной первой в мире аппендэктомии лапароскопическим доступом по поводу острого аппендицита у взрослого пациента (Schrieber, 1987). Справедливости ради нужно уточнить, что самая первая аппендэктомия выполнена чуть раньше – в 1983 г. (Semm), но данная операция проведена при неизменном червеобразном отростке, выявлена патология придатков у женщины [2].

В последующие годы врачами эндоскопической и хирургической служб Детской республиканской больницы Карелии освоен и успешно выполняется целый ряд плановых и срочных хирургических вмешательств малоинвазивным лапароскопическим методом: операции у детей всех возрастов при паховых грыжах, варикоцеле, спаечной болезни брюшины, гинекологической патологии у девочек, при желчекаменной болезни, при гастроэзофагеальной-рефлюксной болезни у детей (операции Ниссена), при остром аппендиците и перитоните,

● **Рисунок 7.** Операционная и оборудование для лапароскопии, 1990 г.

● **Figure 7.** Operating room and equipment for laparoscopy, 1990



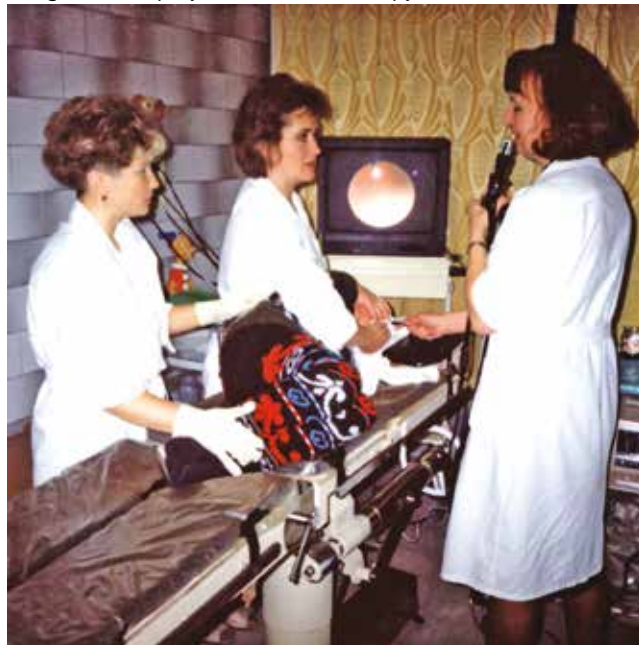
● **Рисунок 8.** Оборудование для лапароскопии, 1990 г.

● **Figure 8.** Equipment for laparoscopy, 1990



● **Рисунок 9.** Сотрудники эндоскопической службы, 1992 г.

● **Figure 9.** Employees of the endoscopy service, 1992



при нейрохирургической патологии – для оперативного лечения гидроцефалии [7, 8].

Среди плановых видеолaparоскопических операций преобладали вмешательства при варикоцеле – их проведено более 600 [9]. Среди срочных вмешательств значительно преобладают аппендэктомии [10].

В течение последующих 30 лет (с 1990 г. и по настоящее время) в Карельском центре детской хирургии широко используется ДНЛС. Ее внедрение определило новые стандарты диагностики у детей с острым абдоминальным синдромом [11–14]. В течение первых 10 лет применения ДНЛС произошло более чем 20-кратное снижение удельного веса неоправданных лапаротомий у детей с острым абдоминальным синдромом, а за последние 5 лет неоправданных лапаротомий после ДНЛС нет [11]. Всего в Республике Карелия детям выполнено 3769 лапароскопий. В 95% они выполнялись по срочным показаниям детям с острым абдоминальным синдромом. В 44% ДНЛСставляли показания для срочного оперативного лечения, в подавляющем большинстве это операции по поводу острого аппендицита (87%).

У 41% обследованных лапароскопически выставлены показания для консервативного лечения: мезаденит, гематогенный перитонит и сальпингиты. В 15% ДНЛС отсутствовала патология брюшной полости. За первое десятилетие XXI в. срочная лапароскопическая служба в Детской республиканской больнице Карелии стала соответствовать основным принятым в мире стандартам по диагностике и лечению острого абдоминального синдрома у детей [15–20].

В 2010 г. в рамках программы модернизации эндоскопическая служба Детской республиканской больницы

Карелии оснащена видеоскопами нового поколения, что позволило значительно повысить качество диагностических и оперативных манипуляций при внутрипросветной фиброэндоскопии. За 40 лет истории педиатрической эндоскопической службы выполнено 74 146 исследований ФЭГДС, 2300 бужирований пищевода, 1937 ФКС, 526 бронхоскопий, 3769 лапароскопий, 811 эндоскопических внутрипросветных операций, 1995 видеолaparоскопических операций.

Врачи эндоскопической педиатрической службы постоянно учились сами и передавали свой опыт коллегам. В.В. Дербенев и И.Ю. Шевченко неоднократно проходили подготовку в клиниках Москвы, Санкт-Петербурга, Киева, Тюбингена и сами готовили врачей и медсестер в рамках специализации на рабочем месте из районов Карелии и Мурманской области.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

К 40-летию службы педиатрической эндоскопии открыты новые помещения: разделены кабинеты для ФЭГДС и ФКС, они оснащены самыми современными видеоскопами, ежегодно проводится до 2 тыс. исследований детям всех возрастов, организована круглосуточная работа службы.

История педиатрической эндоскопии в отдельном регионе – Республике Карелия примерно соответствует этапам развития детской эндоскопической службы в Российской Федерации.



Поступила / Received 25.05.2022

Поступила после рецензирования / Revised 07.06.2022

Принята в печать / Accepted 08.06.2022

Список литературы / References

1. Савельев В.С., Буянов В.М., Балалыкин А.М. *Эндоскопия органов брюшной полости*. М.: Медицина; 1977. 247 с. Saveliev V.S., Buyanov V.M., Balalykin A.M. *Endoscopy of the abdominal organs*. Moscow: Meditsina; 1977. 247 p. (In Russ.)
2. Сажин В.П., Федоров А.В. *Лапароскопическая хирургия*. М.: РЕКОМ; 1999. 178 с. Sazhin V.P., Fedorov A.V. *Laparoscopic surgery*. Moscow: REKOM; 1999. 178 p. (In Russ.)
3. Григович И.Н., Хусу Э.П., Дербенев В.В., Мебелова И.И. Ложные травматические дивертикулы пищевода у новорожденных. *Детская хирургия*. 2005;(2):7–10. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9176998>. Grigovich I.N., Khusu E.P., Derbenyov V.V., Mebelova I.I. False traumatic esophageal diverticuli in newborns. *Russian Journal of Pediatric Surgery*. 2005;(2):7–10. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9176998>.
4. Григович И.Н., Дербенев В.В. Эндоскопия пищеварительного тракта у детей первых 3 месяцев жизни. В: *Актуальные вопросы эндоскопии в педиатрии: тезисы докладов 2-й Всесоюзной научно-практической конференции (Москва, 6–7 мая 1992 г.)*. М.; 1992. С. 5. Grigovich I.N., Derbenyov V.V. Endoscopy of the digestive tract in children of the first 3 months of life. In: *Topical issues of endoscopy in pediatrics: abstracts of the 2nd All-Union Scientific and Practical Conference (Moscow, May 6–7, 1992)*. Moscow; 1992, p. 5. (In Russ.)
5. Дербенев В.В. Образование и развитие детской эндоскопии в Карелии. *Медицинский академический журнал*. 2005;5(2):156–158. Derbenyov V.V. Education and development of pediatric endoscopy in Karelia. *Medical Academic Journal*. 2005;5(2):156–158. (In Russ.)
6. Григович И.Н., Дербенев В.В., Шевченко И.Ю. Диагностические неотложные лапароскопии в детской хирургии. В: *Новые хирургические технологии и избранные вопросы клинической хирургии: материалы международного конгресса хирургов*. Вып. 2. Петрозаводск; 2002. С. 41–42. Grigovich I.N., Derbenyov V.V., Shevchenko I.Yu. Diagnostic emergency laparoscopy in pediatric surgery. In: *New surgical technologies and selected issues of clinical surgery: materials of the international congress of surgeons*. Iss. 2. Petrozavodsk; 2002, pp. 41–42. (In Russ.)
7. Дербенев В.В., Савчук О.Б., Иудин А.А., Шевченко И.Ю., Дербенев А.В. Лапароскопические операции в детской хирургии. *Медицинский академический журнал*. 2005;5(2):158–161. Derbenyov V.V., Savchuk O.B., Iudin A.A., Shevchenko I.Yu., Derbenyov A.V. Laparoscopic operations in pediatric surgery. *Medical Academic Journal*. 2005;5(2):158–161. (In Russ.)
8. Дербенев В.В., Николаев О.М. Лапароскопическая ассистенция как метод профилактики перитонеальных осложнений ликворорешунтирующих операций. В: *Материалы 8-го Всероссийского съезда по эндоскопической хирургии, г. Москва, 15–17 февраля 2005 г.* М.: Медиасфера; 2005. С. 42. Derbenyov V.V., Nikolaev O.M. Laparoscopic assistance as a method for preventing peritoneal complications of CSF shunting operations. In: *Proceedings of the 8th All-Russian Congress on Endoscopic Surgery, Moscow, February 15–17, 2005*. Moscow: Mediasfera; 2005, p. 42. (In Russ.)
9. Дербенев В.В., Савчук О.Б., Иудин А.А., Шевченко И.Ю. Видеолaparоскопические вмешательства у детей с идиопатическим варикоцеле. В: *40 лет детской хирургии Карелии: материалы 17 республиканского семинара по детской хирургии с травматологией, г. Петрозаводск, 9–10 декабря 2004 г.* Петрозаводск; 2004. С. 47–48. Derbenyov V.V., Savchuk O.B., Iudin A.A., Shevchenko I.Yu. Videolaparoscopic interventions in children with idiopathic varicocele. In: *40 Years of Pediatric Surgery in Karelia. Materials of the 17th Republican Seminar on Pediatric Surgery with Traumatology, Petrozavodsk, December 9–10, 2004*. Petrozavodsk; 2004, pp. 47–48. (In Russ.)
10. Григович И.Н., Дербенев В.В. В XXI век с проблемой острого простого аппендицита. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 2000;(3):97–99.

- Grigovich I.N., Derbenev V.V. In the XXI century with the problem of acute simple appendicitis. *Vestnik Khirurgii Imeni I.I. Grekova*. 2000;(3):97–99. (In Russ.)
11. Григович И.Н., Дербенев В.В. Неоправданные лапаротомии при остром абдоминальном синдроме у детей. *Детская хирургия*. 2000;(4):7–11. Grigovich I.N., Derbenev V.V. Unjustified laparotomy in acute abdominal syndrome in children. *Russian Journal of Pediatric Surgery*. 2000;(4):7–11. (In Russ.)
 12. Григович И.Н. *Алгоритмы в неотложной детской хирургии*. Петрозаводск: Петрозаводский университет; 1996. 251 с. Grigovich I.N. *Algorithms in emergency pediatric surgery*. Petrozavodsk: Petrozavodsk University; 1996. 251 p. (In Russ.)
 13. Баиров Г.А. *Срочная хирургия детей: руководство для врачей*. СПб.; 1997. 323 с. Bairov G.A. *Urgent surgery for children: a guide for physicians*. St Petersburg; 1997. 323 p. (In Russ.)
 14. Дронов А.Ф., Поддубный И.В., Котлобовский В.И. *Эндоскопическая хирургия у детей*. М.: ГЭОТАР-Мед; 2002. 440 с. Режим доступа: http://www.nsmu.ru/student/faculty/departament/departament_of_surgery/deti.pdf. Dronov A.F., Poddubny I.V., Kotlobovsky V.I. *Endoscopic surgery in children*. Moscow: GEOTAR-MED; 2002. 440 p. (In Russ.) Available at: http://www.nsmu.ru/student/faculty/departament/departament_of_surgery/deti.pdf.
 15. Doria A.S. Optimizing the role of imaging in appendicitis. *Pediatr Radiol*. 2009;39(Suppl. 2):S144–148. <https://doi.org/10.1007/s00247-008-1105-5>.
 16. Kapischke M., Pries A., Caliebe A. Short term and long term results after open vs. laparoscopic appendectomy in childhood and adolescence: a subgroup analysis. *BMC Pediatr*. 2013;13:154. <https://doi.org/10.1186/1471-2431-13-154>.
 17. Blanc B., Pocard M. Techniques chirurgicales de l'appendicectomie pour appendicite aiguë. *J Chir (Paris)*. 2009;146(5 Suppl. 1):22–31. <https://doi.org/10.1016/j.jchir.2009.08.004>.
 18. Дьяконова Е.Ю., Разумовский А.Ю., Алхасов А.Б., Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Бекин А.С. и др. Лапароскопические операции в неотложной детской абдоминальной хирургии. *Педиатрическая фармакология*. 2018;15(1):9–19. <https://doi.org/10.15690/pf.v15i1.1839>. Dyakonova E.Yu., Razumovskii A.Yu., Alkhasov A.B., Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Bekin A.S. et al. Laparoscopic Surgeries in Pediatric Abdominal Surgical Emergencies. *Pediatric Pharmacology*. 2018;15(1):9–19. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/pf.v15i1.1839>.
 19. Соколов Ю.Ю., Недумов Ю.Н., Коровин С.А., Стоногин С.В., Дзядчик А.В. Опыт организации круглосуточной лапароскопической службы в детском хирургическом стационаре. *Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья*. 2012;(3):39. Режим доступа: http://samlib.ru/s/stonogin_s_w/org.shtml. Sokolov Yu.Yu., Nedumov Yu.N., Korovin S.A., Stonogin S.V., Dzyadchik A.V. Experience in organizing a round-the-clock laparoscopic service in a pediatric surgical hospital. *Bulletin of the National Public Health Research Institute*. 2012;(3):39. (In Russ.) Available at: http://samlib.ru/s/stonogin_s_w/org.shtml.
 20. Bax N.M.A., van der Zee D.C. Complications in laparoscopic surgery in children. In: Bax N.M.A., Georgeson K.E., Najmaldin A.S., Valla, J.S. (eds.). *Endoscopic Surgery in Children*. Berlin, Heidelberg: Springer; 1999, pp. 357–368. https://doi.org/10.1007/978-3-642-59873-9_41.

Информация об авторах:

Никитин Сергей Сергеевич, д.м.н., профессор кафедры педиатрии и детской хирургии Медицинского института, Петрозаводский государственный университет; 185002, Россия, Петрозаводск, проспект Ленина, д. 33; заведующий центром детской урологии, андрологии и нефрологии, Детская республиканская больница имени И.Н. Григовича; 185002, Россия, Петрозаводск, ул. Парковая, д. 58; ssnikitin@yandex.ru

Гусева Наталья Борисовна, д.м.н., профессор, руководитель Московского городского центра детской урологии, андрологии и патологии тазовых органов, Детская городская клиническая больница №9 имени Г.Н. Сперанского; 123317, Россия, Москва, Шмитовский проезд, д. 29; главный научный сотрудник отдела хирургии детского возраста, Университетская клиника хирургии детского возраста Научно-исследовательского института клинической хирургии Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; профессор кафедры педиатрии, Российская медицинская академия непрерывного постдипломного образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; guseva-n-b@yandex.ru

Дербенев Валерий Васильевич, к.м.н., руководитель эндоскопической службы, Детская республиканская больница имени И.Н. Григовича; 185002, Россия, Петрозаводск, ул. Парковая, д. 58; vderbenev49@mail.ru

Шевченко Ирина Юрьевна, врач-эндоскопист, Детская республиканская больница имени И.Н. Григовича; 185002, Россия, Петрозаводск, ул. Парковая, д. 58; shevmir3@mail.ru

Никитин Вадим Сергеевич, студент Медицинского института, Петрозаводский государственный университет; 185002, Россия, Петрозаводск, проспект Ленина, д. 33; vadimnikitin11@yandex.ru

Information about the authors:

Sergey S. Nikitin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Pediatrics and Pediatric Surgery, Medical Institute, Petrozavodsk State University; 33, Lenin Ave., Petrozavodsk, 185002, Russia; Head of the Center for Pediatric Urology, Andrology and Nephrology, Children's Republican Hospital named after I.N. Grigovich; 58, Parkovaya St., Petrozavodsk, 185002, Russia; ssnikitin@yandex.ru

Natalia B. Guseva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Moscow City Center for Pediatric Urology, Andrology and Pathology of the Pelvic Organs, Children's City Clinical Hospital No. 9 named after G.N. Speransky; 29, Shmitovskiy Proezd, Moscow, 123317, Russia; Chief Researcher, Department of Pediatric Surgery, University Clinic of Pediatric Surgery of Research Institute of Clinical Surgery, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; Professor, Department of Pediatrics, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; guseva-n-b@yandex.ru

Valeriy V. Derbenev, Cand. Sci. (Med.), Head of Endoscopy Service, Children's Republican Hospital named after I.N. Grigovich; 58, Parkovaya St., Petrozavodsk, 185002, Russia; vderbenev49@mail.ru

Irina Yu. Shevchenko, Endoscopist, Children's Republican Hospital named after I.N. Grigovich; 58, Parkovaya St., Petrozavodsk, 185002, Russia; shevmir3@mail.ru

Vadim S. Nikitin, Student of the Medical Institute, Petrozavodsk State University; 33, Lenin Ave., Petrozavodsk, 185002, Russia; vadimnikitin11@yandex.ru



Захарова Ирина Николаевна, д.м.н., профессор, заслуженный врач Российской Федерации, заведующая кафедрой педиатрии им. Г.Н. Сперанского ГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, почетный профессор ФГБУ НЦЗД РАМН; председатель Диссертационного Совета по педиатрии и детской хирургии. Полный член Европейского общества педиатров, гастроэнтерологов и детских гепатологов (ESPGHAN).



Фисенко Андрей Петрович, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, директор Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский Центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации.



Османов Исмаил Магомедович, д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина п/ф ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ. Главный внештатный детский специалист нефролог, главный врач Детской клинической больницы им. З.Л. Башляевой ДЗМ, директор Университетской клиники педиатрии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, главный педиатр г. Москвы. Является почетным профессором Университета Баффало, (штат Нью-Йорк, США).



Раанан Шамир (Raanan Shamir), д.м.н., профессор педиатрии Медицинского факультета имени Саклера Университета в городе Тель-Авив, руководитель Института гастроэнтерологии, гепатологии и питания Детского медицинского центра Шнайдера, Израиль. Президент Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов – ESPGHAN (2016–2019). Сфера научных интересов: детская гастроэнтерология (целиакия, воспалительные заболевания кишечника), нутрициология, нарушения обмена веществ у детей.



Майкл Ленц (Michael Lentze), д.м.н., профессор педиатрии, руководитель Педиатрического отделения Университетского медицинского центра в городе Бонн, Германия (2002–2012), профессор Медицинского университета города Тбилиси, Грузия. Сфера научных интересов: детская гастроэнтерология и нутрициология.



Сания Колачек (Sania Kolacek), д.м.н., профессор, руководитель Педиатрического клинического отделения детской больницы города Загреб, Хорватия. Член общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN). Сфера научных интересов: детская гастроэнтерология (хронические энтеропатии, хроническая кишечная недостаточность, воспалительные заболевания кишечника), нутрициология (недостаточность питания при различных заболеваниях, проблемы нутритивной поддержки).



Хорхе Диас (Jorge Amil Dias), д.м.н., профессор педиатрии, руководитель Отделения детской гастроэнтерологии и педиатрии Госпиталя S. Жоао города Порто, Португалия. Сфера научных интересов: детская гастроэнтерология (воспалительные заболевания кишечника, эозинофильные эзофагиты, моторные нарушения ЖКТ).



Петр Соха (Piotr Socha), д.м.н., профессор, руководитель Отделения гастроэнтерологии и гепатологии в Мемориальном институте здоровья детей города Варшавы, Польша. Научный секретарь Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN). Сфера научных интересов: гастроэнтерология, гепатология и нутрициология детского возраста, нарушения обмена веществ у детей.



Альфредо Гуарино (Alfredo Guarino), д.м.н., профессор, руководитель Отделения педиатрии и детских инфекционных болезней Университета города Неаполь, Италия. Сфера научных интересов: гастроэнтерология и нутрициология детского возраста, детские инфекционные болезни, организация здравоохранения.



Душанка Турк (Dusanka Micetic-Turk), д.м.н., профессор медицинского факультета в университете города Марибор, Словения. Сфера научных интересов: гастроэнтерология детского возраста (целиакия, хронические энтеропатии), детская нутрициология.



Эрней Долиншек (Jernej Dolinsek), доктор медицины, детский гастроэнтеролог Университетского медицинского центра города Марибор, Словения. Председатель комитета международных отношений Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN). Сфера научных интересов: гастроэнтерология детского возраста (целиакия, воспалительные заболевания кишечника).



Иван Ванденплас (Yvan Vandenplas), доктор медицины, профессор Университетского госпиталя города Брюссель, Бельгия, заведующий отделением педиатрии в университетской клинике, президент комитета по гастроэнтерологии ESPGHAN, заместитель главного редактора «Журнала детской гастроэнтерологии и детского питания». Сфера научных интересов: гастроэзофагеальный рефлюкс.



Павел Плудовски (Pawel Pludowski), профессор, заведующий кафедрой биохимии и экспериментальной медицины Детского Мемориального Института Здоровья, PhD, MD, Варшава, Польша. Один из ведущих специалистов Европы в области клинических аспектов биохимии витамина D. Автор многочисленных публикаций в ведущих зарубежных журналах, индекс Хирша (SCOPUS)–11.



Франческо Савино, д.м.н., профессор, главный врач кафедры педиатрии, специалист в области питания матери и ребенка, перинатологии, педиатрии развития в Университете Триеста – XXI цикл. Член Комитета по пищевой аллергии SIAP, а также национальных и международных научных обществ: SIP, SIAP, SIGENP, SIPP, SINPE, SINUPE, ESPGHAN, ESPR. Член редколлегий журналов Minerva Pediatrica и PeerJ.



Амария Гаяне Геворговна, д.м.н., профессор кафедры педиатрии №2 Ереванского государственного медицинского университета; руководитель гастроэнтерологической/гепатологической службы и Республиканского детского центра периодической болезни МК «Арабикир» – Института здоровья детей и подростков. Является членом Международного общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN, full member); детских ревматологов (PRESS).



Меркулова Елена Павловна, д.м.н., профессор кафедры оториноларингологии Белорусской медицинской академии последипломного образования, врач высшей категории. Член Европейского общества оториноларингологов, хирургии головы и шеи; член немецкого общества оториноларингологов; член общества аудиологов РФ; секретарь Белорусского ЛОР-общества. Научные и практические интересы: проблемы тугоухости.



Балыкова Лариса Александровна, д.м.н., чл.-корр. РАН, профессор, заслуженный деятель науки Республики Мордовия, врач-педиатр высшей категории, зав. кафедрой педиатрии ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», директор Медицинского института, руководитель Мордовского регионального отделения Союза педиатров России, председатель Республиканского общества педиатров.



Боровик Татьяна Эдуардовна, д.м.н., профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», заведующая отделением питания здорового и больного ребенка ФГАУ «Научный центр здоровья детей» МЗ РФ. Член Исполкома Союза педиатров России, Европейского научного общества педиатрических гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN) и др.



Вялькова Альбина Александровна, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, заведующая кафедрой факультетской педиатрии, эндокринологии ГБОУ ВПО ОрГМУ МЗ РФ. Президент Оренбургского регионального отделения Союза педиатров России. Лауреат российского конкурса «Лучший врач России» в номинации «Врач, ученый, педагог», награждена благодарностью Президента РФ В.В. Путина и др.



Гарашенко Татьяна Ильинична, д.м.н., профессор кафедры оториноларингологии ФДПО ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ». Заместитель председателя проблемной учебно-методической комиссии по оториноларингологии МЗ РФ. Является членом Президиума Национальной медицинской ассоциации оториноларингологов России, руководитель пилотного проекта по непрерывному медицинскому образованию, член правления Всероссийского общества оториноларингологов.



Гнусаев Сергей Фёдорович, профессор, д.м.н., заведующий кафедрой педиатрии педиатрического факультета Тверского государственного медицинского университета (ТГМУ). Является главным внештатным детским кардиологом МЗ Тверской области, председателем Тверского отделения Союза педиатров России, член-корр. РАЕН, академиком Академии медико-технических наук (АМТН).



Горелов Александр Васильевич, д.м.н., академик РАН, профессор кафедры детских болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ, руководитель клинического отдела инфекционной патологии ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора. Член Европейской академии педиатрии, Московского общества детских врачей, Национального научного общества по инфекционным заболеваниям. Эксперт Восточно-Европейской группы по вакцинопрофилактике.



Детярева Анна Владимировна, д.м.н., высшая квалификационная категория по педиатрии, профессор кафедры неонатологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, руководитель научно-консультативного педиатрического отделения ФГБУ «НЦ АГиП им. В.И. Кулакова» МЗ РФ. В 2008 г. – защита докторской диссертации по теме «Дифференциальная диагностика и принципы этиопатогенетического лечения заболеваний печени и желчных путей у новорожденных и детей раннего возраста».



Жолобова Елена Спартаковна, д.м.н., профессор кафедры детских болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, руководитель Московского городского ревматологического центра на базе МГДБ №1, главный внештатный специалист – детский ревматолог г. Москвы, председатель кардиоревматологической секции Московского общества детских врачей. Член редакционной коллегии журналов «Педиатрия» и «Медицинский совет».



Заплатников Андрей Леонидович, д.м.н., профессор, декан педиатрического факультета кафедры педиатрии ГБОУ ДПО РМАПО. 1993 г. – защита кандидатской диссертации, 2003 г. – докторская диссертация «Клинико-патогенетическое обоснование иммунотерапии и иммунопрофилактики вирусных и бактериальных заболеваний у детей». Областью практической и научной деятельности являются неонатология, иммунология и патология детей раннего возраста. Автор более 300 научных публикаций.



Камилова Алтиной Турсунбаевна, д.м.н., профессор кафедры анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии в педиатрии Ташкентского института усовершенствования врачей, руководитель отдела гастроэнтерологии Республиканского специализированного НПЦ педиатрии МЗРУ, председатель Общественного объединения детских гастроэнтерологов и нутрициологов, член Всемирной организации гастроэнтерологов. Имеет более 350 научных публикаций.



Климов Леонид Яковлевич, к.м.н., заведующий кафедрой факультетской педиатрии Ставропольского ГМУ, врач высшей квалификационной категории. Входит в состав исследовательской группы Всероссийского мультицентрового исследования РОДНИЧОК («Оценка обеспеченности детского населения младшей возрастной группы витамином D в РФ и анализ фармакотерапии рахита и недостаточности витамина D в широкой Клинической практике»).



Коденцова Вера Митрофановна, д.б.н., профессор, заведующая лабораторией витаминов и минеральных веществ ФГБУН «ФИЦ питания, биотехнологии и безопасности пищи». Являлась ученым секретарем Проблемной комиссии «Микронутриенты и биологически активные вещества пищи» Межведомственного научного совета по медицинским проблемам питания при Президиуме РАН. Автор более 500 научных публикаций.



Корниенко Елена Александровна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой гастроэнтерологии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования СПбГПМУ, президент Ассоциации детских гастроэнтерологов «Диреал», главный детский гастроэнтеролог Санкт-Петербурга.



Коровин Сергей Афанасьевич, д.м.н., доцент, заведующий учебной частью кафедры детской хирургии РМАПО, детский хирург высшей квалификационной категории, главный внештатный детский хирург Северо-Западного округа Москвы. Член Российского общества детских хирургов.



Котлюкова Наталья Павловна, д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии №1 им. В.А. Таболина ГБОУ ВПО «РНИМУ имени Н.И. Пирогова» МЗ РФ и кафедры педиатрии ГБОУ ДПО РМАПО МЗ РФ, врач высшей квалификационной категории. Член ассоциации детских кардиологов России. Лауреат национальной премии «Призвание» в номинации «За создание нового направления в медицине». Имеет более 300 научных публикаций.



Мельникова Ирина Юрьевна, д.м.н., профессор, врач-педиатр высшей категории, заведующая кафедрой педиатрии и детской кардиологии ФГОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» МЗ РФ. Член исполкома Санкт-Петербургского регионального отделения общественного объединения Союза педиатров России, Центральной аттестационной комиссии Северо-Западного федерального округа.



Минаева Наталья Витальевна, д.м.н., профессор кафедры педиатрии факультета ДПО Пермского ГМУ им. ак. Е.А. Вагнера; 2006 г. – защита докторской диссертации на тему «Особенности аллергической патологии у детей с синдромом нарушения противинфекционной защиты». Область научных и практических интересов: педиатрия, аллергология и иммунология. Имеет более 150 научных публикаций.



Никитина Ирина Леоновна, д.м.н., врач высшей категории, заведующая кафедрой детских болезней ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, заведующая НИЛ детской эндокринологии, заслуженный работник здравоохранения Читинской области, отличник здравоохранения РФ; главный педиатр Минздрава России по Северо-Западному федеральному округу. Имеет более 100 научных публикаций. Член европейских профессиональных сообществ (ESPE, ENEA), Ассоциации детских кардиологов России.



Романюк Федор Петрович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой педиатрии и неонатологии, декан педиатрического факультета ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова МЗ РФ. Сфера научных интересов – педиатрия, неонатология, иммунология, пульмонология, аллергология, микология.



Рюмина Ирина Ивановна, д.м.н., профессор кафедры неонатологии ГБОУ ВПО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова», заведующая отделением патологии новорожденных и недоношенных детей ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени В.И. Кулакова» Минздрава России. Член Российской Ассоциации специалистов перинатальной медицины, Общероссийской общественной организации «Российское общество неонатологов». Автор более 170 научных публикаций.



Саверская Елена Николаевна, д.м.н., профессор кафедры терапии с курсом фармакологии и фармации Медицинского института непрерывного образования ФГБОУ ВО «МГУПП», врач-дерматовенеролог, клинический фармаколог. Автор более 150 научных работ и учебных пособий. Член Межрегиональной общественной организации «Ассоциация клинических фармакологов» России, член Европейской ассоциации клинических фармакологов и терапевтов (EACPT).



Солдатова Ирина Геннадьевна, д.м.н., заместитель министра здравоохранения Московской области, начальник Управления организации медицинской помощи матерям и детям министерства здравоохранения Московской области. В 2013 г. получила высшую квалификационную категорию по специальности «Неонатология», в 2015 г. – высшую квалификационную категорию по специальности «Педиатрия».



Сорвачева Татьяна Николаевна, д.м.н., заведующая кафедрой «Диетология и нутрициология» ГОУ ДПО РМАПО, врач-педиатр высшей категории. Сфера практической деятельности – нутритивная поддержка соматических, хирургических, онкологических пациентов и др. Является членом диссертационного совета, заместителем председателя проблемной комиссии «Питание здоровых и больных детей». Автор более 200 научных публикаций.



Спичак Татьяна Владимировна, д.м.н., профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии педиатрического факультета ГБОУ ВПО «МГМУ им. И.М. Сеченова», пульмонолог. Член Российского респираторного общества, Европейского респираторного общества (ERS), Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ). Автор более 170 научных публикаций.



Сусекв Андрей Владимирович, д.м.н., ведущий научный сотрудник НИЦ, профессор кафедры клинической фармакологии РМАПО. Член правления Национального общества по изучению атеросклероза (НОА), член секции «Кардионеврология» Всероссийского научного общества кардиологов; Европейского и Международного общества атеросклероза (EASIAS); Национальной липидной ассоциации США (NLA); Экспертного совета DiabetesIndia и др.



Сычев Дмитрий Алексеевич, академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии ГБОУ ДПО РМАПО, главный научный сотрудник группы клинико-фармакологических технологий НИЦ РМАПО, проректор по развитию и инновациям РМАПО. Является членом Экспертного совета по терапевтическим наукам ВАК России, Росздравнадзора, РФФИ и РНФ.



Узунова Анна Николаевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней и педиатрии Южно-Уральского государственного медицинского университета. Член Союза педиатров России, Европейского общества пульмологов, республиканских проблемных комиссий по разделам педиатрии. Автор более 370 научных публикаций.



Фурман Евгений Григорьевич, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой педиатрии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, проректор по научной работе ГБОУ ВПО «Пермский ГМУ им. ак. Е.А. Вагнера» МЗ РФ. Принимал участие в научно-практических стажировках по педиатрии, детской пульмонологии и аллергологии.



Холодова Ирина Николаевна, д.м.н., профессор кафедры педиатрии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования МЗ РФ», врач высшей категории. 1990 г. – защита кандидатской диссертации; 2005 г. – докторская диссертация, посвященная созданию реабилитационных программ для детей раннего возраста. В 2008 г. – лауреат премии года правительства Москвы в области медицины, награждена грамотой Министерства образования РФ «Отличник здравоохранения».



Эрдес Светлана Ильинична, д.м.н., заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», врач высшей категории. Постоянный лектор Национальной школы гастроэнтерологов, гепатологов Российской гастроэнтерологической Ассоциации. Награждена грамотой МЗ РФ, нагрудным знаком «Отличник здравоохранения».