



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

МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

2022 | Том 16 | № 19

MEDICAL COUNCIL | MEDITSINSKIY SOVET



ПЕДИАТРИЯ

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: Сергей Палилов,
Мария Старицына, 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 31 октября 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 аудитории 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	«Акушерство и 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	«Акушерство и 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: Sergey Palilov, Mariya Staritsyna,
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 October 31, 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 Valery 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*)

Гнусаев 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., профессор, 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*)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Editor in Chief of the Journal:

Aydar A. Ishmukhametov, 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. Vladimirovsky (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. Verbovovoy, RAS expert, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Endocrinology, Samara State Medical University (Samara, Russia) (*endocrinology*)

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

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

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

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

N.V. Frigo, Dr. Sci. (Med.), Prof., Moscow Scientific and Practical Center of 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..... 7

Неонатология

Верисокина Н.Е., Климов Л.Я., Захарова И.Н.,
Заплатников А.Л., Зубков В.В., Момотова А.А.,
Курьянинова В.А., Атанесян Р.А., Железнякова Т.В.,
Петросян М.А., Бобрышев Д.В., Волков Д.А., Магомадова З.А.
Обеспеченность витамином D и уровень провоспалительных
цитокинов у новорожденных от матерей с эндокринными
заболеваниями 9

Таранушенко Т.Е., Паршин Н.А., Ваганов А.А., Овчинникова Т.В.
Факторы риска развития асфиксии при рождении 21

Бронхопульмонология и отоларингология

Николаева С.В., Усенко Д.В., Погорелова О.О., Шабалина С.В.,
Хлыповка Ю.Н., Шушакова Е.К., Рублева О.В.
Особенности течения гриппа и его коинфекции у детей
на современном этапе 29

Вахитов Х.М., Пикуза О.И., Карпова О.А., Капралова А.М.,
Вахитова Л.Ф., Ишбулдина А.В., Закирова А.М.,
Зинатуллин И.Р., Шаймарданова Г.Р., Вахитов Э.Х.
Растительные препараты от кашля: возможности
рационального выбора 36

Карпищенко С.А., Роднева Ю.А., Екушов К.А.
Повышение клинической эффективности лечения острых
воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей
у детей при применении препаратов на основе серебра 42

Локшина Э.Э., Рычкова Т.И., Куликова Е.В., Остроухова И.П.,
Кузнецов Г.Б.
Новые возможности терапии и профилактики острых
респираторных инфекций у детей 53

Таранушенко Т.Е., Фалалеева С.О., Герасимова Т.А.
Затяжной бактериальный бронхит: новые аспекты проблемы
на основе клинических рекомендаций Министерства
здравоохранения РФ.....61

Пикуза О.И., Генералова Е.В., Ризванова Ф.Ф.
Опыт применения фитотерапии в реабилитации подростков
с рекуррентными респираторными заболеваниями 71

Поморцева И.В., Михайлов И.Б.
Патофизиологические и фармакологические концепции
в лечении бронхолегочных заболеваний.....79

Симонова О.И., Горинова Ю.В., Чернявская А.С.
Эффективность дорназы альфа в составе базисной терапии
у детей с муковисцидозом в период пандемии COVID-19 88

Эндокринология

Никитина И.Л., Плакшина А.О., Пирожкова А.С., Кельмансон И.А.
Характеристика профиля личности и приверженность
к терапии как факторы прогноза компенсации
сахарного диабета 1-го типа у подростков 96

Гастроэнтерология

Маланичева Т.Г., Зиятдинова Н.В., Ашрафуллина Ч.И.
Эффективные методы терапии функциональных
запоров у детей 105

Дерматология

Красникова В.Н., Чебышева С.Н., Сакания Л.Р.,
Корсунская И.М.
Особенности псориаза у детей 110

Клинический случай/практика

Дакуко А.Н., Завалина Н.В., Цеханович В.Н., Батаева Т.В.,
Кунгурцева А.Г., Каук А.В.
Клинический случай осложненного течения
инфекционного эндокардита у подростка 114

Шахназарова М.Д., Седова А.Ю., Денисова В.Д.,
Гребенева И.В., Геппе Н.А., Шавров А.А., Ибрагимов С.И.
Клиническое наблюдение длительно стоящего
инородного тела в правом бронхе у девочки 7 лет. 122

Школа педиатра

Цуцаева А.Н., Захарова И.Н., Еременко А.И., Минасян А.К.,
Климов Л.Я., Садовая А.С., Плут О.А.
Лабораторные маркеры инфекции мочевых путей у детей:
современное состояние и перспективы 130

Борисова О.В., Маковецкая Г.А., Гильмиярова Ф.Н.,
Селезнева И.А., Мазур Л.И., Жирнов В.А., Решетова С.Н.
Современный взгляд на клиническую ценность исследования
ротовой жидкости в практике врача-педиатра 139

Гмошинская М.В., Лебедева У.М., Алешина И.В.
Особенности продуктового разнообразия рационов
питания детей 7–18 лет с использованием региональной
пищевой продукции в Республике Саха (Якутия) 146

Филатов В.С., Лутфуллин И.Я., Сафина А.И., Потапова М.В.,
Шарипова О.В., Даминова М.А., Закиров И.И., Волянюк Е.В.,
Кузьмина Е.А., Гимадутдинова Г.Ф., Аглиуллина А.М.
Опыт организации детского ковидного и провизорного
госпиталя на базе Детской городской больницы №1
города Казани 153

Рахманова У.У.
Сравнительная характеристика показателей гуморального
иммунитета и их взаимосвязь с хелаторной терапией
при талассемии. 162

Шульдайс В.А., Сагитова Г.Р., Торопыгина Е.А., Столыпина М.В.,
Клюева Н.В., Шафоростова Е.М., Темерев И.А.
Многоликость проблем школьной медицины: состояние
здоровья и организация питания школьников 167

Content

News, discoveries and events 7

Neonatology

Verisokina N.E., Klimov L.Ya., Zakharova I.N., Zaplatnikov A.L., Zubkov V.V., Momotova A.A., Kuryaninova V.A., Atanesyan R.A., Zhelezniakova T.V., Petrosyan M.A., Bobryshev D.V., Volkov D.A., Magomadova Z.A.

Vitamin D status and levels of pro-inflammatory cytokines in newborns born to mothers with endocrine diseases 9

Taranushenko T.E., Parshin N.A., Vaganov A.A., Ovchinnikova T.V.
Risk factors for birth asphyxia 21

Bronchopulmonology, otorhinolaryngology

Nikolaeva S.V., Usenko D.V., Pogorelova O.O., Shabalina S.V., Khlypovka Yu.N., Shushakova E.K., Rubleva O.V.
Features of the course of influenza and its co-infection in children at the present stage 29

Vakhitov Kh.M., Pikuza O.I., Vakhitova L.F., Karpova O.A., Kapralova A.M., Ishbuldina A.V., Zakirova A.M., Zinatullin I.R., Shaymardanova G.R., Vakhitov Kh.E.
Natural cough remedies: options for a rational choice 36

Karpishchenko S.A., Rodneva Iu.A., Ekushov K.A.
Improving the clinical effectiveness of the treatment of acute inflammatory diseases of the upper respiratory tract in children with the use of silver-based medicines 42

Lokshina E.E., Rychkova T.I., Kulikova E.V., Ostroukhova I.P., Kuznetsov G.B.
New treatment and preventive options for acute respiratory infections in children 53

Taranushenko T.E., Falaleeva S.O., Gerasimova T.A.
Protracted bacterial bronchitis: new aspects of the problem based on clinical recommendation of the Ministry of Health of Russian Federation 61

Pikuza O.I., Generalova E.V., Rizvanova F.F.
Experience in the phytotherapy use for rehabilitation of adolescents with recurrent respiratory diseases 71

Pomortseva I.V., Mikhailov I.B.
Pathophysiological and pharmacological concepts in the treatment of bronchopulmonary diseases 79

Simonova O.I., Gorinova Y.V., Chernyavskaya A.S.
Efficacy of dornase alfa as part of background therapy in children with cystic fibrosis during the COVID-19 pandemic 88

Endocrinology

Nikitina I.L., Plaksina A.O., Pirozhkova A.S., Kelmanson I.A.
Influence of the personalities and adherence to therapy on the metabolic control type 1 diabetes in adolescents 96

Gastroenterology

Malanicheva T.G., Ziatdinova N.V., Ashrafullina Ch.I.
Efficient methods of therapy of pediatric functional constipation 105

Dermatology

Krasnikova V.N., Chebysheva S.N., Sakaniya L.R., Korsunskaya I.M.
Features of psoriasis in children 110

Clinical case/practice

Dakuko A.N., Zavalina N.V., Tsekhanovich V.N., Bataeva T.V., Kungurtseva A.G., Kauk A.V.
A clinical case of a complicated course of infective endocarditis in a teenager 114

Shakhnazarova M.D., Sedova A.Y., Denisova V.D., Grebeneva I.V., Geppe N.A., Shavrov A.A., Ibragimov S.I.
Long-standing foreign body in the right bronchus of a 7-year-old girl 122

Pediatrician school

Tsutsaeva A.N., Zakharova I.N., Eremenko A.I., Minasyan A.K., Klimov L.Ya., Sadovaya A.S., Plut O.A.
Laboratory markers of urinary tract infection in children: current state and prospects 130

Borisova O.V., Makovetskaya G.A., Gilmarova F.N., Selezneva I.A., Mazur L.I., Zhirnov V.A., Reshetova S.N.
A modern view on the clinical value of the study of oral fluid in the practice of a pediatrician 139

Gmshinskaya M.V., Lebedeva U.M., Aleshina I.V.
Peculiarities of Food Diversity in the Diet of Children aged 7–18 Using Regional Food Products in the Republic of Sakha (Yakutia) 146

Filatov V.S., Lutfullin I.Ya., Safina A.I., Potapova M.V., Sharipova O.V., Daminova M.A., Zakirov I.I., Volyanyuk E.V., Kuzmina E.A., Gimadutdinova G.F., Agliullina A.M.
Experience of organizing a children's covid and provisory hospital on the basis of children's hospital No1 in Kazan. 153

Rakhmanova U.U.
Comparative characteristics of humoral immunity indicators and their relationship with chelation therapy in thalassemia .. 162

Shuldais V.A., Sagitova G.R., Toropygina E.A., Stolypina M.V., Klyueva N.V., Shaforostova E.M., Temerev I.A.
Multiple problems of school medicine: state of health and organization of nutrition for schoolchildren 167

Обеспеченность витамином D и уровень провоспалительных цитокинов у новорожденных от матерей с эндокринными заболеваниями

Н.Е. Верисокина^{1,2✉}, veris.natalya@yandex.ru, Л.Я. Климов¹, И.Н. Захарова³, А.Л. Заплатников³, В.В. Зубков⁴, А.А. Момотова¹, В.А. Курьянинова^{1,5}, Р.А. Атанесян¹, Т.В. Железнякова², М.А. Петросян^{1,2}, Д.В. Бобрышев¹, Д.А. Волков¹, З.А. Магомадова¹

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 академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

⁵ Международный медицинский центр «СОГАЗ»; 191186, Россия, Санкт-Петербург, ул. Малая Конюшенная, д. 8

Резюме

Введение. Витаминно-дефицитные состояния определяются у 50–80% беременных. Дефицит витамина D опасен значительным увеличением риска возникновения осложнений во время беременности, родов, а также влиянием на состояние ребенка.

Цель. Провести анализ взаимосвязи статуса витамина D и уровня провоспалительных цитокинов (ИЛ-1β, ИЛ-6) у детей, родившихся от матерей с эндокринной патологией.

Материалы и методы. Проведено клинко-антропометрическое и лабораторное обследование 218 новорожденных детей: 98 (45,0%) младенцев от матерей с ожирением, 32 (14,7%) – с гестационным сахарным диабетом на фоне ожирения, 22 (10,1%) – с гестационным сахарным диабетом, 31 (14,2%) – с сахарным диабетом I типа и 35 (16,0%) младенцев от женщин, не имевших ожирения и признаков нарушения толерантности к глюкозе.

Результаты. У новорожденных от матерей с ожирением, гестационным сахарным диабетом и сахарным диабетом I типа чаще регистрируется тяжелый дефицит кальцидиола, чем у детей, рожденных от матерей без эндокринной патологии. Новорожденные от матерей с ожирением имели концентрацию ИЛ-1β в сыворотке крови в 2,6 раза больше, чем дети из группы контроля – 14,6 (4,7; 36,5) и 5,6 (1,5; 13,8) пг/мл соответственно ($p = 0,04$), новорожденные от женщин с гестационным сахарным диабетом на фоне ожирения – в 2,8 раза – 15,7 (6,5; 54,3) пг/мл ($p = 0,02$), с гестационным сахарным диабетом – в 4,5 раза – 25,4 (5,0; 40,5) пг/мл ($p = 0,035$), с сахарным диабетом I типа – в 6,1 раза – 34,3 (3,8; 61,3) пг/мл ($p = 0,01$). Новорожденные от матерей с сахарным диабетом I типа имели более высокий показатель ИЛ-6 в сыворотке крови в сравнении с группой контроля – 48,2 (21,3; 75,6) и 20,2 (5,1; 53,2) пг/мл ($p = 0,006$).

Заключение. Избыточная масса тела и нарушения толерантности к глюкозе у матери негативно влияют на обеспеченность витамином D, а в условиях его дефицита у плода провоцируют избыточную продукцию провоспалительных цитокинов у новорожденных.

Ключевые слова: витамин D, провоспалительные цитокины, новорожденные, беременность, ожирение, гестационный сахарный диабет, сахарный диабет

Для цитирования: Верисокина Н.Е., Климов Л.Я., Захарова И.Н., Заплатников А.Л., Зубков В.В., Момотова А.А., Курьянинова В.А., Атанесян Р.А., Железнякова Т.В., Петросян М.А., Бобрышев Д.В., Волков Д.А., Магомадова З.А. Обеспеченность витамином D и уровень провоспалительных цитокинов у новорожденных от матерей с эндокринными заболеваниями. *Медицинский совет.* 2022;16(19):9–20. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-19-9-20>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Vitamin D status and levels of pro-inflammatory cytokines in newborns born to mothers with endocrine diseases

Natalia E. Verisokina^{1,2✉}, veris.natalya@yandex.ru, Leonid Ya. Klimov¹, Irina N. Zakharova³, Andrey L. Zaplatnikov³, Viktor V. Zubkov⁴, Alena A. Momotova¹, Victoriya A. Kuryaninova^{1,5}, Roza A. Atanesyan¹, Tatiana V. Zhelezniakova², Meline A. Petrosyan^{1,2}, Dmitry V. Bobryshev¹, Dmitriy A. Volkov¹, Zalina A. Magomadova¹

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

² 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 Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia

⁵ International Medical Centre "SOGAZ"; 8, Malaya Konyushennaya St., St Petersburg, 191186, Russia

Abstract

Introduction. Vitamin deficiency states are found in 50–80% of pregnant women. Vitamin D deficiency is hazardous because it significantly increases the risk of complications during pregnancy, childbirth, as well as its effect on the child's condition.

Aim. To analyse the relationships between vitamin D status and levels of pro-inflammatory cytokines (IL-1 β , IL-6) in children born to mothers with endocrine pathology.

Materials and methods. Clinical-anthropometric and laboratory examination included 218 newborns: 98 (45.0%) infants of obese mothers, 32 (14.7%) infants of gestational diabetic mothers with underlying obesity, 22 (10.1%) infants of gestational diabetic mothers, 31 (14.2%) infants of mothers with type I diabetes mellitus and 35 (16.0%) infants of mothers without obesity and signs of impaired glucose tolerance.

Results. Severe calcidiol deficiency is more often recorded in infants born to mothers with obesity, gestational diabetes mellitus and type I diabetes mellitus than in infants born to mothers without endocrine pathology. Serum IL-1 β level was 2.6 times higher in newborns born to mothers with obesity than in the newborns from the control group – 14.6 (4.7; 36.5) and 5.6 (1.5; 13.8) pg/ml, respectively ($p = 0.04$), 2.8 times higher in those born to women with gestational diabetes mellitus with underlying obesity – 15.7 (6.5; 54.3) pg/ml ($p = 0.02$), 4.5 times higher in those born to mothers with gestational diabetes – 25.4 (5.0; 40.5) pg/ml ($p = 0.035$), and 6.1 times higher in those born to mothers with type I diabetes – 34.3 (3.8; 61.3) pg/ml ($p = 0.01$). Newborns born to mothers with type 1 diabetes mellitus had a higher serum IL-6 level as compared to the control group – 48.2 (21.3; 75.6) and 20.2 (5.1; 53.2) pg/ml ($p = 0.006$).

Conclusion. Overweight and impaired glucose tolerance in the mother negatively affect the vitamin D sufficiency status, and if a fetus experiences vitamin D deficiency, provoke excessive production of pro-inflammatory cytokines in newborns.

Keywords: vitamin D, pro-inflammatory cytokines, newborns, pregnancy, obesity, gestational diabetes mellitus, diabetes mellitus

For citation: Verisokina N.E., Klimov L.Ya., Zakharova I.N., Zaplatnikov A.L., Zubkov V.V., Momotova A.A., Kuryaninova V.A., Atanesyan R.A., Zhelezniakova T.V., Petrosyan M.A., Bobryshev D.V., Volkov D.A., Magomadova Z.A. Vitamin D status and levels of pro-inflammatory cytokines in newborns born to mothers with endocrine diseases. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(19):9–20. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-19-9-20>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Неуклонное расширение границ репродуктивного возраста у женщин, наблюдаемое в масштабах человечества, является одним из значимых вызовов, с которым в течение последних десятилетий столкнулась перинатальная медицина во всем мире. Состояние здоровья определяется большим количеством факторов, при этом если у женщин в возрасте до 30 лет есть время на профилактику и лечение ряда заболеваний в прегравидарном периоде, то у женщин, принявших решение становиться матерью в четвертом, а иногда и в пятом десятилетии жизни, этого времени уже нет. Закономерно, что бремя эндокринной патологии в буквальном и переносном смысле увеличивается у женщин с годами, при этом тяжелое и отягощенное течение беременности на фоне эндокринопатии является крайне вероятным, а зачастую неизбежным сценарием, а новорожденный попадает в группу риска по многим параметрам, среди которых не только родовой травматизм, но и метаболические сдвиги, затрудняющие адаптацию к внеутробной жизни [1].

Ожирение является одной из важнейших медико-социальных проблем мирового масштаба и имеет тен-

денцию к прогрессивному росту. По данным Росстата за 2018 г., среди взрослого населения Российской Федерации ожирением страдает каждый 5-й, причем 60% из них – женщины [2, 3].

За последние 10 лет ожирение беременных в популяции достигло 15–38%. В первую очередь это связано с особенностями обменных процессов, иммунологической и гормональной перестройкой женского организма во время беременности. Почти вдвое чаще ожирение встречается у повторнородящих, но у большинства женщин ожирение формируется за 2–5 лет и более до наступления беременности [4, 5]. Частота встречаемости ожирения во время беременности в Российской Федерации составляет 12,3–38,0% [6].

Жировая ткань, как показывают результаты проведенных исследований, является своеобразным эндокринным органом, продуцирующим активные молекулы – адипокины, влияющие на чувство голода, метаболические процессы, репродуктивную функцию, формирование оксидативного стресса и нарушений функции сердечно-сосудистой системы [7]. Кроме того, в адипоцитах имеются рецепторы к витамину D, которые определяют взаимосвязь между уровнем кальцидиола и количеством жира в организме [8].

● **Рисунок 1.** Патогенез инсулинорезистентности, воспаления и эндотелиальной функции при ожирении, беременности и ГСД [29]
 ● **Figure 1.** Pathogenesis of insulin resistance, inflammation and endothelial function in obesity, pregnancy and GDM [29]



Витамин D, как и другие стероидные гормоны, синтезируется из холестерина. Ретикулоциты, мышечная ткань, а также жировая ткань для кальцитриола являются депо и обеспечивают поддержание необходимого уровня активных форм в течение 2–3 мес. [9, 10]. Наличие депо в жировой ткани свидетельствует о том, что ожирение может способствовать увеличению его депонирования, снижению образования витамина D и ускоренному разрушению в адипоцитах, что ведет к уменьшению концентрации кальцитриола в сыворотке крови. Это сопровождается не только снижением эффектов витамина D, но и оказывает непосредственное влияние на количество жировой ткани или, как показывают результаты исследований, может препятствовать снижению массы тела [11, 12]. В больших когортных исследованиях выяснено, что одна «лишняя» единица ИМТ способна снижать уровень 25(OH) D на 1,15% [13]. Дефицит витамина D чаще всего отмечался при показателе индекса массы ≥ 40 кг/м² [14].

Концентрация 25(OH)D в пуповинной крови плода зависит от концентрации витамина в крови матери за счет передачи кальцитриола плоду от матери с момента формирования плаценты и до срока родов, но уровень 1,25(OH)₂D у плода в норме немного ниже, чем в сыворотке крови матери [15, 16].

Тесная взаимосвязь между беременной и плодом приводит к тому, что недостаточность витамина D в организме матери во время беременности создает дефицитное состояние у ребенка [17]. Кальцитриол способствует секреции инсулина и оказывает положительное влияние на липидный профиль, уровень глюкозы и С-пептида. Доказано, что при дефиците 25(OH)D в плаценте снижается активность VDR-рецепторов, что приводит к преждевременному неконтролируемому апоптозу клеток плаценты, развитию плацентарной недостаточности и как следствие задержке роста плода и низкой оценке по шкале Апгар у новорожденных [18, 19].

Сразу после рождения дефицит витамина D не только нарушает формирование скелета плода, но и имеет определенное влияние на восприимчивость ребенка к болезням, также в более позднем возрасте [20].

S. Sureshchandra et al. изучили молекулярные механизмы влияния прегравидарного ожирения на уровень циркулирующих цитокинов, хемокинов, адипокинов и факторов роста, а также риск развития гестационного сахарного диабета, преэклампсии, артериальной гипертензии и отслойки плаценты [21].

Установлено, что прегравидарное ожирение характеризуется инсулинорезистентностью, высоким уровнем циркулирующих маркеров воспаления, снижением числа CD4⁺ Т-клеток, увеличением количества CD4⁺ Т-клеток памяти и сдвигом в сторону продукции Th₂ цитокинов. Закономерно, что страдающие ожирением женщины имеют лабораторные признаки хронического субклинического асептического воспаления [21, 22].

При ожирении системное воспаление возникает за счет нефизиологического накопления триглицеридов в адипоцитах. Триглицериды в адипоцитах содержатся в виде крупной вакуоли, поэтому они способны нарушать функцию органелл, в частности, эндоплазматической сети. Происходит синтез белков с нарушенной конформацией и биологической активностью, что способствует развитию апоптоза клетки и формированию биологической реакции воспаления. На начальных этапах воспалительных процессов продуцируются провоспалительные цитокины ФНО-α, ИЛ-1β, ИЛ-6 [23]. Кроме того, висцеральная жировая ткань способна экспрессировать гены, кодирующие синтез биологически активных веществ, таких как цитокины, ростовые факторы и компоненты комплемента [24].

Активация системного воспаления у беременных женщин с ожирением приводит к нарушению антенатального развития плода, осложнениям адаптации новорожденного в неонатальном периоде и может влиять на постнатальное развитие ребенка и подростка [25]. У детей от матерей с ожирением отмечается более высокая масса тела и плаценты при рождении, повышение уровня инсулина, глюкозы, лептина, ИЛ-6 и С-реактивного белка в пуповинной крови [26].

В экспериментах на животных показано, что ожирение у матери индуцирует воспаление и инсулинорези-

стентность в мышцах плода в поздние сроки гестации. В условиях ожирения у матери в фетальных мышцах в 2 раза выше экспрессия TLR-4, повышено содержание ФНО- α , что служит подтверждением активации провоспалительных процессов [27].

S.K. Abell et al. предложили модель патогенеза формирования инсулинорезистентности (ИР), воспаления и эндотелиальной дисфункции при ожирении, беременности и гестационном сахарном диабете (рис. 1) [28].

Ожирение характеризуется ИР, в формировании которой важную роль играет снижение уровня адипонектина и повышение содержания лептина и резистина [30]. Также важную роль в формировании ИР вследствие нарушения чувствительности клеток периферических тканей к метаболическим эффектам инсулина играет системное воспаление [31].

По данным международных исследований, около 17% всех беременностей осложняется гестационным сахарным диабетом (ГСД), при этом наблюдается неуклонная тенденция к росту заболеваемости [32, 33]. В России, по данным Государственного регистра сахарного диабета, распространенность ГСД составляет 8–9% [34]. Частота ГСД у лиц с ожирением и избыточным весом в 2–3 раза выше по сравнению с женщинами с нормальным весом [35].

D. Boriboonhirunsarn et al. считают, что избыточная прибавка массы тела (более 7 кг) именно во II триместре гестации является фактором риска развития ГСД [36, 37]. Предрасполагающим к развитию ГСД фактором является увеличение индекса массы тела (ИМТ) именно в I триместре беременности. Согласно исследованиям, беременные с ИМТ $>23,5 \text{ кг/м}^2$ в I триместре находились в группе высокого риска развития ГСД. Сочетание индекса массы тела $>38,2 \text{ кг/м}^2$ и окружности живота $>91,5 \text{ см}$ в 13 раз увеличивает риск развития ГСД [22, 38].

Ожирение и беременность являются лептинорезистентными состояниями. Лептин – белковый гормон, регулирующий обмен веществ во всем организме, поэтому он играет важную роль в патофизиологии ГСД [39, 40]. Концентрация лептина в сыворотке прямо пропорциональна массе жировой ткани. Увеличение концентрации лептина вследствие ожирения подавляет секрецию инсулина β -клетками поджелудочной железы, что способствует развитию ГСД [41]. В свою очередь, увеличение синтеза лептина при ГСД усиливает процессы воспаления за счет стимуляции синтеза провоспалительных цитокинов (IL-6 и TNF- α), что дополнительно повышает продукцию лептина [42].

Адипонектин – гормон, который может секретироваться как белой жировой тканью, так и плацентой. Адипонектин обладает противовоспалительным, инсулиносенситизирующим и антиатерогенным эффектами, также он активирует поглощение глюкозы скелетными мышцами и снижает выработку глюкозы в печени. Его уровень прогрессивно снижается при беременности, но еще большему снижению способствует ожирение, что и может приводить к гестационному сахарному диабету у беременных с избыточной массой тела [43].

Гипергликемия матери, а также изменения в фетоплацентарном комплексе могут вызывать нарушение коллагенообразования в сосудистом и стромальном компонентах тимуса плода. Изменение коллагенообразования, незрелость эпителиального компонента, цитокинпродуцирующей активности вилочковой железы, снижение гормон-продуцирующей функции тимуса и гипоинсулинемия приводят к нарушению созревания, пролиферации и дифференцировки Т-лимфоцитов [44]. Патологические процессы в тимусе, вызванные гипергликемией, могут приводить к снижению показателей иммунитета в раннем периоде адаптации новорожденных. Так, у детей от матерей с сахарным диабетом I типа и ГСД обнаружено достоверное снижение процентного содержания Т- и В-лимфоцитов [45].

Повышение количества NK-клеток и продукции ИЛ-8 активированными макрофагами у новорожденных от женщин с ГСД является основными защитными факторами, компенсирующими снижение функциональной активности клеточного звена иммунной системы [46].

Цель – провести анализ взаимосвязи статуса витамина D и уровня провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6) у детей, родившихся от матерей с эндокринной патологией (ожирением, ГСД, СД I типа, ГСД на фоне ожирения).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено клинко-антропометрическое и лабораторное обследование 218 новорожденных детей, рожденных с января 2017 г. по апрель 2019 г. в ГБУЗ СК «Ставропольский краевой клинический перинатальный центр»: 98 (45,0%) младенцев от матерей с ожирением, 32 (14,7%) – с ГСД на фоне ожирения, 22 (10,1%) – с ГСД, 31 (14,2%) – с СД I типа. В группу контроля вошли 35 (16,0%) младенцев от женщин, не имевших ожирения до наступления беременности и клинко-лабораторных признаков нарушения толерантности к глюкозе в периоде гестации.

Забор крови у всех новорожденных осуществлялся из центральной вены на 3-и сут. жизни. Определение содержания 25(OH)D в сыворотке крови у детей проводилось методом иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием тест-систем производства Euroimmun (Германия).

Оценка полученных результатов уровня витамина D осуществлялась согласно критериям, отраженным в Национальной программе «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции» (2021) [47].

Концентрация ИЛ-1 β и ИЛ-6 в образцах сыворотки крови новорожденных детей определялась методом ИФА с использованием тест-систем производства ЗАО «Вектор-Бест» (Россия). Для оценки уровня ИЛ-1 β , ИЛ-6 общепринятых норм нет.

Ожирение у матерей диагностировали до наступления беременности по ИМТ более 30 кг/м^2 [48].

Критериями ГСД считались уровни глюкозы во время беременности в плазме венозной крови натощак

● **Таблица 1.** Структура экстрагенитальной патологии среди женщин с эндокринной патологией
 ● **Table 1.** Extragenital pathology patterns among women with endocrine pathology

Экстрагенитальные заболевания	Количество наблюдений, абс. (%)				
	Контроль, n = 35	ОЖ, n = 98	ОЖ + ГСД, n = 32	ГСД, n = 22	СД I типа, n = 31
Сердечно-сосудистая система, в т. ч. артериальная гипертензия	3 (8,6%) -	40 (40,8%) 25 (25,5%)	14 (43,7%) 10 (31,3%)	4 (18,2%) 1 (4,5%)	5 (16,1%) 3 (9,7%)
Мочевыделительная система	2 (5,7%)	15 (15,3%)	4 (12,5%)	3 (13,6%)	10 (32,2%)
Щитовидная железа	2 (5,7%)	19 (19,3%)	4 (12,5%)	4 (18,2%)	8 (25,8%)
Другие	12 (34,3%)	34 (34,7%)	7 (21,9%)	9 (40,9%)	13 (41,9%)

от 5,1 до 7,0 ммоль/л, через 60 мин. в ходе перорального глюкозотолерантного теста – 10 ммоль/л и более, а через 120 мин. – 8,5 ммоль/л и более [49].

Анализ и статистическая обработка полученных результатов проводились с использованием программ AtteStat STATISTICA 10.0. В сравниваемых группах определяли среднее арифметическое (М), ошибку средней арифметической величины (m), минимум и максимум, медиану (Me), а также 25-й и 75-й квартили (Q_1 ; Q_3). Межгрупповые различия выявляли по U-критерию Манна – Уитни, критерий Пирсона (χ^2) с поправками для малых выборок. Различия считались достоверными при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст матерей с ожирением составил $32,3 \pm 0,6$ года, с ГСД – $31,9 \pm 1,2$ года, с ГСД на фоне ожирения – $34,0 \pm 0,9$ года, с сахарным диабетом I типа – $29,2 \pm 0,9$ года, в группе сравнения – $28,3 \pm 0,7$ года.

Среди пациенток с ожирением 28 (28,6%) были первородящими, 70 (71,4%) – повторнородящими; более половины женщин с ГСД на фоне ожирения составили повторнородящие – 26 (81,3%); 9 (40,9%) женщин с ГСД имели первые роды, повторные – 13 (59,1%); в группе матерей с СД I типа первые роды были у 13 (41,9%), повторные – 18 (58,1%) женщин. В контрольной группе первые роды зарегистрированы у 13 (37,1%), повторные – у 22 (62,9%) женщин.

Способ родоразрешения в большинстве случаев являлся оперативным: в группе женщин с ожирением – 70 (71,4%), в группе ГСД на фоне ожирения – 23 (71,9%), ГСД – 10 (45,5%), СД I типа – 25 (80,6%). В группе сравнения путем операции кесарева сечения родились 20 (57,1%) новорожденных.

В ходе анализа была выявлена высокая частота экстрагенитальной патологии у матерей, имевших эндокринную патологию (табл. 1).

По полученным нами данным практически у каждой беременной женщины диагностируется экстрагенитальная патология. У женщин с ожирением и ГСД на фоне ожирения во время беременности в 40,8 и 43,7% случаев встречалась патология сердечно-сосудистой системы. Беременные с ГСД и СД I типа в 40,9 и 41,9% случаев

имели другие заболевания (патологию нервной системы, желудочно-кишечного тракта, хронические заболевания дыхательных путей и т. д.). 32,2% женщин из группы СД I типа имели патологию мочевыделительной системы. В большинстве случаев течение хронических заболеваний ухудшается и в дальнейшем прогрессирует именно во время беременности.

По данным ВОЗ, последние годы отмечается рост частоты возникновения экстрагенитальной патологии у беременных на 28,3%. Связано это с тем, что за последние 5 лет отмечается увеличение общей заболеваемости взрослого населения. Следует отметить, что у 14–32% беременных женщин, экстрагенитальная патология является причиной осложнения течения беременности и родов [50].

Данные о гинекологической, акушерской патологии и патологии, возникшей во время беременности у матерей, представлены в табл. 2.

Следует отметить, что внутриутробное развитие детей от матерей с ожирением, ожирением на фоне ГСД, СД I типа чаще всего протекало на фоне анемии. Среди беременных с ГСД отмечается высокая частота угрозы прерывания беременности и плацентарной недостаточности.

Следует отметить, что эндотелиальная дисфункция при данных патологиях является одним из патогенетических механизмов, что подтверждается наличием плацентарной недостаточности в исследуемых группах. Гипергликемия, возникающая в данном случае, приводит к повышению продукции провоспалительных цитокинов, которые в свою очередь нарушают формирование системы «мать – плацента – плод» [51].

В группе новорожденных от матерей с ожирением доношенными родились 84 (85,7%), недоношенными – 14 (14,3%) детей; в группе ГСД на фоне ожирения – доношенными были 29 (90,6%) младенцев, а недоношенными – 3 (9,4%) ребенка; у матерей с ГСД доношенными родились 19 (86,4%), недоношенными – 3 (13,6%) ребенка от матерей с СД I типа в срок появились на свет 23 (74,2%) младенца, раньше срока – 8 (25,8%). В группе сравнения все новорожденные дети родились в срок.

Основные клинко-антропометрические показатели детей, включенных в исследование, представлены в табл. 3.

Анализируя данные табл. 3, можно констатировать, что дети от матерей с ожирением в сравнении с детьми

● **Таблица 2.** Патология беременности у женщин с эндокринной патологией

● **Table 2.** Pregnancy pathology in women with endocrine pathology

Патология беременности	Количество наблюдений, абс. (%)				
	Контроль, n = 35	ОЖ, n = 98	ОЖ + ГСД, n = 32	ГСД, n = 22	СД I типа, n = 31
Инфекция	6 (17,1%)	18 (18,4%)	4 (12,5%)	6 (27,3%)	5 (16,1%)
Преэклампсия	-	17 (17,3%)	2 (6,3%)	1 (4,5%)	5 (16,1%)
Анемия	17 (48,6%)	45 (45,9%)	17 (53,1%)	5 (22,7%)	14 (45,1%)
Угроза прерывания и преждевременные роды	17 (48,6%)	34 (34,7%)	11 (34,3%)	8 (36,4%)	10 (32,2%)
Плацентарная недостаточность	8 (22,8%)	37 (37,8%)	11 (34,3%)	8 (36,4%)	9 (29,0%)
Многоводие	5 (14,3%)	24 (24,5%)	12 (37,5%)	3 (13,6%)	12 (38,7%)
Токсикоз	6 (17,1%)	14 (14,3%)	7 (21,9%)	2 (9,0%)	5 (16,1%)

● **Таблица 3.** Клинико-антропометрическая характеристика новорожденных от матерей с эндокринной патологией

● **Table 3.** Clinical and anthropometric characteristics of newborns born to mothers with endocrine pathology

Показатель при рождении	Количество наблюдений				
	Контроль, n = 35	ОЖ, n = 98	ОЖ + ГСД, n = 32	ГСД, n = 22	СД I типа, n = 31
	Me (Q1; Q3)	Me (Q1; Q3)	Me (Q1; Q3)	Me (Q1; Q3)	Me (Q1; Q3)
Масса тела, г	3400 (3090; 3600)	3560 (3070; 3980)	3800* (3485; 4215)	3540 (3090; 4050)	3700 [3080; 3950]
Длина тела, см	52,0 (51,0; 53,0)	52,0 (50,0; 54,0)	54,0* (51,5; 55,0)	52,5 (50,0; 54,0)	52,0 (50,0; 54,0)
Окружность головы, см	35,0 (35,0; 36,0)	36,0 (35,0; 37,0)	36,5* (36,0; 37,0)	35,5 (35,0; 36,0)	36,0 (35,0; 37,0)
ОША 1, баллы	8,0 (7,0; 8,0)	7,0* (7,0; 8,0)	7,0 (7,0; 8,0)	7,0 (7,0; 8,0)	7,0* (7,0; 8,0)
ОША 5, баллы	9,0 (8,0; 9,0)	8,0* (8,0; 9,0)	8,5 (8,0; 9,0)	8,0 (8,0; 9,0)	8,0* (8,0; 9,0)
Срок гестации, нед.	39,0 (38,0; 40,0)	38,0* (37,0; 39,0)	38,0 (37,0; 39,0)	38,5* (38,0; 39,0)	38,0 (36,0; 39,0)

Примечание: * p < 0,05 при сравнении показателя с группой контроля.

из контрольной группы имели статистически значимо меньший срок гестации ($p = 0,0001$), ниже были и показатели ОША на 1-й ($p = 0,03$) и 5-й ($p = 0,02$) мин. жизни.

В группе детей от матерей с ГСД на фоне ожирения масса при рождении, рост и окружность головы были статистически значимо выше, чем в контрольной группе ($p = 0,002$, $p = 0,01$ и $p = 0,001$ соответственно).

У новорожденных от матерей с ГСД гестационный возраст при рождении был меньше ($p = 0,02$), чем у детей контрольной группы.

Статистически значимо ниже, чем в контрольной группе была ОША на 1-й ($p = 0,05$) и 5-й ($p = 0,04$) мин. жизни у детей от матерей с СД I типа, показатели массы тела при рождении и окружности головы были больше, чем в контрольной группе, но статистически значимых отличий получено не было.

На рис. 2 представлены данные о структуре обеспеченности витамином D детей контрольной группы и новорожденных исследуемой группы при различных заболеваниях матерей.

У новорожденных от матерей с ожирением, ГСД и СД I типа более чем в 50% случаев регистрируется тяже-

лый дефицит кальцидиола (менее 10 нг/мл), в то время как у детей, рожденных от матерей без эндокринной патологии, лишь в 34,3% случаев.

В группе детей от матерей с ожирением оптимальную концентрацию кальцидиола (более 30 нг/мл) в сыворотке крови имели 9,2% детей, с ГСД на фоне ожирения – 12,5%, с ГСД – 4,5%, с СД I типа – 3,2% (рис. 2).

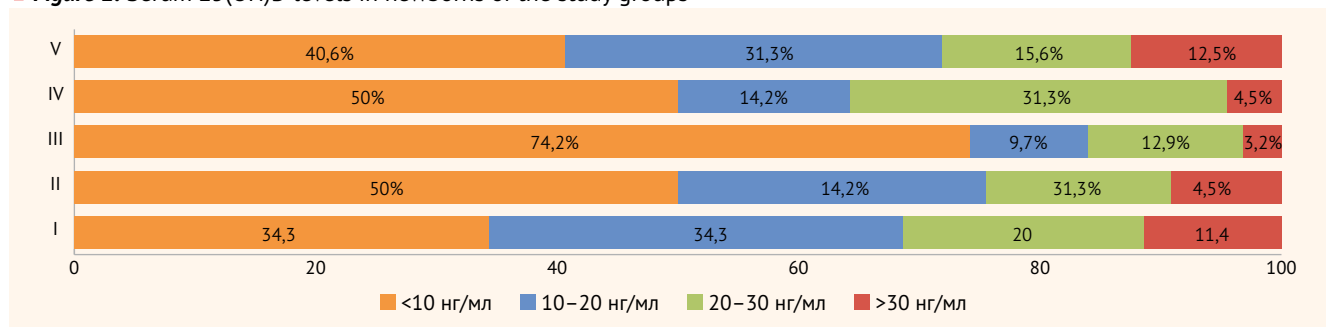
Показатель витамина D в сыворотке крови новорожденных, матери которых имели эндокринную патологию и получали поливитамины на протяжении беременности, выше в 1,7 раза в сравнении с детьми от матерей, не принимавших витаминно-минеральный комплекс (ВМК) ($p = 0,001$) (рис. 3).

Прием ВМК беременными женщинами позволяет повысить статистически значимо концентрацию кальцидиола в сыворотке крови новорожденных, но, к сожалению, не обеспечивает его оптимальной концентрации.

В табл. 4 приведены лабораторные данные младенцев от матерей с эндокринной патологией.

В группе детей от матерей с ожирением и СД I типа концентрация 25(OH)D оказалась ниже в 1,4 и 2,2 раза в сравнении с показателем контрольной груп-

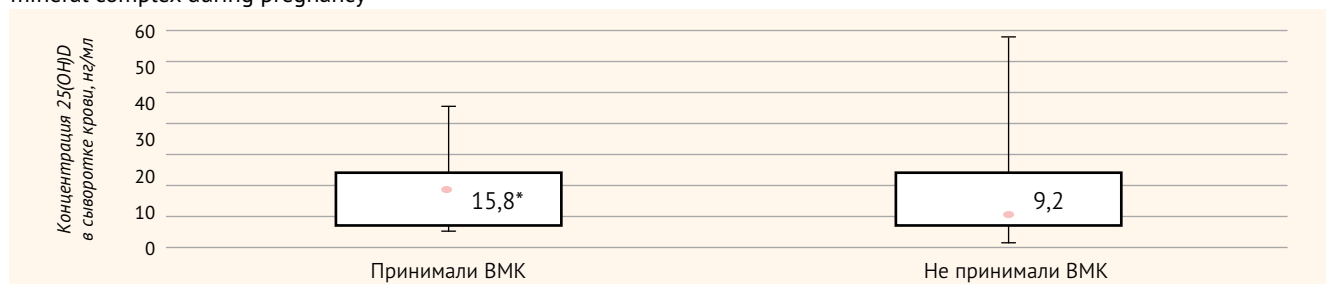
Рисунок 2. Уровень 25(ОН)D в сыворотке крови новорожденных исследуемых групп
Figure 2. Serum 25(ОН)D levels in newborns of the study groups



I – контроль, II – дети от матерей с ожирением, III – дети от матерей с СД I типа, IV – дети от матерей с ГСД, V – дети от матерей с ГСД на фоне ожирения

Рисунок 3. Медиана 25(ОН)D новорожденных детей от матерей с эндокринопатиями в зависимости от приема витаминно-минерального комплекса во время беременности

Figure 3. Median 25(ОН)D level in newborns born to mothers with endocrinopathies, depending on the intake of a vitamin-mineral complex during pregnancy



* p = 0,001 (критерий Манна – Уитни).

Таблица 4. Лабораторные показатели детей от женщин с эндокринной патологией

Table 4. Laboratory test results in newborns born to women with endocrine pathology

Лабораторные показатели	Количество наблюдений				
	Контроль, n = 35	ОЖ, n = 98	ОЖ + ГСД, n = 32	ГСД, n = 22	СД I типа, n = 31
	Me (Q; Q)	Me (Q; Q)	Me (Q; Q)	Me (Q; Q)	Me (Q; Q)
25(ОН)D, нг/мл	14,5 (8,3; 21,7)	10,3* (4,5; 19,4)	12,9 (6,3; 20,6)	12,2 (5,2; 21,9)	6,5* (4,0; 9,3)
ИЛ-1β, пг/мл	5,6 (1,5; 13,8)	14,6* (4,7; 36,5)	15,7* (6,5; 54,3)	25,4* (5,0; 40,5)	34,3* (3,8; 61,3)
ИЛ-6, пг/мл	20,2 (5,1; 53,2)	40,6 (5,3; 89,6)	55,0 (17,8; 90,1)	59,8 (5,2; 103,2)	48,2* (21,3; 75,6)

Примечание: * p < 0,05 при сравнении показателя с группой контроля.

Таблица 5. Концентрация витамина D и провоспалительных цитокинов в сыворотке крови новорожденных

Table 5. Serum vitamin D and pro-inflammatory cytokine levels in newborns

25(ОН)D, нг/мл	КГ, n = 35 Me (Q; Q)		ОЖ, n = 98 Me (Q; Q)		ОЖ + ГСД, n = 32 Me (Q; Q)		ГСД, n = 22 Me (Q; Q)		СД I типа, n = 31 Me (Q; Q)	
	ИЛ-1β, пг/мл	ИЛ-6	ИЛ-1β, пг/мл	ИЛ-6	ИЛ-1β, пг/мл	ИЛ-6	ИЛ-1β, пг/мл	ИЛ-6	ИЛ-1β, пг/мл	ИЛ-6
Менее 10 нг/мл	11,9 (4,0; 46)	26,5 (15,3; 98,5)	23,5 (11,2; 39,8)	64,6 (16; 173,4)	18,6 (13,1; 30,1)	89,6 (26,7; 92,5)	36,6 (12,4; 40,5)	95,4 (70,2; 103,2)	49,6 (10,7; 77,9)	61,8 (27,9; 101,5)
От 10 до 20 нг/мл	4,1 (0,9; 46,9)	21 (3,7; 80,1)	5,4 (1,3; 8,0)	19,8 (3,1; 32,5)	6,5 (2,5; 14,6)	24,4 (7,8; 32,8)	-	-	-	-
От 20 до 30 нг/мл	1,5 (1,2; 1,5)	6,3 (3,2; 6,3)	5,2 (3,0; 25,6)	4,4 (3,1; 18,4)	132,2 (18,9; 82,7)	18,4 (3,0; 11,4)	4,7 (1,8; 4,72)	16,3 (3,1; 16,3)	17,8 (1,4; 77,4)	37,9 (26,4; 43,5)
Более 30 нг/мл	4,6 (2,3; 43,5)	5,2 (3,4; 64,3)	8,9 (5,0; 9,6)	67,8 (33,3; 69,2)	9,7 (7,9; 30,1)	69,2 (59,1; 76,1)	-	-	-	-

Примечание: p < 0,05 (критерий Манна – Уитни).

пы ($p = 0,05$ и $p = 0,001$ соответственно). Медиана уровня витамина D у детей от матерей с ГСД на фоне ожирения и ГСД практически не отличалась, но была ниже, чем в группе сравнения, статистически значимых отличий получено не было.

Дети, рожденные от матерей с ожирением, имели концентрацию ИЛ-1 β в сыворотке крови в 2,6 раза больше, чем дети из группы контроля ($p = 0,04$), новорожденные от женщин с ГСД на фоне ожирения – в 2,8 раза ($p = 0,02$), с ГСД – в 4,5 раза ($p = 0,035$), с СД I типа – в 6,1 раза ($p = 0,01$).

Новорожденные от матерей с СД I типа имели статистически значимо более высокий показатель ИЛ-6 в сыворотке крови в сравнении с группой контроля ($p = 0,006$). Медиана уровня ИЛ-6 у детей от матерей с ожирением, ГСД на фоне ожирения и ГСД была выше, чем в контрольной группе, но статистически значимых отличий получено не было.

В группе детей от матерей с ГСД между уровнем 25(OH)D и ИЛ-6 выявлена отрицательная связь ($r = -0,45$, $p = 0,03$). Данный факт подтверждает данные о влиянии витамина D на уровень провоспалительных цитокинов.

В ходе исследования был проведен анализ концентрации витамина D и провоспалительных цитокинов в сыворотке крови новорожденных в исследуемых группах (табл. 5).

В группе детей, рожденных от матерей с ожирением, которые имели тяжелый дефицит витамина D, уровень ИЛ-1 β статистически значимо выше, чем у детей из этой же группы с оптимальным содержанием кальцидиола ($p = 0,02$).

В группе детей от матерей с ГСД на фоне ожирения, которые имели содержание 25(OH)D в сыворотке крови менее 10 нг/мл (дефицит), уровень ИЛ-6 выше, чем у детей из этой же группы с недостаточным уровнем витамина D ($p = 0,026$).

Наблюдается статистически значимое снижение уровня провоспалительных цитокинов в группе новорожденных от матерей с ГСД – концентрация ИЛ-1 β и ИЛ-6 выше у детей с тяжелым дефицитом витамина D, чем у новорожденных с недостаточностью 25(OH)D ($p = 0,004$ и $p = 0,033$ соответственно). Аналогичные данные получены в группе детей от матерей с СД I типа.

В группе детей, рожденных от матерей без эндокринной патологии, прослеживается снижение ИЛ-1 β и ИЛ-6 при повышении уровня витамина D. Так, в данной группе показатель ИЛ-1 β достоверно выше при тяжелом дефиците 25(OH)D в отличие от детей, имеющих недостаточность кальцидиола ($p = 0,02$), а ИЛ-6 статистически значимо выше, чем у детей с дефицитом витамина D ($p = 0,03$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Эндокринная патология, обуславливающая формирование инсулинорезистентности, является важнейшим фактором развития гиповитаминоза D, который, в свою очередь, также оказывает крайне отрицательное влияние на течение беременности, определяя частоту осложнений во время беременности.

Л.И. Мальцевой и соавт. в 2017 г. проведена оценка состояния здоровья новорожденных в зависимости от обеспеченности их матерей витамином D во время беременности. В исследование вошли новорожденные от 101 пациентки из группы высокого риска развития преэклампсии. Беременные имели гипертоническую болезнь, патологию почек, антифосфолипидный синдром и дефицит массы тела, а также эндокринные патологии. У всех беременных на сроке 14–16 нед. гестации наряду с общеклиническим обследованием определяли степень обеспеченности витамином D по уровню 25(OH)D, витамин D-связывающего белка в сыворотке крови и снижение уровня кальция в крови. Показано, что назначение 2000 МЕ витамина D и 1,5 г кальция с начала II триместра беременности повышает обеспеченность витамином D и кальцием, предотвращает развитие осложнений у беременных и новорожденных [52].

В 2021 г. в исследовании на базе Национального медицинского центра им. В.А. Алмазова наблюдались 56 доношенных новорожденных, рожденных от матерей с нормальным индексом массы тела и с ожирением. Определялся уровень TNF- α , TGF- β , IL-18, IL-13, IL-10 и IFN- γ в пуповинной крови. У детей от матерей, страдающих ожирением, уровни TNF- α и IFN- γ в сыворотке пуповинной крови были повышены. Выявлена потенциальная связь увеличения частоты хронических воспалительных заболеваний и ожирения у детей, что подтверждает наши наблюдения иммунной дисрегуляции у потомства матерей с ожирением [53].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эндокринопатии у женщин зачастую сопровождаются, а в периоде беременности практически в 100% случаев осложняются, генитальной и экстрагенитальной патологией. Увеличение во всем мире доли женщин с избыточной массой тела, ожирением и нарушением толерантности к глюкозе – реальность сегодняшнего и завтрашнего дня.

Избыточная масса тела, формирующаяся инсулинорезистентность и обусловленные этим нарушения толерантности к глюкозе негативно влияют на обеспеченность витамином D, а в условиях его дефицита у плода и новорожденного, по-видимому, провоцирует избыточную продукцию провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6) как у беременных, так и у новорожденных. Относительная неэффективность приема ВМК у беременных с эндокринной патологией может объясняться двумя обстоятельствами. Во-первых, содержание холекальциферола в ВМК, предназначенных для профилактики витаминной недостаточности, как правило, не превышает 500 МЕ, в то время как у пациенток с прегравидарным ожирением, инсулинорезистентностью, манифестирующим ГСД и тем более у женщин с СД I типа имеется исходно низкий уровень витамина D и повышенный синтез лабораторных маркеров воспаления. А во-вторых, без приема беременными с СД I типа, ожирением и ГСД препаратов холекальциферола их потребности,

а соответственно, и антенатальные потребности плода удовлетворены быть не могут, при этом используемые дозы должны превышать таковые для женщин без избыточной массы тела и нарушений толерантности к глюкозе. Закономерно, что стартовавшая несколько лет назад в нашей стране целенаправленная работа акушерско-гинекологической службы по внедрению системы пре-

гравидарной и антенатальной профилактики гиповитаминоза D должна положительным образом отразиться и на течении беременности, и на обеспеченности новорожденных.

Поступила / Received 06.09.2022
Поступила после рецензирования / Revised 23.09.2022
Принята в печать / Accepted 25.09.2022

Список литературы / References

- Krajewska M., Witkowska-Sedek E., Ruminska M., Stelmaszczyk-Emmel A., Sobol M., Majcher A., Pyrzak B. Vitamin D effects on selected anti-inflammatory and pro-inflammatory markers of obesity-related chronic inflammation. *Front Endocrinol.* 2022;(13):920340. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.920340>.
- Чубаров Т.В., Бессонова А.В., Жданова О.А., Артюшенко А.И., Шаршова О.Г. Факторы риска развития ожирения в различные периоды детства. *Ожирение и метаболизм.* 2021;18(2):163–168. <https://doi.org/10.14341/omet12756>.
- Chubarov T.V., Bessonova A.V., Zhdanova O.A., Artyushchenko A.A., Sharshova O.G. Risk Factors for Obesity Development in Different Periods of Childhood. *Obesity and Metabolism.* 2021;18(2):163–168. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/omet12756>.
- Алиева Ф.Х. Особенности течения беременности и родов у пациенток с различными степенями ожирения. *Пермский медицинский журнал.* 2019;36(1):21–26. <https://doi.org/10.17816/pmj36121-26>.
- Alieva F.K. Peculiar features of pregnancy and labor course in patients with different classes of obesity. *Perm Medical Journal.* 2019;36(1):21–26. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/pmj36121-26>.
- 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;(17):38–46. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-17-38-46>.
- 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). *Meditsinskiy Sovet.* 2018;(17):38–46. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-17-38-46>.
- Горбатенко Н.В., Безенарь В.Ф., Фишман М.Б. Влияние ожирения на развитие нарушения репродуктивной функции у женщин. *Ожирение и метаболизм.* 2017;1(14):3–8. <https://doi.org/10.14341/omet201713-8>.
- Gorbatenko N.V., Bezhenar V.F., Fishman M.B. Obesity and reproductive health of women. *Obesity and Metabolism.* 2017;1(14):3–8. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/omet201713-8>.
- Радзинский В.Е., Боташева Т.Л. *Ожирение. Диабет. Беременность: версии и контрверсии, клинические практики, перспективы.* М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. 515 с. Режим доступа: https://medknigaservis.ru/wp-content/uploads/2020/02/NF0015674.files_.pdf.
- Radzinsky V.E., Botasheva T.L. *Obesity. Diabetes mellitus. Pregnancy: versions and contraversions, clinical practices, prospects.* Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 515 p. (In Russ.) Available at: https://medknigaservis.ru/wp-content/uploads/2020/02/NF0015674.files_.pdf.
- Moon J.H., Jang H.C. Gestational diabetes mellitus: diagnostic approaches and maternal-offspring complications. *Diabetes Metab J.* 2022;46(1):3–14. <https://doi.org/10.4093/dmj.2021.0335>.
- Климов Л.Я., Верисокина Н.Е., Алавердян Л.С., Курьянинова В.А., Железнякова Т.В., Атанесян Р.А. Адипокины у детей, рожденных от матерей с ожирением. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2018;63(4):182. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/adipokiny-u-detey-rozhdennyh-ot-materey-s-ozhireniem>.
- Klimov L.Ya., Verisokina N.E., Alaverdyan L.S., Kuryaninova V.A., Zheleznyakova T.V., Atanesyan R.A. Adipokines in children born to obese mothers. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2018;63(4):182. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/adipokiny-u-detey-rozhdennyh-ot-materey-s-ozhireniem>.
- Платонова Н.М., Рыбакова А.А., Никанкина Л.В., Малышева Н.М., Андреева Е.Н., Покусаева В.Н. и др. Витамин D и беременность: современное состояние проблемы в центральных регионах РФ. *Проблемы эндокринологии.* 2020;66(6):81–87. <https://doi.org/10.14341/probl12693>.
- Platonova N.M., Rybakova A.A., Nikankina L.V., Malysheva N.M., Andreeva E.N., Pokusaeva V.N. et al. Vitamin D and pregnancy: current state of the problem in the central regions of the Russian Federation. *Problemy Endokrinologii.* 2020;66(6):81–87. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/probl12693>.
- 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. *PMЖ. Мать и дитя.* 2020;3(3):174–181. <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2020-3-3-174-181>.
- Zakharova I.N., Maltsev S.V., Zubkov V.V., Kuryaninova V.A., Dmitriev A.V., Maltseva L.I. et al. Effect of vitamin D on the pregnancy and the health of newborns and infants: state-of-the-art. *Russian Journal of Woman and Child Health.* 2020;3(3):174–181. (In Russ.) <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2020-3-3-174-181>.
- Громова О.А., Тошин И.Ю. *Витамин D – смена парадигмы.* М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 576 с. Режим доступа: https://medknigaservis.ru/wp-content/uploads/2021/01/NF0018995.files_.pdf.
- Gromova O.A., Toshin I.Yu. *Vitamin D: paradigm shift.* Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 576 p. (In Russ.) Available at: https://medknigaservis.ru/wp-content/uploads/2021/01/NF0018995.files_.pdf.
- Mansur J.L., Oliveri B., Giacola E., Fusaro D., Costanzo P.R. Vitamin D: before, during and after pregnancy: effect on neonates and children. *Nutrients.* 2022;14(9):19–30. <https://doi.org/10.3390/nu14091900>.
- Thorne-Lyman A., Fawzi W.W. Vitamin D during pregnancy and maternal, neonatal and infant health outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2012;26(1):75–90. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3016.2012.01283.x>.
- Каронова Т.Л., Гринева Е.Н., Михеева Е.П., Беляева О.Д., Красильникова Е.И., Никитина И.Л. Уровень витамина D и его взаимосвязь с количеством жировой ткани и содержанием адипоцитокитов у женщин репродуктивного возраста. *Проблемы эндокринологии.* 2012;58(6):19–23. <https://doi.org/10.14341/probl201258619-23>.
- Karonova T.L., Grineva E.N., Mikheeva E.P., Belyaeva O.D., Krasil'nikova E.I., Nikitina I.L. The level of vitamin D and its relationship with the amount of fatty tissue and adipocytokine content in the women of reproductive age. *Problemy Endokrinologii.* 2012;58(6):19–23. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/probl201258619-23>.
- Harvey N.C., Holroyd C., Ntani G., Javadi K., Cooper P., Moon R. Vitamin D supplementation in pregnancy: a systematic review. *Health Technol Assess.* 2014;45(18):34–38. <https://doi.org/10.3310/hta18450>.
- Климов Л.Я., Алавердян Л.С., Верисокина Н.Е., Курьянинова В.А., Атанесян Р.А., Железнякова Т.В. и др. Клинико-антропометрические и лабораторные показатели новорожденных от матерей с нарушениями метаболизма глюкозы. *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2018;13(2):359–363. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2018.13049>.
- Klimov L.Ya., Alaverdyan L.S., Verisokina N.E., Kuryaninova V.A., Atanesyan R.A., Zheleznyakova T.V. et al. Clinical-anthropometric and laboratory parameters of newborns from mothers with impaired glucose metabolism. *Medical News of North Caucasus.* 2018;13(2):359–363. (In Russ.) <https://doi.org/10.14300/mnnc.2018.13049>.
- Баранов И.И., Дорофейков В.В., Зазерская И.Е., Заплатников А.Л., Захарова И.Н., Каронова Т.Л. и др. *Междисциплинарное руководство по профилактике и лечению дефицита витамина D в прегравидарном периоде, во время беременности и после родов.* СПб.: Эко-Вектор; 2020. 79 с. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=44361844>.
- Baranov I.I., Dorofeykov V.V., Zazerskaya I.E., Zaplatnikov A.L., Zakharova I.N., Karonova T.L. et al. *Interdisciplinary guidelines for the prevention and management of vitamin D deficiency in the preconception period, during pregnancy and after childbirth.* St. Petersburg: Eco-Vector; 2020. 79 p. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=44361844>.
- 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. *PMЖ. Мать и дитя.* 2020;3(2):142–148. <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2020-3-2-142-148>.
- Zakharova I.N., Maltsev S.V., Zubkov V.V., Kuryaninova V.A., Dmitriev A.V., Malyavskaya S.I. et al. Vitamin D, low birthweight preterm and full-term newborns: time for a paradigm shift. *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>.
- Hossain N., Kanani F.H., Ramzan S., Kausar R., Ayaz S. Obstetric and neonatal outcomes of maternal vitamin D supplementation: results of an open label randomized controlled trial of antenatal vitamin D supplementation in Pakistani women. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2014;99(7):2448–2455. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-3491>.

20. Денисова Т.Г., Грузинова Е.Н., Васильева Э.Н., Сидоров А.Е., Денисова Е.А. Обеспеченность витамином D пациенток с неразвивающейся беременностью. *Acta Medica Eurasica*. 2021;(1):11–17. <https://doi.org/10.47026/2413-4864-2021-1-11-17>.
- Denisova T.G., Gruzina E.N., Vasilieva E.N., Sidorov A.E., Denisova E.A. Vitamin D Sufficiency in Patients with Non-Developing Pregnancies. *Acta Medica Eurasica*. 2021;(1):11–17. (In Russ.) <https://doi.org/10.47026/2413-4864-2021-1-11-17>.
21. Sureshchandra S., Marshall N.E., Wilson R.M., Barr T., Rais M., Purnell J.Q., Thornburg K.L., Messaoudi I. Inflammatory determinants of pregravid obesity in placenta and peripheral blood. *Front Physiol*. 2018;7(9):10–19. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01089>.
22. Оразмурадов А.А., Ахматова А.Н., Аракелян Г.А., Савенкова И.В., Минаева А.В. Ожирение и гестационное увеличение массы тела в развитии гестационного сахарного диабета и его осложнений. *Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение*. 2020;8(3):86–89. Режим доступа: https://acu-gin-journal.ru/ru/articles_acu/520.html?SSr=1901348c4a20fffff72c_07e60a02141313-5922.
- Orazmuradov A.A., Akhmatova A.N., Arakelyan G.A., Savenkova I.V., Minaeva A.V. Obesity and gestational weight gain in the development of gestational diabetes mellitus and its complications. *Akusherstvo i Ginekologiya: Novosti, Mneniya, Obucheniye*. 2020;8(3):86–89. (In Russ.) Available at: https://acu-gin-journal.ru/ru/articles_acu/520.html?SSr=1901348c4a20fffff72c_07e60a02141313-5922.
23. Witkowska-Sedek E., Pyrzak B. Chronic inflammation and the growth hormone/insulin-like growth factor-1 axis. *Cent Eur J Immunol*. 2020;45(4):469–475. <https://doi.org/10.5114/cej.2020.103422>.
24. Чабанова Н.Б., Матаев С.И., Василькова Т.Н., Трошина И.А. Метаболические нарушения при адипоцитокинном дисбалансе и гестационные осложнения. *Ожирение и метаболизм*. 2017;14(1):9–16. <https://doi.org/10.14341/omet201719-16>.
- Chabanova N.B., Mataev S.I., Vasilkova T.N., Troshina I.A. Metabolic disorders in adipocytokine imbalance and gestational complications. *Obesity and Metabolism*. 2017;14(1):9–16. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/omet201719-16>.
25. Джумагазиев А.А., Конь И.Я., Безрукова Д.А., Богданянц М.В., Акмаева Л.М., Усаева О.В. Ожирение у детей: распространенность, возможные причины и следствия. *Вопросы детской диетологии*. 2018;16(3):49–56. <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2018-3-49-56>.
- Dzhumagaziev A.A., Kon I.Ya., Bezrukova D.A., Bogdanyants M.V., Akmaeva L.M., Usaeva O.V. Obesity in children: prevalence, possible causes and outcomes. *Pediatric Nutrition*. 2018;16(3):49–56. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2018-3-49-56>.
26. Kesavan K., Devaskar S.U. Intrauterine Growth Restriction: Postnatal Monitoring and Outcomes. *Pediatr Clin North Am*. 2019;66(2):403–423. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2018.12.009>.
27. Farhangi M.A., Mesgari-Abbasi M., Hajiluian G. Adipose tissue inflammation and oxidative stress: the ameliorative effects of vitamin D. *Inflammation*. 2017;40(1):1688–1697. <https://doi.org/10.1007/s10753-017-0610-9>.
28. Abell S.K., De Courten B., Boyle J.A., Teede H.J. Inflammatory and other biomarkers: role in pathophysiology and prediction of gestational diabetes mellitus. *Int J Mol Sci*. 2015;16(6):13442–13473. <https://doi.org/10.3390/ijms160613442>.
29. Прохоренко Т.С., Саприна Т.В., Будеева С.В. Перспективные маркеры риска развития и прогноза течения гестационного сахарного диабета. *Терапевтический архив*. 2016;88(4):112–116. <https://doi.org/10.17116/terarkh2016884112-116>.
- Prohorenko T.S., Saprina T.V., Budeeva S.V. Promising markers for the risk and prognosis of gestational diabetes mellitus. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2016;88(4):112–116. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/terarkh2016884112-116>.
30. Безрукова Д.А., Джумагазиев А.А., Отто Н.Ю., Шилина Н.М., Дикарева Л.В., Малышева И.П., Безруков Т.Д. Ранние и поздние эффекты материнского ожирения в диаде «мать-дítě». *Вопросы детской диетологии*. 2021;19(4):46–55. <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2021-4-46-55>.
- Bezrukova D.A., Dzhumagaziev A.A., Otto N.Yu., Shilina N.M., Dikaryova L.V., Malysheva I.P., Bezrukov T.D. Early and late effects of maternal obesity on the mother–child dyad. *Pediatric Nutrition*. 2021;19(4):46–55. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2021-4-46-55>.
31. Бельмер С.В. Частные вопросы пищевого программирования: фетальное программирование. *Вопросы детской диетологии*. 2016;14(1):26–31. <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2016-1-26-31>.
- Belmer S.V. Special problems of food programming: foetal programming. *Pediatric Nutrition*. 2016;14(1):26–31. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2016-1-26-31>.
32. Eades C.E., Cameron D.M., Evans J.M.M. Prevalence of gestational diabetes mellitus in Europe: a metaanalysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017;129:173–181. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2017.03.030>.
33. Масель А.С., Сабирова Э.М., Каприор Е.В., Никитина И.Л. Эволюция представлений о гестационном сахарном диабете (обзор). *Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum*. 2018;(3):85–91. Режим доступа: https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/pediatrriya-consilium-medicum/ped2018/ped2018_3/evolyutsiya-predstavleniy-o-gestatsionnom-sakharnom-diabete-obzor/.
- Masel A.S., Sabirova E.M., Caprior E.V., Nikitina I.L. Evolution of knowledge about gestational diabetes (review). *Pediatrics (Suppl. Consilium Medicum)*. 2018;(3): 85–91. (In Russ.) Available at: https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/pediatrriya-consilium-medicum/ped2018/ped2018_3/evolyutsiya-predstavleniy-o-gestatsionnom-sakharnom-diabete-obzor/.
34. Папышева О.В., Котайш Г.А., Савенкова И.В., Аракелян Г.А., Лукановская О.Б., Дамирова С.Ф. Влияние прегестационного ожирения на перинатальные исходы у женщин с гестационным сахарным диабетом. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2019;7(3 Прил.):25–30. <https://doi.org/10.24411/2303-9698-2019-13903>.
- Papysheva O.V., Kotaysh G.A., Savenkova I.V., Arakelyan G.A., Lukanovskaya O.B., Damirova S.F. The influence of pregestational obesity to perinatal outcomes in women with gestation diabetes mellitus next? *Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training*. 2019;7(3 Suppl.):25–30. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/2303-9698-2019-13903>.
35. Pan H., Guo J., Su Z. Advances in understanding the interrelations between leptin resistance and obesity. *Physiol Behav*. 2014;130(1):157–169. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2014.04.003>.
36. Boriboonhirunsarn D. Second trimester weight gain > 7 kg increases the risk of gestational diabetes after normal first trimester screening. *J Obstet Gynaecol Res*. 2017;43(3):462–467. <https://doi.org/10.1111/jog.13231>.
37. Feng Y., Jiang C.D., Chang A.M., Shi Y. Interactions among insulin resistance, inflammation factors, obesity-related gene polymorphisms, environmental risk factors, and diet in the development of gestational diabetes mellitus. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019;32(2):339–347. <https://doi.org/10.1080/14767058.2018.1446207>.
38. Behboudi-Gandevani S., Amiri M., Yarandi R.B., Tehrani F.R. The impact of diagnostic criteria for gestational diabetes on its prevalence: a systematic review and meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr*. 2019;11(1):11. <https://doi.org/10.1186/s13098-019-0406-1>.
39. Zakharova I., Klimov L., Kuryaninova V., Nikitina I., Malyavskaya S., Dolbnya S. et al. Vitamin D Insufficiency in Overweight and Obese Children and Adolescents. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;1(10):103. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00103>.
40. Смирнова Е.Н., Шулькина С.Г. Содержание лептина, растворимых рецепторов лептина и индекса свободного лептина у больных с метаболическим. *Ожирение и метаболизм*. 2017;14(1):30–34. <https://doi.org/10.14341/omet2017130-34>.
- Smirnova E.N., Shulkina S.G. Leptin, soluble leptin receptor, and free leptin index in patients with metabolic syndrome. *Obesity and Metabolism*. 2017;14(1):30–34. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/omet2017130-34>.
41. Roca-Rodriguez M.D.M., Lopez-Tinoco C., Fernandez-Deudero A., Murri M., Garcia-Palacios M.V., Garcia-Valero M.D.A. Unfavorable cytokine and adhesion molecule profiles during and after pregnancy, in women with gestational diabetes mellitus. *Endocrinology Diabetes Nutr*. 2017;64(1):18–25. <https://doi.org/10.1016/j.endinu.2016.10.003>.
42. Seoane-Collazo P., Martinez-Sanchez N., Milbank E., Contreras C. Incendiary leptin. *Nutrients*. 2020;12(2):472. <https://doi.org/10.3390/nu12020472>.
43. Климов Л.Я., Захарова И.Н., Курьянинова В.А., Никитина И.Л., Каронова Т.Л., Малавская С.И. и др. Недостаточность витамина D и ожирение у детей и подростков: насколько взаимосвязаны две глобальные пандемии. Роль витамина D в патогенезе ожирения и инсулинорезистентности (часть 1). *Медицинский совет*. 2017;(19):214–220. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-19-214-220>.
- Klimov L.Ya., Zakharova I.N., Kurianinova V.A., Nikitina I.L., Karonova T.L., Malyavskaya S.I., Dolbina S.V., Kasyanova A.N., Ivanova A.V., Atanesyan R.A., Timerkhanova I.V. Vitamin D deficiency and obesity in children and adolescents: how the two global pandemics are interconnected. Vitamin D role in pathogenesis of obesity and insulin resistance (Part 1). *Meditsinskiy Sovet*. 2017;(19):214–220. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-19-214-220>.
44. Чистякова Г.Н., Ремизова И.И., Газиева И.А., Ляпунов В.А., Устьянцева Л.С. Особенности иммунной системы детей, родившихся у женщин с гестационным сахарным диабетом. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2015;60(2):42–48. Режим доступа: <https://www.ped-perinatology.ru/jour/article/view/74>.
- Chistyakova G.N., Remizova I.I., Gazieva I.A., Lyapunov V.A., Ustyantseva L.S. Features of the immune system of children born to women with gestational diabetes mellitus. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2015;60(2):42–48. (In Russ.) Available at: <https://www.ped-perinatology.ru/jour/article/view/74>.
45. Якорнова Г.В., Ремизова И.И., Чистякова Г.Н., Устьянцева Л.С. Динамика провоспалительных цитокинов у детей, родившихся у женщин с осложненной беременностью, в зависимости от течения раннего периода адаптации. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2015;(4):50–56. Режим доступа: <https://www.ped-perinatology.ru/jour/article/viewFile/135/176>.
- Yakovnova G.V., Remizova I.I., Chistyakova G.N., Ustyantseva L.S. Time course of changes in proinflammatory cytokines in infants born to women with complicated pregnancy in relation to the course of an early adaptation period. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2015;(4):50–56. (In Russ.) Available at: <https://www.ped-perinatology.ru/jour/article/viewFile/135/176>.

46. Geca T., Kwasniewska A. The influence of gestational diabetes mellitus upon the selected parameters of the maternal and fetal system of insulin-like growth factors (IGF-1, IGF-2, IGFBP1-3) – a review and a clinical study. *J Clin Med*. 2020;9(10):32–56. <https://doi.org/10.3390/jcm9103256>.
47. Намазова-Баранова Л.С., Захарова И.Н., Громова О.А., Мальцев С.В., Боровик Т.Э., Плудовски П. Национальная программа «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции». М.: ПедиатрЪ; 2018. 96 с. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=34881251>.
Namazova-Baranova L.S., Zakharova I.N., Gromova O.A., Maltsev S.V., Borovik T.E., Pludovsky P. *National Program for Vitamin D deficiency in Children and Adolescents of the Russian Federation: Modern Approaches to the Management*. Moscow: "Pediatri" Publishers LLC; 2018; 96 p. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=34881251>.
48. Драпкина О.М., Самородская И.В., Старинская М.А., Ким О.Т., Неймарк А.Е. *Ожирение: оценка и тактика ведения пациентов*. М.: ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России; Силиция-Полиграф, 2021. 174 с. Режим доступа: https://gnicpm.ru/wp-content/uploads/2020/01/e-monography_obesity.pdf.
Drapkina O.M., Samorodskaya I.V., Starinskaya M.A., Kim O.T., Neimark A.E. *Obesity: evaluation and approach to the management of patients*. Moscow: National Medical Research Center for Preventive Medicine; Silicia-Polygraph, 2021. 174 p. (In Russ.) Available at: https://gnicpm.ru/wp-content/uploads/2020/01/e-monography_obesity.pdf.
49. Дедов И.И., Краснопольский В.И., Сухих Г.Т. Российский национальный консенсус «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение». *Сахарный диабет*. 2012;58(4):4–10. <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5531>.
Dedov I.I., Krasnopolskiy V.I., Sukhikh G.T. Russian National Consensus Statement on gestational diabetes: diagnostics, treatment and postnatal care. *Diabetes Mellitus*. 2012;15(4):4–10. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5531>.
50. Волкова М.А. Структура экстрагенитальной патологии у беременных. *Вестник Ивановской медицинской академии*. 2021;26(2):53–54. https://doi.org/10.52246/1606-8157_2021_26_2_53.
Volkova M.A. Structure of extragenital pathology in pregnant women. *Bulletin of the Ivanovo Medical Academy*. 2021;26(2):53–54. (In Russ.) https://doi.org/10.52246/1606-8157_2021_26_2_53.
51. Дударева Ю.А., Серосханова Д.Н. Роль эндотелиальной дисфункции и субклинического воспаления в развитии акушерских и перинатальных осложнений у пациенток с сахарным диабетом. *Acta Biomedica Scientifica*. 2021;6(3):9–16. <https://doi.org/10.29413/ABS.2021-6.3.1>.
Dudareva Yu.A., Seroshtanova D.N. The role of endothelial dysfunction and subclinical inflammation in the development of obstetric and perinatal complications in diabetes mellitus patients. *Acta Biomedica Scientifica*. 2021;6(3):9–16. (In Russ.) <https://doi.org/10.29413/ABS.2021-6.3.1>.
52. Васильева Э.Н., Мальцева Л.И., Денисова Т.Г., Герасимова Л.И. Особенности состояния здоровья новорожденных в зависимости от обеспеченности их матерей витамином D во время беременности. *Казанский медицинский журнал*. 2017;98(5):691–695. <https://doi.org/10.17750/KMJ2017-691>.
Vasil'eva E.N., Mal'tseva L.I., Denisova T.G., Gerasimova L.I. Health features of newborns depending on vitamin D level of their mothers during pregnancy. *Kazan Medical Journal*. 2017;98(5):691–695. (In Russ.) <https://doi.org/10.17750/KMJ2017-691>.
53. Новикова В.П., Петренко Ю.В., Иванов Д.О., Прокопьева Н.Э., Гурина О.П., Блинов А.Е. и др. Цитокиновый статус новорожденных детей, матери которых страдают ожирением. *Вопросы детской диетологии*. 2021;19(4):76–80. <https://doi.org/10.20953/2224-5448-2020-3-11-14>.
Novikova V.P., Petrenko Yu.V., Ivanov D.O., Prokopyeva N.E., Gurina O.P., Blinov A.E. et al. Cytokine status of neonates born to obese mothers. *Pediatric Nutrition*. 2021;19(4):76–80. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/2224-5448-2020-3-11-14>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Климов Л.Я., Захарова И.Н., Заплатников А.Л.
 Концепция и дизайн исследования – Климов Л.Я., Захарова И.Н., Заплатников А.Л., Зубков В.В., Курьянинова В.А.
 Написание текста – Верисокина Н.Е., Момотова А.А., Петросян М.А.
 Сбор и обработка материала – Верисокина Н.Е., Момотова А.А., Железнякова Т.В.
 Обзор литературы – Верисокина Н.Е., Атанесян Р.А., Петросян М.А., Волков Д.А., Магомадова З.А.
 Перевод на английский язык – Момотова А.А., Волков Д.А., Магомадова З.А.
 Анализ материала – Верисокина Н.Е., Момотова А.А., Бобрышев Д.В., Волков Д.А., Магомадова З.А.
 Статистическая обработка – Верисокина Н.Е., Момотова А.А., Петросян М.А., Волков Д.А., Магомадова З.А.
 Редактирование – Климов Л.Я., Курьянинова В.А.
 Утверждение окончательного варианта статьи – Климов Л.Я., Захарова И.Н.

Contribution of authors:

Concept of the article – Leonid Ya. Klimov, Irina N. Zakharova, Andrey L. Zaplatnikov
 Study concept and design – Leonid Ya. Klimov, Irina N. Zakharova, Andrey L. Zaplatnikov, Viktor V. Zubkov, Victoriya A. Kuryaninova
 Text development – Natalya E. Verisokina, Alena A. Momotova, Meline A. Petrosyan
 Collection and processing of material – Natalya E. Verisokina, Alena A. Momotova, Tatiana V. Zhelezniakova
 Literature review – Natalya E. Verisokina, Roza A. Atanesyan, Meline A. Petrosyan, Dmitriy A. Volkov, Zalina A. Magomadova
 Translation into English – Alena A. Momotova, Dmitriy A. Volkov, Zalina A. Magomadova
 Material analysis – Natalya E. Verisokina, Alena A. Momotova, Meline A. Petrosyan, Dmitry V. Bobryshev, Dmitriy A. Volkov, Zalina A. Magomadova
 Statistical processing – Natalya E. Verisokina, Alena A. Momotova, Meline A. Petrosyan, Dmitriy A. Volkov, Zalina A. Magomadova
 Editing – Leonid Ya. Klimov, Victoriya A. Kuryaninova
 Approval of the final version of the article – Leonid Ya. Klimov, Irina N. Zakharova

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, 44; <https://orcid.org/0000-0001-5444-8351>; veris.natalya@yandex.ru
Климов Леонид Яковлевич, д.м.н., профессор, 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
Захарова Ирина Николаевна, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, заведующий кафедрой педиатрии с курсом поликлинической педиатрии имени 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
Заплатников Андрей Леонидович, д.м.н., профессор, проректор по учебной работе, заведующий кафедрой неонатологии имени профессора В.В. Гаврюшова, профессор кафедры педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <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 академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; <https://orcid.org/0000-0001-8366-5208>; victor.zubkov@mail.ru

Момотова Алена Алексеевна, студентка 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

Курьянинова Виктория Александровна, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики детских болезней, Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; врач-гастроэнтеролог международного медицинского центра «СОГАЗ»; 191186, Россия, Петербург, ул. Малая Конюшенная, д. 8; <https://orcid.org/0000-0002-0731-7153>; vichkak@mail.ru

Атанесян Роза Артуровна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии и детской эндокринологии, Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; <https://orcid.org/0000-0001-5811-0024>; rozaatanesyan@rambler.ru

Железнякова Татьяна Викторовна, заведующая отделением реанимации и интенсивной терапии новорожденных, Ставропольский краевой клинический перинатальный центр; 355041, Россия, Ставрополь, ул. Ломоносова, 44; <https://orcid.org/0000-0002-7594-3498>; mars19501970@list.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, 44; <https://orcid.org/0000-0001-9906-7501>; meline.petrosyan.94@bk.ru

Бобрышев Дмитрий Викторович, к.м.н., директор Центра научно-инновационного развития, Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; <https://orcid.org/0000-0002-3947-4786>; bobryshevrg@yandex.ru

Волков Дмитрий Андреевич, студент педиатрического факультета, Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; <https://orcid.org/0000-0002-1721-0050>; dima_volk_volkov@mail.ru

Магомádова Залина Аслановна, студентка педиатрического факультета, Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; <https://orcid.org/0000-0001-6337-7014>; zalina.magomadova.2016@gmail.com

Information about the authors:

Natalia 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; <https://orcid.org/0000-0001-5444-8351>; veris.natalya@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; <https://orcid.org/0000-0001-7248-1614>; klimov_leo@mail.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. 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; <https://orcid.org/0000-0001-8366-5208>; victor.zubkov@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

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; Gastroenterologist, SOGAZ International Medical Center; 8, M. Konyushennaya St., St Petersburg, 191186, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0731-7153>; vichkak@mail.ru

Roza A. Atanesyan, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor of the Department of Endocrinology and Pediatric Endocrinology, Stavropol State Medical University; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5811-0024>; rozaatanesyan@rambler.ru

Tatiana V. Zhelezniakova, Head of the Neonatal Intensive Care Department, Regional Clinical Perinatal Center; 44, Lomonosov St., Stavropol, 355041, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7594-3498>; mars19501970@list.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; <https://orcid.org/0000-0001-9906-7501>; meline.petrosyan.94@bk.ru

Dmitry V. Bobryshev, Cand. Sci. (Med.), Head of Personalized Medicine Center, Stavropol State Medical University; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3947-4786>; bobryshevrg@yandex.ru

Dmitriy A. Volkov, Student of the Faculty of Pediatrics, Stavropol State Medical University; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1721-0050>; dima_volk_volkov@mail.ru

Zalina A. Magomadova, Student of the Faculty of Pediatrics, Stavropol State Medical University; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6337-7014>; zalina.magomadova.2016@gmail.com

Факторы риска развития асфиксии при рождении

Т.Е. Таранушенко^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0003-2500-8001>, tetar@rambler.ru

Н.А. Паршин^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-7991-1063>, parshin14.p@ya.ru

А.А. Ваганов^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-6032-6035>, ionospher13@gmail.com

Т.В. Овчинникова², <https://orcid.org/0000-0002-9319-2894>, tane4ka092009@rambler.ru

¹ Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1

² Красноярский краевой клинический центр охраны материнства и детства; 660074, Россия, Красноярск, ул. Академика Киренского, д. 2а/1

Резюме

Введение. Внутриутробная гипоксия и асфиксия при родах являются ведущими причинами младенческой смертности в структуре отдельных состояний, возникающих в перинатальном периоде.

Цель – изучить причастность негативных событий для плода в ante- и интранатальных периодах к возникновению перинатальной асфиксии у новорожденных и обозначить главные модифицируемые факторы риска, которые позволят сформулировать превентивные стратегии в развитии гипоксии ребенка.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ 50 историй болезни новорожденных за 2019–2020 гг.: проведена ретроспективная оценка течения ante- и интранатального периода. Проверка на нормальность распределения определила дальнейшие расчеты с использованием методов непараметрической статистики. Номинальные данные представлены с указанием абсолютных и относительных значений. Совокупности количественных показателей описаны значениями медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q_1 – Q_3). Для сравнения несвязанных выборок использовался критерий χ^2 .

Результаты. В группе детей с умеренной и тяжелой асфиксией при рождении преобладали недоношенные дети. Достоверность различий при сравнении сроков гестации между группами не отмечена, но при оценке медианы и квартилей наблюдается тенденция к более низкому сроку гестации в группе детей с тяжелой асфиксией. Основные ante- и интранатальные факторы риска асфиксии новорожденных установлены в следующем процентном отношении: фетоплацентарная недостаточность – 32%; преждевременный разрыв плодных оболочек и медицинские аборт в анамнезе – по 30%; первая беременность, анемия, ожирение, гипертоническая болезнь, курение, возраст матери > 35 лет – по 18%; истмико-цервикальная недостаточность – 16%; антенатальная гибель в анамнезе, угроза прерывания беременности, вагинит – по 14%; острые респираторные инфекции в период беременности, вспомогательные репродуктивные технологии (ЭКО), миома матки – по 12%; маловодие – 8%; многоводие – 6%.

Заключение. Структура факторов, способных вносить вклад в развитие асфиксии у новорожденных, разнообразна и включает как управляемые, так и неуправляемые влияния. Понимание причастности модифицируемых факторов риска определяет необходимость выстраивания стратегии и тактики по снижению их влияния на развитие рассматриваемой патологии.

Ключевые слова: асфиксия, гипоксия плода, новорожденный, недоношенный, фактор риска

Для цитирования: Таранушенко Т.Е., Паршин Н.А., Ваганов А.А., Овчинникова Т.В. Факторы риска развития асфиксии при рождении. *Медицинский совет*. 2022;16(19):21–28. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-19-21-28>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Risk factors for birth asphyxia

Tatiana E. Taranushenko^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0003-2500-8001>, tetar@rambler.ru

Nikita A. Parshin^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-7991-1063>, parshin14.p@ya.ru

Anatoliy A. Vaganov^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-6032-6035>, ionospher13@gmail.com

Tatiana V. Ovchinnikova², <https://orcid.org/0000-0002-9319-2894>, tane4ka092009@rambler.ru

¹ Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia

² Krasnoyarsk Regional Clinical Center for Maternal and Child Health; 2a/1, Academician Kirensky St., Krasnoyarsk, 660074, Russia

Abstract

Introduction. Intrauterine hypoxia and asphyxia during childbirth are the leading causes of infant mortality in the structure of certain conditions arising in the perinatal period.

Purpose. To study the involvement of negative events for the fetus in the ante- and intranatal periods in the occurrence of perinatal asphyxia in newborns and identify the main modifiable risk factors that will allow formulating preventive strategies in the development of child hypoxia.

Materials and methods. A retrospective assessment of the course of the ante- and intranatal period was carried out according to 50 case histories. Nominal data are presented with indication of absolute and relative values. Sets of quantitative indicators

are described by the values of the median (Me) and the lower and upper quartiles (Q_1 – Q_3). The χ^2 test was used to compare unrelated samples. Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$. Statistical data processing was carried out using the Microsoft Office 2021 software package.

Results: In the group of children with moderate and severe asphyxia at birth, the median gestational age was 36 and 33 weeks. The main ante- and intranatal risk factors for asphyxia of newborns were established in the following percentage: fetoplacental insufficiency – 32%; premature rupture of membranes and medical abortions in history, 30% each; first pregnancy, anemia, obesity, hypertension, smoking, maternal age > 35 years, 18% each; isthmio-cervical insufficiency – 16%; history of antenatal death, threatened miscarriage, vaginitis, 14% each; acute respiratory infections during pregnancy, assisted reproductive technologies (IVF), uterine fibroids – 12% each; oligohydramnios – 8%; polyhydramnios – 6%.

Conclusion. The structure of factors that can contribute to the development of asphyxia in newborns is diverse. Understanding the involvement of modifiable risk factors determines the need to build a strategy and tactics to reduce their impact on the development of the pathology under consideration.

Keywords: asphyxia, fetal hypoxia, newborn, premature, risk factor

For citation: Taranushenko T.E., Parshin N.A., Vaganov A.A., Ovchinnikova T.V. Risk factors for birth asphyxia. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(19):21–28. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-19-21-28>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Асфиксия новорожденных в наиболее простом определении означает неспособность ребенка начать самостоятельное дыхание после рождения. С позиции механизмов развития патологии и отдельных проявлений асфиксия является состоянием нарушенного газообмена, которое приводит к прогрессирующей гипоксии, гиперкапнии и ацидозу разной степени тяжести (в зависимости от причин и продолжительности развившейся ситуации). Ухудшение газообмена может произойти в ante-, intra- или раннем неонатальном периоде (если новорожденный не в состоянии поддерживать собственный газообмен без плаценты). Перинатальная асфиксия относится к значимым причинам неонатальной заболеваемости и смертности.

Термин «асфиксия при рождении» предложен Всемирной организацией здравоохранения как клиническое описание новорожденного, который «не может инициировать или поддерживать регулярное дыхание при рождении». Этот термин не раскрывает причинность данного состояния, так как причины нарушения или отсутствия дыхания у новорожденного могут быть различные (например, обусловленные недоношенностью).

В Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) основным критерием диагноза «асфиксия» является оценка по шкале Апгар на 1-й минуте после рождения:

- тяжелая асфиксия (P21.0) при сумме баллов 0–3 через 1 мин после рождения;
- средняя и умеренная асфиксия при рождении (P21.1) при сумме баллов 4–7.

Несмотря на то что сумма 7 баллов через 1 мин после рождения соответствует асфиксии средней и умеренной тяжести, выставлять этот диагноз нецелесообразно, так как оценка 7 баллов по Апгар к концу 1-й минуты клинически и (или) прогностически малоинформативна. Многочисленные исследования указывают на то, что первая оценка по шкале Апгар слабо коррелирует с прогнозом и дальнейшим исходом у детей.

Для постановки диагноза «тяжелая асфиксия при рождении» предлагается использовать совокупность признаков:

- признаки внутриутробного или интранатального страдания плода;
- низкая оценка по шкале Апгар (< 5 баллов на 5-й минуте);
- pH < 7,0 или дефицит оснований (BE) – > 16 ммоль/л в пуповинной крови;
- полиорганная недостаточность в раннем неонатальном периоде;
- неврологические нарушения с момента рождения [1].

К основным причинам внутриутробного неблагополучия плода относятся:

- хроническая гипоксия плода в течение нескольких недель или месяцев (наиболее распространенное последствие осложненной беременности, возникающее в результате повышенного сопротивления сосудов плаценты);
- хроническая плацентарная недостаточность как состояние, при котором происходит ремоделирование сосудов плаценты, нарушение маточно-плацентарного кровотока, прогрессирующее ухудшение функционирования плаценты, снижение поступления кислорода и питательных веществ к плоду через плаценту, что приводит к гипоксии и ацидозу плода.

Наиболее частыми последствиями этих состояний для плода являются задержка внутриутробного развития, недоношенность или антенатальная гибель плода [2]. Наряду с этим плацентарная недостаточность предрасполагает к акушерским расстройствам (преэклампсия, преждевременные роды, патологическое течение родов и др.), которые относят к основным причинам асфиксии, перинатальной заболеваемости и смертности во всем мире [2–4].

Отягощенный акушерский и соматический анамнез матери также могут внести существенный негативный вклад в развитие последующей асфиксии. Так, преэклампсия, гестационная или эссенциальная артериальная гипертензия, врожденные пороки сердца (цианотиче-

ские), повышение внутрибрюшного давления (ожирение, многоводие), гестационный сахарный диабет, заболевания сосудов, хроническая бронхо-легочная патология (хроническая обструктивная болезнь легких, астма, интерстициальные болезни легких), многоплодная беременность, курение, наркозависимость, алкоголизм, анемии и другие заболевания крови с нарушением транспорта кислорода, воспалительные заболевания во время беременности, аутоиммунные заболевания у матери, тромбофилии, низкая масса тела матери, возраст матери, неблагоприятное экологическое окружение (высокий процент окиси углерода) и др. могут быть факторами риска хронической внутриутробной гипоксии и асфиксии при рождении [4, 6–11].

Важным модифицируемым фактором риска развития асфиксии является курение. Анализ формы доплеровских волн в различных плацентарных сосудах матерей, которые курили сигареты во время беременности, показал снижение высоты волны, а, следовательно, скорости кровотока, что указывает на воздействие никотина, приводящего к снижению маточно-плацентарного кровотока [12].

Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ), перенесенная во время беременности, также является неблагоприятным фактором риска. Во время беременности увеличенная матка поднимает диафрагму до 4 см в III триместре и ограничивает функциональную остаточную емкость легких на фоне повышенной потребности в кислороде (в среднем на 20%). В случаях респираторной патологии наступает прогрессирование гипоксии у матери, а в последующем присоединяется внутриутробная гипоксия плода [6, 13]. Активно обсуждается вопрос об инфекции COVID-19 у матери как фактора риска асфиксии. В систематическом обзоре 2020 г. сообщается о результатах течения беременности и состоянии новорожденных от женщин, инфицированных COVID-19. Обзор включил 18 исследований из различных центров. Клинические характеристики течения COVID-19 у беременных и небеременных женщин схожи, значимых влияний инфекции на плод и новорожденных не установлено, но авторы отмечают необходимость дальнейшего наблюдения беременных, инфицированных в III триместре, для уточнения отсроченных влияний инфекции на ребенка [14].

Острая гипоксия плода с последующей асфиксией возникает на поздних сроках беременности. Причинами этого состояния чаще всего являются отслойка плаценты или тромбоз доли плаценты. Признаки гипоксии у плода появляются при утрате функции 1/3 плаценты [15]. К причинам, приводящим к острой гипоксии плода в интранатальном периоде, относят нарушение кровотока через пуповину (компрессия пуповины, сокращения пуповины во время родов, узлы пуповины, разрыв сосудов пуповины при оболочечном прикреплении, выпадение петель пуповины), отслойку плаценты, расстройство маточно-плацентарного кровотока (контрактуры миометрия, короткий интервал между сокращениями матки, дискоординация родовой деятельности, чрезмерно сильная родовая деятельность, тетанус матки), а также осложнения

второго периода родов, когда происходит патологическое вставление плода (дистоция плечиков) и (или) имеют место переносимость, многоплодная беременность, общая анестезия матери [15, 16].

Представленные данные свидетельствуют об асфиксии как основной причине заболеваемости и смертности новорожденных детей, указывают на значительное разнообразие причин, способных инициировать развитие асфиксии у новорожденного. Вместе с тем структурированные исследования, позволяющие установить наиболее значимые факторы риска, малочисленны и разнообразны. Учитывая частоту встречаемости и наличие множества работ схожего формата, требуются дальнейшие современные исследования факторов риска и оценки их клинической значимости в развитии асфиксии.

Цель настоящего исследования – изучить причастность негативных событий для плода в ante- и интранатальных периодах к возникновению перинатальной асфиксии у новорожденных и обозначить главные модифицируемые факторы риска, которые позволят сформулировать превентивные стратегии в развитии гипоксии ребенка.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ анамнестических данных 50 новорожденных (общая выборка), находившихся на стационарном лечении в Красноярском краевом клиническом центре охраны материнства и детства (КГБУЗ «КККЦОМД»), за 2019–2020 гг.

Критерии включения:

- дети, рожденные в КГБУЗ «КККЦОМД» в 2019–2020 гг.;
- оценка по шкале Апгар ≤ 7 баллов в конце 1-й минуты;
- наличие необходимых данных соматического и акушерского анамнеза, а также сведений о вредных привычках, семейных и социальных особенностях женщин, родивших детей с асфиксией.

На основании созданной выборки были сформированы две группы новорожденных в зависимости от тяжести асфиксии при рождении. Первую группу составили 34 новорожденных ребенка, у которых при рождении была асфиксия средней степени тяжести (оценка по шкале Апгар 4–7 баллов в конце 1-й минуты жизни). Вторая группа включила 16 детей с тяжелой асфиксией при рождении (оценка по шкале Апгар 1–3 балла). Контрольную группу составили дети, сопоставимые по гестационному возрасту, без указаний на перенесенную асфиксию.

Проверка на нормальность распределения определила дальнейшие расчеты с использованием методов непараметрической статистики. Номинальные данные представлены с указанием абсолютных и относительных (%) значений. Совокупности количественных показателей описаны значениями медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q_1 – Q_3). Для сравнения несвязанных выборок использовался критерий χ^2 . Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета программы Microsoft Office 2021.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Выполненный анализ позволил установить следующие особенности сформированных групп. В случае умеренной асфиксии при рождении медиана гестационного возраста составила 36 [31,3; 39] нед., а у новорожденных с тяжелой асфиксией – 33 [27,5; 37] нед. Отмечена тенденция к меньшему сроку гестации в группе детей с тяжелой асфиксией, однако достоверных различий между группами не установлено (табл. 1).

Нормальная масса тела при рождении (по отношению к гестационному возрасту) регистрировалась в 52% случаев в группе детей с умеренной и у 31% с тяжелой асфиксией. Низкая и очень низкая масса тела при рождении в обеих группах встречалась примерно с одинаковой частотой: 24 и 25% у детей из 1-й группы и 25 и 13% из 2-й соответственно. Новорожденных с экстремально низкой массой тела при рождении установлено в 2,5 раза больше среди детей с тяжелой асфиксией – 31% против 12% в 1-й группе.

Средний возраст матерей (табл. 2) при рождении был сопоставим в обеих группах и составил 29 лет. При этом максимальный возраст матерей в обеих группах составил 39–40 лет, а значения Q_3 приближались к возрасту поздней беременности – 33,5 года в обеих группах.

Первоначально в работе рассмотрены факторы риска асфиксии новорожденных в общей выборке вне зависимости от степени тяжести асфиксии, и проведено сравнение с группой детей, родившихся без асфиксии (рис. 1). Выполненный сравнительный анализ позволил установить следующее. Доля курящих женщин, дети которых родились с асфиксией, составила 18% без достоверных различий с контролем. Гинекологические проблемы (воспалительные и невоспалительные болезни женских тазовых органов в период, предшествующий настоящей бере-

менности) имели 26% женщин целевой выборки против 47% в контроле ($p < 0,05$). Случаи отягощенного акушерского анамнеза с медицинскими абортми (более 2 до наступления настоящей беременности) были сопоставимы и составили 30 и 32% соответственно. Антенатальная гибель плода отмечена у 7 женщин (14%), родивших детей с асфиксией, против 1 случая (5%) в контрольной группе. Данные об экстракорпоральном оплодотворении имелись только в целевой выборке женщин и отсутствовали в контроле. Особое внимание заслуживает оценка беременности, которая характеризовалась статистически значимым увеличением диагностированной фетоплацентарной

● Таблица 1. Характеристика исследуемых групп

● Table 1. Characteristics of the studied groups

Параметр	Группа 1 (n = 34)	Группа 2 (n = 16)
Срок гестации, Ме [Q_1 ; Q_3]	36 [31,3; 39]	33 [27,5; 37]
Нормальная масса тела, %	53	31
Низкая масса тела (1500–2500 г), %	24	25
Очень низкая масса тела (1000–1500 г), %	12	13
Экстремально низкой массой тела (< 1000 г), %	12	31
Пол (мужской/женский)	16/18	8/8

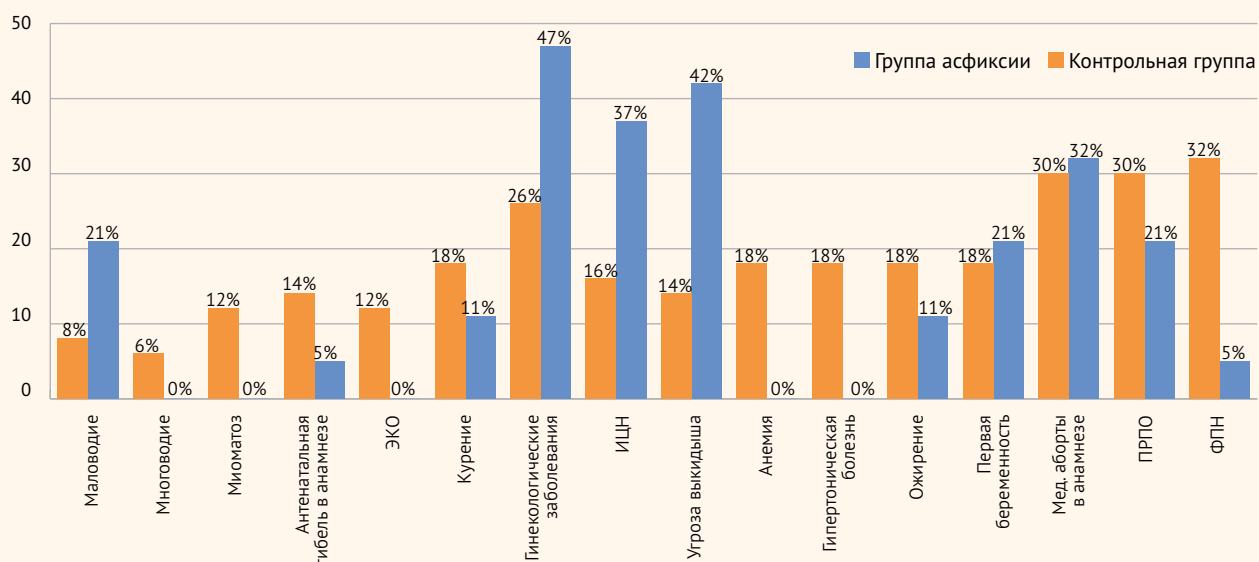
● Таблица 2. Возраст матерей в исследуемых группах

● Table 2. Age of mothers in the study groups

Возраст матери	Группа 1 (n = 34)	Группа 2 (n = 16)
Max	39	40
Min	16	18
Ме [Q_1 ; Q_3]	29 [24,5; 33,5]	32 [23,5; 33,5]

● Рисунок 1. Факторы риска в исследуемых группах

● Figure 1. Risk factors in the control and group samples



ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение; ИЦН – истмико-цервикальная недостаточность; ПРПО – преждевременный разрыв плодных оболочек; ФПН – фетоплацентарная недостаточность.

недостаточности у женщин, дети которых родились с асфиксией, – 32% против 5% в контроле ($p < 0,05$). Сведения об угрозе выкидыша, истмико-цервикальной недостаточности и преждевременном разрыве плодных оболочек, много- и маловодии были сопоставимы.

Последующая оценка материнских факторов риска развития асфиксии проводилась между рассматриваемыми 1-й и 2-й группами детей (с учетом степени тяжести асфиксии при рождении) (рис. 2). Результаты показали следующее. Во 2-й группе детей с тяжелой асфиксией при рождении к значимым неблагоприятным антенатальным факторам отнесены более частые материнские случаи ожирения ($p < 0,05$) и гипертонической болезни, указания на экстракорпоральное оплодотворение и первую беременность – 19 и 38% соответственно (против 9 и 19% в 1-й группе). Угроза невынашивания беременности также преобладала у женщин, чьи дети родились с тяжелой асфиксией, – 25% против 9% в группе умеренной асфиксии.

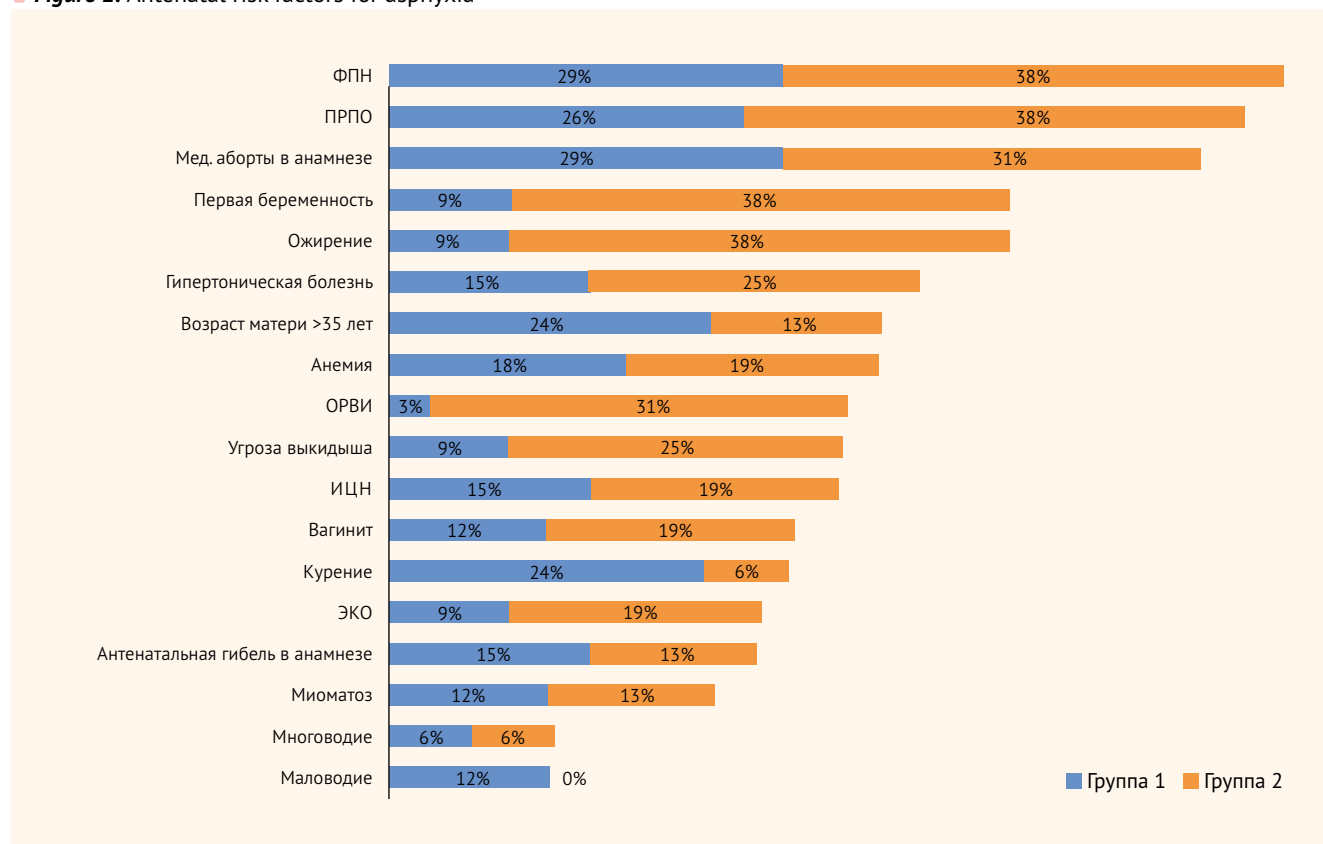
Обращает на себя внимание достоверное превышение эпизодов ОРВИ во второй половине беременности у 31% матерей новорожденных 2-й группы и 3% в 1-й. Частота встречаемости таких факторов риска, как гемодинамические нарушения плода (по данным пренатального скрининга) и медицинские аборт в анамнезе были сопоставимы в рассматриваемых группах.

Наряду с проведением сравнительного анализа причинных аспектов, неблагоприятно влияющих на антенатальное развитие плода, между рассматриваемыми группами изучены структура и соотношение этих факторов риска (рис. 3 и 4).

При оценке интранатальных факторов в отношении риска развития асфиксии у новорожденного обращено внимание на следующие события (рис. 5). В группе детей с тяжелой асфиксией способ родоразрешения с помощью кесарева сечения отмечен в 50% случаев (экстренное кесарево сечение – 37%, плановое – 13%); в группе новорожденных с умеренной асфиксией потребность в проведении оперативного родоразрешения составила 31% (экстренное кесарево сечение потребовалось в 28%, плановое – только в 3% случаев).

К важным маркерам неблагоприятного течения интранатального периода относятся удлинение безводного периода (более 18 ч), характер околоплодных вод, обвитие пуповиной, стимуляция окситоцином [18]. Сравнительный анализ групп показал следующее (рис. 6). У детей с тяжелой асфиксией длительный безводный период регистрировался в 13% случаев против 6% новорожденных с умеренной асфиксией. Мекониальные околоплодные воды как маркер перенесенной гипоксии плода отмечались в рассматриваемых группах с примерно одинаковой частотой (6 и 9% случаев соответственно). Обвитие пуповиной зарегистри-

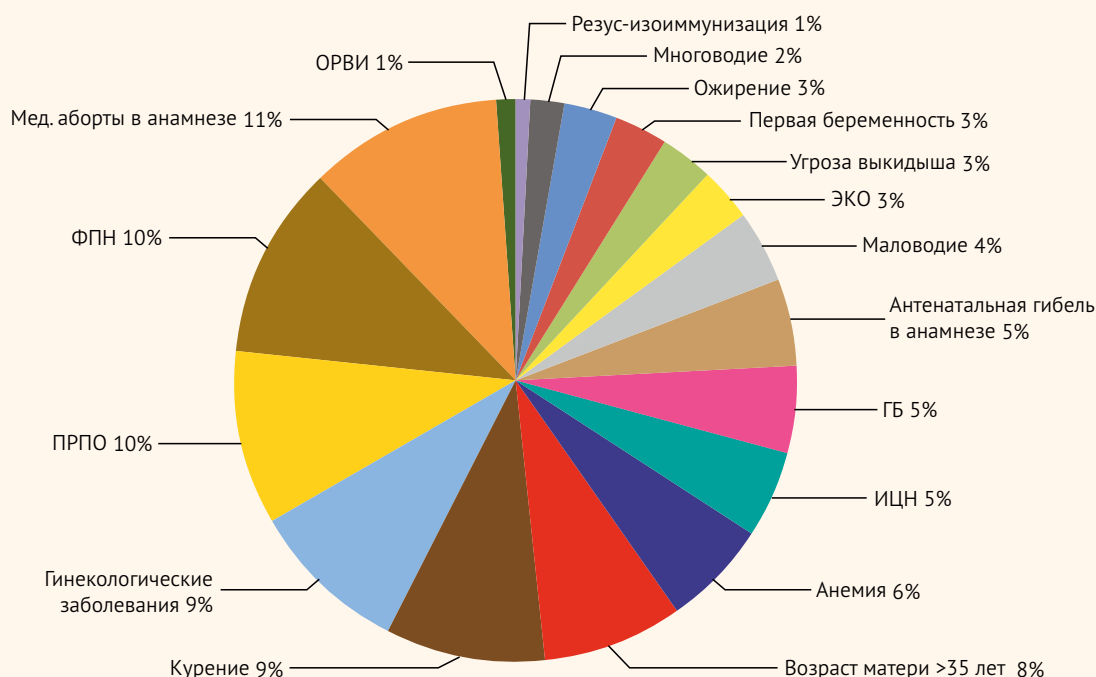
● **Рисунок 2.** Антенатальные факторы риска асфиксии
● **Figure 2.** Antenatal risk factors for asphyxia



ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение; ИЦН – истмико-цервикальная недостаточность; ПРПО – преждевременный разрыв плодных оболочек; ФПН – фетоплацентарная недостаточность; ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция.

Рисунок 3. Соотношение факторов риска в группе умеренной асфиксии (n = 34)

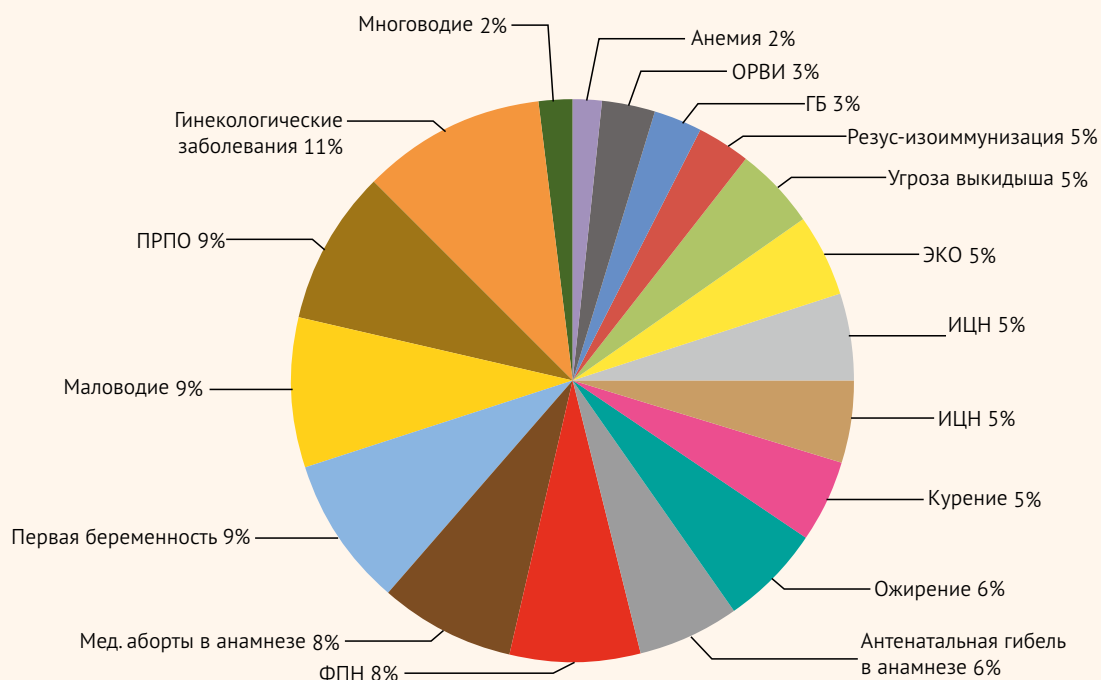
Figure 3. Risk factors in the moderate asphyxia group (n = 34)



ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение; ИЦН – истмико-цервикальная недостаточность; ПРПО – преждевременный разрыв плодных оболочек; ФПН – фетоплацентарная недостаточность; ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция; ГБ – гипертоническая болезнь.

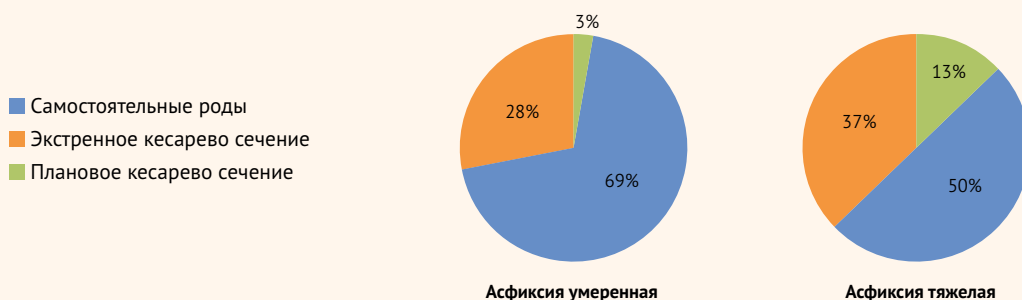
Рисунок 4. Соотношение факторов риска в группе тяжелой асфиксии (n = 16)

Figure 4. Risk factors in the severe asphyxia group (n = 16)

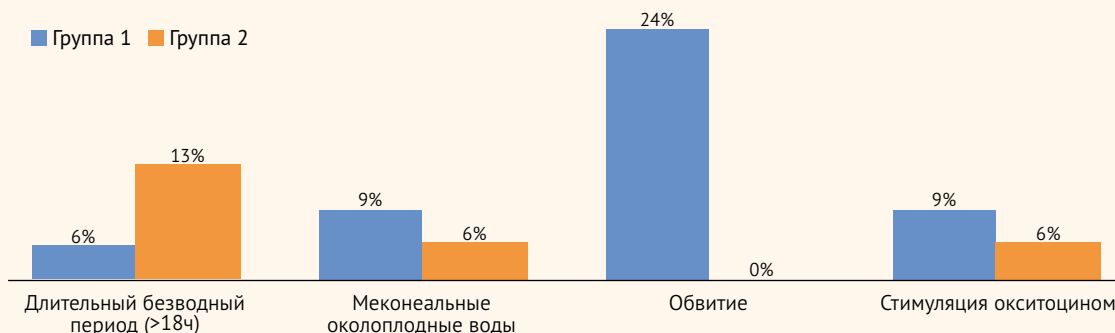


ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение; ИЦН – истмико-цервикальная недостаточность; ПРПО – преждевременный разрыв плодных оболочек; ФПН – фетоплацентарная недостаточность; ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция; ГБ – гипертоническая болезнь.

● **Рисунок 5.** Способы родоразрешения в группах умеренной и тяжелой асфиксии
 ● **Figure 5.** Mode of delivery in groups of moderate and severe asphyxia



● **Рисунок 6.** Особенности интранатального периода у детей с асфиксией при рождении
 ● **Figure 6.** Features of the intrapartum period in children with asphyxia at birth



ровано только у новорожденных с умеренной асфиксией при рождении и составило 24%. Стимуляция окситоцином приводит к чрезмерной маточной активности, что значительно нарушает маточно-плацентарный кровоток и приводит к внутриутробной гипоксии [15, 19]. Стимуляция окситоцином в интранатальном периоде использовалась в 9% в 1-й группе и в 6% во 2-й.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Понимание процессов развития гипоксии плода, а также нарушений функционирования системы «мать – плацента – плод» является важным вопросом современной перинатологии.

Основным антенатальным фактором риска, который вносит значимый вклад в развитие асфиксии новорожденных, является фетоплацентарная недостаточность, установленная в 32% случаев, что достоверно превысило показатель контрольной группы. Различные гинекологические и экстрагенитальные заболевания матери, патогенетическим звеном которых является поражение сосудов с нарушением функционирования системы «мать – плацента – плод», являются типичной реакцией плаценты на неблагоприятные воздействия и представляют механизм реализации данного фактора риска.

К факторам с негативным влиянием на плод в антенатальном периоде и определяющим более тяжелое течение

асфиксии следует отнести преждевременный разрыв плодных оболочек, ожирение, первую беременность (38%), медицинские аборт в анамнезе и ОРВИ во время беременности (31%).

В интранатальном периоде факторами риска развития тяжелой асфиксии являются длительный безводный период (13%) и стимуляция окситоцином (6%).

К относительно модифицируемым (управляемым факторам риска) можно отнести медицинские аборт в анамнезе, анемию, ожирение, гипертоническую болезнь, курение.

Представленные данные актуализируют мультифакторность такого состояния, как асфиксия при рождении, подтверждают необходимость более пристального внимания к состоянию здоровья женщин репродуктивного возраста (профилактика и эффективное лечение гинекологической патологии, ожирения и гипертонической болезни, отказ от курения), обосновывают важность оптимизации наблюдения за женщинами с рассмотренными факторами риска в период беременности и родов, указывают на значительную долю неблагоприятных предикторов асфиксии, которые имеют управляемый характер, а значит, способны предотвратить развитие тяжелых гипоксических последствий у ребенка.



Поступила / Received 10.06.2022
 Поступила после рецензирования / Revised 30.06.2022
 Принята в печать / Accepted 10.10.2022

Список литературы / References

1. Шилова Н.А., Харламова Н.В., Андреев А.В., Межинский С.С., Панова И.А., Дудов П.Р. Частота асфиксий и объем оказания реанимационной помощи новорожденным в родильном зале. *Неонатология: новости, мнения, обучение*. 2020;8(2):47–53. <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2020-8-2-47-53>.
Shilova N.A., Kharlamova N.V., Andreev A.V., Mezinsky S.S., Panova I.A., Dudov P.R. Frequency of perinatal asphyxia and volume of provision of care to newborns in the delivery room. *Neonatology: News, Opinions, Training*. 2020;8(2):47–53. (In Russ.) <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2020-8-2-47-53>.
2. Wardinger J.E., Ambati S. *Placental Insufficiency*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563171/>.
3. Ануриев А.М., Горбачев В.И. Гипоксически-ишемические поражения головного мозга у недоношенных новорожденных. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(8-2):63–69. <https://doi.org/10.17116/jnevro201911908263>.
Anuriyev A.M., Gorbachev V.I. Hypoxic-ischemic brain damage in premature newborns. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2019;119(8-2):63–69. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro201911908263>.
4. Mazarico E., Molinet-Coll C., Martinez-Portilla R.J., Figueras F. Heparin therapy in placental insufficiency: Systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2020;99(2):167–174. <https://doi.org/10.1111/aogs.13730>.
5. Mehar M.F., Khan M.A., Saleem R., Zafar F., Naqqash A.B., Shahid S., Hassan R. Risk factors of perinatal asphyxia at Nishtar Hospital Multan. *Prof Med J*. 2020;27(3):487–492. <https://doi.org/10.29309/TPMJ/2020.27.3.176>.
6. Карелина О.Б., Артымук Н.В. Факторы риска асфиксии новорожденных у женщин с ожирением. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2016;1(2):6–11. Режим доступа: <https://fcm.kemsmu.ru/jour/article/view/9>.
Karelina O.B., Artyumuk N.V. Risk factors for neonatal asphyxia in obese women. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2016;1(2):6–11. (In Russ.) Available at: <https://fcm.kemsmu.ru/jour/article/view/9>.
7. Pintican D., Poienar A.A., Strilciuc S., Mihu D. Effects of maternal smoking on human placental vascularization: A systematic review. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2019;58(4):454–459. <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2019.05.004>.
8. Ducsay C.A., Goyal R., Pearce W.J., Wilson S., Hu X.Q., Zhang L. Gestational Hypoxia and Developmental Plasticity. *Physiol Rev*. 2018;98(3):1241–1334. <https://doi.org/10.1152/physrev.00043.2017>.
9. Gomella T., Eyal F.G., Bany-Mohammed F. (eds). *Gomella's Neonatology: Management, Procedures, On-Call Problems, Diseases, and Drugs*. 8th ed. McGraw Hill; 2020.
10. Yung H.W., Cox M., Tissot van Patot M., Burton G.J. Evidence of endoplasmic reticulum stress and protein synthesis inhibition in the placenta of non-native women at high altitude. *FASEB J*. 2012;26(5):1970–1981. <https://doi.org/10.1096/fj.11-190082>.
11. Herrera C.A., Silver R.M. Perinatal Asphyxia from the Obstetric Standpoint: Diagnosis and Interventions. *Clin Perinatol*. 2016;43(3):423–438. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2016.04.003>.
12. Pintican D., Poienar A.A., Strilciuc S., Mihu D. Effects of maternal smoking on human placental vascularization: A systematic review. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2019;58(4):454–459. <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2019.05.004>.
13. Wong S.F., Chow K.M., Leung T.N., Ng W.F., Ng T.K., Shek C.C. et al. Pregnancy and perinatal outcomes of women with severe acute respiratory syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;191(1):292–297. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2003.11.019>.
14. Yang Z., Wang M., Zhu Z., Liu Y. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and -pregnancy: a systematic review. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2022;35(8):1619–1622. <https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1759541>.
15. Кузнецов П.А., Козлов П.В. Гипоксия плода и асфиксия новорожденного. *Лечебное дело*. 2017;4(9):9–15. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=32335632&ysclid=I92mhgu1f2284660402>.
Kuznetsov P.A., Kozlov P.V. Fetal hypoxia and neonatal asphyxia. *Lechebnoe Delo*. 2017;4(9):9–15. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=32335632&ysclid=I92mhgu1f2284660402>.
16. Torres-Muñoz J., Rojas C., Mendoza-Urbano D., Marín-Cuero D., Orobio S., Echandia C. Risk factors associated with the development of perinatal asphyxia in neonates at the Hospital Universitario del Valle, Cali, Colombia, 2010–2011. *Biomedica*. 2017;37(1 Suppl):51–56. (In Spanish) <https://doi.org/10.7705/biomedica.v37i1.2844>.
17. Исенова С.Ш., Бодыков Г.Ж., Локшин В.Н., Джусубалиева Т.М., Байкошкарлова С.Б., Карибаева Ш.К. и др. Особенности течения раннего неонатального периода новорожденных после применения ЭКО. *Репродуктивная медицина*. 2020;2(2):22–27. <https://doi.org/10.37800/RM2020-1-12>.
Isenova S.Sh., Bodykov G.Zh., Lokshin V.N., Dzhusubaliyeva T.M., Baikoshkarova S.B., Karibaeva Sh.K. et al. Features of the early neonatal period of newborns after IVF. *Reproductive Medicine*. 2020;2(2):22–27. (In Russ.) <https://doi.org/10.37800/RM2020-1-12>.
18. Haliti A., Mustafa L., Bexheti S., Islami D., Bozali A., Shabani R., Islami H. In Vitro Action of Meconium on Bronchomotor Tonus of Newborns with Meconium Aspiration Syndrome. *Open Access Maced J Med Sci*. 2018;6(6):992–996. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2018.244>.
19. Nam N.H., Sukon P. Risk factors associated with stillbirth of piglets born from oxytocin-assisted parturitions. *Vet World*. 2020;13(10):2172–2177. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2020.2172-2177>.

Информация об авторах:

Таранушенко Татьяна Евгеньевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии Института последипломного образования, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; ведущий консультант, Красноярский краевой клинический центр охраны материнства и детства; 660074, Россия, Красноярск, ул. Академика Киренского, д. 2а/1; tetar@rambler.ru

Паршин Никита Андреевич, аспирант, ассистент кафедры-центра симуляционных технологий, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; врач – анестезиолог-реаниматолог, Красноярский краевой клинический центр охраны материнства и детства; 660074, Россия, Красноярск, ул. Академика Киренского, д. 2а/1; parshin14.p@ya.ru

Ваганов Анатолий Анатольевич, аспирант, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; врач-педиатр, Красноярский краевой клинический центр охраны материнства и детства; 660074, Россия, Красноярск, ул. Академика Киренского, д. 2а/1; ionospher13@gmail.com

Овчинникова Татьяна Витальевна, врач-неонатолог, Красноярский краевой клинический центр охраны материнства и детства; 660074, Россия, Красноярск, ул. Академика Киренского, д. 2а/1; tane4ka092009@rambler.ru

Information about the authors:

Tatiana E. Taranushenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatrics, Institute of Postgraduate Education, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasensky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; Leading Consultant, Krasnoyarsk Regional Clinical Center for Maternal and Child Health; 2a/1, Academician Kirensky St., Krasnoyarsk, 660074, Russia; tetar@rambler.ru

Nikita A. Parshin, Postgraduate Student, Assistant of the Department-Center of Simulation Technologies, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasensky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; anesthesiologist-resuscitator, Krasnoyarsk Regional Clinical Center for Maternal and Child Health; 660074, Russia, Krasnoyarsk, st. Academician Kirensky, 2a/1; parshin14.p@ya.ru

Anatoliy A. Vaganov, Postgraduate Student, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasensky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; Pediatrician, Krasnoyarsk Regional Clinical Center for Maternal and Child Health; 660074, Russia, Krasnoyarsk, st. Academician Kirensky, 2a/1; ionospher13@gmail.com

Tatiana V. Ovchinnikova, Neonatologist, Krasnoyarsk Regional Clinical Center for Maternal and Child Health; 2a/1, Academician Kirensky St., Krasnoyarsk, 660074, Russia; tane4ka092009@rambler.ru

Особенности течения гриппа и его коинфекции у детей на современном этапе

С.В. Николаева^{1✉}, nikolaeva008@list.ru, Д.В. Усенко¹, О.О. Погорелова¹, С.В. Шабалина¹, Ю.Н. Хлыповка¹, Е.К. Шушакова¹, О.В. Рублева²

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

² ООО «Биолаб-Р»; 142000, Россия, Московская область, Домодедово, ул. Курыжова, д. 18, корп. 1

Резюме

Грипп – острая респираторная инфекция, протекающая с преимущественным поражением дыхательных путей (чаще трахеи), характеризующаяся склонностью к быстрому развитию симптоматики и в большинстве случаев не требующая госпитализации. Характерна неспецифичность клинических проявлений, свойственная всем острым респираторным инфекциям: регистрируются симптомы интоксикации, катаральные явления (заложенность носа, ринорея, боль или дискомфорт в горле), лихорадка, кашель. Совершенствование и широкое внедрение молекулярных методов идентификации респираторных патогенов привело к установлению большей частоты сочетанных форм инфекций. Представлен анализ данных литературы по частоте регистрации сочетанных форм гриппа. Описаны клинические случаи моногриппозной и сочетанной инфекции гриппа и респираторно-синцитиальной инфекции, в котором продемонстрирован антагонизм влияния двух вирусов на течение болезни. В первом случае пациентка, 1 год 1 мес., была госпитализирована с температурой 39 °С в среднетяжелом состоянии. В мазке из носоглотки методом ПЦР выделена РНК вируса гриппа А, диагностирован грипп. Во втором случае пациент, 2 года, в начале заболевания предъявлял жалобы на повышение температуры тела до 38,7 °С, кашель, затрудненное носовое дыхание. При поступлении состояние средней тяжести, температура тела 36,6 °С, сознание ясное, самочувствие не нарушено. При аускультации в легких дыхание жесткое, хрипы единичные влажные, рассеянные с обеих сторон. В мазке из носоглотки методом ПЦР выделены РНК вируса гриппа А и респираторно-синцитиального вируса. Диагностирована вирусная острая респираторная инфекция сочетанной этиологии, острый бронхит. В третьем случае пациент, 14 лет, обратился с жалобами на лихорадку до 39 °С, головную боль, слабость, боль в мышцах, сухой кашель. Состояние средней тяжести. Диагноз гриппа А подтвержден экспресс-тестом на грипп А/В/С. В лечении и профилактике как моноинфекции, так и сочетанных форм гриппа с вирусной инфекцией другой этиологии в данных клинических примерах показана эффективность применения препарата осельтамивир. Приведенные клинические примеры позволяют обозначить некоторые ключевые параметры: сочетание респираторных инфекций изменяет типичную клиническую картину болезни, что делает затруднительной клиническую диагностику инфекции, выводя на первый план лабораторную диагностику, которая, в свою очередь, способствует быстрой верификации диагноза и своевременному назначению адекватной терапии.

Ключевые слова: грипп, дети, сочетанные респираторные инфекции, COVID-19, осельтамивир

Для цитирования: Николаева С.В., Усенко Д.В., Погорелова О.О., Шабалина С.В., Хлыповка Ю.Н., Шушакова Е.К., Рублева О.В. Особенности течения гриппа и его коинфекции у детей на современном этапе. *Медицинский совет.* 2022;16(19):29–34. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-19-29-34>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Features of the course of influenza and its co-infection in children at the present stage

Svetlana V. Nikolaeva^{1✉}, nikolaeva008@list.ru, Denis V. Usenko¹, Olga O. Pogorelova¹, Svetlana V. Shabalina¹, Yuliya N. Khlypovka¹, Ekaterina K. Shushakova¹, Olga V. Rubleva²

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

² Biolab-R LLC; 18, Bldg. 1, Kuryzhova St., Domodedovo, Moscow Region, 142000, Russia

Abstract

Influenza is an acute respiratory infection, mainly affecting the respiratory tract (often the trachea), with a tendency to develop symptoms rapidly and in most cases not requiring hospitalization. All acute respiratory infections are non-specific, with symptoms of intoxication, catarrhal symptoms (nasal congestion, rhinorrhoea, sore throat or pharyngeal discomfort), fever and cough. Improvement and widespread implementation of molecular methods to identify respiratory pathogens has led to the establishment of a higher frequency of co-infections. A literature review of the frequency of influenza co-infections is presented. Clinical cases of monoinfluenza and co-infections of influenza and respiratory syncytial infection are described, demonstrating the antagonistic effect of the two viruses on the course of the disease. In the first case, the patient, 1 year 1 month old, was hospitalised with a fever of 39 °C in a moderate condition. A nasopharyngeal swab showed RNA of influenza A virus by PCR and was diagnosed with influenza. In the second case, the patient, 2 years old, at the beginning of the disease complained of an increase in body temperature to 38.7 °C, cough, and difficulty in nasal breathing. On admission, the patient was in moderate condition with a body

temperature of 36.6 °C, clear consciousness and well-being. On auscultation, breathing in the lungs was rigid, single moist rales, scattered on both sides. A nasopharyngeal swab showed RNA of influenza A virus and respiratory syncytial virus by PCR. A viral acute respiratory infection of combined etiology and acute bronchitis was diagnosed. In the third case, a 14-year-old patient presented with complaints of fever up to 39 °C, headache, weakness, muscle pain, dry cough. The condition was of moderate severity. The diagnosis of influenza A was confirmed by a rapid test for influenza A/B/C. In the treatment and prevention of both monoinfection and co-infections of influenza and other viruses, these clinical examples demonstrate the effectiveness of oseltamivir. These clinical examples highlight some key parameters: respiratory co-infections change the typical clinical picture of the disease, making it difficult to clinically diagnose the infection, highlighting laboratory diagnosis, which in turn facilitates rapid verification of the diagnosis and timely prescription of adequate therapy.

Keywords: influenza, children, combined respiratory infections, COVID-19, oseltamivir

For citation: Nikolaeva S.V., Usenko D.V., Pogorelova O.O., Shabalina S.V., Khlypovka Yu.N., Shushakova E.K., Rubleva O.V. Features of the course of influenza and its co-infection in children at the present stage. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(19):29–34. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-19-29-34>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Острые респираторные инфекции (ОРИ) представляют собой серьезную проблему для здоровья населения и экономики государства, вызывая высокую заболеваемость и приводя к значительным экономическим потерям из-за медицинских расходов и выплат по временной нетрудоспособности. В Российской Федерации в 2021 г. зарегистрировано 38,44 млн случаев (переболело 26,25% населения страны) острых инфекций респираторного тракта, что составило 75,8% от числа всех инфекционных и паразитарных болезней, выявленных в 2021 г.¹ Дети являются самой уязвимой возрастной категорией для развития ОРИ, при этом наибольшая заболеваемость острыми инфекциями верхних дыхательных путей множественной и неуточненной локализации зарегистрирована у детей в возрасте 1–2 лет (97 356,71 на 100 тыс. населения данного возраста) и 3–6 лет (95 071,80 на 100 тыс. населения данного возраста).

ВИРУС ГРИППА

Наибольшая значимость среди респираторных вирусов традиционно принадлежит вирусу гриппа из-за высокой заболеваемости, большой частоты госпитализации и развития осложнений. Пандемия COVID-19 оказала существенное влияние на динамику заболеваемости многих респираторных вирусов за счет как изоляционных мероприятий, так и массового применения средств неспецифической профилактики, что не исключает возможности межвидовой конкуренции за восприимчивый организм. В 2020 г. во всем мире на 99% снизилось число диагностированных случаев инфекции вируса гриппа [1, 2]. С начала 2020 г. во время сезонов гриппа в Южном и Северном полушарии глобальные показатели смертности от гриппа упали до рекордных уровней. Высказывались прогнозы о возможном ухудшении эпидемиологической обстановки по гриппозной инфекции в сезоне 2021–2022 гг. Так, в мае

2021 г. были зарегистрированы случаи гриппа, возбудителем которых являлся штамм A(H3N2), гомологичный по гену HA с вакцинным штаммом сезона 2020–2021 гг. Активная циркуляция вирусов гриппа началась с декабря 2021 г. и характеризовалась преобладанием вируса гриппа A(H3N2) и единичными находками вируса гриппа B. Однако с появлением в циркуляции геноварианта омикрон вируса SARS-CoV-2 циркуляция вируса гриппа существенно снизилась, чему также способствовала активная вакцинальная кампания. В целом, оценивая заболеваемость гриппом в 2021 г., можно констатировать ее снижение более чем в 2,3 раза по сравнению с 2020 г.

К сожалению, отказ от вакцинации от гриппа, наличие у заболевших коморбидной патологии (хронических заболеваний органов дыхания, ожирения, заболеваний сердечно-сосудистой системы, сахарного диабета), поздняя постановка диагноза «грипп» вследствие позднего обращения за медицинской помощью могут приводить к летальным исходам от этой инфекции. Так, в 2019 г. в Российской Федерации среди детей до 17 лет было зарегистрировано 15 случаев смертельного исхода при гриппе; преобладал грипп, вызванный вирусом гриппа A(H1N1)pdm09². Особую опасность в детском возрасте представляют сочетанные инфекции, возможности диагностики которых существенно повысились по мере внедрения в клиническую практику современных молекулярных методов диагностики, таких как полимеразная цепная реакция (ПЦР). Выявление нескольких вирусов, вызывающих одновременное инфицирование, стало обычным явлением, хотя распространенность каждого вируса в разных исследованиях варьирует от 5 до 50% [3–7]. Сочетанное инфицирование регистрируется чаще всего у детей в возрасте до 5 лет из-за незрелости иммунной системы и, следовательно, большей восприимчивости к инфекции. Чаще всего регистрируют вирусно-вирусные ассоциации (до 85% среди расшифрованных случаев), среди них сочетания нескольких серотипов вирусов гриппа, а также вирусов гриппа с возбудителями аденовирусной, респираторно-

¹ О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2021 году: государственный доклад. 2022. Режим доступа: https://www.rosпотребнадзор.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=21796.

² О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2019 году: государственный доклад. 2020. Режим доступа: https://www.rosпотребнадзор.ru/upload/iblock/8e4/gosdoklad-za-2019_seb_29_05.pdf.

синцитиальной и парагриппозной инфекции, при вирусно-бактериальных ассоциациях – сочетания аденовирусов с кокками (стрепто-, пневмо-, стафилококками), риновирусов и гемофильной палочки, различных вирусов с микоплазменной инфекцией [8–12].

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПРИ СОЧЕТАННОМ ИНФИЦИРОВАНИИ

Имеющиеся данные о сочетанном инфицировании гриппом и другими респираторными патогенами демонстрируют низкую частоту сочетанных форм этой инфекции. Так, в исследовании 2016 г. сочетанное инфицирование гриппа и другим респираторным патогеном было выявлено у 5,3% пациентов в возрасте от 0 до 59 мес. (6 пациентов из 114 принявших участие в исследовании). Из них у 5 детей болезнь была вызвана вирусом гриппа А(Н3N2) и другими респираторными вирусами (одним или несколькими): с гриппом В – у 1 пациента, коронавирусом hCoV229 – у 2, hCoV229, респираторно-синцитиальным вирусом (PCV) и риновирусом – у 1, риновирусом, PCV и аденовирусом – у 1. В 1 случае наблюдали сочетание гриппа В и PCV [13]. В исследовании с участием 387 детей до 14 лет грипп был выделен у 42 (10,9%) пациентов, из них сочетанное течение гриппа с другими респираторными вирусами было выделено у 9 (2,3%) [14]. По нашим данным, в структуре сочетанных форм ОРИ вирус гриппа также показал низкую частоту выявляемости – 3,2% [15].

Клинические проявления всех ОРИ имеют близкие патогенетические механизмы поражения респираторного тракта и независимо от этиологии возбудителя носят схожий характер – симптомы интоксикации, катаральные явления (заложенность носа, ринорея, боль или дискомфорт в горле), лихорадка, кашель. У детей представляется возможным ориентировочно определить, какой именно возбудитель вызвал инфекционный процесс, так как каждая группа респираторных вирусов имеет свои отличительные характеристики из-за преимущественной локализации поражения респираторного тракта. Так, для гриппа среди детского населения характерна выраженность интоксикации, наличие гипертермии выше 39 °С, поражение эпителия задней стенки глотки, трахеи и бронхов, а также паренхимы легких. При аденовирусной инфекции наблюдается выраженность и продолжительность катарального синдрома, часто развивается конъюнктивит, полиаденит, возможна гепатомегалия. При парагриппе у детей первых лет жизни чаще наблюдается развитие обструктивного ларингита. При риновирусной инфекции поражается эпителиальный покров носа с развитием ринита, отмечается возможная связь с последующим развитием бронхиальной астмы. При респираторно-синцитиальной инфекции чаще регистрируются бронхообструкция и бронхолит.

Для сочетанных респираторных инфекций выявить характерные черты моноинфекций затруднительно, потому что взаимодействие нескольких респираторных патогенов не может быть выражено простым суммированием клинических симптомов, характерных для каждой из входящих в сочетанную форму ОРИ моноинфекций. В орга-

низме человека формируется симбиоз из респираторных патогенов, который может способствовать течению инфекционного процесса по следующим сценариям:

1) активизация инфекционного процесса, вызванного всеми возбудителями, с утяжелением течения, увеличением длительности и ухудшением прогноза болезни;

2) преимущественная активизация одного из инфекционных процессов под воздействием одного из возбудителей на другой или, напротив, в результате антагонизма, когда один из микроорганизмов оказывает угнетающее влияние;

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

4) каждая из сочетанных инфекций при своем развитии не оказывает друг на друга влияния, и при оценке воздействия на организм их определяют как сумму моноинфекций (например, сочетание PCV и метапневмовируса не оказывает существенного влияния на течение болезни в сравнении с моноинфекциями) [16, 17].

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 том числе в отделения интенсивной терапии, увеличение продолжительности госпитализации и длительности использования ИВЛ; отсутствие изменения клинической картины в сторону утяжеления (или возможно более легкое течение) за счет антагонизма возбудителей; отсутствие взаимосвязи двух инфекционных патогенов, в результате болезнь протекает как две отдельные инфекции [17–22]. Кроме того, клиническая картина одной инфекции, накладываясь на другую, может искажать клинические проявления болезни, так как возникают новые симптомы, несвойственные для классического течения каждой из инфекций в отдельности. Таким образом, в настоящее время известно, что механизмы, запускаемые 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 PCV).

Приводим клинические наблюдения, которые демонстрируют течение болезни, вызванной моногриппозной инфекцией и вызванной двумя респираторными вирусами (вирусом гриппа и PCV).

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 1

Пациентка 3., 1 год 1 мес., поступила в отделение профильного стационара 24 февраля 2022 г. с жалобами на повышение температуры тела до 39 °С.

Anamnesis morbi: девочка больна первые сутки, когда повысилась температура тела до 39 °С. Была осмотрена

педиатром скорой медицинской помощи, на основании осмотра принято решение о госпитализации в детское инфекционное отделение одной из больниц Москвы.

Anamnesis vitae: ребенок от 1-й беременности, протекавшей физиологически. Перинатальный анамнез без особенностей. Ребенок рос и развивался в соответствии с возрастом. ОРВИ болеет редко. Прививки по возрасту. Аллергоанамнез неотягощен.

При поступлении состояние среднетяжелое. Ребенок в сознании, на осмотр реагирует адекватно, спокойно, соответственно возрасту, самочувствие страдает незначительно, вялость умеренна, аппетит неплохой. Физическое развитие среднее. Питание удовлетворительное. Кожные покровы обычной окраски. Отеки не определяются. Высыпания на коже не отмечаются. Видимые слизистые оболочки ротовой полости розовые, зев умеренно гиперемирован. Кашель. При аускультации в легких дыхание проводится равномерно, хрипы не выслушиваются. Признаков дыхательной недостаточности нет. Тоны сердца ритмичные. Периферическая пульсация удовлетворительная. Гемодинамика стабильная. Живот обычного размера, участвует в акте дыхания, мягкий, безболезненный, признаков раздражения брюшины нет. Печень пальпируется у края реберной дуги, селезенка не увеличена. Мочеиспускание свободное, моча светлая.

Результаты обследования. В клиническом анализе крови (25 февраля 2022 г.) отмечена лейкопения $4,78 \times 10^9/\text{л}$ (референсные значения – $6,3\text{--}13,6 \times 10^9/\text{л}$), моноцитоз 15%, снижение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) до 4 мм/ч (референсные значения – 8–15 мм/ч). В анализах мочи изменений не выявлено. В мазке из носоглотки (методом ПЦР) выделена РНК (рибонуклеиновая кислота) вируса гриппа А. Таким образом, вышеперечисленные данные позволили диагностировать у ребенка грипп.

Лечение. Были назначены этиотропный препарат осельтамивир (Номидес 30 мг 2 раза в сутки согласно инструкции к применению), симптоматическая и жаропонижающая терапия. На фоне лечения температура снизилась до нормальных цифр в течение суток, сохранялись незначительные катаральные проявления в виде ринита и влажного редкого кашля. Ребенок был выписан 27 февраля 2022 г. в удовлетворительном состоянии.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 2

Пациент М., 2 года, поступил 10 января 2022 г. в инфекционное отделение с жалобами на повышение температуры тела, кашель, затрудненное носовое дыхание.

Anamnesis morbi: заболел остро 6 января 2022 г.: скудные явления ринита, температура тела не повышалась. 7 января 2022 г. повышение температуры тела до $38,7^\circ\text{C}$, появился кашель. 8 и 9 января 2022 г. температура тела на уровне $37,5\text{--}37,6^\circ\text{C}$, сохраняются кашель, затрудненное носовое дыхание. С 7 января 2022 г. участковым педиатром назначен цефиксим перорально в возрастной дозировке. Эпидемиологический анамнез – семейный контакт по ОРВИ.

Anamnesis vitae: ребенок от 2-й беременности, протекавшей без особенностей. Роды 2-е срочные путем кеса-

рева сечения, кричал сразу. Масса тела при рождении 2940 г, рост 50 см. К груди приложен в родовом зале. Период новорожденности протекал без особенностей. Грудное вскармливание до 2 мес. Профпрививки по индивидуальному графику. На диспансерном учете не состоит. Рос и развивался по возрасту.

При поступлении состояние средней тяжести, температура тела $36,6^\circ\text{C}$, сознание ясное. Самочувствие не нарушено. На осмотр реагирует адекватно. Физическое развитие среднее. Питание удовлетворительное. Кожные покровы обычной окраски, умеренной влажности, сыпи нет. Видимые слизистые обычной окраски, чистые, краевая гиперемия небных дужек. Зев умеренно гиперемирован, налетов нет. Лимфатические узлы мелкие подчелюстные, шейные эластической консистенции, не спаянные с окружающими тканями. Носовое дыхание умеренно затруднено, обильное слизистое отделяемое. При аускультации в легких дыхание жесткое, хрипы единичные влажные, рассеянные с обеих сторон. Дыхательной недостаточности нет. Сердечные тоны звучные, ритмичные. Живот мягкий, безболезненный; печень, селезенка не пальпируются. Стула не было. Мочеиспускание свободное, безболезненное.

Результаты обследования. В общем анализе крови (от 10 и 14 января 2022 г.) отсутствует лейкопения, характерная для вирусной инфекции, в частности гриппа; отмечается моноцитоз (до 10%), снижение СОЭ (3 и 2 мм/ч соответственно). Общий анализ мочи без патологических изменений. В мазке из носоглотки методом ПЦР выделены РНК вируса гриппа А и РСВ. На рентгенограмме органов грудной клетки очаговых и инфильтративных изменений нет. Таким образом, у ребенка отмечены лихорадка, катаральные явления, незначительные аускультативные изменения в легких. С учетом клинических проявлений и данных лабораторных исследований у мальчика была диагностирована вирусная ОРИ сочетанной этиологии, острый бронхит.

Лечение. В стационаре ребенок получал симптоматическую терапию и, учитывая физикальные изменения в легких, фебрильную лихорадку, клиническую симптоматику бронхита, антибактериальную терапию. Пациент был выписан 15 января 2022 г. в удовлетворительном состоянии.

В первом наблюдении грипп протекал с острым началом, с подъемом температуры тела до фебрильных цифр, сопровождающийся незначительными катаральными явлениями в виде ринита и умеренного влажного кашля; в клиническом анализе крови была выявлена лейкопения, ускорение СОЭ, указывающие на вирусный характер болезни. На основании подобной клинической картины и данных лабораторного исследования у ребенка можно было заподозрить грипп и незамедлительно начать противовирусную терапию осельтамивиром (Номидес), что способствовало сокращению продолжительности лихорадки, симптомов интоксикации, катаральных явлений и развитию осложнений. Во втором наблюдении клиническая картина болезни не позволила сразу заподозрить РСВ и (или) грипп, что послужило основанием для назначения не противовирусной, а антибактериальной терапии с первых дней заболевания.

Всем лицам, контактным с больным гриппом, целесообразно назначение препарата Номидес с профилактической целью, так как препарат способен предотвращать передачу вируса от одного члена семьи другому. Приводим клиническое наблюдение, демонстрирующее не только лечебный, но и профилактический эффект осельтамивира.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 3

Пациент М., 14 лет, обратился 1 марта 2022 г. на амбулаторный прием в первые сутки заболевания с жалобами на лихорадку до 39 °С, головную боль, слабость, боль в мышцах, сухой кашель. При осмотре состояние средней тяжести, отмечали бледность кожных покровов, гиперемия зева, заложенность носа, инспираторную одышку. Аускультативно в легких выслушивалось жесткое дыхание, хрипы не выслушивались. Отмечались явления ринофарингита, ларинготрахеита, стеноза гортани 0–1-й степени. Сатурация кислорода 97%. Диагноз гриппа А подтвержден экспресс-тестом на грипп А/В/С. Противовирусная терапия гриппа назначена после тестирования, проводилась осельтамивиром (Номидес) в дозе 75 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней, также проводилась симптоматическая терапия. С профилактической целью терапия осельтамивиром также была назначена всем контактировавшим с ним членам семьи в возрастных дозировках 1 раз в сутки в течение 10 дней. На фоне проводимой терапии на 3-и сутки заболевания отмечали уменьшение симптомов интоксикации (слабости, вялости, снижения аппетита), нормализацию температуры тела. Катаральные явления купированы к 7-му дню болезни. Экспресс-тест на грипп на 5-е сутки

заболевания показал отрицательный результат. Таким образом, дальнейшему прогрессированию заболевания у мальчика и развитию бактериальных осложнений препятствовало своевременное назначение этиотропной терапии, а профилактический прием Номидеса контактными с больным ребенком членами семьи привел к тому, что при обследовании у них грипп выявлен не был.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С учетом тяжести течения гриппа у детей и высокой частоты осложнений этиологическая расшифровка возбудителя ОРИ необходима в первые дни заболевания для назначения адекватной этиотропной терапии. Своевременная идентификация этиологического агента позволяет выявить сочетанные ОРИ и прогнозировать течение заболевания. Приведенные клинические примеры позволяют обозначить некоторые ключевые параметры: сочетанность респираторных инфекций изменяет типичную клиническую картину болезни, что делает затруднительной клиническую диагностику инфекции, выводя на первый план лабораторную диагностику, которая, в свою очередь, способствует быстрой верификации диагноза и своевременному назначению адекватной терапии. Назначение противовирусной терапии в соответствии с выделенным возбудителем контактными лицам в семейном очаге дает возможность предотвратить дальнейшее развитие инфекционного заболевания.



Поступила / Received 01.10.2022

Поступила после рецензирования / Revised 15.10.2022

Принята в печать / Accepted 16.10.2022

Список литературы / References

- Olsen SJ, Winn A.K., Budd A.P., Prill M.M., Steel J., Midgley C.M. et al. Changes in Influenza and Other Respiratory Virus Activity During the COVID-19 Pandemic – United States, 2020–2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021;70(29):1013–1019. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7029a1>.
- Rubin R. Influenza's unprecedented low profile during COVID-19 pandemic leaves experts wondering what this flu season has in store. *JAMA.* 2021;326(10):899–900. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.14131>.
- Kim S.R., Ki C.S., Lee N.Y. Rapid detection and identification of 12 respiratory viruses using a dual priming oligonucleotide system-based multiplex PCR assay. *J Virol Methods.* 2009;156(1–2):111–116. <https://doi.org/10.1016/j.jviromet.2008.11.007>.
- Nascimento M.S., Souza A.V., Ferreira A.V., Rodrigues J.C., Abramovici S., Silva Filho L.V. High rate of viral identification and coinfections in infants with acute bronchiolitis. *Clinics (Sao Paulo).* 2010;65(11):1133–1137. <https://doi.org/10.1590/s1807-59322010001100014>.
- Roh K.H., Kim J., Nam M.H., Yoon S., Lee C.K., Lee K. et al. Comparison of the Seeplex reverse transcription PCR assay with the R-mix viral culture and immunofluorescence techniques for detection of eight respiratory viruses. *Ann Clin Lab Sci.* 2008;38(1):41–46. Available at: <http://www.annclinlabsci.org/content/38/1/41.long>.
- Jiang S., Liu P., Xiong G., Yang Z., Wang M., Li Y., Yu X.J. Coinfection of SARS-CoV-2 and multiple respiratory pathogens in children. *Clin Chem Lab Med.* 2020;58(7):1160–1161. <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0434>.
- Soudani N., Caniza M.A., Assaf-Casals A., Shaker R., Lteif M., Su Y. et al. Prevalence and characteristics of acute respiratory virus infections in pediatric cancer patients. *J Med Virol.* 2019;91(7):1191–1201. <https://doi.org/10.1002/jmv.25432>.
- Jiang W., Wu M., Zhou J., Wang Y., Hao C., Ji W. et al. Etiologic spectrum and occurrence of coinfections in children hospitalized with community-acquired pneumonia. *BMC Infect Dis.* 2017;17(1):787. <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2891-x>.
- Kaplan S.L. Coinfections in Hospitalized Children With Community-Acquired Pneumonia: What Does This Mean for the Clinician? *J Infect Dis.* 2018;218(2):173–175. <https://doi.org/10.1093/infdis/jix642>.
- Klein E.Y., Monteforte B., Gupta A., Jiang W., May L., Hsieh Y.H., Dugas A. The frequency of influenza and bacterial coinfection: a systematic review and meta-analysis. *Influenza Other Respir Viruses.* 2016;10(5):394–403. <https://doi.org/10.1111/irv.12398>.
- Kurskaya O., Ryabichenko T., Leonova N., Shi W., Bi H., Sharshov K. et al. Viral etiology of acute respiratory infections in hospitalized children in Novosibirsk City, Russia (2013–2017). *PLoS ONE.* 2018;13(9):e0200117. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0200117>.
- Nolan V.G., Arnold S.R., Bramley A.M., Ampofo K., Williams D.J., Grijalva C.G. et al. Etiology and Impact of Coinfections in Children Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia. *J Infect Dis.* 2018;218(2):179–188. <https://doi.org/10.1093/infdis/jix641>.
- Nitsch-Osuch A., Kuchar E., Topczewska-Cabane A., Wardyn K., Życińska K., Brydak L. Incidence and Clinical Course of Respiratory Viral Coinfections in Children Aged 0–59 Months. *Adv Exp Med Biol.* 2016;905:17–23. https://doi.org/10.1007/5584_2015_185.
- Lamrani Hanchi A., Guennouni M., Rachidi M., Benhoumich T., Bennani H., Bourrou M. et al. Epidemiology of Respiratory Pathogens in Children with Severe Acute Respiratory Infection and Impact of the Multiplex PCR Film Array Respiratory Panel: A 2-Year Study. *Int J Microbiol.* 2021;2276261. <https://doi.org/10.1155/2021/2276261>.
- Николаева С.В., Усенко Д.В., Шабалина С.В., Хлыповка Ю.Н., Горелов А.В. Инфекции респираторного тракта моно- и сочетанной этиологии у детей – актуальность проблемы в период пандемии COVID-19. *Инфекционные болезни.* 2021;19(1):135–138. <https://doi.org/10.20953/1729-9225-2021-1-135-138>.
- Nikolaeva S.V., Usenko D.V., Shabalina S.V., Khlypovka Yu.N., Gorelov A.V. Mono- and mixed respiratory tract infections in children: relevance of the problem during the COVID-19 pandemics. *Infectious Diseases.* 2021;19(1):135–138. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1729-9225-2021-1-135-138>.
- Lim F.J., De Rlerk 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>.
- Шкарин В.В., Благонравова 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., Blagonravova 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>.
18. 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>.
 19. Cilla G., Oñate 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>.
 20. 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>.
 21. 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>.
 22. 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>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Николаева С.В.

Концепция и дизайн исследования – Николаева С.В., Усенко Д.В., Шабалина С.В., Шушакова Е.К.

Написание текста – Николаева С.В., Усенко Д.В., Погорелова О.О., Рублева О.В.

Сбор и обработка материала – Хлыповка Ю.Н.

Обзор литературы – Усенко Д.В., Николаева С.В.

Перевод на английский язык – Николаева С.В., Погорелова О.О.

Анализ материала – Николаева С.В., Усенко Д.В., Рублева О.В., Погорелова О.О.

Статистическая обработка – Николаева С.В., Шушакова Е.К.

Редактирование – Шабалина С.В.

Утверждение окончательного варианта статьи – Николаева С.В., Рублева О.В., Усенко Д.В., Шабалина С.В.

Contribution of authors:

Concept of the article – Svetlana V. Nikolaeva

Study concept and design – Svetlana V. Nikolaeva, Denis V. Usenko, Svetlana V. Shabalina, Ekaterina K. Shushakova

Text development – Svetlana V. Nikolaeva, Denis V. Usenko, Olga O. Pogorelova, Olga V. Rubleva

Collection and processing of material – Yuliya N. Khlypovka

Literature review – Denis V. Usenko, Svetlana V. Nikolaeva

Translation into English – Svetlana V. Nikolaeva, Olga O. Pogorelova

Material analysis – Svetlana V. Nikolaeva, Denis V. Usenko, Olga V. Rubleva, Olga O. Pogorelova

Statistical processing – Svetlana V. Nikolaeva, Ekaterina K. Shushakova

Editing – Svetlana V. Shabalina

Approval of the final version of the article – Svetlana V. Nikolaeva, Olga V. Rubleva, Denis V. Usenko, Svetlana V. Shabalina

Информация об авторах:

Николаева Светлана Викторовна, д.м.н., ведущий научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии, Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии; 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а; <https://orcid.org/0000-0003-3880-8112>; nikolaeva008@list.ru

Усенко Денис Валерьевич, д.м.н., ведущий научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии, Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии; 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а; <https://orcid.org/0000-0001-5232-7337>; dusenko@rambler.ru

Погорелова Ольга Олеговна, к.м.н., научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии, Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии; 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а; <https://orcid.org/0000-0002-3346-1132>; vickdok@rambler.ru

Шабалина Светлана Васильевна, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии, Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии; 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а; <https://orcid.org/0000-0002-3774-819X>; sv2810@pcr.ru

Хлыповка Юлия Николаевна, к.м.н., научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии, Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии; 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а; <https://orcid.org/0000-0003-4821-676X>; ve-stu@mail.ru

Шушакова Екатерина Константиновна, младший научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии, Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии; 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а; <https://orcid.org/0000-0003-2619-9110>; ketlu@bk.ru

Рублева Ольга Васильевна, к.м.н., главный врач, ООО «Биолаб-Р»; 142000, Россия, Московская область, Домодедово, ул. Курыжова, д. 18, корп. 1; <https://orcid.org/0000-0002-1524-2868>; og@rcbd.org

Information about the authors:

Svetlana V. Nikolaeva, Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Clinical Department of Infectious Pathology, Central Research Institute of Epidemiology; 3a, Novogireevskaya St., Moscow, 111123, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3880-8112>; nikolaeva008@list.ru

Denis V. Usenko, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Clinical Department of Infectious Pathology, Central Research Institute of Epidemiology; 3a, Novogireevskaya St., Moscow, 111123, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5232-7337>; dusenko@rambler.ru

Olga O. Pogorelova, Cand. Sci. (Med.), Researcher of the Clinical Department of Infectious Pathology, Central Research Institute of Epidemiology; 3a, Novogireevskaya St., Moscow, 111123, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3346-1132>; vickdok@rambler.ru

Svetlana V. Shabalina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher, Clinical Department of Infectious Pathology, Central Research Institute of Epidemiology; 3a, Novogireevskaya St., Moscow, 111123, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3774-819X>; sv2810@pcr.ru

Yuliya N. Khlypovka, Cand. Sci. (Med.), Researcher of the Clinical Department of Infectious Pathology, Central Research Institute of Epidemiology; 3a, Novogireevskaya St., Moscow, 111123, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4821-676X>; ve-stu@mail.ru

Ekaterina K. Shushakova, Junior Researcher of the Clinical Department of Infectious Pathology, Central Research Institute of Epidemiology; 3a, Novogireevskaya St., Moscow, 111123, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2619-9110>; ketlu@bk.ru

Olga V. Rubleva, Cand. Sci. (Med.), Chief Physician, Biolab-R LLC; 18, Bldg. 1, Kuryzhova St., Domodedovo, Moscow Region, 142000, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1524-2868>; og@rcbd.org

Растительные препараты от кашля: возможности рационального выбора

Х.М. Вахитов^{1✉}, vkhakim@mail.ru, О.И. Пикуза¹, О.А. Карпова², А.М. Капралова¹, Л.Ф. Вахитова¹, А.В. Ишбулдина¹, А.М. Закирова¹, И.Р. Зинатуллин², Г.Р. Шаймарданова², Э.Х. Вахитов¹

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

² Детская республиканская клиническая больница; 420138, Россия, Казань, ул. Оренбургский тракт, д. 140

Резюме

В работе обобщены современные представления о механизмах, обеспечивающих мукоцилиарный клиренс, и их нарушениях при заболеваниях органов дыхания. Отмечено, что в настоящее время представления о дренажной функции респираторного тракта и формировании кашля при бронхолегочной патологии значительно расширились, в связи с чем большое внимание уделяется поиску возможностей коррекции данных звеньев патогенеза. В данном аспекте большое значение придается использованию лекарственных средств, улучшающих реологию мокроты, и уменьшению воспалительного отека слизистой оболочки. В статье обобщены сведения о возможностях патогенетической коррекции респираторных нарушений с акцентом на использование отхаркивающих и муколитических препаратов, изготовленных из растительного сырья. По многим из них накоплен достаточно богатый клинический опыт, а современные методики изготовления значительно повысили их качество и безопасность. Выраженность муколитических и отхаркивающих свойств у современных растительных средств во многих случаях не уступают синтетическим препаратам. Важным свойством растительных средств является наличие в них сочетания множества компонентов, оказывающих комплексное терапевтическое воздействие, при котором качество растительных препаратов обеспечивается самыми современными механизмами контроля изготовления. В материалах статьи отражены основные лечебные эффекты фитопрепаратов, которые зависят от вида растения и определяются содержанием в них биологически активных веществ: алкалоидов, гликозидов (в т. ч. антрагликозидов, сердечных гликозидов, сапонинов, флавоноидов), фитонцидов, эфирных масел, кумаринов, дубильных веществ, смол и т. д. Приведены результаты собственных наблюдений по использованию фитопрепаратов в рутинной клинической практике. Показана высокая приверженность пациентов использованию растительных сиропов и капель на основе экстракта плюща в терапии синдрома кашля у взрослых и детей.

Ключевые слова: заболевания респираторного тракта, кашель, муколитическая терапия, растительные препараты, плющ обыкновенный

Для цитирования: Вахитов Х.М., Пикуза О.И., Карпова О.А., Капралова А.М., Вахитова Л.Ф., Ишбулдина А.В., Закирова А.М., Зинатуллин И.Р., Шаймарданова Г.Р., Вахитов Э.Х. Растительные препараты от кашля: возможности рационального выбора. *Медицинский совет.* 2022;16(19):36–41. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-19-36-41>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Natural cough remedies: options for a rational choice

Khakim M. Vakhitov^{1✉}, vkhakim@mail.ru, Olga I. Pikuza¹, Olga A. Karpova², Adela M. Kapralova¹, Lilia F. Vakhitova¹, Anastasia V. Ishbuldina¹, Alfiya M. Zakirova¹, Ildar R. Zinatullin², Gulnara R. Shaymardanova², Emir Kh. Vakhitov¹

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

² Children's Republican Clinical Hospital; 140, Orenburgskiy Tract St., Kazan, 420138, Russia

Abstract

This work summarizes the current understanding of the mechanisms providing mucociliary clearance and their disorders in respiratory diseases. It is noted that currently the understanding of the drainage function of the respiratory tract and cough formation in bronchopulmonary pathology has significantly expanded, and therefore much attention is paid to the search for opportunities to correct these parts of pathogenesis. The use of drugs improving sputum rheology and decreasing inflammatory mucosal edema are of great importance in this aspect. The article summarizes the data on the possibilities of pathogenetic correction of respiratory disorders with the emphasis on the use of expectorants and mucolytic drugs made from herbal raw materials. For many of them a sufficiently rich clinical experience has been accumulated, and modern manufacturing techniques have significantly increased their quality and safety. The mucolytic and expectorant properties of modern herbal remedies are in many cases as good as those of synthetic drugs. An important feature of herbal remedies is that they contain a combination of many components with a complex therapeutic effect, whereby the quality of herbal remedies is ensured by the most modern manufacturing control mechanisms. The paper reflects the main therapeutic effects of herbal remedies, which depend on the plant species and are determined by their content of biologically active substances: alkaloids, glycosides (including anthraglycosides, cardiac glycosides, saponins, flavonoids), phytoncides, essen-

tial oils, coumarins, tannins, resins, etc. The results of own observations on the use of herbal remedies in routine clinical practice are presented. The high adherence of patients to the use of herbal syrups and drops based on ivy extract in the therapy of cough syndrome in adults and children is shown.

Keywords: respiratory tract diseases, cough, mucolytic therapy, herbal preparations, common ivy

For citation: Vakhitov Kh.M., Pikuza O.I., Karpova O.A., Kapralova A.M., Vakhitova L.F., Ishbuldina A.V., Zakirova A.M., Zinatullin I.R., Shaymardanova G.R., Vakhitov Kh.E. Natural cough remedies: options for a rational choice. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(19):36–41. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-19-36-41>.

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

ВВЕДЕНИЕ

При респираторных заболеваниях развивается симптомокомплекс, обусловленный поражением слизистой оболочки дыхательных путей на различных ее уровнях (ринит, фарингит, ларингит, трахеит, бронхит) [1]. При этом важным компонентом защитных реакций является восстановление и/или активация аппарата, обеспечивающего процесс мукоцилиарного клиренса, состоящего из реснитчатых клеток дыхательных путей, секрета бокаловидных клеток и желез подслизистого слоя [2].

В основе нарушений дренажной функции бронхов лежит нарушение структуры митохондрий, обеспечивающих энергией движение клеток реснитчатого эпителия, что усугубляет течение инфекционного процесса¹. Дополнительным патогенетическим звеном является нарастание вязкости слизи, также замедляющее ее продвижение. В этой связи мишенью для основной массы современных отхаркивающих средств являются два вышеописанных механизма, при этом нормализация свойств слизи и работы мукоцилиарного клиренса может служить критерием оценки их эффективности [3].

ЭТИОЛОГИЯ КАШЛЯ

В связи с широким взаимодействием мукоцилиарного клиренса с другими защитными механизмами ряд авторов предлагает ввести такое более широкое понятие, как мукоцилиарная система, включающее в себя факторы местного иммунитета, калорицерную и рефлекторную функции, различные защитные безусловные рефлексы, основным из которых является кашель [3].

В современных клинических рекомендациях кашель (tussis) трактуется как форсированный трехфазный экспираторный маневр, направленный на восстановление проходимости дыхательных путей, обычно при закрытых голосовых связках, который сопровождается характерными звуковыми феноменами.

В подавляющем большинстве случаев кашель появляется при патологических состояниях, когда «эскалаторный» механизм элиминации патогена из дыхательных путей перестает справляться со своей функцией [4]. Кашлевой рефлекс является итогом сложного взаимо-

действия работы слизистых оболочек дыхательных путей, дыхательной мускулатуры, мышц гортани и бронхов, механизмов передачи нервного импульса из кашлевых центров и т. д., в связи с чем может быть множество патогенетических механизмов формирования кашля [5].

В повседневной клинической практике более чем в 1/4 случаев точно установить причину кашля не удается [6].

Иногда кашель может быть «полиэтиологичным», но, безусловно, основной причиной его острого возникновения служат инфекционные процессы дыхательных путей [7, 8].

Клинически кашель варьирует от покашливания до сильного, мучительного, сопровождающегося рвотой, беспокойством и/или болевым синдромом, нарушающим сон и общее состояние [9].

Для клинициста кашель является важным клиническим, дифференциально-диагностическим и прогностическим признаком течения респираторной патологии [10].

С учетом того, что кашель – не самостоятельное заболевание, а клинический симптом (нередко единственный) какого-либо заболевания или патологического состояния, попытки устранения кашля без уточнения его природы ошибочны [11].

В настоящее время представления о механизмах нарушения мукоцилиарного клиренса и формирования кашля при респираторных заболеваниях значительно расширились, в связи с чем большое внимание уделяется поиску возможностей коррекции данных звеньев патогенеза [12]. В данном аспекте большое значение придается использованию препаратов, улучшающих дренажную функцию слизистых оболочек путем улучшения реологии мокроты и уменьшения воспалительного отека слизистой оболочки [13].

РОЛЬ РАСТИТЕЛЬНЫХ СРЕДСТВ В ЛЕЧЕНИИ КАШЛЯ

Большое внимание клиницистов привлекают отхаркивающие и муколитические препараты, изготовленные из растительного сырья [14].

По многим из них накоплен достаточно богатый клинический опыт, а современные методики изготовления значительно повысили их качество и безопасность [15].

Выраженность муколитических и отхаркивающих свойств у современных растительных препаратов во многих случаях не уступает синтетическим препаратам.

¹ Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). 2019. Available at: www.goldcopd.org.

Важным свойством растительных средств является наличие в них сочетания множества компонентов, оказывающих комплексное терапевтическое воздействие [16].

Качество растительных препаратов обеспечивается современными механизмами контроля изготовления [17].

Прошло время, когда растительный препарат не имел четких дозировок: большинство современных средств содержит дозированное количество действующего вещества, что, несомненно, повышает их безопасность и снижает риск побочных эффектов [18].

Лечебные эффекты фитопрепаратов зависят от вида растения и определяются содержанием в них биологически активных веществ: алкалоидов, гликозидов (в т. ч. антрагликозидов, сердечных гликозидов, сапонинов, флавоноидов), фитонцидов, эфирных масел, кумаринов, дубильных веществ, смол [19].

Одними из активных действующих компонентов многих растительных средств являются флавоноиды, проявляющие гипосенсибилизирующее, противовоспалительное, цитопротекторное, антиоксидантное и другие положительные терапевтические свойства. Основой их антиоксидантной активности служит возможность переноса электронов и формирования гидроксильных групп, а также способность к хелатообразованию. Способность к торможению выработки таких медиаторов воспаления, как лейкотриены и простагландины, лежит в основе противовоспалительной активности. Наличие сапониновых гликозидов в лекарственном сырье определяет их возможности по усилению секреции слизи и снижению вязкости мокроты, а также по повышению активности мерцательного эпителия слизистых дыхательных путей.

Фитонциды, входящие в большинство растительных препаратов, формируют их противовирусные и антибактериальные свойства. Смолы и эфирные масла также часто являются компонентами растительных препаратов. Их наличие способствует отхождению мокроты, улучшению микроциркуляции, уменьшению отека, оказывает противомикробный эффект.

Одним из растений, обладающих множеством терапевтических эффектов, является плющ обыкновенный (лат. *Hedera helix*), принадлежащий к роду Плющ (лат. *Hedera*) семейству Аралиевых (лат. *Araliaceae*). Плющ обыкновенный имеет и народные названия: шаленец, бречетан, змеевник [20].

Плющ широко распространен от западной Европы до побережья Тихого океана, в России произрастает на Кавказе (4 вида). Растение давно разводится, сегодня известно более сотни его сортов. Выращивают плющ в качестве декоративного и комнатного растения. Важное лекарственное значение в основном имеют его листья (*Hederae helix folium*), собранные либо в период цветения, либо осенью, поскольку в это время они содержат значительно больше биологически активных веществ и богаче по химическому составу.

Растение обладает высокими сорбционными свойствами, благодаря содержанию пектиновых веществ; также обладает антибактериальным, антифунгальным и отхаркивающим действиями. Наличие сапониновых

гликозидов в его составе способствует разжижению вязкой мокроты и ее скорейшему выведению. Противовоспалительные свойства обусловлены наличием в его составе дубильных веществ, а антиоксидантные свойства – токоферолов. Во многих странах его экстракты широко используются для изготовления лекарственных средств, обладающих муколитическим, спазмолитическим и отхаркивающим действием. Преимуществом данных препаратов является их натуральный химический состав, довольно приятный вкус и аромат. Их эффективность, безопасность, переносимость и низкая частота нежелательных явлений подтверждена многочисленными клиническими исследованиями. Среди препаратов на основе экстрактов листьев плюща, благодаря прекрасным органолептическим свойствам и качеству изготовления, следует выделить сироп и капли Геделикс производства немецкой фармацевтической компании «Кревель Мойзельбах». Уникальный состав сиропа, не содержащий спирт, делает данное средство универсальным для лечения пациентов различных возрастных групп: от младенцев до лиц пожилого возраста. В состав сиропа не входит сахар, что позволяет его использовать при диабете. Форма препарата в виде капель позволяет делать процесс лечения более экономичным. Взрослым и детям старше 10 лет рекомендуют принимать сироп Геделикс в неразведенном виде, независимо от приема пищи, в дозе 5 мл трижды в сутки. Детям в возрасте от 4 до 10 лет объем сиропа составляет 2,5 мл 4 раза в сутки, от 1 до 4 лет – 2,5 мл 3 раза в сутки, детям с рождения до 1 года сироп назначают по 2,5 мл 1 раз в сутки. Удобство дозирования повышает приверженность пациентов лечению. Данный факт подтвержден результатами собственных наблюдений за 167 детьми (старше 10 лет) и взрослыми с патологией органов дыхания, получавших в качестве отхаркивающих средств препараты из растительного сырья. При анкетировании анализировались длительность использования препарата пациентом, кратность применения, используемая доза, эффект от лечения и проводилась сравнительная оценка с рекомендациями по использованию препарата. Оказалось, что максимальное число случаев соответствия адекватности применения препарата пациентом и рекомендаций к его использованию достигнуто у тех, кто использовал в качестве отхаркивающего средства сироп или капли Геделикс. Высокий комплаенс по отношению к данному препарату, выявленный нами при исследовании, на наш взгляд, достигнут благодаря удобству его применения и высоким органолептическим свойствам.

Капли Геделикс имеют более концентрированное содержание экстракта плюща в 2,5 раза из расчета на 100 мл, их достаточно растворить или запить небольшим количеством воды, чая или фруктового сока, что, безусловно, удобно как для детей, так и для взрослых. Пациенты старше 10 лет и взрослые принимают по 31 капле 3 раза в день, дети в возрасте от 4 до 10 лет – по 21 капле 3 раза в день, от 2 до 4 лет – по 16 капель 3 раза в день.

С учетом комплексного воздействия препарата на течение воспаления в респираторном тракте и для получения положительного клинического эффекта продолжительность применения сиропа и капль Геделикс должна составлять не менее 5–7 дней. Для закрепления клинического эффекта после исчезновения симптомов заболевания мы рекомендуем еще 3–4 дня применять лекарственное средство в половине терапевтической дозы. Безусловно, что применение препарата дольше 7 дней или при ухудшении клинического состояния требует согласования с лечащим врачом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Любые лекарственные препараты, в т. ч. и растительного происхождения, имеют свои пределы эффективности. Максимальное терапевтическое действие они показывают при использовании в комплексном лечении, включающем базовые средства этиопатогенетической коррекции.



Поступила / Received 07.08.2022

Поступила после рецензирования / Revised 29.08.2022

Принята в печать / Accepted 30.08.2022

Список литературы / References

- Finley C.R., Chan D.S., Garrison S., Korownyk C., Kolber M.R., Campbell S. et al. What are the most common conditions in primary care? Systematic review. *Can Fam Physician*. 2018;64(11):832–840. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30429181>.
- Зайцев А.А. Острый бронхит: диагностика и лечение. *Терапия*. 2017;(1):31–35. Режим доступа: <https://therapy-journal.ru/en/archive/article/34479>. Zaitsev A.A. Acute bronchitis: diagnosis and treatment. *Therapy*. 2017;(1):31–35. (In Russ.) Available at: <https://therapy-journal.ru/en/archive/article/34479>.
- Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М. Дифференцированная муколитическая терапия при острых и хронических бронхолегочных заболеваниях в педиатрической практике. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2016;(4):23–30. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2016-61-4-23-30>. Mizernitsky Yu.L., Melnikova I.M. Differentiation mucolytic therapy for acute and chronic bronchopulmonary diseases in pediatric practice. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2016;(4):23–30. (In Russ.) <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2016-61-4-23-30>.
- Абросимов В.Н., Чучалин А.Г. (ред.). *Кашель*. М.: Эхо; 2014. 105 с. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=23774537>. Abrosimov V.N., Chuchalin A.G. (eds.). *Cough*. Moscow: Echo; 2014. 105 p. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=23774537>.
- Волков К.С., Нисевич Л.Л., Намазова-Баранова Л.С., Филянская Е.Г., Алексеева А.А., Баранник В.А. Кашель у детей: особенности диагностики и подходы к терапии. *Вопросы современной педиатрии*. 2013;(1):112–116. <https://doi.org/10.15690/vsp.v12i1.566>. Volkov K.S., Nisevich L.L., Namazova-Baranova L.S., Filyanskaya E.G., Alekseeva A.A., Barannik V.A. Cough in children: diagnostics and management. *Current Pediatrics*. 2013;(1):112–116. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vsp.v12i1.566>.
- Овчинников А.Ю., Панякина М.А., Коростелев С.А., Митюк А.М. Возможности терапии кашля при ОРВИ в практике оториноларинголога. *Вестник оториноларингологии*. 2014;(2):86–89. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringolog-ii/2014/2/030042-46682014220>. Ovchinnikov A.Yu. Paniakina M.A., Korostelev S.A., Mityuk A.M. The therapeutic modalities for the management of cough associated with acute respiratory viral infection used in the practical work of an otolaryngologist. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2014;(2):86–89. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2014/2/030042-46682014220>.
- Пикун О.И., Закирова А.М. Современные подходы к терапии кашля во врачебной практике. *РМЖ*. 2017;(18):1312–1316. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Sovremennyye_podhody_k_terapii_kashlya_vo_vrachebnoy_praktike. Pikuza O.I., Zakirova A.M. Modern approaches to cough therapy in medical practice. *RMJ*. 2017;(18):1312–1316. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Sovremennyye_podhody_k_terapii_kashlya_vo_vrachebnoy_praktike.
- Вершинина М.В., Нечаева Г.И. Сравнительная эффективность терапии инфекционного и постинфекционного кашля при острых респираторных инфекциях у взрослых. *РМЖ*. 2016;(16):1073–1081. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Sravnitelnaya_effektivnosty_terapii_infekcionnogo_i_postinfekcionnogo_kashlya_pri_ostrykh_respiratornykh_infekciyakh_u_vzroslykh. Vershinina M.V., Nechaeva G.I. Comparative efficacy of infectious and post-infectious cough therapy in acute respiratory infections in adults. *RMJ*. 2016;(16):1073–1081. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Sravnitelnaya_effektivnosty_terapii_infekcionnogo_i_postinfekcionnogo_kashlya_pri_ostrykh_respiratornykh_infekciyakh_u_vzroslykh.
- Dicpinigaitis P.V. Clinical perspective – cough: an unmet need. *Curr Opin Pharmacol*. 2015;22:24–28. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2015.03.001>.
- Зайцев А.А., Оковитый С.В., Крюков Е.В. *Кашель*. М.; 2015. 60 с. Режим доступа: <https://cough-conf.ru/wp-content/uploads/2021/04/5-kashel-monografiya.pdf>. Zaitsev A.A., Okovity S.V., Kryukov E.V. *Cough*. Moscow; 2015. 60 p. (In Russ.) Available at: <https://cough-conf.ru/wp-content/uploads/2021/04/5-kashel-monografiya.pdf>.
- Eccles R., Turner R.B., Dicpinigaitis P.V. Treatment of Acute Cough Due to the Common Cold: Multi-component, Multi-symptom Therapy is Preferable to Single-Component, Single-Symptom Therapy-A Pro/Con Debate. *Lung*. 2016;194(1):15–20. <https://doi.org/10.1007/s00408-015-9808-5>.
- Овчинников А.Ю., Солдатский Ю.Л., Митюк А.М. Новый взгляд на лечение кашля у детей. *Педиатрическая фармакология*. 2013;(5):18–22. <https://doi.org/10.15690/pf.v10i5.818>. Ovchinnikov A.Y., Soldatskiy Y.L., Mityuk A.M. New view on cough treatment in children. *Pediatric Pharmacology*. 2013;(5):18–22. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/pf.v10i5.818>.
- Рашитова Э.Л., Закирова А.М., Кадриев А.Г., Кадриев А.А. Муколитики в терапии респираторных заболеваний в педиатрической практике. *Медицинский совет*. 2020;(10):48–54. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-10-48-54>. Rashitova E.L., Zakirova A.M., Kadriev A.G., Kadriev A.A. Mucolytics in the therapy of respiratory diseases in pediatric practice. *Meditsinskiy Sovet*. 2020;(10):48–54. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-10-48-54>.
- Котлуков В.К., Казакова Т.В., Айрапетян А.С., Антипова Н.В. Терапия кашля у детей при острых респираторных инфекциях с применением растительных экстрактов. *Медицинский совет*. 2015;(14):45–47. Режим доступа: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/357>. Kotlukov V.K., Kazakova T.V., Airapetyan A.S., Antipova N.V. Cough treatment in children with acute respiratory infections using herbal extracts. *Meditsinskiy Sovet*. 2015;(14):45–47. (In Russ.) Available at: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/357>.
- Черников В.В. Применение препаратов растительного происхождения для лечения кашля у детей. *Педиатрическая фармакология*. 2012;(6):100–104. <https://doi.org/10.15690/pf.v9i6.527>. Chernikov V.V. Application of vegetable drugs for treating cough in children. *Pediatric Pharmacology*. 2012;(6):105–109. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/pf.v9i6.527>.
- Промышлова Е.А., Селимзянова Л.Р., Вишнева Е.А. Препараты растительного происхождения при кашле у детей. *Педиатрическая фармакология*. 2013;(1):74–77. <https://doi.org/10.15690/pf.v10i1.592>. Promyslova E.A., Selimzyanova L.R., Vishnyova E.A. Phytogenic drugs at cough in children. *Pediatric Pharmacology*. 2013;(1):74–77. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/pf.v10i1.592>.
- Хамитов Р.Ф., Илькович М.М., Апопов А.Л., Михайлукова М.П., Петров Д.В., Алпендизе Д.Н. и др. Результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования эффективности и безопасности применения Ренгалина для лечения кашля при острой респираторной инфекции у взрослых пациентов. *Терапия*. 2019;(1):125–140. Режим доступа: <https://therapy-journal.ru/en/archive/article/37252>.

- Hamitov R.F., Ilkovich M.M., Akopov A.L., Mihailusova M.P., Petrov D.V., Alpenidze D.N. et al. Efficacy and safety of Rengalin in treatment of cough in adults with upper respiratory tract infections: results of a randomized controlled double-blind trial. *Therapy*. 2019;(1):125–140. (In Russ.) Available at: <https://therapy-journal.ru/ru/archive/article/37252>.
18. Вахитов Х.М., Пикуза О.И., Ибрагимова Ж.Р. Изучение клинической эффективности и безопасности комбинированной терапии кашля при остром бронхите у детей. *Практическая медицина*. 2013;(6):174–177. Режим доступа: <https://www.jbcpl.ru/articles/Vakhitov2.pdf>. Vakhitov H.M., Pikuza O.I., Ibragimova Zh.R. To study the clinical efficacy and safety of combined cough therapy in acute bronchitis in children. *Practical Medicine*. 2013;(6):174–177. (In Russ.) Available at: <https://www.jbcpl.ru/articles/Vakhitov2.pdf>.
19. Якимова С.С. *Растительные препараты при кашле: клиническая эффективность и целесообразность*. Режим доступа: <https://remedium.ru/doctor/therapeutics/detail.php?ID=56488>. Yakimova S.S. *Herbal preparations for cough: clinical efficacy and expediency*. (In Russ.) Available at: <https://remedium.ru/doctor/therapeutics/detail.php?ID=56488>.
20. Еленевский А.Г., Соловьева М.П., Тихомиров В.Н. *Ботаника. Систематика высших или наземных растений*. М.: Academia; 2004. 432 с. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=19489042>. Elenevsky A.G., Solovyova M.P., Tikhomirov V.N. *Botany. Systematics of higher or terrestrial plants*. Moscow: Academia; 2004. 432 p. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=19489042>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Вахитов Х.М.

Концепция и дизайн исследования – Пикуза О.И.

Написание текста – Вахитов Х.М., Вахитова Л.Ф.

Сбор и обработка материала – Карпова О.А., Зинатуллин И.Р., Шаймарданова Г.Р.

Обзор литературы – Капралова А.М., Закирова А.М.

Анализ материала – Ишбулдина А.В., Закирова А.М.

Статистическая обработка – Вахитов Э.Х.

Редактирование – Пикуза О.И., Вахитов Х.М.

Утверждение окончательного варианта статьи – Пикуза О.И., Вахитов Х.М.

Contribution of authors:

Concept of the article – Khakim M. Vakhitov

Study concept and design – Olga I. Pikuza

Text development – Khakim M. Vakhitov, Lilia F. Vakhitova

Collection and processing of material – Olga A. Karpova, Ildar R. Zinatullin, Gulnara R. Shaymardanova

Literature review – Adela M. Kapralova, Alfya M. Zakirova

Material analysis – Anastasia V. Ishbuldina, Alfya M. Zakirova

Statistical processing – Emir Kh. Vakhitov

Editing – Olga I. Pikuza, Khakim M. Vakhitov

Approval of the final version of the article – Olga I. Pikuza, Khakim M. Vakhitov

Информация об авторах:

Вахитов Хаким Муратович, д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; <https://orcid.org/0000-0001-9339-2354>; vhakim@mail.ru

Пикуза Ольга Ивановна, д.м.н., профессор кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; <https://orcid.org/0000-0001-5332-8630>; pikuza.oi@yandex.ru

Карпова Ольга Александровна, врач-педиатр, заведующая пульмонологическим отделением, Детская республиканская клиническая больница; 420138, Россия, Казань, ул. Оренбургский тракт, д. 140; <https://orcid.org/0000-0002-7557-7467>; vhakim@mail.ru

Капралова Аделя Маратовна, аспирант кафедры госпитальной педиатрии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; <https://orcid.org/0000-0002-3837-0010>; loya.adelya@yandex.ru

Вахитова Лилия Фаукатовна, к.м.н., ассистент кафедры госпитальной педиатрии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; <https://orcid.org/0000-0002-3643-2302>; vliliya@mail.ru

Ишбулдина Анастасия Владимировна, к.м.н., ассистент кафедры госпитальной педиатрии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; <https://orcid.org/0000-0002-7533-3489>; ishbuldinakgmu@mail.ru

Закирова Альфия Мидхатовна, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; <https://orcid.org/0000-0003-2976-0807>; azakirova@gmail.com

Зинатуллин Ильдар Рустамович, врач-педиатр пульмонологического отделения, Детская республиканская клиническая больница; 420138, Россия, Казань, ул. Оренбургский тракт, д. 140; <https://orcid.org/0000-0002-2756-8304>; vhakim@mail.ru

Шаймарданова Гульнара Рустамовна, врач-педиатр пульмонологического отделения, Детская республиканская клиническая больница; 420138, Россия, Казань, ул. Оренбургский тракт, д. 140; <https://orcid.org/0000-0003-2519-609X>; shaymardanova_gr@mail.ru

Вахитов Эмир Хакимович, ординатор кафедры госпитальной педиатрии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; <https://orcid.org/0000-0002-3652-2308>; emir.vakhitov@gmail.com

Information about the authors:

Khakim M. Vakhitov, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Hospital Pediatrics, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9339-2354>; vhakim@mail.ru

Olga I. Pikuza, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Propaedeutics of Childhood Diseases, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5332-8630>; pikuza.oi@yandex.ru

Olga A. Karpova, Pediatrician, Head of the Pulmonology Department, Children's Republican Clinical Hospital, 140, Orenburgskiy Tract St., Kazan, 420138, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7557-7467>; vhakim@mail.ru

Adela M. Kapralova, Postgraduate Student, Department of Hospital Pediatrics, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3837-0010>; loya.adelya@yandex.ru

Lilia F. Vakhitova, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Hospital Pediatrics, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3643-2302>; vliliya@mail.ru

Anastasia V. Ishbuldina, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Hospital Pediatrics, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7533-3489>; ishbuldinakgmu@mail.ru

Alfiya M. Zakirova, 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; <https://orcid.org/0000-0003-2976-0807>; azakirova@gmail.com

Ildar R. Zinatullin, Pediatrician of the Pulmonology Department, Children's Republican Clinical Hospital; 140, Orenburgskiy Tract St., Kazan, 420138, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2756-8304>; vhakim@mail.ru

Gulnara R. Shaymardanova, Pediatrician of the Pulmonology Department, Children's Republican Clinical Hospital; 140, Orenburgskiy Tract St., Kazan, 420138, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2519-609X>; shaymardanova_gr@mail.ru

Emir Kh. Vakhitov, Resident of the Department of Hospital Pediatrics, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3652-2308>; emir.vakhitov@gmail.com

Повышение клинической эффективности лечения острых воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей у детей при применении препаратов на основе серебра

С.А. Карпищенко¹, <https://orcid.org/0000-0003-1124-1937>, karpischenkos@mail.ru

Ю.А. Роднева², <https://orcid.org/0000-0001-9718-3808>, Rodneva.ent@gmail.com

К.А. Екушов², <https://orcid.org/0000-0002-1104-6499>, ekushov.kirill@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 Научно-исследовательский институт детской онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р.М. Горбачевой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Рентгена, д. 12

Резюме

Введение. Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ) – наиболее частая причина обращения к врачу среди как детей, так и взрослых.

Цель исследования – проанализировать особенности протекания ОРВИ у пациентов с разным иммунным статусом, оценить эффективность стандартного лечения для данных групп пациентов, а также использования препаратов на основе серебра в комплексном лечении пациентов.

Материалы и методы. В период с июля по сентябрь 2022 г. было выявлено 26 детей (1-я группа), не имеющих тех или иных иммунодефицитных состояний, и 26 иммунокомпрометированных детей (2-я группа), у всех имелись симптомы ОРВИ. В 1-й группе 69,2% детей (n = 18) относились к группе часто болеющих с частотой ОРВИ более 8 раз в год, 38,4% (n = 10) имели аллергический ринит, 7,7% (n = 2) – сопутствующую бронхиальную астму. Во 2-й группе распределение фонового иммунокомпрометированного заболевания было следующим: первичный иммунодефицит – 7,7% (n = 2), синдром Гурлер после трансплантации костного мозга – 11,5% (n = 3), острый лимфобластный лейкоз в период проведения специфической терапии – 26,9% (n = 7), с реакцией «трансплантат против хозяина» – 30,7% (n = 8) и в ремиссии – 23% (n = 6). Среди пациентов этой группы только 7,7% детей (n = 2) имели в анамнезе аллергический ринит.

Результаты. Критерием выздоровления в 1-й группе считалось купирование всех клинических проявлений, во 2-й – клиническое улучшение, нормализация или значимое снижение показателя С-реактивного белка, улучшение пневматизации околоносовых пазух.

Заключение. При ОРВИ нередко возникает поствирусный риносинусит, нарушается способность слизистой к регенерации, что делает ее более уязвимой для адгезии вирусов, бактерий и грибов. В данном случае эффективно применение интраназально препарата серебра для образования защитной белковой пленки на поврежденной слизистой оболочке. Использование препарата серебра в комплексном лечении пациентов с воспалительной патологией носа, носоглотки и околоносовых пазух позволяет повысить эффективность лечения в несколько раз, сокращая при этом сроки терапии и являясь безопасным.

Ключевые слова: риносинусит, аденоидит, ОРВИ, острый ринит, мукоцилиарный транспорт, видеоэндоскопия, компьютерная томография, тимпанометрия, протеинат серебра

Для цитирования: Карпищенко С.А., Роднева Ю.А., Екушов К.А. Повышение клинической эффективности лечения острых воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей у детей при применении препаратов на основе серебра. *Медицинский совет.* 2022;16(19):42–52. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-19-42-52>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Improving the clinical effectiveness of the treatment of acute inflammatory diseases of the upper respiratory tract in children with the use of silver-based medicines

Sergey A. Karpishchenko¹, <https://orcid.org/0000-0003-1124-1937>, karpischenkos@mail.ru

Iuliia A. Rodneva², <https://orcid.org/0000-0001-9718-3808>, Rodneva.ent@gmail.com

Kirill A. Ekushov², <https://orcid.org/0000-0002-1104-6499>, ekushov.kirill@mail.ru

¹ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia

² Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation named after R.M. Gorbacheva, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 12, Rentgen St., St Petersburg, 197022, Russia

Abstract

Introduction. Acute respiratory viral infection (ARVI) is the most common reason for visits to the physician by both children and adults.

The aim of the study was to analyse the features of the course of ARVIs in patients with different immune status, to evaluate the effectiveness of standard therapy for these groups of patients, as well as the use of silver-based medicines in the combination therapy of patients.

Materials and methods. For the period from July to September 2022, 26 children (Group 1) without immunodeficiency conditions and 26 immunocompromised children (Group 2) were identified, all of them had symptoms of acute respiratory viral infections. In Group 1, 69.2% of children (n = 18) were classified as frequently ill children with ARVI rate of more than 8 times per year, 38.4% (n = 10) had allergic rhinitis, 7.7% (n = 2) had a concomitant bronchial asthma. In Group 2, the distribution of underlying immunocompromised disease was as follows: primary immunodeficiency – 7.7% (n = 2), Hurler syndrome after bone marrow transplantation – 11.5% (n = 3), acute lymphoblastic leukemia during specific therapy – 26.9% (n = 7), with graft versus host disease – 30.7% (n = 8) and currently in remission – 23% (n = 6). Among patients in this Group, only 7.7% of children (n = 2) had a history of allergic rhinitis.

Results. The criterion for recovery in Group 1 was reversal of all clinical symptoms, in Group 2 – clinical improvement, normalization or significant decrease in C-reactive protein levels, improvement of paranasal sinuses pneumatization.

Conclusion. During ARVI, post-viral rhinosinusitis often occurs, the ability of the mucosa to regenerate becomes disturbed, which makes it more vulnerable to adhesion of viruses, bacteria, and fungi. In this case, especially effective is the intranasal use of a silver-based medicine to form a protective protein film on the injured mucosa. The use of silver-based medicines in the combination therapy of patients with inflammatory pathologies of the nose, nasopharynx and paranasal sinuses can greatly increase the effectiveness of treatment, while shortening the duration of therapy and being safe.

Keywords: rhinosinusitis, adenoiditis, ARVI, acute rhinitis, mucociliary transport, video endoscopy, computed tomography, tympanometry, silver proteinate

For citation: Karpishchenko S.A., Rodneva Iu.A., Ekushov K.A. Improving the clinical effectiveness of the treatment of acute inflammatory diseases of the upper respiratory tract in children with the use of silver-based medicines. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(19):42–52. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-19-42-52>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) традиционно являются самой частой причиной обращения к врачу как во взрослой, так и в детской клинической практике. В Российской Федерации ОРВИ составляют до 90% всех случаев инфекционных заболеваний [1]. Распространенность заболеваемости в детской популяции составляет около 70–89 тыс. чел. на 100 тыс. населения и в 3,5 раза превышает заболеваемость среди взрослых [2].

К диагностике и лечению заболеваний верхних дыхательных путей необходим междисциплинарный подход. Обострения аденоидита и синусита часто протекают в рамках ОРВИ [3]. В соответствии с клиническими рекомендациями Союза педиатров получить подтверждение вирусной природы заболевания является первостепенным, однако в реальной практике это может быть затруднено [4]. Частота и тяжесть протекания болезни зависят от конституционального типа, который является носителем лимфатического диатеза (аномалии конституции, гипоплазия эндокринной и сердечно-сосудистой систем), гиповитаминоза, эндокринных нарушений, респираторных аллергий (до 60%), неблагоприятных бытовых факторов и психоэмоциональных стрессов. Провокаторами обострений являются кислотозависимые заболевания желудка (гастроэзофагеальный рефлюкс), соматические заболевания (сахарный диабет), пороки развития (сердца, легких, бронхов, лор-органов), наследственные заболевания (муковисцидоз, цилиарная недостаточность) [5].

Этим продиктована необходимость тесного сотрудничества педиатра, оториноларинголога, аллерголога, гастроэнтеролога и других специалистов.

ОРВИ являются наиболее частой причиной неоправданного назначения многочисленных препаратов, которые могут приводить к побочным эффектам. В связи с этим перед врачом стоит важная задача правильного выбора необходимых препаратов, соответствующих возрасту, группе здоровья и группе риска ребенка, степени тяжести и продолжительности ОРВИ [5]. Важна разработка схем лечения с комбинированием минимального количества препаратов с максимально эффективным и безопасным действием.

Коллоидный раствор серебра

Защита от инфекционных агентов прежде всего зависит от состоятельности механического барьера – слизистой оболочки полости носа, околоносовых пазух (ОНП) и носоглотки [6]. Это возможно благодаря особенностям строения слизистой: респираторному эпителию, мукоцилиарному транспорту, свойствам слизи и лимфоидным органам, ассоциированным со слизистыми [7]. Нарушение мукоцилиарного клиренса на фоне инфекционного процесса при ОРВИ рассматривается в качестве одного из ведущих факторов, способствующих развитию острого риносинусита у детей [7]. При остром вирусном процессе происходит достоверное снижение относительного количества клеток с подвижными цилиями, уменьшается их частота биения и длина, что ведет к нарушению элиминации возбудителей. В связи с этим в лечении важно использовать препараты не только с неагрессивным действием

на слизистую, но и способные восстанавливать слизистую и создавать дополнительный защитный барьер [6].

Особую группу риска по частоте и тяжести ОРВИ составляют дети с первичным иммунодефицитом, генетическими, онкологическими, гематологическими заболеваниями, бронхиальной астмой, хронической лор-патологией. В связи с этим крайне важна профилактика заболеваний ОРВИ и гриппа [8].

Стоит обратить внимание на эффективные и безопасные лекарственные средства на основе серебра. Одним из таких является препарат Сиалор®. Избирательно действуя на патогенную флору, он оказывает противовоспалительное, вяжущее и антисептическое действие в отношении бактерий и грибов, не создавая при этом резистентности [9]. Сиалор® способствует восстановлению поврежденной слизистой оболочки за счет образования защитной белковой пленки [10, с. 230–242]. С учетом использования, в том числе в детской практике с 3 лет (благодаря наличию разных форм препарата – в виде спрея и капель), крайне важным является отсутствие привыкания и токсического воздействия его компонентов [11].

Эффективность коллоидного раствора серебра при воздействии на поврежденную слизистую оболочку основывается на способности образования защитной альбуминной пленки в процессе осаждения белков патогенных микроорганизмов¹. Благодаря этому значительно уменьшается проницаемость слизистой оболочки для бактерий, нормализуется функциональное состояние клеток, что позволяет профилактировать вторичную бактериальную инфекцию при ОРВИ [12].

Цель исследования – проанализировать особенности протекания ОРВИ, длительность ее течения, выраженность симптомов, частоту осложнений у пациентов с разным иммунным статусом, для чего был проведен анализ двух групп пациентов; оценить эффективность стандартного лечения ОРВИ для данных групп пациентов, а также использования препаратов на основе серебра в комплексном лечении пациентов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В период с июля по сентябрь 2022 г. на базе частной клиники было выявлено 26 детей (1-я группа), не имеющих каких-либо иммунодефицитных состояний, на базе Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р.М. Горбачевой – 26 иммунокомпрометированных детей (2-я группа), у которых имелись симптомы ОРВИ. В анализ были включены пациенты в возрасте от 3 до 10 лет, медиана возраста – 4 года, девочек 22, мальчиков 30. В 1-й группе 69,2% детей (n = 18) относились к группе часто болеющих с частотой ОРВИ более 8 раз в год, 38,4% (n = 10) имели аллергический ринит, 7,7% (n = 2) – сопутствующую бронхиальную астму. Во 2-й группе распределение фонового иммунокомпрометированного заболевания было следу-

ющим: первичный иммунодефицит – 7,7% (n = 2), синдром Гурлер после трансплантации костного мозга – 11,5% (n = 3), острый лимфобластный лейкоз в период проведения специфической терапии – 26,9% (n = 7), с реакцией «трансплантат против хозяина» (РТПХ) – 30,7% (n = 8), в ремиссии – 23% (n = 6). Среди пациентов этой группы только 7,7% детей (n = 2) имели в анамнезе аллергический ринит.

Все пациенты обратились самостоятельно или были направлены педиатром (лечащим врачом-гематологом) на консультацию оториноларинголога в первые 3 суток от начала заболевания.

Критериями исключения являлись: аденомотомия, синуситомия в анамнезе, а также хронический средний отит, хронический полипозный риносинусит, обострение полиноза, другое острое состояние.

Проводился стандартный оториноларингологический осмотр, опрос детей и их родителей для уточнения жалоб. Всем пациентам при первичном обращении выполнялись термометрия, забор мазков на флору и чувствительность к антибиотикам из полости носа, риноцитограмма, клинический анализ крови, анализ крови на иммуноглобулин (Ig) E, С-реактивный белок (СРБ), видеоэндоскопический осмотр полости носа и носоглотки с помощью фиброскопа диаметром 2,4 мм (Pentax).

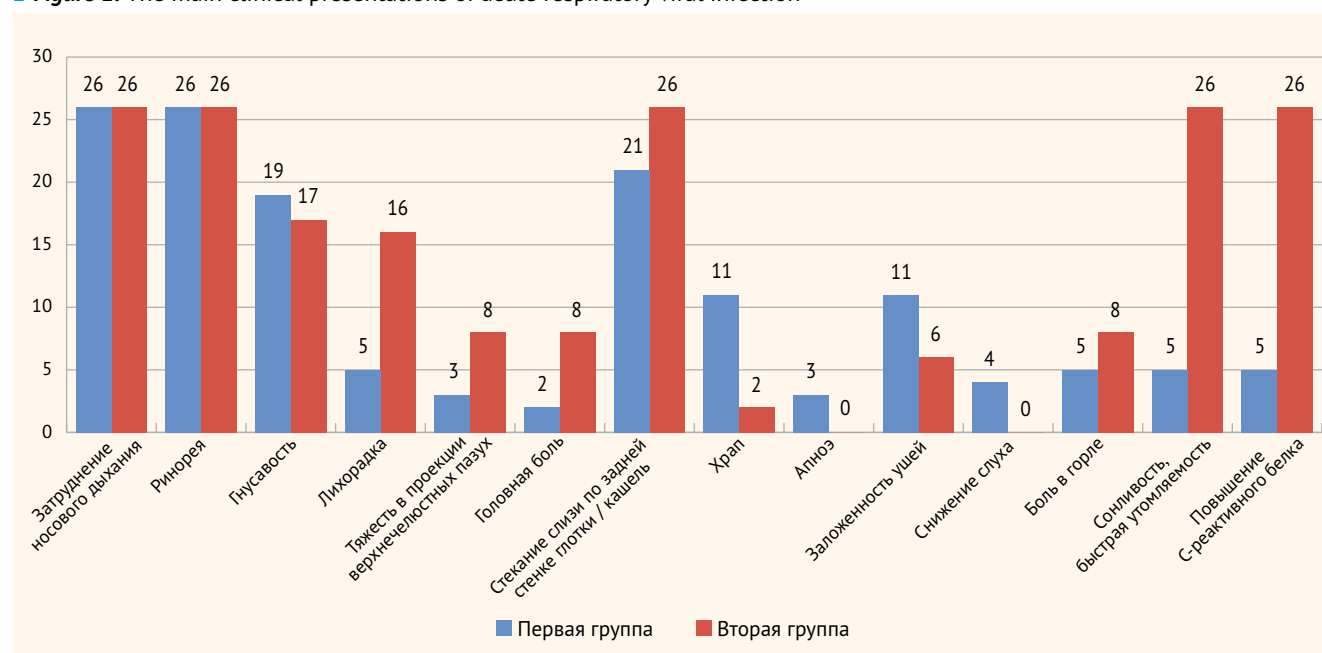
При сохранении симптомов на фоне терапии или ухудшения (лихорадка, болевой синдром, средний отит при отоскопии или импедансометрии) пациентам 1-й группы выполнялся рентген ОНП, также в тех случаях, когда между эпизодами заболевания у конкретного ребенка прошло менее 14 дней. Рентгенограмма выполнена 38,5% пациентов (n = 10). Повторная рентгенограмма не выполнялась в связи с клиническим выздоровлением.

В группе иммунокомпрометированных пациентов всем детям проведено рентгенологическое исследование ОНП в связи с получаемой ими иммуносупрессивной терапией или состоянием (трансплантация костного мозга в анамнезе, текущая РТПХ, химиотерапия, иммунотерапия, терапия глюкокортикоидами) и высокими рисками осложнений. Рентгенограмма выполнена в 26,9% случаев (n = 7), в 65,4% (n = 17) – компьютерная томография (КТ) ОНП. У двух пациентов (7,7%) состояние ОНП оценивалось по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ), которая была выполнена для исследования головного мозга (относительно основного заболевания). Исследования выполнены на мультиспиральных аппаратах Bright Speed Excel (GE Hangwei Medical Systems Co., Ltd), Asteion Multi 4 (Toshiba, Япония), МРТ ОНП – на аппарате General Electric Signa 1,5T. Контрольное рентгенологическое исследование проведено 13 пациентам этой группы (50%), несмотря на клиническое выздоровление, ввиду риска инфекционных осложнений, значимых изменений ОНП при первичном исследовании.

Всем пациентам со снижением слуха, заложенностью ушей выполнена импедансометрия – 40,4% (n = 21). Тональная аудиометрия не проводилась в связи с отсутствием необходимости – полное восстановление слуха, купирование среднего отита.

¹ Государственный реестр лекарственных средств. Сиалор®. Номер регистрации ЛП-004958 от 27.07.2018. Дата регистрации 27.07.2018. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=78d6d881-de9f-449b-8dab-262262237c10.

- **Рисунок 1.** Основные клинические проявления острой респираторной вирусной инфекции
 ● **Figure 1.** The main clinical presentations of acute respiratory viral infection



Исследование на СРБ проводилось в связи с затруднением оценки воспалительного заболевания по клиническому анализу крови у пациентов с основным гематологическим заболеванием из-за лейкопении, анемии.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Основные жалобы в обеих группах: значительное затруднение носового дыхания, ринорея, кашель вследствие стекания слизи по задней стенке глотки, гнусавость, реже появление или усиление храпа, апноэ, наличие болевого синдрома (рис. 1). В группе иммунокомпromетированных пациентов – общие симптомы, такие как повышение температуры тела, общее плохое самочувствие – встречались сравнительно чаще.

При эндоскопическом осмотре гиперемия слизистой оболочки носа встречалась реже (34,6%), чем бледность, а отек носовых раковин наблюдался в 100% случаев. Также в 100% случаев отмечалось наличие отделяемого в носовых ходах. В 1-й группе у 57,6% пациентов выделялся слизистый секрет (n = 15) и у 42,3% – слизисто-гнойный (n = 11), во 2-й группе у 77% (n = 20) – слизистое отделяемое, у 23% (n = 6) – гнойное отделяемое. Это объясняется недостаточностью лейкоцитов и невозможностью формирования воспалительного ответа. Также при эндоскопии в обеих группах выявлены признаки аденоидита: в первой группе 84,6% (n = 22), во второй – 30,7% (n = 8), что, вероятно, связано с проводимой антибактериальной и противогрибковой терапией, которую пациенты 2-й группы получают длительно на фоне РТПХ, химиотерапии (рис. 2–4).

У всех пациентов при анализе крови на IgE, а также в клиническом анализе крови не обнаружены признаки сенсибилизации. Повышение СРБ в 1-й группе составило 19,2% (n = 5) и наблюдалось у пациентов, имевших лихорадку,

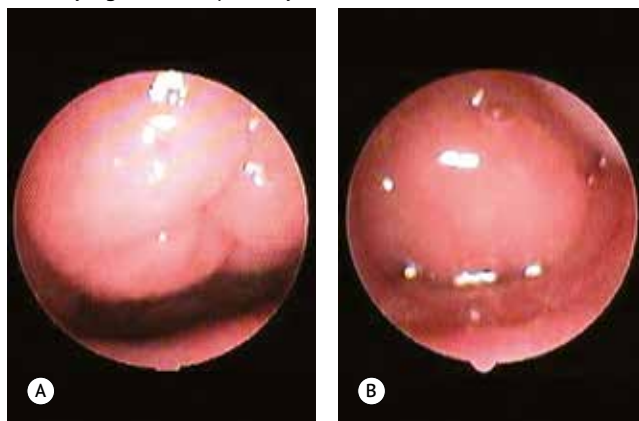
- **Рисунок 2.** Отек слизистой полости носа на фоне острой респираторной вирусной инфекции

- **Figure 2.** Edema of the nasal mucous membrane with underlying acute respiratory viral infection



- **Рисунок 3.** Гипертрофия глоточной миндалины на фоне острой респираторной вирусной инфекции

- **Figure 3.** Hypertrophy of the pharyngeal tonsil with underlying acute respiratory viral infection



А – 2-й степени; В – 3-й степени

острый средний отит с экссудативным компонентом, изменения в верхнечелюстных пазухах. Повышение СРБ у пациентов 2-й группы составило 100% случаев (n = 26).

По результатам риноцитогаммы в 1-й группе у 46% (n = 12) выявлен рост числа нейтрофилов и плоского эпителия, у 54% (n = 14) – рост числа лимфоцитов, а также плоский и реснитчатый эпителий. Данные риноцитогаммы соответствовали характеру отделяемого из полости носа. Однако во 2-й группе у 80,8% пациентов (n = 21) выявлен рост числа нейтрофилов и плоского эпителия, у 19,2% (n = 5) детей – рост числа лимфоцитов, а также плоский и реснитчатый эпителий, что, вероятно, связано с контаминацией в период иммуносупрессии.

По данным литературы, вирусная инфекция нередко приводит к развитию бактериальной инфекции за счет нарушения дренажной функции пазух во время носового цикла, угнетению мукоцилиарного транспорта, что способствует колонизации бактериальными патогенами полости носа, ОНП и носоглотки [13]. ОРВИ, как правило,

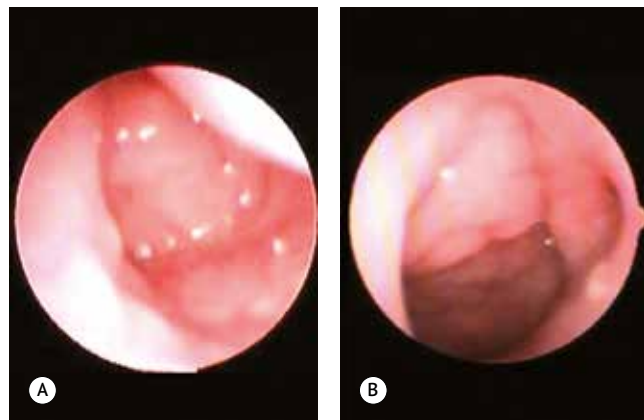
имеет благоприятный исход. Однако именно за счет осложнений, чаще бактериальной природы, происходит удлинение срока выздоровления.

В ходе анализа выполнено 52 бактериологических исследования полости носа. Согласно полученным результатам, в 19,2% случаев (n = 10) роста флоры не обнаружено, рост монокультуры бактерии в 65,4% посевов (n = 34): грамположительные бактерии *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus viridans*, *Moraxella catarrhalis*, грамотрицательные бактерии *Klebsiella pneumoniae*, *H. influenzae*; ассоциации бактерий – в 15,4% случаев (n = 8), у 26,9% (n = 14) в посеве обнаружена *Candida albicans*.

Одним из следствий течения ОРВИ может стать развитие острого риносинусита. По данным авторов, до 90% ОРВИ сопровождаются изменениями ОНП разной степени выраженности [14]. Также в ряде случаев дифференциальная диагностика синусита и аденоидита может затрудняться из-за схожести клинической картины (рис. 5). В соответствии с согласительным документом EPOS-2020 (European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020), сохранение основных симптомов заболевания на протяжении более 7 дней при прогрессировании симптоматики или отсутствии улучшения клинической картины свидетельствует о возможном поствирусном риносинусите [4].

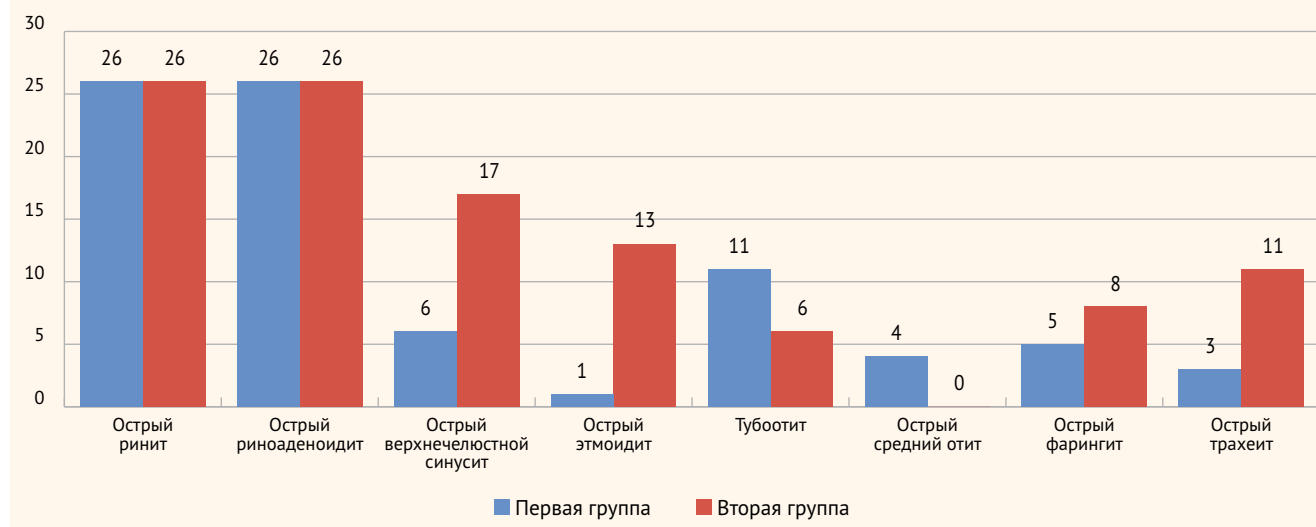
По результатам анализа рентгенологических исследований в 1-й группе нарушение пневматизации обеих верхнечелюстных пазух в виде отека слизистой оболочки наблюдалось у 23% пациентов (n = 6), 3,8% – клеток решетчатого лабиринта (n = 1). Во 2-й группе верхнечелюстной синусит и этмоидит встречались значительно чаще – 65,4% (n = 17) и 50% (n = 13) соответственно и имели более тяжелое течение. Преобладало нарушение пневматизации верхнечелюстных пазух за счет жидкостного компонента (рис. 6, 7). При этом в 17,6% встречался односторонний верхнечелюстной синусит, в остальных случаях – двустороннее поражение верхнечелюстных пазух.

- **Рисунок 4.** Гипертрофия глоточной миндалины 3-й степени при острой респираторной вирусной инфекции, ребенок 3 лет
● **Figure 4.** Third-degree hypertrophy of the pharyngeal tonsil in acute respiratory viral infection, a 3-year-old child



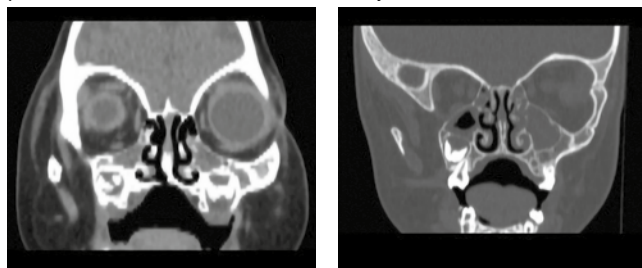
А – до начала лечения; В – через 4 недели после проведенного лечения

- **Рисунок 5.** Сопутствующие состояния и осложнения острой респираторной вирусной инфекции
● **Figure 5.** Concomitant conditions and complications of acute respiratory viral infection



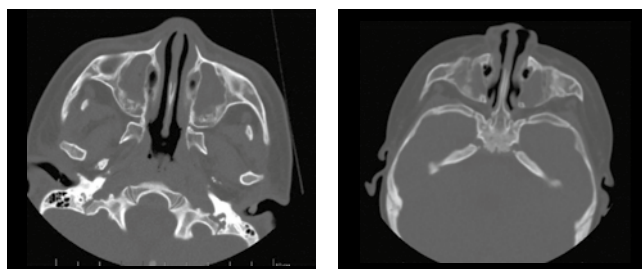
● **Рисунок 6.** Компьютерная томография околоносовых пазух в коронарной проекции: двусторонний верхнечелюстной синусит, этмоидит

● **Figure 6.** Coronal view of computed tomography for the paranasal sinuses: bilateral maxillary sinusitis, ethmoiditis



● **Рисунок 7.** Компьютерная томография околоносовых пазух в аксиальной проекции

● **Figure 7.** Axial view of computed tomography for the paranasal sinuses



Особенности анатомии детского возраста с 2 до 5–6 лет часто обусловлены гипертрофированной глоточной миндалиной, узостью носоглотки, наличием заглоточных лимфатических узлов [14]. Воспаление этой области нередко сопровождается угнетением работы слуховой трубы, что приводит к развитию тубоотита, среднего серозного и послеекссудативного отита с выраженной заложенностью ушей, аутофонией, снижением слуха, болью и в ряде случаев гноетечением при перфоративных формах среднего отита [15]. Некачественное лечение влечет за собой снижение слуха и формирование адгезивного отита, других форм хронического отита, значительно снижая качество жизни, влияя на развитие речи, а также приводя к серьезным внутричерепным осложнениям.

В ходе исследования выявлено 17 детей (32,7% от общего количества пациентов в обеих группах) с признаками тубоотита и 4 (7,7%) ребенка с острым средним отитом. Всем пациентам проведена тимпанометрия, по результатам которой у 13 детей отмечался тип С с двух сторон, у 4 – с одной стороны; у 2 обследуемых тип В с двух сторон, у 2 – односторонний экссудативный процесс (рис. 8, 9).

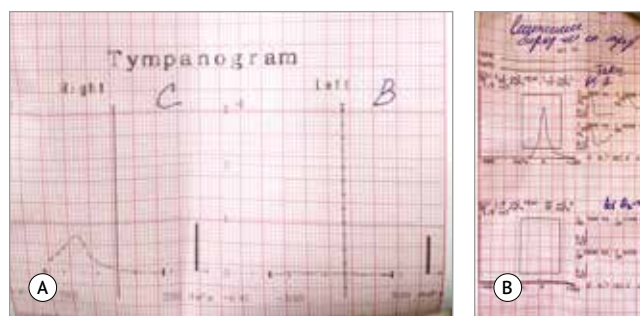
Лечение проводилось с учетом клинической картины, а также данных рентгенологического, эндоскопического исследования, показателей клинического анализа крови и СРБ (табл. 1). В лечении пациентов 2-й группы учитывались рекомендации гематолога, особенности постоянной пролонгированной терапии основного гематологического заболевания конкретного пациента, в том числе системной антибактериальной, противогрибковой, гормональной.

Антигистаминные препараты в рандомизированных испытаниях не показали эффективности в уменьшении насморка и заложенности носа и поэтому не использовались [16]. Согласно клиническим рекомендациям по оказанию помощи при ОРВИ, паровые и аэрозольные ингаляции не показали эффекта в рандомизированных исследованиях и не рекомендованы Всемирной организацией здравоохранения для лечения [6]. Нами они использовались в отдельных случаях в качестве терапии при среднем отите. Основываясь на клинических рекомендациях, при лечении неосложненных ОРВИ системный антибиотик не использовался. Антибактериальная терапия при неосложненной вирусной инфекции может провоцировать развитие грибковой и бактериальной флоры из-за подавления нормальной пневмотропной флоры [17]. Однако антибактериальная терапия, в том числе в качестве стартовой, в большинстве случаев показана детям с иммунодефицитными состояниями, а также при развитии острого среднего отита со снижением слуха, лихорадкой и повышением СРБ в анализе крови [10, с. 230–242].

В 1-й и 2-й группе в комплексе со стандартной терапией использовался препарат протеината серебра Сиалор®: детям от 3 до 6 лет в виде капель по 1–2 капли 3 раза в день в течение 7 дней, детям от 6 до 10 лет Сиалор® спрей по 1–2 орошения 3 раза в день в течение

● **Рисунок 8.** Результаты тимпанометрии: средний экссудативный отит

● **Figure 8.** Results of tympanogram: secretory otitis media



● **Рисунок 9.** Результаты отоскопии: правосторонний средний отит

● **Figure 9.** Results of otoscopy: right-sided otitis media



● **Таблица 1.** Проводимая терапия при острой респираторной вирусной инфекции
 ● **Table 1.** Ongoing therapy for acute respiratory viral infection

Терапия	Первая группа (n = 26)	Вторая группа (n = 26)
Ирригационно-элиминационная терапия	26	26
Назальные деконгестанты коротким курсом	26	26
Пероральная фитотерапия	26	26
Препарат Сиалор®	13 получали препарат серебра в дополнение к ирригационно-элиминационной терапии и назальным деконгестантам	13 получали Сиалор®, для терапии не использовались местные антибактериальные препараты
Местные антибактериальные препараты	13	13
Ингаляционная терапия с антибиотиком	2 (1 получал в комплексе с препаратом Сиалор®)	8 (4 получали в комплексе с препаратом Сиалор®)
Назальные глюкокортикоиды	6 с выраженным отеком слизистой верхнечелюстных пазух (3 получали в комплексе с препаратом Сиалор®)	0
Системные антибактериальные препараты	4 со снижением слуха, лихорадкой, повышением С-реактивного белка (2 также получали препарат Сиалор®). Применялся антибиотик пенициллинового ряда	15 получали системные антибиотики по основному заболеванию до начала воспалений верхних дыхательных путей; 26 – с усилением/сменой антибактериальной терапии по согласованию с гематологом. Применялись антибиотики пенициллинового ряда как препараты первого выбора, при их применении на постоянной основе в качестве фоновой терапии для коррекции использовались цефалоспорины и макролиды
Местные антисептики для горла в виде спрея или таблеток для рассасывания	5	8
Нестероидные противовоспалительные препараты	5	16
Пункция верхнечелюстных пазух	0	8 №1 (4 также получали Сиалор®)

7 дней. Некоторые пациенты 2-й группы получали препарат более длительно с целью профилактики для создания защитной пленки, препятствующей адгезии вирусных частиц в период наибольшей иммунологической уязвимости данных пациентов. Осмотр проводился на 3-й, 6-й и 9-й день заболевания.

Кроме этого, следует отметить, что применение препарата Сиалор® возможно в комплексе с местными антибактериальными препаратами. Благодаря свойству потенцировать эффект антибиотиков препарат ведет к снижению их количественной нагрузки на организм и сокращает длительность лечения, при этом Сиалор® может использоваться как безопасная альтернатива антибиотикам [14].

В данном исследовании было сформировано 4 группы:

А) 13 пациентов не получали Сиалор® и местные антибактериальные препараты;

В) 13 пациентов получали Сиалор® и не получали местные антибактериальные препараты;

С) 13 пациентов получали только антибактериальные капли и не получали Сиалор®;

Д) 13 пациентов получали и Сиалор®, и антибактериальные капли.

Однако пациенты групп С и Д являлись иммунокомпromетированными, поэтому сроки их выздоровления были больше, чем в группах А и В.

Оценка эффективности лечения (табл. 2) проводилась субъективно со слов родителей и детей, на основании оториноларингологического осмотра, контроля СРБ на 9-й день, эндоскопического осмотра полости носа и носоглотки на 9-й день; рентгенологический контроль осуществлялся только для пациентов 2-й группы наблюдения на 14-й день от первоначального рентгенологического исследования. Осмотр пациентов 2-й группы на 14-й день не проводился, их контроль осуществлялся удаленно по телефону в связи с отсутствием необходимости осмотра по причине их полного выздоровления.

Улучшением на третьи сутки терапии считалось уменьшение заложенности носа, улучшение носового дыхания, уменьшение выделений из полости носа, стекания по задней стенке глотки, ослабление кашля, купирование или значительное уменьшение интенсивности дискомфорта в проекции ОНП, уменьшение заложенности ушей. Улучшение на 6-й день терапии – к вышеперечисленным симптомам также добавлялись уменьшение храпа и частоты эпизодов апноэ (со слов родителей), улучшение слуха; нормализация температуры тела, улучшение общего самочувствия, активности, аппетита, являясь общим индикатором интоксикации организма и тяжести протекания заболевания.

Отдельно не учитывались изменения жалоб относительно дискомфорта и болей в глотке, которые уменьшались

по мере уменьшения стекания по задней стенке глотки и кашля. Также отдельно не учитывалась цефалгия (не связанная с проявлениями синусита). В общей сложности оценивалось 11 показателей. Улучшением на 3-й день терапии мы считали улучшение по 5 из 8 показателей. Улучшением на 6-й день – 9 из 11 показателей. Улучшением на 9-й день считалось купирование всех перечисленных симптомов, допускалось сохранение храпа и апноэ; для 2-й группы, помимо клинического улучшения – также нормализация или значимое уменьшение СРБ. Улучшением на 14-й день считалось купирование всех жалоб, кроме храпа и апноэ, если они отмечались и до данного эпизода заболевания, также для 2-й группы пациентов учитывалось купирование рентгенологических признаков синусита.

Выявлено, что у пациентов 1-й группы, получавших препараты серебра интраназально в комплексе со стандартной терапией, клиническая эффективность к 3-му и 6-му дню была выше, а срок болезни в среднем сокращался на 3 дня. Во 2-й группе пациентов разница была менее выражена, однако наблюдалось уменьшение длительности болезни. У пациентов, получавших Сиалор®, применялся короткий курс деконгестантов, у ряда пациентов необходимость в их использовании исчезла к 3-му дню терапии. Во 2-й группе пациентов даже при более длительном использовании Сиалора® не наблюдалось привыкания. Согласно данным исследования, Сиалор® не вызывает привыкания у человека, при местном применении препарат практически не абсорбируется². За 50 лет не было подтвержденных случаев накопления серебра в организме и развития аргироза. В ходе лечения наблюдалось окрашивание отделяемого из носа в серый или синий цвет, но такой эффект сохранялся только на время лечения и был клинически незначим.

Критерием выздоровления в 1-й группе считалось купирование всех клинических проявлений (n = 26). После купирования острого состояния с 14-го дня от начала терапии пациентам с сохранением только храпа (который отмечался и до заболевания) была предложена дальнейшая терапия (n = 2), пациентам с сохранением апноэ (n = 1) предложено проведение полисомнографии и контрольной видеоэндоскопии для решения вопроса о необходимости аденотомии. Критерием выздоровления во 2-й группе считалось не только клиническое улучшение, но также нормализация или значимое снижение показателя СРБ, улучшение пневматизации ОНП при контрольных рентгенологических исследованиях.

Рентгенологическое исследование не является рутинным методом при ОРВИ, остром рините в детской практике и должно выполняться при наличии подозрения на осложнение в виде риносинусита, среднего отита, а также при отсутствии значимой динамики на фоне

² GRLSBASE. Открытое контролируемое рандомизированное проспективное клиническое исследование по изучению сравнительной эффективности и безопасности препарата Сиалор®, таблетки для приготовления раствора для местного применения (ЗАО «Производственная фармацевтическая компания Обновление», Российская Федерация), и препарата Линосол®, капли назальные («Санека Фармасьютикалс а.с.», Словацкая Республика), при интраназальном применении у пациентов с острыми воспалительными заболеваниями слизистых оболочек носа и носоглотки. 2018. Режим доступа: <https://grls-base.ru/clinicaltrials/clintrial/2654>.

● **Таблица 2.** Оценка эффективности и длительности лечения в зависимости от проведения терапии с включением препарата на основе серебра

● **Table 2.** Evaluation of the effectiveness and length of treatment depending on whether or not the therapy included a silver-based medicine

День терапии	Первая группа (n = 26)		Вторая группа (n = 26)	
	Получали Сиалор® (n = 13)	Не получали Сиалор® (n = 13)	Получали Сиалор® (n = 13)	Не получали Сиалор® (n = 13)
3-й	5	2	1	1
6-й	12	8	6	4
9-й	13	12	10	9
14-й	13	13	13	11

терапии. В связи с малыми размерами ОНП, находящихся в стадии развития, интерпретация рентгенограмм у детей может представлять сложности, а некачественное описание приводит к диагностическим ошибкам. Данные рентгенографии и КТ ОНП совпадают для верхнечелюстных пазух в 77%, для остальных пазух этот показатель равен 34% [4]. В связи с этим более перспективным является КТ ОНП – золотой стандарт исследования пациентов с лор-патологией, в том числе у детей. С 2003 г. используется конусно-лучевая КТ, которая делает возможным получение высококачественного изображения зубочелюстной системы, ОНП, полости носа в трех перпендикулярных проекциях (фронтальной, сагиттальной, аксиальной) и вошедших в зону сканирования области носоглотки, височных костей. Важным преимуществом конусно-лучевой КТ является низкая лучевая нагрузка – от 10 мкЗв и минимальное время исследования – 14–20 сек, что в ряде случаев позволяет выполнять его даже детям младшего возраста. Однако проведение КТ у детей младшего возраста может потребовать медикаментозной седации во избежание артефактов движения и получения четкого изображения, в связи с чем КТ ОНП должно выполняться по строгим показаниям.

В случае с пациентами онкогематологического профиля с повышенным риском инфекционных осложнений, проходящих иммуносупрессивную терапию, КТ, в том числе у детей младшего возраста, выполняется гораздо чаще [10, с. 230–242]. В нашей практике достаточно клинических примеров развития воспалительных изменений верхнечелюстных пазух, находящихся на начальных этапах их развития, в том числе осложненные формы синуситов, потребовавшие пункционного лечения или хирургического вмешательства.

ОБСУЖДЕНИЕ

ОРВИ – наиболее распространенное инфекционное заболевание у человека: дети в возрасте 0–5 лет переносят до 6–8 эпизодов в год, в детских садах особенно высока заболеваемость на 1–2-м году посещения –

на 10–15% выше, чем у детей, не посещающих детские дошкольные учреждения, но при этом в школе такие дети болеют чаще [18]. Заболеваемость наиболее высока в период с сентября по апрель и составляет 87–91 тыс. на 100 тыс. населения. Частые ОРВИ создают условия для срыва адаптации основных функциональных систем организма и приводят к развитию хронических патологий, в том числе хроническому аденоидиту. Несвоевременное развитие иммунной системы или генетически детерминированный поздний иммунологический старт имеет место у 30–35% детей, объясняет повышенную восприимчивость детей первых лет жизни к возбудителям ОРВИ и несостоятельность иммунного реагирования на патоген [5]. Длительные обострения аденоидита или синусита приводят к увеличению размножения инфекции, росту массы аденоидной ткани. При протекании ОРВИ в 90% случаев имеются изменения ОНП в том или ином объеме. Нередко возникает так называемый поствирусный риносинусит, что означает этап формирования вирусно-бактериальных ассоциаций [4]. При частом воздействии вирусных агентов нарушается способность слизистой к регенерации, что приводит к частичному замещению реснитчатого эпителия переходным, более уязвимым для адгезии вирусов, бактерий и грибов [6]. В данном случае эффективно применять препарат серебра (Сиалор®), так как он образует защитную белковую пленку на поврежденной слизистой оболочке, что способствует ее восстановлению [17].

Не стоит забывать о растущей устойчивости возбудителей инфекций верхних дыхательных путей к антибиотикам. Согласно исследованию, 72% пневмококков в посевах, взятых со среднего носового хода, устойчивы к пенициллину, 60% штаммов гемофильной палочки и 58,3% штаммов моракселлы устойчивы к ампициллину [4]. Однако, по данным ряда исследований, у подавляющего большинства бактерий, обнаруживаемых в просвете верхних дыхательных путей, отсутствует резистентность к частицам серебра [19].

В условиях тенденции роста антибиотикорезистентности особенно важно, что существует препарат местной этиотропной терапии на основе ионов серебра без системного воздействия на организм – Сиалор®. В его составе нет консервантов, антибиотиков, гормонов, что дает возможность использовать препарат для широкого круга пациентов и избежать ряда нежелательных реакций [19].

В связи с широкой распространенностью проблема воспаления верхних дыхательных путей в детском возрасте остается наиболее актуальной. Особенность анатомии детского организма, ограничения в диагностических исследованиях и лекарственных средствах из-за возрастного аспекта диктуют необходимость поиска более эффективных и безопасных лекарственных форм с комбинированными свойствами. В этой ситуации снова обращают на себя внимание препараты на основе серебра (Сиалор®), которые не образуют токсичных для человека соединений и вступают в реакцию только с энзимом кислородного обмена патогенных бакте-

рий [12, 17]. Кроме этого, Сиалор® оказывает вяжущее, антисептическое (подавляет размножение бактерий и грибов) и противовоспалительное действие, сохраняя баланс микрофлоры носа, не провоцируя дисбиоз носоглотки за счет своего избирательного действия, так как патогенная микрофлора более чувствительна к ионам серебра, чем непатогенная³ [14].

В детской практике назначение лекарственных препаратов часто ограничено возрастом пациента, однако Сиалор® успешно применяется для лечения детей с 3 лет. Он выпускается в форме капель и спрея, что позволяет подобрать наиболее подходящую форму для пациента⁴. Важным аспектом является высокий профиль безопасности данного препарата, удобная форма для интраназального применения, длительный срок хранения. Также доказано, что Сиалор® позволяет уменьшить потребность в использовании топических назальных деконгестантов [20]. Согласно исследованию, проведенному на базе консультативно-диагностического отделения Научно-исследовательского клинического института оториноларингологии имени Л.И. Свержевского и Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), в которое вошли 56 пациентов возрасте от 36 лет, применение протеината серебра также является эффективным и безопасным для лечения острого ринита, назофарингита, синусита у взрослых. Поэтому использование Сиалора® оправдано при лечении как бактериальных заболеваний, так и бактериально-грибковых ассоциаций не только у детей, но и у взрослых [21]. При проведении исследования на базе Алтайского государственного медицинского университета авторы доказали, что применение протеината серебра (препарата Сиалор®) в послеоперационном периоде у больных с гнойными формами синусита также является эффективным и позволяет добиться лучших клинических результатов лечения [15].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Своевременное реагирование на первые признаки ОРВИ, правильная оценка рисков возможных осложнений, оправданная диагностика позволяют грамотно подобрать препараты и быстро купировать симптомы, сократить тем самым сроки заболевания и время нетрудоспособности родителей маленького пациента.

Использование препарата серебра Сиалор® в комплексном лечении пациентов с воспалительной патологией носа, носоглотки и ОНП позволяет повысить эффективность лечения в несколько раз, при этом сокращает сроки терапии и является безопасным как для взрослых, так и для детей.



Поступила / Received 30.08.2022
Поступила после рецензирования / Revised 15.09.2022
Принята в печать / Accepted 20.09.2022

³ Государственный реестр лекарственных средств. Сиалор®. Номер регистрации ЛП-004958 от 27.07.2018. Дата регистрации 27.07.2018. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=78d6d881-de9f-449b-8dab-262262237c10.

⁴ Там же.

Список литературы / References

1. Крюков А.И., Туровский А.Б., Колбанова И.Г., Мусаев К.М., Карасов А.Б. Основные принципы лечения острой респираторной вирусной инфекции. *РМЖ*. 2019;(8-1):46–50. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Osnovnye_principy_lecheniya_ostroy_respiratornoy_virusnoy_infekcii/. Krukov A.I., Turovskii A.B., Kolbanova I.G. et al. Guidelines for the acute respiratory viral infection treatment. *RMJ*. 2019;(8-1):46–50. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Osnovnye_principy_lecheniya_ostroy_respiratornoy_virusnoy_infekcii/.
2. Карпищенко С.А., Тихомирова Е.К. Риниты у детей первых лет жизни. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2021;(3):224–230. <https://doi.org/10.2644/2/26586630.2021.3.201147>. Karpishchenko S.A., Tikhomirova E.K. Rhinitis in children of the first years of life. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2021;(3):224–230. (In Russ.) <https://doi.org/10.2644/2/26586630.2021.3.201147>.
3. Крюков А.И., Кунельская Н.Л., Ивойлов А.Ю., Мачулин А.И., Яновский В.В. Применение топической терапии в лечении риносинусита у детей. *РМЖ*. 2017;(19):1357–1359. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/pediatrya/Primenenie_topicheskoy_terapii_v_lechenii_rinosinusita_u_detey. Krukov A.I., Kunelskaya N.L., Ivoilov A.Yu., Machulin A.I., Yanovskiy V.V. The topical therapy in the treatment of rhinosinusitis in children. *RMJ*. 2017;(19):1357–1359. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/pediatrya/Primenenie_topicheskoy_terapii_v_lechenii_rinosinusita_u_detey.
4. Карпищенко С.А., Алексеенко С.И., Теплова Е.О. Заболевания лор-органов у детей (тонзиллит, фарингит, синусит, отит). В: Захарова И.Н. (ред.). *Педиатрия: карманные рекомендации*. М.: Ремедиум; 2019. С. 7–55. Karpishchenko S.A., Alekseenko S.I., Teplova E.O. Diseases of the ENT organs in children (tonsillitis, pharyngitis, sinusitis, otitis). In: Zakharova I.N. (ed.). *Pediatrics: pocket recommendations*. Moscow: Remedium; 2019, pp. 7–55. (In Russ.)
5. Свистушкин В.М., Морозова С.В., Артамонова П.С. Симптоматическая терапия острых респираторных вирусных инфекций с поражением верхних дыхательных путей. *Consilium Medicum*. 2020;22(11):37–42. <https://doi.org/10.26442/20751753.2020.11.200489>. Svistushkin V.M., Morozova S.V., Artamonova P.S. Symptomatic therapy of acute respiratory viral infections with damage to the upper respiratory tract. *Consilium Medicum*. 2020;22(11):37–42. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/20751753.2020.11.200489>.
6. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Лобзин Ю.В., Усков А.Н., Таточенко В.К., Бакрадзе М.Д. и др. *Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с острой респираторной вирусной инфекцией (острый назофарингит)*. М.; 2015. 12 с. Режим доступа: <https://minzdrav.gov.ru/ministry/61/5/1/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii-po-okazaniyu-meditsinskoy-pomoschi-detyam-s-orvi>. Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Lobzin Yu.V., Uskov A.N., Tatochenko V.K., Bakradze M.D. et al. *Federal clinical guidelines for the provision of medical care to children with acute respiratory viral infection (acute nasopharyngitis)*. Moscow; 2015. 12 p. (In Russ.) Available at: <https://minzdrav.gov.ru/ministry/61/5/1/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii-po-okazaniyu-meditsinskoy-pomoschi-detyam-s-orvi>.
7. Ревякина В.А., Астафьева Н.Г., Ильина Н.И., Геппе Н.А. *ПРИМА: педиатрические рекомендации по иммуномодулирующим препаратам в амбулаторной практике (консенсус)*. 2-е изд. М.: РГ-Пресс; 2017. 80 с. Режим доступа: <https://pulmodeti.ru/wp-content/uploads/Radar.pdf>. Revyakina V.A., Astafieva N.G., Ilyina N.I., Geppe N.A. *PRIMA: Pediatric recommendations for immunomodulatory drugs in outpatient practice (consensus)*. 2nd ed. Moscow: RG-Press; 2017. 80 p. (In Russ.) Available at: <https://pulmodeti.ru/wp-content/uploads/Radar.pdf>.
8. Тригубенко Р.А., Портенко Е.Г., Столяров Д.И. Мукозальный иммунитет у пациентов с аллергическим ринитом, обусловленным нарушением микробиоценоза слизистой оболочки полости носа. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. 2018;24(2):81–87. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=35183199>. Trigubenko R.A., Portenko E.G., Stolyarov D.I. Mucosal immunity in patients with allergic rhinitis caused by the violation of microbiocenosis of the mucous membrane of the nasal cavity. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. 2018;24(2):81–87. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=35183199>.
9. Алексеенко С.И. Взаимосвязь нарушений мукоцилиарного клиренса и морфологии слизистой оболочки носа у детей с различными формами риносинусита. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. 2021;27(2):4–12. <https://doi.org/10.33848/folior213103825-2021-27-2-4-12>. Alekseenko S.I. Interrelation of disorders of mucociliary clearance and morphology of the nasal mucosa in children with various forms of rhinosinusitis. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. 2021;27(2):4–12. (In Russ.) <https://doi.org/10.33848/folior213103825-2021-27-2-4-12>.
10. Румянцев А.Г., Масчан А.А., Самохатов Е.В. *Сопроводительная терапия и контроль инфекций при гематологических и онкологических заболеваниях*. М.: Медпрактика; 2009. 530 с. Rumyantsev A.G., Maschan A.A., Samochatov E.V. *Accompanying therapy and infection control in hematological and oncological diseases*. Moscow: Medpraktika; 2009. 530 p. (In Russ.)
11. Еремеева К.В., Петрова Е.И., Свистушкин В.М. Протеинат серебра в лор-практике: новое – это хорошо забытое старое? *РМЖ*. 2015;(23):1381–1383. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Proteinat_serebra_v_LOR-praktike_novoe_eto_horoshozabytoe_staroe/. Eremeeva K.V., Petrova E.I., Svistushkin V.M. Silver proteinate in ENT practice: is the new a well-forgotten old? *RMJ*. 2015;(23):1381–1383. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Proteinat_serebra_v_LOR-praktike_novoe_eto_horoshozabytoe_staroe/.
12. Карпова Е.П. *Отчет по результатам ретроспективного клинического исследования опыта применения назальных форм препарата протеината серебра в лечении острых назофарингитов и острых синуситов у детей*. М.; 2020. Karpova E.P. *Report on the results of a retrospective clinical study of the experience of using nasal forms of silver proteinate in the treatment of acute nasopharyngitis and acute sinusitis in children*. Moscow; 2020. (In Russ.)
13. Шахова Е.Г. Современный взгляд на проблему ринита. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2018;(5):3–6. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Sovremennyy_vzglyad_naproblemu_rinita. Shakhova E.G. A current view on the problem of rhinitis. *RMJ. Medical Review*. 2018;(5):3–6. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Sovremennyy_vzglyad_naproblemu_rinita.
14. Карпищенко С.А., Шумилова Н.А. Перспективы применения препаратов на основе серебра при ринитах. *РМЖ*. 2018;(10-2):92–96. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Perspektivy_primeneniya_preparatov_na_osnove_serebra_pri_rinitah/. Karpishchenko S.A., Shumilova N.A. Prospects for the use of silver-based drugs for rhinitis. *RMJ*. 2018;(10-2):92–96. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Perspektivy_primeneniya_preparatov_na_osnove_serebra_pri_rinitah/.
15. Хрусталева Е.В., Педдер В.В. Возможности применения протеината серебра в комплексной терапии риносинуситов. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2019;(2-2):54–58. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Vozmoghnosti_primeneniya_proteinata_serebra_v_kompleksnoy_terapii_rinosinusitov. Khrustaleva E.V., Pedder V.V. The possibility of using silver proteinate in complex therapy of rhinosinusitis. *RMJ. Medical Review*. 2019;(2-2):54–58. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Vozmoghnosti_primeneniya_proteinata_serebra_v_kompleksnoy_terapii_rinosinusitov.
16. Малявина У.С. Топические препараты для лечения воспалительных заболеваний носа и носоглотки в педиатрической практике. *РМЖ*. 2014;(26):1921. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Topicheskie_preparaty_dlya_lecheniya_vospalitelnykh_zabolevaniy_nosa_i_nosoglotki_v_pediatricheskoy_praktike/. Malyavina U.S. Topical drugs for the treatment of inflammatory diseases of the nose and nasopharynx in pediatric practice. *RMJ*. 2014;(26):1921. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Topicheskie_preparaty_dlya_lecheniya_vospalitelnykh_zabolevaniy_nosa_i_nosoglotki_v_pediatricheskoy_praktike/.
17. Крюков А.И., Ивойлов А.Ю., Кунельская В.Я., Шадрин Г.Б., Мачулин А.И. Экспериментальное обоснование применения новых методик при терапии грибковых аденоидитов у детей. *Вестник оториноларингологии*. 2014;(4):49–51. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2014/4/030042-46682014412>. Krukov A.I., Ivoilov A.Yu., Kunelskaya V.Ya., Shadrin G.B., Machulin A.I. The experimentally-based rationale for the application of the new methods designed to treat fungal adenoiditis in the children. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2014;(4):49–51. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2014/4/030042-46682014412>.
18. Киселев А.Б., Абдулкеримов Х.Т., Терскова Н.В., Чаукина В.А. Клиническая эффективность лекарственного средства 200 мг протеината серебра в комплексной терапии острого инфекционного ринита у детей, возникшего как часть острой респираторной инфекции. *Российская оториноларингология*. 2021;20(4):88–95. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2021-4-88-95>. Kiselev A.B., Abdulkirimov Kh.T., Terskova N.V., Chaukina V.A. Clinical efficacy of the drug 200 mg silver proteinate in the complex therapy of acute infectious rhinitis in children, which occurred as part of an acute respiratory infection. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2021;20(4):88–95. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2021-4-88-95>.
19. Карпищенко С.А., Верещагина О.Е., Теплова Е.О. Клинический подход к выбору топических деконгестантов в детской оториноларингологической практике. *Медицинский совет*. 2019;(2):168–172. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-2-168-172>.

- Karpishchenko S.A., Vereshchagina O.E., Teplova E.O. Clinical approach to the selection of topical decongestants in paediatric otolaryngology practice. *Meditsinskiy Sovet*. 2019;(2):168–172. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-2-168-172>.
20. Савин Е.И., Субботина Т.И., Хадарцев А.А., Хренов П.А., Честнова Т.В., Бузулуков Ю.П., Анциферова А.Н. Экспериментальное исследование антибактериальной активности наночастиц серебра на модели перитонита и менингоэнцефалита in vivo. *Вестник новых медицинских технологий*. 2014;8(1):1–6. <https://doi.org/10.12737/3865>.
- Savin E.I., Subbotina T.I., Khadartsev A.A., Khrenov P.A., Chestnova T.V., Buzulukov Yu.P., Antsiferova A.N. Experimental study of antibacterial activity of silver nanoparticles on the model of peritonitis and meningoencephalitis in vivo. *Journal of New Medical Technologies*. 2014;8(1):1–6. (In Russ.) <https://doi.org/10.12737/3865>.
21. Крюков А.И., Царапкин Г.Ю., Товмасыан А.С., Горовая Е.В., Вершинина Е.А. Применение местных антимикробных средств в комплексном лечении патологии верхних дыхательных путей. *РМЖ*. 2020;(5):32–42. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Primenenie_mestnyh_antimikrobnih_sredstv_v_kompleksnom_lechenii_patologii_verhnih_dyhatelnyh_putey/.
- Kryukov A.I., Tsarapkin G.Yu., Tovmasyan A.S., Gorovaya E.V., Vershinina E.A. Administration of topical antimicrobial agents in the complex treatment of upper respiratory tract pathology. *RMJ*. 2020;(5):32–42. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Primenenie_mestnyh_antimikrobnih_sredstv_v_kompleksnom_lechenii_patologii_verhnih_dyhatelnyh_putey/.

Информация об авторах:

Карпищенко Сергей Анатольевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой оториноларингологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; karpischenkoss@mail.ru

Роднева Юлия Андреевна, врач-оториноларинголог, Научно-исследовательский институт детской онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р.М. Горбачевой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Рентгена, д. 12; Rodneva.ent@gmail.com

Екушов Кирилл Александрович, врач-гематолог, заведующий клинико-диагностическим центром, Научно-исследовательский институт детской онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р.М. Горбачевой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Рентгена, д. 12; ekushov.kirill@mail.ru

Information about the authors:

Sergey A. Karpishchenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Otorhinolaryngology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; karpischenkoss@mail.ru

Iuliia A. Rodneva, Otorhinolaryngologist, Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation named after R.M. Gorbacheva, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 12, Rentgen St., St Petersburg, 197022, Russia; Rodneva.ent@gmail.com

Kirill A. Ekushov, Hematologist, Head of the Clinical Diagnostic Center, Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation named after R.M. Gorbacheva, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 12, Rentgen St., St Petersburg, 197022, Russia; ekushov.kirill@mail.ru

Новые возможности терапии и профилактики острых респираторных инфекций у детей

Э.Э. Локшина^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-6006-7846>, elokshina@yandex.ru

Т.И. Рычкова¹, <https://orcid.org/0000-0002-9163-2390>, tatrychkova@gmail.com

Е.В. Куликова¹, <https://orcid.org/0000-0002-2467-8540>, ev_kulikova@mail.ru

И.П. Остроухова¹, <https://orcid.org/0000-0002-5503-9792>, deti5@mail.ru

Г.Б. Кузнецов^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-8529-1518>, eorgikuznecov007@yandex.ru

¹ Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127437, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

² Детская городская клиническая больница святого Владимира; 107014, Россия, Москва, ул. Рубцовско-Дворцовая, д. 1/3, корп. 1

Резюме

Статья посвящена проблеме острых респираторных инфекций у детей. Острые респираторные инфекции (ОРИ) являются самыми частыми инфекционными заболеваниями как среди взрослых, так и детей. В статье представлены данные прошедшего эпидемического сезона ОРВИ и гриппа 2020/2021 в Российской Федерации, который характеризовался более ранним началом подъема заболеваемости, широким географическим распространением, наибольшей заболеваемостью респираторными инфекциями у детей в возрасте 1–2 и 3–6 лет, высокой интенсивностью эпидемического процесса, преимущественной циркуляцией вируса гриппа А (H3N2), низкой заболеваемостью привитых против гриппа и отсутствием у них тяжелых форм заболевания и низкой летальностью. Рассмотрены современные возможности специфической профилактики ОРИ (вакцинация против гриппа и других инфекций в рамках национального и региональных календарей) и неспецифической профилактики (внедрение принципов здорового образа жизни, в т. ч. режим дня, полноценное питание в соответствии с возрастом, контроль над окружающей средой, закаливание и лечебная физкультура, исключение пассивного курения, витаминотерапия, уменьшение возможных контактов с источниками инфекции, использование противоэпидемических мероприятий в очаге инфекции, регулярное проветривание и влажная уборка помещений, мытье рук, элиминационная терапия, барьерные средства защиты, применение системных бактериальных лизатов, синтетических молекул). Приведены принципы рациональной терапии ОРИ. Одним из перспективных направлений терапии и профилактики острых респираторных инфекций является применение комбинированного эфирного масла с подобранным в определенной пропорции составом масел. Представлены результаты многочисленных исследований по оценке эффективности и безопасности ингаляционного применения композиции натуральных эфирных масел в комплексной терапии и профилактике острых респираторных инфекций у детей, выявленная хорошая переносимость и высокая эффективность ингаляций композицией эфирных масел.

Ключевые слова: острые респираторные инфекции, ОРВИ, дети, композиция эфирных масел, ароматерапия, профилактика, терапия

Для цитирования: Локшина Э.Э., Рычкова Т.И., Куликова Е.В., Остроухова И.П., Кузнецов Г.Б. Новые возможности терапии и профилактики острых респираторных инфекций у детей. *Медицинский совет*. 2022;16(19):53–59. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-19-53-59>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

New treatment and preventive options for acute respiratory infections in children

Evelina E. Lokshina^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-6006-7846>, elokshina@yandex.ru

Tatiana I. Rychkova¹, <https://orcid.org/0000-0002-9163-2390>, tatrychkova@gmail.com

Elena V. Kulikova¹, <https://orcid.org/0000-0002-2467-8540>, ev_kulikova@mail.ru

Iraida P. Ostroukhova¹, <https://orcid.org/0000-0002-5503-9792>, deti5@mail.ru

Georgii B. Kuznetsov^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-8529-1518>, eorgikuznecov007@yandex.ru

¹ Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia

² Children's State Hospital of St Vladimir; 1/3, Bldg. 1, Rubtsovsko-Dvortsovaya St., Moscow, 107014, Russia

Abstract

The article is dedicated to the issue of acute respiratory infections in children. Acute respiratory infections (ARI) are the most common infectious diseases among both adults and children. The article presents data on the 2020/2021 ARVI and influenza epidemic season in the Russian Federation, which was characterized by an earlier beginning of the rise in the incidence of ARVI and influenza, a wide geographic spread, the highest rates of respiratory infections in children aged 1–2 and 3–6 years, high

intensity of the epidemic process, the predominant circulation of influenza A (H3N2) viruses, and the low incidence, absence of severe disease and low mortality among vaccinated against the flu. Modern options for specific prevention of ARI (vaccination against influenza and other infections as part of the national and regional schedules) and non-specific prevention (implementation of the healthy lifestyle principles, including a day regimen, age-adequate nutrition, environmental control, cold exposure training and therapeutic exercise, avoidance of second-hand smoking, vitamin therapy, reduction of potential exposure to sources of infection, use of anti-epidemic measures in the site of infection, regular ventilation and moist mopping, hand washing, elimination therapy, barrier protective devices, use of systemic bacterial lysates, synthetic molecules) are discussed. The principles of rational ARI therapy are provided. The use of essential oil combinations with a composition of oils at certain proportions is one of the promising directions for therapy and prevention of acute respiratory infections. The results of numerous studies assessing the efficacy and safety of the inhalation administration of natural essential oil compositions as part of the combination therapy and prevention of acute respiratory infections in children are provided, good tolerance and high efficacy of essential oil inhalations are observed.

Keywords: acute respiratory infections, ARVI, children, composition of essential oils, aromatherapy, prevention, therapy

For citation: Lokshina E.E., Rychkova T.I., Kulikova E.V., Ostroukhova I.P., Kuznetsov G.B. New treatment and preventive options for acute respiratory infections in children. *Meditinskiy Sovet*. 2022;16(19):53–59. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-19-53-59>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Острые респираторные инфекции (ОРИ) являются самыми частыми инфекционными заболеваниями как среди взрослых, так и детей. Так, в Российской Федерации (РФ) в 2021 г. было зарегистрировано 38,4 млн случаев острых инфекций верхних дыхательных путей (острые респираторные вирусные инфекции – ОРВИ), что составило 75,8% от общего числа выявленных инфекционных болезней. Таким образом, в 2021 г. острыми респираторными инфекциями переболело более четверти (26,3%) всего населения страны, что было несколько выше, чем в предыдущем году (22,7%). При этом заболеваемость ОРВИ среди детского населения составила 68062,5 на 100 тыс., что на 15,4% выше показателя заболеваемости 2020 г. (59002,9 на 100 тыс.). Наибольшая заболеваемость ОРВИ была зарегистрирована у детей в возрасте 1–2 лет (97356,71 на 100 тыс. населения данного возраста) и 3–6 лет (95071,80). Таким образом, дети болеют острыми респираторными вирусными инфекциями значительно чаще взрослых.

Заболеваемость гриппом в 2021 г. составила 14,9 на 100 тыс. населения, что ниже показателя 2020 г. более чем в 2,3 раза. При этом уровень заболеваемости гриппом у детей был значительно выше, чем у взрослых, и составил 56,9 на 100 тыс. населения (на 38,8% ниже, чем в 2020 г.). Чаще всего гриппом болели дети 3–6 лет (64,2 на 100 тыс. населения) и дети 1–2 лет (60,0 на 100 тыс. населения). Таким образом, дети раннего и дошкольного возраста значимо чаще имеют клинические проявления острых респираторных инфекций и находятся в группе риска по развитию тяжелого течения и осложнений.

Эпидемический респираторный сезон 2021–2022 гг., так же как и сезон 2020–2021 гг., по сравнению с предыдущими 3 эпидсезонами характеризовался более ранним началом подъема заболеваемости (с 48–49-й нед. 2021 г.); широким географическим распространением с одновре-

менным вовлечением в эпидемический процесс всех возрастных групп населения; высокой интенсивностью эпидемического процесса; преимущественной циркуляцией на протяжении всего эпидемического сезона вируса гриппа А (H3N2); низкой заболеваемостью привитых против гриппа (1,9 на 100 тыс. привитых) и отсутствием у них тяжелых форм заболевания и низкой летальностью, обусловленной в основном поздним обращением за медицинской помощью и наличием у погибших сопутствующих хронических заболеваний.

Кроме того, во всем мире продолжается пандемия новой коронавирусной инфекции, и в 2021 г. в РФ было выявлено 9 054 041 случай COVID-19 (в 2020 г. – 3,2 млн) в 85 регионах РФ, при этом доля детей среди всех заболевших составила 10,1%¹. Однако, по данным Роспотребнадзора, уже с начала 2022 г. в связи с циркуляцией разных геновариантов штамма омикрон было отмечено увеличение доли детей с симптомами COVID-19 до 18%².

Таким образом, уровень заболеваемости острыми респираторными инфекциями у детей преимущественно вирусной этиологии остается на высоком уровне, что требует поиска новых возможностей превентивных мероприятий и более эффективных и безопасных терапевтических подходов в педиатрической практике.

ПРЕДРАСПОЛАГАЮЩИЕ ФАКТОРЫ К ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ОРИ

Частым ОРИ способствуют анатомо-физиологические особенности ребенка, неблагоприятное ante- и/или постнатальное развитие, особенности формирования иммунной системы у детей, этиологическое разнообразие

¹ О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2021 г.: Государственный доклад. Роспотребнадзор. 2022. 340 с. Режим доступа: https://www.rosпотребнадзор.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=21796.

² Об особенностях коронавируса у детей в связи с распространением штамма «омикрон». Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. 2022. Режим доступа: https://rosпотребнадзор.ru/about/info/news/news_details.php?ELEMENT_ID=20722.

инфекционных агентов, развитие устойчивости микроорганизмов к лекарственным средствам (противовирусные, антимикробные), нерациональное питание, воздействие неблагоприятных факторов окружающей среды, посещение образовательных учреждений, число членов семьи, курение родителей, стресс, экономический статус и мн. др. В недавнем систематическом обзоре и метаанализе, в которые были включены 23 наблюдательных международных исследования, были также изучены predisposing факторы к развитию ОРВИ. К наиболее значимым факторам были отнесены низкий индекс массы тела (ИМТ), мужской пол, контакт с детьми и домашними животными. Модификация факторов риска и повышение осведомленности групп риска способствуют уменьшению уровня заболеваемости и смертности от ОРВИ, а также сокращению необоснованного применения антибактериальных препаратов при острых респираторных вирусных инфекциях [1].

Кроме того, метаанализ, проведенный на большой выборке европейских детей (150 090 детей из European Union Child Cohort Network), показал, что в раннем возрасте инфекции верхних дыхательных путей связаны с повышенным риском формирования астмы у детей в школьном возрасте, а инфекции нижних дыхательных путей коррелируют со снижением функции легких в школьном возрасте, свидетельствующих об обструкции дыхательных путей и ограничении воздушного потока и еще более сильном повышенном риске развития бронхиальной астмы. Данные результаты позволяют предположить, что инфекции нижних дыхательных путей в большей степени могут оказывать прямое влияние на развитие легких и последующие хронические заболевания органов дыхания у взрослых [2].

ПРОФИЛАКТИКА РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Для снижения высокого уровня заболеваемости респираторными инфекциями у детей необходимо более широко применять превентивные меры. Одним из наиболее эффективных методов профилактики инфекционных заболеваний является активная специфическая иммунизация, однако возможности вакцинопрофилактики респираторных инфекций ограничены. Специфическая профилактика включает ежегодную вакцинацию против гриппа, а также проведение вакцинации против других инфекций в рамках национального и региональных календарей, в т. ч. против пневмококковой и гемофильной инфекции, коклюша, кори, новой коронавирусной инфекции, у групп риска против РС-инфекции (паливизумаб) и некоторых других [3]. Так, было доказано, что вакцинация детей от гриппа и пневмококковой инфекции снижает риск развития острого среднего отита у детей, т. е. уменьшает вероятность осложненного течения ОРВИ [4, 5].

В целом основу профилактики острых респираторных инфекций у детей составляет формирование собственного адекватного иммунного ответа. Этому будут способствовать внедрение принципов здорового образа жизни, в т. ч. установление рационального режима дня, полно-

ценное питание в соответствии с возрастом (грудное вскармливание до 6 мес., своевременное введение прикорма и т. д.), контроль над окружающей средой, закаливание и лечебная физкультура, исключение пассивного курения, витаминотерапия. Кроме того, профилактика рекуррентных эпизодов ОРВИ состоит в уменьшении возможных контактов с источниками инфекции в семье и образовательных учреждениях, использовании противозидемических мероприятий в очаге инфекции, удлинении времени пребывания на свежем воздухе. Необходимо регулярно проветривать и проводить влажную уборку помещений, тщательно мыть руки, орошать слизистую полости носа физиологическим раствором или изотоническим раствором морской соли, использовать барьерные средства защиты [3, 6]. Детям старше 6 мес. с рецидивирующими инфекциями лор-органов и дыхательных путей рекомендуется применение системных бактериальных лизатов, которые могут сократить заболеваемость острыми респираторными инфекциями [7]. Согласно данным итальянского междисциплинарного консенсуса, для профилактики частых респираторных инфекций можно использовать синтетические молекулы (изопринозин, левамизол, пидотимод и др.) [8, 9].

ТЕРАПИЯ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Кроме того, крайне важна рациональная терапия каждого эпизода острой респираторной инфекции. Этиотропная терапия рекомендована при гриппе А и В в первые 24–48 ч болезни (ингибиторы нейраминидазы: осельтамивир, занамивир). При ОРВИ возможно на ранних сроках использование интерферонов и интерферонов [7]. Кроме того, принимая во внимание сходство клинической картины легких форм COVID-19 с клинической картиной сезонных ОРВИ, до подтверждения этиологического диагноза в схемы терапии следует включать препараты, рекомендуемые для лечения сезонных ОРВИ, такие как интерферон альфа, препараты индукторов интерферона, а также противовирусные препараты с широким спектром активности [10]. При острых респираторных инфекциях рекомендуется умеренное употребление жидкости (теплое дробное питье), элиминационная терапия, сосудосуживающие средства коротким курсом, жаропонижающие препараты, леденцы и пастилки с антисептиками у детей старше 6 лет, по показаниям противокашлевая или мукоактивная терапия.

АРОМАТЕРАПИЯ

Однако не всегда бывает достаточно профилактических мероприятий. В последнее время много внимания уделяется средствам растительного происхождения. Одним из перспективных методов профилактики и терапии ОРВИ может быть ароматерапия. Ингаляционная терапия применяется для лечения заболеваний органов дыхания с древних времен. Известно, что ингаляции паров ароматических веществ, горячих минеральных вод, курение лекарственных трав использовались цивилиза-

циями Египта, Индии, Греции, Рима и Китая. Они широко применяли ароматерапию – ингаляционное воздействие натуральных эфирных масел, обладающих противомикробными и противовирусными свойствами [11]. Современная история ароматерапии начинается с работы французского химика Рене Мориса Гаттефоссе, который в 20-е годы открыл целебные свойства лавандового масла. Успех вдохновил его на исследование антисептических характеристик эфирных масел, и в 1937 г. он опубликовал первую современную книгу по ароматерапии. Эфирные масла, которые в настоящее время используются в медицине (мята, лаванда, шалфей, анис и др.), являются сложными смесями биологически активных органических соединений [12].

Ароматерапия (ингаляция эфирными маслами) в настоящее время переживает новый подъем интереса со стороны врачей и родителей, что связано с появлением новых продуктов с разными способами доставки, имеющих природное происхождение, в создании которых используются современные технологии. Эфирные масла, являясь естественным концентратом фитонцидов эфиромаслянических растений, обладают биологической активностью, летучестью, способностью проникать через органы дыхания в организм человека и оказывать на него терапевтическое действие. Разные эфирные масла обладают целым комплексом лечебных свойств: противовирусным, антибактериальным, противовоспалительным, болеутоляющим, тонизирующим, успокаивающим, общестимулирующим, спазмолитическим, иммуномодулирующим и мн. др. Ароматерапия помогает улучшить качественный состав микрофлоры верхних дыхательных путей и их проходимость, повышает местный иммунитет [13, 14]. Эффективность эфирных масел как методов лечения и профилактики острых респираторных инфекций показана в большом количестве клинических испытаний [15–18]. Несмотря на всплеск интереса и поощрения в области исследований эфирных масел, большая часть опубликованных исследований сосредоточена на выявлении потенциала одного эфирного масла [19]. Однако в ароматерапии эфирные масла преимущественно используются в различных комбинациях, поскольку ароматерапия на основе практики комбинации нескольких эфирных масел позволяет достигать усиленного терапевтического эффекта [20].

Современные комбинированные эфирные масла, подобранные в определенной пропорции, используют как в комплексной терапии ОРВИ, так и для их профилактики [13]. Стоит отметить их удобство в использовании, поскольку они применяются в виде пассивных ингаляций и не требуют закапывания в носовую полость. Достаточно эффективны композиции эфирных масел, включающие мятное, эвкалиптовое, каепутовое, винтергриновое, можжевельное, гвоздичное эфирные масла, а также левоментол.

Пары мятного масла обладают бодрящим и болеутоляющим эффектом, облегчают дыхание при насморке. Эвкалиптовое масло оказывает антисептическое действие, обладает жаропонижающим и иммуномодулирующим эффектами. Каепутовое и винтергриновое масла

ликвидируют воспалительные процессы и обладают тонизирующим эффектом. Гвоздичное масло обладает противовирусной и противомикробной активностью [21, 22], можжевельное эфирное масло наделяет композицию противомикробными свойствами [12, 13, 23]. Кроме того, и другие эфирные масла способны оказывать антибактериальное действие в отношении широкого спектра возбудителей:

■ эвкалиптовое: *Mycobacterium tuberculosis*, метициллин-резистентный *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), *Haemophilus influenza* (*H. influenza*), *Haemophilus parainfluenzae* (*H. parainfluenzae*), *Stenotrophomonas maltophilia*, *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*), *Streptococcus agalactiae*, *Moraxella catarrhalis* (*M. catarrhalis*), *Legionella pneumophila*;

■ можжевельное: *S. aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*), *Legionella pneumophila*;

■ гвоздичное: *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *H. parainfluenzae*, *M. catarrhalis*;

■ масло лаванды способствует увеличению количества фагоцитов, подавляет продукцию провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6);

■ мятное масло и ментол: *S. pneumoniae*, *S. mutans*, *H. influenzae*, *H. parainfluenzae*, *M. catarrhalis*;

■ каепутовое масло: *S. aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *S. pyogenes* [24].

Многочисленные исследования демонстрируют эффективность композиции данных эфирных масел при профилактике и лечения острых респираторных инфекций. Так, противовирусное действие было подтверждено в НИИ гриппа, где проводили исследование *in vitro* с целью изучения вирулицидного эффекта композиции эфирных масел (мятное, эвкалиптовое, каепутовое, винтергриновое, можжевельное, гвоздичное эфирные масла и левоментол) в отношении вируса гриппа, риновируса и респираторно-синцитиального вируса. Воздействие комплекса натуральных эфирных масел на суспензию, содержащую данные вирусы, приводило к снижению титра всех использованных вирусов, причем оно было выраженным при более продолжительной обработке [24].

Данный комплекс эфирных масел останавливает размножение до 95% микроорганизмов и уничтожает до 85% бактерий, в 3 раза уменьшает вероятность заболевания ОРВИ [25], стимулирует мукозальный иммунитет слизистой носа [21], на 71% сокращает количество осложнений ОРВИ [22], облегчает течение заболевания и ускоряет выздоровление [17, 22], значительно уменьшает отек слизистой носа и количество выделений из носа [26], что приводит к улучшению качества жизни. Кроме того, достоинствами применения данной композиции эфирных масел являются безопасность (менее 1% нежелательных реакций), простота и удобство применения, что позволяет широко использовать его у детей разных возрастов [15].

В практике врача-педиатра важно помнить о том, как лекарственная форма может повлиять на соблюдение назначенной терапии, поэтому для удобства в настоящее время эфирные масла представлены различными формами: капли, спрей, браслеты-ингаляторы, пластыри-ингаляторы.

Проведенное нами исследование показало, что назначение пластыря-ингалятора на основе композиции эфирных масел (мятное масло без ментола, левоментол, эвкалиптовое, пихтовое, лавандовое, терпентиновое масла) с первых часов заболевания ОРИ способствовало улучшению носового дыхания с первых часов наблюдения в 90% случаев, при этом 2/3 детей не потребовалось дополнительного назначения сосудосуживающих препаратов; споккойному сну детей в ночное время; отсутствовала необходимость в использовании сосудосуживающих препаратов на ночь у 95% детей; более быстро купированию катаральных симптомов, а полное устранение симптомов наблюдалось у 95% пациентов к 7-му дню терапии (в контрольной группе только у 20% пациентов) [27]. В ходе наблюдения аллергических реакций и/или развития бронхообструктивного синдрома (БОС) отмечено не было, в т. ч. и у пациентов с отягощенным анамнезом в отношении БОС, других нежелательных реакций также не было.

Наши результаты сопоставимы с другим исследованием, в котором было показано, что применение пластыря способствует облегчению таких симптомов, как заложенность носа, ночной и дневной кашель, а также их более быстрому устранению. Кроме того, отмечено сокращение потребности в сосудосуживающих средствах [28].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенные клинические исследования демонстрируют хорошую эффективность и переносимость определенных композиций эфирных масел у детей, что позволяет более широко применять данные эфирные масла в педиатрической практике при лечении и с целью неспецифической профилактики ОРИ.



Поступила / Received 12.10.2022

Поступила после рецензирования / Revised 26.10.2022

Принята в печать / Accepted 28.10.2022

Список литературы / References

- Hammond A., Halliday A., Thornton H.V., Hay A.D. Predisposing factors to acquisition of acute respiratory tract infections in the community: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2021;21(1):1254. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06954-3>.
- van Meel E.R., Mensink-Bout S.M., den Dekker H.T., Ahluwalia T.S., Annesi-Maesano I., Arshad S.H. et al. Early-life respiratory tract infections and the risk of school-age lower lung function and asthma: a meta-analysis of 150 000 European children. *Eur Respir J.* 2022;60(4):2102395. <https://doi.org/10.1183/13993003.02395-2021>.
- Geppe N.A. и др. *Острые инфекции дыхательных путей у детей. Диагностика, лечение, профилактика: клиническое руководство.* М.: МедКом-Про; 2020. 232 с.
- Geppe N.A. et al. *Acute respiratory tract infections in children. Diagnosis, treatment, prevention: clinical guidelines.* Moscow: MedKom-Pro; 2020. 232 p. (In Russ.)
- Fortanier A.C., Venekamp R.P., Boonacker C.W., Hak E., Schilder A.G.M., Sanders E.A.M., Damoiseaux R.A.M.J. Pneumococcal conjugate vaccines for preventing otitis media. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;4:CD001480. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001480.pub4>.
- Norhayati M.N., Ho J.J., Azman M.Y. Influenza vaccines for preventing acute otitis media in infants and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;24(3):CD010089. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010089.pub2>.
- Лошкина Э.Э. Применение ингаляций эфирными маслами в терапии и профилактике острых респираторных заболеваний у детей. *Фарматека.* 2013;(15):68–72. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/12285?ysclid=I98gUouz2w663626326>.
- Lokshina E.E. The use of essential oil inhalations in the treatment and prevention of acute respiratory diseases in children. *Farmateka.* 2013;(15):68–72. (In Russ.) Available at: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/12285?ysclid=I98gUouz2w663626326>.
- Баранов А.А., Намазова Баранова Л.С., Лобзин Ю.В., Таточенко В.К., Усков А.Н., Куличенко Т.В. и др. *Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ): клинические рекомендации.* М.; 2021. 44 с. Режим доступа: https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/proekty-klinicheskikh-rekomendatsiy/%D0%9E%D0%A0%D0%92%D0%98%20%D0%B4%D0%B5%D1%82%D0%B8%20%D0%A1%D0%9F%D0%A0_1.06.2021.pdf?ysclid=I9pkckjxf412278969.
- Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Lobzin Yu.V., Tatochenko V.K., Uskov A.N., Kulichenko T.V. et al. *Acute respiratory viral infection (ARVI): clinical recommendations.* Moscow; 2021. 44 p. (In Russ.) Available at: https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/proekty-klinicheskikh-rekomendatsiy/%D0%9E%D0%A0%D0%92%D0%98%20%D0%B4%D0%B5%D1%82%D0%B8%20%D0%A1%D0%9F%D0%A0_1.06.2021.pdf?ysclid=I9pkckjxf412278969.
- Masihi K.N. Immunomodulators in infectious diseases: panopoly of possibilities. *Int J Immunopharmacol.* 2000;22(12):1083–1091. [https://doi.org/10.1016/S0192-0561\(00\)00074-6](https://doi.org/10.1016/S0192-0561(00)00074-6).
- Chiappini E., Santamaria F., Marseglia G.L., Marchisio P., Galli L., Cutrera R. et al. Prevention of recurrent respiratory infections: Inter-society Consensus. *Ital J Pediatr.* 2021;47(1):211. <https://doi.org/10.1186/s13052-021-01150-0>.
- Авдеев С.Н., Адамян Л.В., Алексеева Е.И., Багненко С.Ф., Баранов А.А., Баранова Н.Н. и др. *Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекцией (COVID-19). Временные методические рекомендации.* М.; 2022. 248 с. Режим доступа: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/060/193/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V16.pdf.
- Avdeev S.N., Adamian L.S., Alekseeva E.I., Bannenko S.F., Baranov A.A., Baranova N.N. et al. *Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Temporary methodological recommendations.* Moscow; 2022. 248 p. (In Russ.) Available at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/060/193/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V16.pdf.
- Зайцева С.В., Застрожина А.К., Бельская Е.А. Место ароматерапии в лечении и профилактике острых респираторных заболеваний. *Трудный пациент.* 2015;(1–2):48–54. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/mesto-aromaterapii-v-lechenii-i-profilaktike-ostryh-respiratornyh-zabolevaniy?ysclid=I98g5k11lb430294837>.
- Zaitseva S.V., Zastrozhina A.K., Bel'skaya E.A. Aromatherapy in the treatment and prevention of acute respiratory diseases. *Trudnyj Pacient.* 2015;(1–2):48–54. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/mesto-aromaterapii-v-lechenii-i-profilaktike-ostryh-respiratornyh-zabolevaniy?ysclid=I98g5k11lb430294837>.
- Cermelli C., Fabio A., Fabio G., Quaglio P. Effect of eucalyptus essential oil on respiratory bacteria and viruses. *Curr Microbiol.* 2008;56(1):89–92. <https://doi.org/10.1007/s00284-007-9045-0>.
- Chaieb K., Hajlaoui H., Zmantar T., Kahla-Nakbi A.B., Rouabhi M., Mahdouani K., Bakhrouf A. The Chemical Composition and Biological Activity of Clove Essential Oil, *Eugenia caryophyllata* (Syzgium aromaticum L. Myrtaceae): A Short Review. *Phytother Res.* 2007;21(6):501–506. <https://doi.org/10.1002/ptr.2124>.
- Радциг Е.Ю., Богомилский М.Р., Ермилова Н.В. Ингаляции эфирными маслами – способ профилактики респираторных вирусных инфекций в организованных детских коллективах. *Лечащий врач.* 2009;(9):92–94. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2009/09/10658870>.
- Radzig E.Yu., Bogomilsky M.R., Ermilova N.V. Inhalation with essential oils is a way to prevent respiratory viral infections in organized children's groups. *Lechaschi Vrach.* 2009;(9):92–94. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2009/09/10658870>.
- Черная Н.Л., Шубина Е.В., Ганузина Г.С., Плишкань И.В., Скорбин Ю.Д. Опыт использования ароматерапии для оздоровления детей в условиях детского дошкольного учреждения. *Педиатрия. Consilium Medicum.* 2012;(3):84–90. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20297736>.
- Chernaya N.L., Shubina E.V., Ganuzina G.S., Plishkan I.V., Skrobin Yu.D. The experience of using aromatherapy to improve the health of children in a preschool institution. *Pediatrics. Consilium Medicum.* 2012;(3):84–90. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20297736>.
- Зайцева О.В. Пути профилактики острых респираторных заболеваний. *Фарматека.* 2014;(15):8–10. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/30195?ysclid=I98gky5ejp133005011>.

- Zaitseva O.V. Ways to the prevention of acute respiratory diseases. *Farmateka*. 2014;(15):8–10. (In Russ.) Available at: <https://pharmateka.ru/ru/archive/article/30195?ysclid=198gky5ejp133005011>.
17. Hamoud R., Sporer F., Reichling J., Wink M. Antimicrobial activity of a traditionally used complex essential oil distillate (Olbas®) Tropfen) in comparison to its individual essential oil ingredients. *Phytomedicine*. 2012;19(11):969–976. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2012.05.014>.
 18. Горелова Ж.Ю., Плац-Колдобенко А.Н., Миронова Л.С., Буданцева С.В. Опыт использования масла Олбас в профилактике острых респираторных заболеваний у детей дошкольного возраста. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2009;(6):103–106. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/opyt-ispolzovaniya-masla-olbas-v-profilaktike-ostryh-respiratornyh-zabolevaniy-u-detey-doshkolnogo-vozras-ta?ysclid=198gq14jil486788141>.
 - Gorelova Zh.Yu., Platz-Koldobenko A.N., Mironova L.S., Budantseva S.V. Experience in using Olbas oil in the prevention of acute respiratory diseases in preschool children. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2009;(6):103–106. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/opyt-ispolzovaniya-masla-olbas-v-profilaktike-ostryh-respiratornyh-zabolevaniy-u-detey-doshkolnogo-vozras-ta?ysclid=198gq14jil486788141>.
 19. Horváth G., Ács K. Essential oils in the treatment of respiratory tract diseases highlighting their role in bacterial infections and their anti-inflammatory action: A review. *Flavour Fragr J*. 2015;30(5):331–341. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32313366/>.
 20. Van Vuuren S.F., Viljoen A.M. Plant-based antimicrobial studies—methods and approaches to study the interaction between natural products. *Planta Med*. 2011;77:1168. <https://doi.org/10.1002/plf.3252>.
 21. Биянов А.Н., Красавина Н.А., Старцева С.Е. Использование ингаляций эфирными маслами в реабилитации детей с повторными заболеваниями. *Лечащий врач*. 2011;(9):83–85. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21702405>.
 - Biyanov A.N., Krasavina N.A., Startseva S.E. The use of inhalations with essential oils in the rehabilitation of children with recurrent diseases. *Lechaschi Vrach*. 2011;(9):83–85. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21702405>.
 22. Петрушина А.Д., Никогосян А.С., Кайб И.Д., Мальченко Л.А., Ушакова С.А. Использование ингаляций эфирными маслами в комплексной терапии и для профилактики ОРВИ у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2012;(2):180–183. <https://doi.org/10.15690/vsp.v11i2.235>.
 - Petrushina A.D., Nikogosyan A.S., Kaib I.D., Mal'chenko L.A., Ushakova S.A. Essential oils inhalations in complex treatment and prophylaxis of acute respiratory viral infections in children. *Current Pediatrics*. 2012;(2):180–183. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vsp.v11i2.235>.
 23. Mimica-Dukic N., Bozin B., Sokovic M., Mihajlovic B., Matavulj M. Antimicrobial and antioxidant activities of three Mentha species essential oils. *Planta Med*. 2003;69(5):413–419. <https://doi.org/10.1055/s-2003-39704>.
 24. Николаева С.В., Шушакоева Е.К., Хлыпова Ю.Н. Профилактика и лечение острых респираторных инфекций в педиатрической практике – фокус на применение эфирных масел. *ПМЖ*. 2020;(6):23–27. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Profilaktika_i_lechenie_ostryh_respiratornyh_infekciy_v_pediatricheskoy_praktike_fokus_na_primenenie_efirnyh_masel/?ysclid=198gxc04tj494872073.
 25. Гребова Л.П., Бесараб Г.А., Лобанова Е.И. Профилактика и комплексная терапия ОРВИ: эффективность ингаляционного воздействия натуральных эфирных масел. *Болезни органов дыхания. Приложение к журналу Consilium Medicum*. 2013;(1):60–63. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21379088&ysclid=198h692ed6497831169>.
 - Grebova L.P., Bessarab G.A., Lobanova E.I. Prevention and complex therapy of acute respiratory viral infections: the effectiveness of the inhalation effect of natural essential oils. *Respiratory Organs Diseases (Suppl. Consilium Medicum)*. 2013;(1):60–63. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21379088&ysclid=198h692ed6497831169>.
 26. Радциг Е.Ю., Богомилский М.Р., Лаберко Е.Л., Ермилова Н.В. Взаимосвязь возрастных особенностей строения слизистой оболочки полости носа и способов введения препаратов для лечения острого инфекционного ринита у детей и подростков. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2012;(4). Режим доступа: <https://pediatrjournal.ru/archive?show=324§ion=3470>.
 - Radzig E.Yu., Bogomilsky M.R., Laberko E.L., Ermilova N.V. The relationship of age-related features of the structure of the nasal mucosa and methods of administration of drugs for the treatment of acute infectious rhinitis in children and adolescents. *Pediatrics*. 2012;(4). (In Russ.) Available at: <https://pediatrjournal.ru/archive?show=324§ion=3470>.
 27. Локшина Э.Э., Рычкова Т.И., Зайцева О.В. Новые возможности ингаляционной терапии эфирными маслами при острых респираторных заболеваниях у детей. *Медицинский совет*. 2018;(2):70–76. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-2-70-76>.
 - Lokshina E.E., Rychkova T.I., Zaitseva O.V. The potential role of inhalation therapy with essential oils for the treatment of acute respiratory diseases in children. *Meditsinskiy Sovet*. 2018;(2):70–76. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-2-70-76>.
 28. Данилова Е.И., Трусова О.Ю., Суменко В.В., Игнатова Т.Н., Азарова Е.В. Эффективность использования ингаляций эфирных масел у детей с острыми респираторными заболеваниями. *Доктор.Ру*. 2017;(4):19–24. Режим доступа: <https://journaldoctor.ru/catalog/pediatriya/effektivnost-ispolzovaniya>.
 - Danilova E.I., Trusova O.Yu., Sumenko V.V., Ignatova T.N., Nazarova E.V. The effectiveness of the use of inhalations of essential oils in children with acute respiratory diseases. *Doktor.Ru*. 2017;(4):19–24. (In Russ.) Available at: <https://journaldoctor.ru/catalog/pediatriya/effektivnost-ispolzovaniya>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Локшина Э.Э.
 Написание текста – Локшина Э.Э., Куликова Е.В.
 Сбор и обработка материала – Кузнецов Г.Б., Остроухова И.П.
 Обзор литературы – Локшина Э.Э.
 Перевод на английский язык – Локшина Э.Э.
 Анализ материала – Рычкова Т.И.
 Редактирование – Локшина Э.Э.
 Утверждение окончательного варианта статьи – Локшина Э.Э.

Contribution of authors:

Concept of the article – Evelina E. Lokshina
 Text development – Evelina E. Lokshina, Elena V. Kulikova
 Collection and processing of material – Georgii B. Kuznetsov, Iraida P. Ostroukhova
 Literature review – Evelina E. Lokshina
 Translation into English – Evelina E. Lokshina
 Material analysis – Tatiana I. Rychkova
 Editing – Evelina E. Lokshina
 Approval of the final version of the article – Evelina E. Lokshina

Информация об авторах:

Локшина Эвелина Эдуардовна, к.м.н., доцент, профессор кафедры педиатрии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127437, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; elokshina@yandex.ru
Рычкова Татьяна Ивановна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127437, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; tatyrychkova@gmail.com

Куликова Елена Вильевна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127437, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; ev_kulikova@mail.ru

Остроухова Ираида Павловна, к.м.н., доцент, доцент кафедры педиатрии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127437, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; deti5@mail.ru

Кузнецов Георгий Борисович, к.м.н., доцент кафедры педиатрии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127437, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; врач-гастроэнтеролог, Детская городская клиническая больница святого Владимира; 107014, Россия, Москва, ул. Рубцовско-Дворцовая, д. 1/3, корп. 1; eorgikuznecov007@yandex.ru

Information about the authors:

Evelina E. Lokshina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Pediatrics, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; elokshina@yandex.ru

Tatiana I. Rychkova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatrics, Professor of the Department of Pediatrics, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; tatrychkova@gmail.com

Elena V. Kulikova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatrics, Professor of the Department of Pediatrics, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; ev_kulikova@mail.ru

Iraida P. Ostroukhova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Pediatrics, Professor of the Department of Pediatrics, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; deti5@mail.ru

Georgii B. Kuznetsov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatrics, Professor of the Department of Pediatrics, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; Gastroenterologist, Children's State Hospital of St Vladimir; 1/3, Bldg. 1, Rubtsovsko-Dvortsovaya St., Moscow, 107014, Russia; eorgikuznecov007@yandex.ru

Затяжной бактериальный бронхит: новые аспекты проблемы на основе клинических рекомендаций Министерства здравоохранения РФ

Т.Е. Таранушенко^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0003-2500-8001>, tetar@rambler.ru

С.О. Фалалеева¹, <https://orcid.org/0000-0003-3481-4689>, so-falaleeva@yandex.ru

Т.А. Герасимова², <https://orcid.org/0000-0002-4032-9367>, 2568136@bk.ru

¹ Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1

² Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г

Резюме

В мировой педиатрической практике затяжной бактериальный бронхит (ЗББ) является ведущей причиной хронического кашля у детей дошкольного возраста. Однако в России данная нозология диагностируется не часто, и в реальной клинической практике дети наблюдаются по поводу сомнительных и неоднозначных диагнозов. В 2021 г. Министерством здравоохранения РФ обновлены клинические рекомендации «Бронхит» для детской возрастной категории с включением затяжного бактериального бронхита в перечень вариантов бронхита с обозначением критериев заболевания: влажный кашель продолжительностью не менее 4 нед., аускультативные симптомы бронхита в отсутствии признаков хронической патологии легких и бронхов, купирование кашля после 2 нед. терапии антибактериальным препаратом, активным в отношении *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*. В статье представлен обзор литературы о затяжном бактериальном бронхите в историческом аспекте, а также отражены критерии заболевания, эпидемиология, этиология, патогенез, клиническая картина, методы обследования. Особое внимание уделено лечению и дискуссионным научно-практическим вопросам в изучении затяжного бактериального бронхита в свете клинических рекомендаций МЗ РФ. Сделан акцент на том, что этиотропным лечением затяжного бактериального бронхита является антибактериальная терапия. Эффективность антибиотиков при данном заболевании доказана в проведенных систематических обзорах. Терапия назначается эмпирически. Препаратом выбора первой линии является амоксициллин/клавулановая кислота в пероральной форме. Предпочтение отдается препаратам в форме диспергируемых таблеток. Длительность терапии остается предметом научных дискуссий. Согласно клиническим рекомендациям МЗ РФ, курс лечения не должен превышать 2 нед., при неэффективности и/или рецидиве затяжного бактериального бронхита курс антибактериальной терапии может быть продлен до 4–6 нед.

Ключевые слова: хронический кашель, бронхоэктазы, бронхиальная астма, амоксициллин, амоксициллин/клавулановая кислота

Для цитирования: Таранушенко Т.Е., Фалалеева С.О., Герасимова Т.А. Затяжной бактериальный бронхит: новые аспекты проблемы на основе клинических рекомендаций Министерства здравоохранения РФ. *Медицинский совет*. 2022;16(19):61–69. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-19-61-69>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Protracted bacterial bronchitis: new aspects of the problem based on clinical recommendation of the Ministry of Health of Russian Federation

Tatiana E. Taranushenko^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0003-2500-8001>, tetar@rambler.ru

Svetlana O. Falaleeva¹, <https://orcid.org/0000-0003-3481-4689>, so-falaleeva@yandex.ru

Tatyana A. Gerasimova², <https://orcid.org/0000-0002-4032-9367>, 2568136@bk.ru

¹ Krasnoyarsk State Medical University named after V.F. Voino-Yasenetsky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia

² Scientific Research Institute of Medical Problems of the North; 3g, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia

Abstract

In world pediatric practice, protracted bacterial bronchitis is the leading cause of chronic cough in preschool-age children. However, in Russia this nosology is not often diagnosed, and in real clinical practice children are observed for doubtful and ambiguous diagnoses. In 2021, the Russian Ministry of Health updated the clinical guidelines "Bronchitis" for pediatric age category with inclusion of protracted bacterial bronchitis in the list of bronchitis variants with designation of disease criteria: wet cough lasting at least 4 weeks, auscultatory symptoms of bronchitis in the absence of signs of chronic lung and bronchial pathology, cough relief after 2 weeks of therapy with an antibacterial drug active against *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*. The article presents a review of the literature on protracted bacterial bronchitis in the historical aspect, and also

reflects the criteria of the disease, epidemiology, etiology, pathogenesis, clinical presentation, methods of examination. Particular attention is paid to the treatment and debatable scientific and practical issues in the study of protracted bacterial bronchitis in the light of the clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation. It is emphasized that the etiotropic treatment of protracted bacterial bronchitis is antibacterial therapy. The effectiveness of antibiotics for this disease has been proven in systematic reviews. Therapy is prescribed empirically. The first-line drugs of choice is oral amoxicillin/clavulanic acid. Preference is given to drugs in the form of dispersible tablets. The duration of therapy remains a subject of scientific debate. According to the clinical guidelines of the Russian Federation Ministry of Health, the course of treatment should not exceed 2 weeks, in case of ineffectiveness and/or relapse of protracted bacterial bronchitis, the course of antibiotic therapy may be prolonged to 4–6 weeks.

Keywords: chronic cough, bronchiectasis, bronchial asthma, amoxicillin, amoxicillin/clavulanic acid

For citation: Taranushenko T.E., Falaleeva S.O., Gerasimova T.A. Protracted bacterial bronchitis: new aspects of the problem based on clinical recommendation of the Ministry of Health of Russian Federation. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(19):61–69. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-19-61-69>.

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

ВВЕДЕНИЕ

В 2021 г. Министерством здравоохранения Российской Федерации (МЗ РФ) утверждены клинические рекомендации по нозологии «Бронхит» для детской возрастной категории [1]. В данном документе впервые выделен новый вариант течения бронхитов – затяжной бактериальный бронхит (ЗББ) и сформулированы критерии этого заболевания [1]. Вместе с тем ЗББ не включен в классификацию клинических форм бронхитов [1], а в отечественной литературе имеют место лишь единичные работы, посвященные проблеме ЗББ [2–4].

В соответствии с международными литературными источниками рассматриваемый вариант течения бронхита сопряжен с проблемами и трудностями медицинского характера. Данная патология является наиболее частой причиной хронического кашля у детей дошкольного возраста, нередко требует междисциплинарного подхода в диагностическом плане, вызывает затруднения при выборе лечения, значительно нарушает качество жизни пациентов и их семей (нарушение сна, необходимость в проведении безрезультативного длительного лечения, пропуски занятий в школе и дошкольных учреждениях) и т. д. [2–13].

Типична ситуация, когда вместо ЗББ ошибочно диагностируется бронхиальная астма (БА) с необоснованным назначением стероидов, при этом отказ от своевременной этиотропной антибактериальной терапии (АБТ) может приводить к обратимым (накопление клеток воспаления, слизи и экссудата в бронхах, сокращение гладкой мускулатуры бронхов с развитием бронхиальной обструкции, динамическая гиперинфляция при физической нагрузке) и необратимым (ремоделирование и фиброз дыхательных путей, снижение эластических свойств легких и т. д.) морфологическим изменениям с высоким риском формирования хронической бронхолегочной патологии [1, 6, 9–13].

Перечисленные выше обстоятельства определяют необходимость привлечения внимания педиатров, пульмонологов, лор-специалистов и врачей общей практики к проблеме ЗББ.

Целью статьи является обзор последних литературных данных по затяжному бактериальному бронхиту и обсуждение проблемы в свете клинических рекомендаций МЗ РФ для привлечения внимания педиатров к данному вопросу.

ИСТОРИЯ ВОПРОСА

Впервые клиническая проблема ЗББ была озвучена в 2006 г. группой австралийских авторов во главе с J. Marchant, которые считают родоначальниками изучения вопроса и авторами термина «ЗББ» (в англоязычной медицинской литературе используется термин “protracted bacterial bronchitis” – PBB) [5]. Задачей данной австралийской работы явилось выяснение причин длительного кашля у детей. Методом сплошной выборки в исследование включено 108 детей (медиана возраста 2,6 года), обратившихся в клинику в связи с наличием кашля продолжительностью более 3 нед. неустановленной причины (средняя продолжительность кашля составила 6 мес.). На момент обращения у 50% детей имел место диагноз «БА», у 2% – бронхит, 31,5% детей не имели установленного диагноза. После проведения физикального осмотра, детальной лабораторной диагностики, исключившей причастность к этиологии *Bordetella pertussis* и *Mycoplasma pneumoniae*, инструментального исследования (включая бронхоскопию с выполнением бактериологического посева жидкости бронхоальвеолярного лаважа (ЖБАЛ) и цитологию мокроты) у большинства детей, а именно у 39,8%, доказано наличие бактериального гнойного бронхита, который авторы назвали затяжным. При этом другие причины кашля (как респираторные, так и внелегочные) аргументировано исключены. К ведущим патогенам ЗББ отнесены *Haemophilus (H.) influenzae* (у 47%), *Streptococcus (S.) pneumoniae* (у 35%) и *Moraxella (M.) catarrhalis* (у 26%), чувствительные к амоксициллину/клавуланату. Пациентам назначалась суспензия амоксициллина/клавулановой кислоты с выраженным положительным эффектом в течение 2 нед. терапии. J. Marchant et al. в этой исторической работе сформулировали критерии *определенного ЗББ*:

- 1) хронический влажный кашель,
- 2) положительная бактериологическая культура ЖБАЛ,

3) ответ на проведение 2-недельного курса амоксициллин/клавуланата (перорально, 22,5 мг/кг дважды в день) в виде разрешения кашля в течение 2 нед.

Также авторами определены критерии *вероятного ЗББ*: хронический влажный кашель с позитивной культурой ЖБАЛ или быстрым ответом на антибактериальную терапию с разрешением кашля в течение 2 нед.

На основании австралийского опыта критерии ЗББ были внесены в рекомендации Британского торакального общества уже в 2008 г. (несмотря на недостаток европейских публикаций) [14].

В 2016 г. австралийские педиатры под руководством признанного мирового лидера изучения ЗББ А. Chang публикуют фундаментальную статью с результатами проведенного систематического обзора данных, накопленных в течение 10 лет исследований по проблеме ЗББ, и формулируют не только выводы, но обозначают нерешенные научно-практические задачи [6]. В связи с тем что применение гибкой бронхоскопии и, соответственно, выполнение бактериологического посева ЖБАЛ возможно не у всех пациентов, авторы предлагают более прагматичные критерии ЗББ, показавшие в течение 10 лет достаточную валидность, и вводят следующую дополнительную терминологию: «ЗББ пролонгированный» и «ЗББ рецидивирующий» (рис. 1) [6].

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

В 2017 г. публикуются два регламентирующих документа по ЗББ:

Руководство Американской коллегии врачей-специалистов по грудной клетке (CHEST) «Ведение детей с хроническим влажным кашлем и затяжным бактериальным бронхитом» [7], которое подробно представлено в отечественной литературе профессором Е.Г. Фурманом [3]. Экспертами CHEST подтверждены указанные выше клинические и микробиологические варианты диагноза ЗББ:

Микробиологически обоснованный ЗББ (*microbiologically based*): при наличии диагностически значимого высева из нижних отделов бронхиального дерева (бронхоальвеолярный лаваж или мокрота) $\geq 10^4$ КОЕ/мл.

Клинически обоснованный (*clinically based*) при отсутствии возможности выполнения бактериологического анализа из нижних дыхательных путей [7].

В случае подозрения на ЗББ (независимо от варианта) рекомендовано применение 2-недельного курса АБТ по отношению к распространенным респираторным возбудителям (*H. influenzae*, *S. pneumoniae* и *M. catarrhalis*) с учетом локальной чувствительности. При персистировании кашля после 2 нед. применения соответствующего антибиотика рекомендуется дополнительный 2-недельный курс АБТ [7].

Рекомендации Европейского респираторного общества (ERS) «ERS statement on protracted bacterial bronchitis in children» [8].

Согласно этим двум документам ЗББ рекомендуется диагностировать детям младше 14 лет с влажным или продуктивным кашлем, не связанным с другими заболеваниями, не имеющим специфических симптомов (например, попер-

● **Рисунок 1.** Диагностические критерии затяжного бактериального бронхита

● **Figure 1.** Diagnostic criteria for protracted bacterial bronchitis

1. Оригинальное микробиологически обоснованное определение ЗББ (PDD-micro)

- Наличие влажного кашля (>4 нед.)
- Высев респираторного патогена из нижних дыхательных путей (мокрота или ЖБАЛ) $\geq 10^4$ КОЕ/мл
- Разрешение кашля после 2-недельного курса орального антибиотика (эмпирически назначается амоксициллин/клавуланат)

2. Модифицированное клинически обоснованное определение ЗББ (PDD-clinical)

- Наличие влажного кашля (>4 нед.)
- Отсутствие симптомов и признаков, свойственных другим причинам влажного/продуктивного кашля (табл. 2)
- Разрешение кашля после 2-недельного курса подходящего орального антибиотика (эмпирически назначается амоксициллин/клавуланат)

3. ЗББ-пролонгированный = PDD-micro или PDD-clinical, но кашель прекращается только после 4-недельного курса АБТ

4. Рецидивирующий ЗББ = повторные эпизоды ЗББ (>3 в год)

● **Таблица 1.** Системные и респираторные проявления, сопутствующие хроническому кашлю и исключающие затяжной бактериальный бронхит

● **Table 1.** Systemic and respiratory manifestations accompanying chronic cough and excluding protracted bacterial bronchitis

Системные (нереспираторные) проявления	Респираторные (легочные) проявления
• Заболевания сердца • Изменение дистальных фаланг отделов пальцев по типу «барабанных палочек» и ногтей по типу «часовых стекол» • Недостаточность питания • Препараты, ассоциированные с хроническим кашлем (например, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, использование запрещенных наркотиков) • Неврологические нарушения • Лихорадка • Иммунодефицит (первичный или вторичный) • Затруднения при приеме пищи • Контакты с инфекционными больными, например туберкулезом	• Боль в грудной клетке • Ежедневный влажный/продуктивный кашель • Кровохарканье • Аномальные характеристики кашля (металлический оттенок, пластический бронхит, приступообразный кашель с/без рвоты, кашель стаккато, кашель с рождения) • Рецидивирующая пневмония • Гипоксия/цианоз • Анамнез предыдущих заболеваний легких или предшествующие респираторные проблемы (например, неонатальное легочное заболевание, аспирация инородного тела) • Одышка при физической нагрузке • Одышка или тахипноэ в покое • Деформация грудной клетки. Аускультативные симптомы (например, стридорозное, свистящее дыхание, крепитация) • Изменения на рентгенограммах органов грудной клетки • Патологические изменения при исследовании функции внешнего дыхания • Рецидивирующие сочетанные воспалительные процессы в околоносовых пазухах и легких

хивание во время приема пищи, деформация дистальных фаланг и др.) при обязательном условии разрешения кашля в течение 2 нед. антибактериальной терапии [7, 8].

В 2021 г. ЗББ включен в клинические рекомендации МЗ РФ по нозологии «Бронхит», в которых представлено определение ЗББ только на основании клинических критериев: влажный кашель продолжительностью не менее 4 нед. и аускультативные признаки бронхита в отсутствии признаков хронической патологии легких и бронхов с разрешением кашля после 2 нед. терапии антибактериальным препаратом, активным в отношении *H. influenzae* (основной патоген), *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis* в соответствии с локальной чувствительностью [1].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Распространенность ЗББ неизвестна в связи с отсутствием массовых эпидемиологических исследований в разных странах [1, 2]. В этой связи крайне интересны результаты недавно опубликованного исследования коренного детского населения Австралии [15]. Методом сплошной выборки обследованы 191 ребенок младше 7 лет – аборигены Австралии. Рассчитана распространенность ЗББ среди всей популяции детского коренного населения Австралии, которая составила 10%. В целом хронический влажный кашель выявлен у 13% детей, из них у 76% причиной кашля доказан ЗББ.

О доле ЗББ среди детей с хроническим кашлем можно судить и по ранее опубликованным данным. В Италии (2015 г.) среди 563 детей с хроническим влажным кашлем ЗББ выявлен в 11,9% случаев [16]. В КНР (2020 г.) микробиологически подтвержденный ЗББ имел место в 63,3% случаев [10]. В США (Бруклин, 2012 г.) ЗББ был диагностирован у 56% детей из 197 обследованных по поводу хронического кашля [17].

Распространенность ЗББ на территории России представлена единственным исследованием, организованным профессором Е.Г. Фурманом в 2019 г., в котором обследовано 68 детей с хроническим кашлем [18]. Возраст детей варьировал от 1,5 до 15 лет (медиана – 5,7 года). Всем пациентам проведена фибробронхоскопия. Диагноз клинически определенного ЗББ установлен у 44% детей.

ЗББ в основном диагностируется преимущественно в дошкольном возрасте [1–13]. С одинаковой частотой (28,8–30%) ЗББ отмечен у детей как младше 1 года, так и в возрастных группах 1–3 года и 3–6 лет [10]. В литературе описан случай ЗББ у ребенка в возрасте 2 мес. жизни [19]. Доказано, что возраст младше 2 лет и дети, посещающие детские коллективы, составляют группу повышенного риска развития ЗББ [1, 6, 9, 20]. Достоверно чаще болеют мальчики [1–10].

ЭТИОЛОГИЯ

По данным исследований, выполненных в Европе, США и Австралии, наиболее часто выделяемым патогеном из нижних дыхательных путей у детей с ЗББ являются нетипируемые штаммы *H. influenzae* [1–15, 17]. В 2020 г.

X. Zhang et al. опубликовали результаты метаанализа 712 случаев ЗББ (8 китайских исследований, включая собственное, – 270 детей и 7 западных – 442 ребенка) [10]. В западных странах частота выделения *H. influenzae* составила 40,5%. С конкурирующей частотой на этих территориях обнаруживаются *M. catarrhalis* (29,1%) и *S. pneumoniae* (25,3%), *Staphylococcus aureus* (5,1%). В КНР распределение этиотропных возбудителей согласно приведенному метаанализу имеет следующий характер: *S. pneumoniae* (45,7%), *H. Influenzae* (29,7%), *M. catarrhalis* (14,5%), *Staphylococcus aureus* (4,4%) [10].

При ЗББ возбудитель, как правило, представлен в виде монокультуры, но возможны и микробные ассоциации [6, 21].

Клиническая роль вирусов, выделяемых из ЖБАЛ, окончательно не установлена [6, 9]. С наибольшей частотой обнаруживался аденовирус рода C [6, 9, 22, 23]. Однако в работе китайских авторов аденовирус не был определен при ЗББ, но у 23,5% детей с ЗББ в ЖБАЛ обнаружены риновирус, вирус парагриппа, бокавирус и респираторно-сенцитиальный вирус (без достоверных различий с группами сравнения), что может свидетельствовать о маловероятной причастности вирусов к ЗББ [24].

Необходимо отметить, что высеv бактериологической культуры из верхних дыхательных путей в диагностике ЗББ не информативен, а проведенное сравнение результатов бактериологического посева ЖБАЛ и бронхиального аспирата показало совпадение результатов только в 65% случаев и самую высокую диагностическую значимость ЖБАЛ [6, 25, 26]. При ЗББ для анализа ЖБАЛ на бактериологический посев рекомендуется забор биологического материала из 5 долей и языковых сегментов [2].

ПАТОГЕНЕЗ

Факторами риска ЗББ являются частые повторные вирусные инфекции, которые приводят к повреждению респираторного эпителия с недостаточной скоростью регенерации [1, 2]. К основным механизмам формирования затяжного течения бактериального бронхита у детей относят повреждение эпителия стенки бронхов и нарушение мукоцилиарного клиренса [2, 6, 27]. Особая роль в патогенезе ЗББ принадлежит образованию бактериальных биопленок [2, 6]. Впервые наличие биопленок было документировано при бронхоэктазах и позднее доказано для ЗББ [6]. Низкая чувствительность биопленок к стандартным курсам АБТ объясняет затяжное течение бронхита и может быть обоснованием для более длительного курса АБТ [6].

Многими исследователями подтверждается факт высокой частоты анатомических нарушений трахеобронхиального дерева у детей с ЗББ, а именно маляции дыхательных путей [9, 21]. Маляция – это уменьшение площади поперечного сечения просвета респираторной трубки при выдохе более чем на 50% во время спокойного дыхания [28]. Ларингомаляция предрасполагает к микроаспирации и, соответственно, к развитию хронической бактериальной инфекции бронхов; данная особенность выявлена у 20% из 109 детей первых 3 лет жизни, страдающих ЗББ [17]. Трахеобронхомаляция установлена у 10–74,2% детей

с ЗББ [10]. По данным М. Kompare и М. Weinberger за 2012 г., поражения трахеи и бронхов диагностированы со следующей частотой: изолированные трахео- (20%) и бронхомаляции (43%), комбинации трахеобронхомаляции (11%) [21]. Динамический экспираторный коллапс трахеи и бронхов вызывает нарушение клиренса мокроты и препятствует эффективному кашлю, вызывая хронизацию инфекции нижних дыхательных путей [4, 21]. Трахеобронхомаляция может быть первичной (вследствие врожденной незрелости эластических структур трахеи и бронхов), и это подтверждается тем, что дети с ЗББ и с маляцией дыхательных путей достоверно более младшего возраста, чем пациенты с ЗББ, не страдающие маляцией [29]. Вместе с тем бронхомаляция может не быть причинным фактором, а развивается вследствие длительного некупируемого воспаления стенки бронхов на фоне ЗББ [6, 22].

ИММУННЫЙ СТАТУС ПАЦИЕНТОВ

Состоянию иммунного ответа при ЗББ посвящен ряд исследований. Установлено, что дети с ЗББ не имеют значительных дефектов гуморального и клеточного иммунитета, а уровень антител к вакцинным штаммам достаточно высокий [6, 23, 30–34]. Также при ЗББ отмечены высокие показатели натуральных киллеров CD56 и CD16 [9].

Наряду с этим, доказано наличие воспалительной реакции стенки бронхов с высоким уровнем нейтрофилов в ЖБАЛ [5, 6, 9, 30, 31]. Кроме того, в бронхоальвеолярном лаваже установлено повышенное количество матричной РНК TLR-2 и TLR-4, увеличены уровни IL-1 β , IL-8, матричной металлопротеиназы-9, hBD2 (human β -defensin-2) и MBL (mannose-binding lectin), маркеров активации caspase-1-зависимого пути [6, 23, 31–34]. Снижение иммунологической активности описано для альвеолярной макрофагальной фагоцитарной реакции за счет дисрегуляции сфингозин-1-фосфата (S1P) [35, 36].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Основным симптомом ЗББ является влажный/продуктивный кашель, который дебютирует, как правило, при ОРЗ и имеет продолжительность не менее 4 нед. Сухой кашель не характерен [25]. Для отчетливого определения продолжительности кашля и исключения недопонимания с родителями Е.Г. Фурман предлагает задать им вопрос: «Когда в последнее время ребенок совсем не кашлял?», при этом родителям сложно указать такой период времени [2].

Повышение температуры тела наблюдается крайне редко [6]. Но в госпитале Guangxi (Китай) у 21% детей при первичном обращении фиксировалась лихорадка [10].

Дети с ЗББ имеют нормальные рост и развитие. Общее самочувствие детей не страдает [1].

При сборе анамнеза родители могут предъявлять жалобы на свистящее дыхание или одышку (от 41 до 81% случаев) [2, 6, 9]. Свистящее дыхание может быть выявлено и при первичном осмотре (в среднем у 60–80% детей), однако значительной обструкции с удлинением выдоха обычно не отмечается [10, 21]. Для аускультативной картины типич-

ны влажные хрипы в легких, которые могут и отсутствовать. Особое значение необходимо придавать аускультативной картине жесткого дыхания [2]. Крепитация обычно не выслушивается. В отличие от БА при ЗББ затруднение дыхания сочетается с актом кашля. Если при осмотре не выявлено физикальных симптомов, то необходимо предложить родителям провести видео- или аудиозапись эпизодов кашля [2]. Примечательно, что в Австралии, при ретроспективном анализе случаев ЗББ отмечено, что у 34% пациентов имелись анамнестические указания на лечение от БА, и только у 13,5% проводилась адекватная АБТ [13].

При ЗББ у детей отсутствуют признаки и симптомы других заболеваний, которые могут протекать с влажным/продуктивным кашлем. Эти состояния классифицированы как системные и легочные (табл. 1), и их выявление требует диагностики конкретных нозологических причин влажного/продуктивного кашля.

ПАТОМОРФОЗ ТЕЧЕНИЯ И ИСХОДЫ

В современной литературе обсуждается патобиологическая модель поэтапного формирования патоморфологических изменений при рассматриваемой патологии: ЗББ, хроническое бактериальное заболевание легких (chronic suppurative lung disease – CSLD) и бронхоэктазы, подтвержденные рентгенологически. Предполагаются схожие основные механизмы воспаления дыхательных путей на фоне эндоbronхиальной бактериальной инфекции и нарушений мукоцилиарного клиренса. Без лечения вполне вероятно развитие у детей с ЗББ хронического бактериального заболевания легких (CSLD) и бронхоэктатической болезни (рис. 2) [22, 37].

В детском возрасте бронхоэктазы на ранней стадии развития являются обратимым процессом в случае своевременного лечения с возможным предотвращением нарушения легочной функции [22, 38]. В когортном проспективном лонгитюдном исследовании под руководством D. Wurzel находился 161 ребенок с ЗББ на протяжении 2 лет. В результате исследования выделены два основных фактора риска формирования бронхоэктазов: рецидивирующий ЗББ (более 3 эпизодов год) и высев *H. Influenzae* из ЖБАЛ. Риск бронхоэктазов возрастает в 7 раз, если данный патоген не выявляется [39].

В 2021 г. опубликованы результаты 5-летнего проспективного исследования затяжного течения бактериального бронхита (Австралия, 166 пациентов с ЗББ). В этом самом продолжительном когортном исследовании бронхоэктазы выявлены у 9,6% детей. Статистически подтверждены упомянутые выше предикторы формирования бронхоэктазов и сообщено о возможном формировании фенотипа БА к 5-летнему стажу заболевания [40].

ДИАГНОСТИКА

Диагноз ЗББ осуществляется на основании клинических данных [12]. Рентгенограмма грудной клетки, как правило, соответствует критериям нормы, возможны только незначительные перибронхиальные изменения.

Традиционные лабораторные маркеры бактериального процесса (повышение С-реактивного белка и лейкоцитоз) не свойственны ЗББ [1]. Присутствие атопических маркеров (дерматит, эозинофилия, повышение уровня иммуноглобулина Е) у детей с ЗББ сопоставимы с общей популяцией [6, 9]. Согласно клиническим рекомендациям определены показания для проведения лабораторно-инструментального исследования при подозрении на ЗББ (табл. 2). Не рекомендовано рутинное применение лабораторных и инструментальных методов диагностики, если при первом эпизоде ЗББ лечение антибактериальными препаратами показало эффективность.

ЛЕЧЕНИЕ

Целью лечения ЗББ следует считать эрадикацию патогенных бактериальных возбудителей и создание условий для репарации слизистой оболочки бронхов [2]. Этиотропным лечением ЗББ является АБТ. Эффективность антибиотиков для лечения ЗББ доказана в проведенных систематических обзорах [41, 42]. Терапия назначается эмпирически. Препаратами выбора первой линии являются амоксициллин и амоксициллин/клавулановая кислота в пероральной форме. Среди всех пероральных форм, существующих в практике врача-педиатра, интерес представляет современная лекарственная форма – диспергируемые таблетки, которая повышает удобство и безопасность антибактериальной терапии. В России амоксициллин и амоксициллин/клавулановая кислота в форме диспергируемых таблеток представлены, в частности, российскими лекарственными препаратами Амоксициллин ЭКСПРЕСС (125 мг, 250 мг, 500 мг, 1000 мг) и Амоксициллин + Клавулановая кислота ЭКСПРЕСС (ГК «Фармстандарт»), выпускаемый в четырех дозировках: 125 мг + 31,25 мг; 250 мг + 62,5 мг; 500 мг + 125 мг; 875 мг + 125 мг¹. Диспергируемые таблетки с широкой

¹ UNICEF Supply Division. Amoxicillin Dispersible Tablets: Product Profile. Availability and Guidance. 2013. Available at: <https://www.unicef.org/supply/media/5021/file/amoxicillin-dt-supply-note-2013.pdf>; Инструкция к препарату Амоксициллин + Клавулановая кислота ЭКСПРЕСС. ЛП-005622 от 01.07.2019.

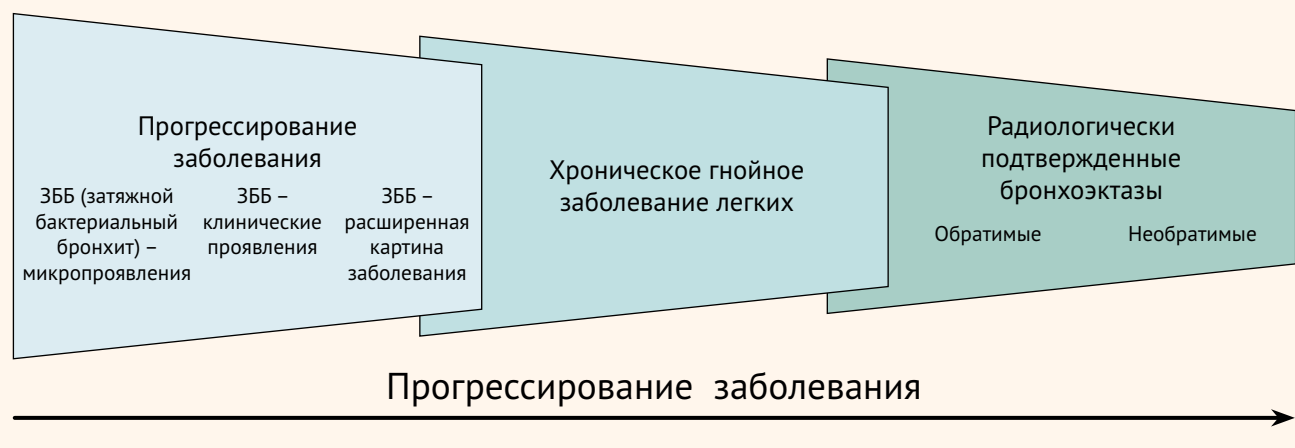
● **Таблица 2.** Показания для проведения лабораторно-инструментальных методов исследования при затяжном бактериальном бронхите (1 с модификацией авторов)

● **Table 2.** Indications for laboratory-instrumental methods of investigation in protracted bacterial bronchitis (1 with authors' modifications)

Метод обследования	Показание
Развернутый анализ крови	При повторных эпизодах ЗББ с целью оценки воспалительной реакции в комплексе дифференциально-диагностических мероприятий
Микробиологическое исследование мокроты (индуцированной мокроты или трахеального аспирата) и/или ЖБАЛ	При повторном эпизоде ЗББ
Специальные лабораторные методы (иммуноглобулины Е общий и специфические, иммуноглобулины А, М, G, специфические антитела к бордетелле, микоплазме, хламидии, потовый тест и пр.)	В зависимости от клинической ситуации для исключения других причин хронического кашля в соответствии с клиническими рекомендациями по конкретным нозологиям
Спирометрия	Рекомендовано для подтверждения/исключения других причин влажного кашля (при отсутствии возрастных и иных противопоказаний)
Рентгенография органов грудной клетки	Рутинное проведение не рекомендовано. Исследование следует назначить, если необходима дифференциальная диагностика с другими заболеваниями и состояниями
КТ легких	При повторных эпизодах ЗББ и/или при неэффективности двухнедельного курса АБТ, направленного на <i>H. influenzae</i> (основной патоген), <i>S. pneumoniae</i> , <i>M. catarrhalis</i>
Гибкая трахеобронхоскопия	При повторных эпизодах ЗББ и/или при неэффективности двухнедельного курса АБТ в отношении <i>H. influenzae</i> (основной патоген), <i>S. pneumoniae</i> , <i>M. catarrhalis</i>

● **Рисунок 2.** Патобиологическая модель: затяжной бактериальный бронхит, хроническое бактериальное заболевание легких и рентгенологически подтвержденные бронхоэктазы [22]

● **Figure 2.** Pathobiologic model: protracted bacterial bronchitis, chronic suppurative lung disease, and radiologically confirmed bronchiectasis (radiological bronchiectasis)



линейкой дозировок позволяют четко дозировать препарат и эффективно использовать его в педиатрической практике. Длительность терапии остается предметом научных дискуссий. Согласно клиническим рекомендациям МЗ РФ, курс лечения не должен превышать 2 нед., при неэффективности и/или рецидиве ЗББ курс АБТ может быть продлен до 4–6 нед. [43].

В 2021 г. опубликованы результаты первого рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования DАCS по изучению продолжительности терапии амоксициллином/клавуланатом [19]. Проведено сравнение эффективности 2- и 4-недельного курса амоксициллина/клавуланата в двух группах детей с ЗББ. Первичной конечной точкой являлся 28-й день терапии с динамикой кашля к указанному сроку. При этом статически достоверной разницы в количестве пациентов с достигнутым клиническим излечением не выявлено (62% детей в «4-недельной группе» и 70% – в «2-недельной группе», $p = 0,49$), но продолжительность безрецидивного периода была достоверно больше и составила 150 дней в группе детей, получивших 4-недельный курс терапии, против 36 дней после 2-недельного курса терапии. Авторы делают вывод о необходимости конкретизации показаний для детей с ЗББ для назначения именно 4-недельного курса АБТ [19].

Клинические рекомендации МЗ РФ предлагают следующую схему АБТ: назначение антибактериального препарата, активного в отношении *H. influenzae* (основной патоген), *M. catarrhalis*, *S. pneumoniae*: Амоксициллин + [Клавулановая кислота] 30–60 мг/кг/сут в 2–3 приема в зависимости от лекарственной формы. Длительность АБТ – не более 2 нед. [1].

Необходимо обратить внимание, что эффективность АБТ является одновременно диагностическим критерием диагноза ЗББ!

Необходимо отметить, что Амоксициллин + Клавулановая кислота ЭКСПРЕСС в форме диспергируемых таблеток отвечает рекомендациям ЮНИСЕФ и ВОЗ, согласно которым при необходимости назначения пероральных антибиотиков в детском возрасте следует использовать АБ-препараты в форме диспергируемых таблеток для обеспечения высокой биодоступности, точности дозирования, удобства применения в педиатрической практике, что повышает комплаенс и эффективность лечения². Препарат Амоксициллин + Клавулановая кислота ЭКСПРЕСС разрешен к применению у детей с 1 года³.

Отличительными особенностями диспергируемых таблеток являются:

- оптимальное всасывание в верхних отделах тонкого кишечника, быстрое обеспечение высокой концентрации в крови и минимальное воздействие на кишечный микробиом;
 - минимизация ошибок в дозировании препарата по сравнению с пероральными суспензиями, т. к. диспергируемая таблетка – одна доза суспензии, заключенная в таблетку⁵.
- Данная форма выпуска позволяет использовать препарат с раннего возраста, в т. ч. для лечения детей, испытывающих затруднения с глотанием [44].

При ЗББ в связи с наличием продуктивного компонента и признаков трахеобронхита у многих пациентов рекомендуется в индивидуальном порядке рассмотреть вопрос о проведении кинезиотерапии, в т. ч. дренажных мероприятий для улучшения эвакуации мокроты [1].

Пациент с повторным эпизодом ЗББ должен быть направлен на консультацию к врачу-пульмонологу для исключения (подтверждения) других нозологических форм и назначения соответствующей терапии [1].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диагноз «ЗББ» существует 15 лет в практике мирового педиатрического сообщества. С 2006 г. и до настоящего времени основные положения рассматриваемого варианта бронхита активно дискутируются [12, 27, 45–47]. Ключевыми обсуждаемыми вопросами остаются триггерная роль вирусов, причинно-следственные связи ЗББ с маляцией дыхательных путей, особенности иммунной системы, характер патоморфологических изменений бронхов и исходы затяжного бронхита, а также продолжительность АБТ.

Неоспорим тот факт, что ЗББ является одной из ведущих причин хронического кашля у детей и входит в круг современных дифференциальных диагнозов при влажном/продуктивном кашле [48–50]. ЗББ включен в зарубежные руководства и учебные пособия по педиатрии, в Австралии и в США диагноз популяризируется СМИ в виде информационных выпусков для родителей [51–53]. Продемонстрирована большая осведомленность китайских педиатров о проблеме ЗББ (при опросе 1 022 педиатров 68,8% диагностируют ЗББ согласно руководствам) [54].

В РФ отношение к проблеме ЗББ остается неоднозначным. Включение данной формы бронхита в клинические рекомендации МЗ РФ нацелено на необходимость переосмысления концепции ЗББ, прежде всего практикуемыми педиатрами, в плане своевременной диагностики и терапии этого «старого нового» заболевания.



Поступила / Received 07.02.2022

Поступила после рецензирования / Revised 29.08.2022

Принята в печать / Accepted 06.09.2022

² UNICEF Supply Division. Amoxicillin Dispersible Tablets: Product Profile, Availability and Guidance. 2013. Available at: <https://www.unicef.org/supply/media/5021/file/amoxicillin-dt-supply-note-2013.pdf>; ВОЗ. Информационный бюллетень №331. Ноябрь 2015 г. Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs331/ru>.

³ Инструкция к препарату Амоксициллин + Клавулановая кислота ЭКСПРЕСС. ЛП-005622 от 01.07.2019.

Список литературы / References

1. Баранов А.А., Козлов Р.С., Намазова-Баранова Л.С., Андреева И.В., Бакрадзе М.Д., Булгакова В.А. и др. *Бронхит: клинические рекомендации*. М.; 2021. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/381_2. Baranov A.A., Kozlov R.S., Namazova-Baranova L.S., Andreeva I.S., Bakradze M.D., Bulgakova V.A. et al. *Bronchitis: clinical recommendations*. Moscow; 2021. (In Russ.) Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/381_2.
2. Фурман Е.Г., Мазунина Е.С., Бойцова Е.В., Овсянников Д.Ю. Затяжной бактериальный бронхит у детей – «новая» «старая» болезнь. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2017;(2):136–144. Режим доступа: https://pediatrjournal.ru/files/upload/mags/357/2017_2_4883.pdf. Furman E.G., Mazunina E.S., Boitsova E.V., Ovsyannikov D.Yu. Protracted bacterial bronchitis is a "new" "old" disease. *Pediatrics*. 2017;(2):136–144. (In Russ.) Available at: https://pediatrjournal.ru/files/upload/mags/357/2017_2_4883.pdf.

3. Фурман Е.Г., Овсянников Д.Ю., Бойцова Е.В., Скачкова М.В., Мазунина Е.С. Ведение детей с хроническим влажным кашлем и затяжным бактериальным бронхитом по материалам рекомендаций экспертной группы CHEST 2017 года. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2018;(2):157–162. Режим доступа: <https://pediatrjournal.ru/archive?show=363§ion=5207>. Furman E.G., Ovsyannikov D.Yu., Boitsova E.V., Skachkova M.V., Mazunina E.S. Management of children with chronic wet cough and protracted bacterial bronchitis based on the 2017 CHEST guideline and expert panel report. *Pediatr*. 2018;(2):157–162. (In Russ.) Available at: <https://pediatrjournal.ru/archive?show=363§ion=5207>.
4. Казачков М. Этиология и дифференциальный диагноз хронического кашля у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2013;(3):54–61. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/etiologiya-i-differentsialnyy-diagnoz-hronicheskogo-kashlya-u-detei>. Kazachkov M. Etiology and differential diagnosis of chronic cough in children. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2013;(3):54–61. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/etiologiya-i-differentsialnyy-diagnoz-hronicheskogo-kashlya-u-detei>.
5. Marchant J.M., Masters I.B., Taylor S.M., Cox N.C., Seymour G.J., Chang A.B. Evaluation and outcome of young children with chronic cough. *Chest*. 2006;129(5):1132–1141. <https://doi.org/10.1378/chest.129.5.1132>.
6. Chang A.B., Upham J.W., Masters I.B., Redding G.R., Gibson P.G., Marchant J.M., Grimwood K. Protracted bacterial bronchitis: the last decade and the road ahead. *Pediatr Pulmonol*. 2016;51(3):225–242. <https://doi.org/10.1002/ppul.23351>.
7. Chang A.B., Oppenheimer J.J., Weinberger M.M., Rubin B.K., Grant C.C., Weir K., Irwin R.S. Management of children with chronic wet cough and protracted bacterial bronchitis: CHEST guideline and expert panel report. *Chest*. 2017;151(4):884–890. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.01.025>.
8. Kantar A., Chang A.B., Shields M.D., Marchant J.M., Grimwood K., Grigg J. et al. ERS statement on protracted bacterial bronchitis in children. *Eur Respir J*. 2017;24(502):1602139. <https://doi.org/10.1183/13993003.02139-2016>.
9. Wurzel D.F., Marchant J.M., Yerkovich S.T., Upham J.W., Mackay I.M., Masters I.B., Chang A.B. Prospective characterization of protracted bacterial bronchitis in children. *Chest*. 2014;145(6):1271–1278. <https://doi.org/10.1378/chest.13-2442>.
10. Zhang X.B., Wu X., Nong G.M. Update on protracted bacterial bronchitis in children. *Ital J Pediatr*. 2020;46(1):38. <https://doi.org/10.1186/s13052-020-0802-z>.
11. Øymar K., Mikalsen I.B., Crowley S. Protracted bacterial bronchitis in children. *Tidsskr Nor Lægeforen*. 2017;21:137(14–15). <https://doi.org/10.4045/tidsskr.16.0843>.
12. Gallucci M., Pedretti M., Giannetti A., di Palma E., Bertelli L., Pession A., Ricci G. When the cough does not improve: areview on protracted bacterial bronchitis in children. *Front Pediatr*. 2020;8:433. <https://doi.org/10.3389/fped.2020.00433>.
13. Lau G.T.Y., Laird P., Stevenson P.G., Schultz A. Frequency of protracted bacterial bronchitis and management pre-respiratory referral. *J Paediatr Child Health*. 2022;58(1):97–103. <https://doi.org/10.1111/jpc.15665>.
14. Shields M.D., Bush A., Everard M.L., McKenzie S., Primhak R. British Thoracic Society Cough Guideline Group. BTS guidelines: Recommendations for the assessment and management of cough in children. *Thorax*. 2008;63(3 Suppl):iii1–iii15. <https://doi.org/10.1136/thx.2007.077370>.
15. Laird P., Totterdell J., Walker R., Chang A.B., Schultz A. Prevalence of chronic wet cough and protracted bacterial bronchitis in Aboriginal children. *ERJ Open Res*. 2019;5(4):00248–2019. <https://doi.org/10.1183/23120541.00248-2019>.
16. Gedik A.H., Cakir E., Torun E., Demir A.D., Kucukoc M., Erenberk U. et al. Evaluation of 563 children with chronic cough accompanied by a new clinical algorithm. *Ital J Pediatr*. 2015;41:73. <https://doi.org/10.1186/s13052-015-0180-0>.
17. Zhereba D., Pagala S., Mendiratta M., Marcus M.G., Shelov S.P., Kazachkov M. Bronchoscopic findings in children with chronic wet cough. *Pediatrics*. 2012;129(2):e364–369. <https://doi.org/10.1542/peds.2011-0805>.
18. Furman E., Mazunina E., Evseenkova T. Prevalence and clinical features of protracted bacterial bronchitis in children of the large Russian city of Perm. *Eur Res J*. 2019;54:PA1009. <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2019.PA1009>.
19. Ruffles T.J.C., Goyal V., Marchant J.M., Masters I.B., Yerkovich S., Buntain H. et al. Duration of amoxicillin-clavulanate for protracted bacterial bronchitis in children (DACS): a multi-centre, double blind, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2021;9(10):1121–1129. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00104-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00104-1).
20. O'Grady K.F., Mahon J., Arnold D., Grimwood K., Hall K.K., Goyal V. et al. Predictors of the development of protracted bacterial bronchitis following presentation to healthcare for an acute respiratory illness with cough: analysis of three cohort studies. *J Clin Med*. 2021;10(24):5735. <https://doi.org/10.3390/jcm10245735>.
21. Kompare M., Weinberger M. Protracted bacterial bronchitis in young children: association with airway malacia. *J Pediatr*. 2012; 160(1):88–92. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2011.06.049>.
22. Chang A.B., Marchant J.M. Protracted bacterial bronchitis is a precursor for bronchiectasis in children: myth or maxim? *Breathe (Sheff)*. 2019;15(3):167–170. <https://doi.org/10.1183/20734735.0178-2019>.
23. Marchant J.M., Gibson P.G., Grissell T.V., Timmins N.L., Masters I.B., Chang A.B. Prospective assessment of protracted bacterial bronchitis: airway inflammation and innate immune activation. *Pediatr Pulmonol*. 2008;43(11):1092–1099. <https://doi.org/10.1002/ppul.20906>.
24. Wang Y., Hao C., Ji W., Lu Y., Wu M., Chen S. et al. Detecting respiratory viruses in children with protracted bacterial bronchitis. *Respir Med*. 2019;151:55–58. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2019.04.003>.
25. Craven V., Everard M.L. Protracted bacterial bronchitis: reinventing an old disease. *Arch Dis Child*. 2013;98(1):72–76. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2012-302760>.
26. Verhulst S., Boel L., Van Hoorenbeeck K. Protracted bacterial bronchitis: bronchial aspirate versus bronchoalveolar lavage findings: a single-centre retrospective study. *BMJ Paediatr Open*. 2019;20;3(1):e000507. <https://doi.org/10.1136/bmjpo-2019-000507>.
27. Ishak A., Everard M.L. Persistent and recurrent bacterial bronchitis: paradigm shift in our understanding of chronic respiratory disease. *Front Pediatr*. 2017;15:5:19. <https://doi.org/10.3389/fped.2017.00019>.
28. Wallis C., Alexopoulou E., Antón-Pacheco J.L., Bhatt J.M., Bush A., Chang A.B. et al. ERS statement on tracheomalacia and bronchomalacia in children. *Eur Respir J*. 2019;54(3):1900382. <https://doi.org/10.1183/13993003.00382-2019>.
29. Wang Y., Hao C., Chi F., Yu X., Sun H., Huang L. et al. Clinical characteristics of protracted bacterial bronchitis in Chinese infants. *Sci Rep*. 2015;5:13731. <https://doi.org/10.1038/srep13731>.
30. Marchant J.M., Gibson P.G., Grissell T.V., Timmins N.L., Masters I.B., Chang A.B. Prospective assessment of protracted bacterial bronchitis: airway inflammation and innate immune activation. *Pediatr Pulmonol*. 2008;43(11):1092–1099. <https://doi.org/10.1002/ppul.20906>.
31. Marsh R.L., Smith-Vaughan H.C., Chen A.C.H., Marchant J.M., Yerkovich S.T., Gibson P.G. et al. Multiple respiratory microbiota profiles are associated with lower airway inflammation in children with protracted bacterial bronchitis. *Chest*. 2019;155(4):778–786. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.01.002>.
32. Chang A.B., Yerkovich S.T., Gibson P.G., Anderson-James S., Petsky H.L., Carroll M.L. et al. Pulmonary innate immunity in children with protracted bacterial bronchitis. *J Pediatr*. 2012;161(4):621–625.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.03.049>.
33. O'Grady K.F., Chang A.B., Cripps A., Mulholland E.K., Smith-Vaughan H., Wood N. et al. The clinical, immunological and microbiological impact of the 10-valent pneumococcal-Protein D conjugate vaccine in children with recurrent protracted bacterial bronchitis, chronic suppurative lung disease and bronchiectasis: a multi-centre, double-blind, randomised controlled trial. *Hum Vaccin Immunother*. 2018;14(11):2768–2779. <https://doi.org/10.1080/21645515.2018.1488562>.
34. Baines K.J., Upham J.W., Yerkovich S.T., Chang A.B., Marchant J.M., Carroll M. et al. Mediators of neutrophil function in children with protracted bacterial bronchitis. *Chest*. 2014;146(4):1013–1020. <https://doi.org/10.1378/chest.14-0131>.
35. Hodge S., Upham J.W., Pizzutto S., Petsky H.L., Yerkovich S., Baines K.J. et al. Is alveolar macrophage phagocytic dysfunction in children with protracted bacterial bronchitis a forerunner to bronchiectasis? *Chest*. 2016;149(2):508–515. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2015.10.066>.
36. Hodge S., Macowan M., Liu H., Hamon R., Chen A.C., Marchant J.M. et al. Sphingosine signaling dysfunction in airway cells as a potential contributor to progression from protracted bacterial bronchitis to bronchiectasis in children. *Pediatr Pulmonol*. 2020;55(6):1414–1423. <https://doi.org/10.1002/ppul.24728>.
37. Benschoter D.T. Bronchiectasis, chronic suppurative lung disease and protracted bacterial bronchitis. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2018;48(4):119–123. <https://doi.org/10.1016/j.cppeds.2018.03.003>.
38. Chang A.B., Bush A., Grimwood K. Bronchiectasis in children: diagnosis and treatment. *Lancet*. 2018;392(10150):866–879. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31554-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31554-X).
39. Wurzel D.F., Marchant J.M., Yerkovich S.T., Upham J.W., Petsky H.L., Smith-Vaughan H. et al. Protracted bacterial bronchitis in children. Natural history and risk factors for bronchiectasis. *Chest*. 2016;150(5):1101–1108. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.06.030>.
40. Ruffles T.J.C., Marchant J.M., Masters I.B., Yerkovich S.T., Wurzel D.F., Gibson P.G. et al. Outcomes of protracted bacterial bronchitis in children: a 5-year prospective cohort study. *Respirology*. 2021;26(3):241–248. <https://doi.org/10.1111/resp.13950>.
41. Chang A.B., Oppenheimer J.J., Weinberger M., Rubin B.K., Irwin R.S. Children with chronic wet or productive cough – treatment and investigations: a systematic review. *Chest*. 2016;149(1):120–142. <https://doi.org/10.1378/chest.15-2065>.
42. Marchant J.M., Petsky H.L., Morris P.S., Chang A.B. Antibiotics for prolonged wet cough in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;7(7):CD004822. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004822.pub3>.
43. Bidiwala A., Krilov L.R., Pirzada M., Patel S.J. Pro-Con debate: protracted bacterial bronchitis as a cause of chronic cough in children. *Pediatr Ann*. 2015;44(8):329–336. <https://doi.org/10.3928/00904481-20150812-11>.
44. Зырянов С.К., Байбулатова Е.А. Использование новых лекарственных форм антибиотиков как путь повышения эффективности и безопасности антибактериальной терапии. *Антибиотики и химиотерапия*. 2019;(3–4):81–91. <https://doi.org/10.24411/0235-2990-2019-10020>.
45. Di Filippo P., Scarparotta A., Petrosino M.L., Attanasi M., Di Pillo S., Chiarelli F., Mohn A. An underestimated cause of chronic cough: the protracted bacterial bronchitis. *Ann Thorac Med*. 2018;13(1):7–13. https://doi.org/10.4103/atm.ATM_12_17.

46. Korppi M. Review shows paediatric protracted bacterial bronchitis needs an accurate diagnosis and strictly targeted extended antibiotics. *Acta Paediatr.* 2019;108(5):823–827. <https://doi.org/10.1111/apa.14705>.
47. Armstrong D. Long-term follow-up of children with protracted bacterial bronchitis: Some answers, and more questions. *Respirology.* 2021;26(3):218–219. <https://doi.org/10.1111/resp.13983>.
48. Weinberger M., Hurvitz M. Diagnosis and management of chronic cough: similarities and differences between children and adults. *F1000Res.* 2020;22;9:F1000 Faculty Rev-757. <https://doi.org/10.12688/f1000research.25468.1>.
49. Morice A.H., Millqvist E., Bieksiene K., Birring S.S., Dicpinigaitis P., Domingo Ribas C. et al. ERS guidelines on the diagnosis and treatment of chronic cough in adults and children. *Eur Respir J.* 2020;55(1):1901136. <https://doi.org/10.1183/13993003.01136-2019>.
50. Weldetsadik A.Y., Zenebe W. Protracted bacterial bronchitis in children: the first case series from Ethiopia. *Ethiop J Pediatr Child Health.* 2021;16(1):53–60. Available at: https://www.researchgate.net/publication/357776326_PROTRACTED_BACTERIAL_BRONCHITIS_IN_CHILDREN_THE_FIRST_CASE_SERIES_FROM_ETHIOPIA.
51. Lim A.Y.L., Kantar A., Chang A.B. Protracted bacterial bronchitis and non-CF bronchiectasis. In: Eber E., Midulla F. (eds). *ERS Handbook of Paediatric Respiratory Medicine.* 2021, pp. 312–323. <https://doi.org/10.1183/9781849841313.010219>.
52. Das S., Sockrider M. Protracted bacterial bronchitis (PBB) in children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;198(6):P11–P12. <https://doi.org/10.1164/rccm.1986P11>.
53. Laird P., Walker R., Lane M., Totterdell J., Chang A.B., Schultz A. Recognition and management of protracted bacterial bronchitis in Australian aboriginal children: acknowledge translation approach. *Chest.* 2021;159(1):249–258. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.06.073>.
54. Li Q., Guo Z., Li Y., Zhang G., Tian X., Gu R., Luo Z. Diagnosis and management of protracted bacterial bronchitis: a survey of Chinese pediatricians. *Ann Transl Med.* 2021;9(1):46. <https://doi.org/10.21037/atm-20-3984>.

Информация об авторах:

Таранушенко Татьяна Евгеньевна, д.м.н., профессор, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; tetar@rambler.ru

Фалалеева Светлана Олеговна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии Института последипломного образования, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; so-falaleeva@yandex.ru

Герасимова Татьяна Александровна, заведующая 2-м педиатрическим отделением, Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г; 2568136@bk.ru

Information about the authors:

Tatiana E. Taranushenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Krasnoyarsk State Medical University named after V.F. Voino-Yasenetsky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; tetar@rambler.ru

Svetlana O. Falaleeva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatrics of the Institute of Postgraduate Education, Krasnoyarsk State Medical University named after V.F. Voino-Yasenetsky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; so-falaleeva@yandex.ru

Tatyana A. Gerasimova, Head of the 2nd Pediatrics Department, Scientific Research Institute of Medical Problems of the North; 3g, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; 2568136@bk.ru

Опыт применения фитотерапии в реабилитации подростков с рекуррентными респираторными заболеваниями

О.И. Пикуза¹, <https://orcid.org/0000-0002-2885-5954>

Е.В. Генералова^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-4577-2317>, elena_generalova@rambler.ru

Ф.Ф. Ризванова³, <https://orcid.org/0000-0001-6320-8034>, frizvanova@gmail.com

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

² St Joseph University in Tanzania; P.O. Box 11007, Dar es Salaam, Tanzania

³ Казанский (Приволжский) федеральный университет; 420008, Россия, Казань, ул. Кремлевская, д. 18

Резюме

Введение. Состояние здоровья современных российских подростков характеризуется негативными тенденциями в виде высокого уровня заболеваемости, в значительной степени обусловленного рекуррентными острыми респираторными заболеваниями (ОРЗ). Рекуррентные ОРЗ негативно отражаются на состоянии здоровья подростков, способствуя формированию хронических очагов инфекции, оказывая отрицательное влияние на их физическое развитие и психоэмоциональный статус. Для реабилитации подростков с рекуррентными ОРЗ предложено множество подходов, но в последние годы внимание исследователей привлекает фитотерапия.

Цель. Проанализировать опыт применения фитотерапии в реабилитации подростков с рекуррентными респираторными заболеваниями.

Материалы и методы. Было обследовано 124 подростка в возрасте 13–18 лет с рекуррентными ОРЗ. Группу контроля составили 50 условно здоровых подростков. Определяли показатель искусственной колонизации буккальных эпителиоцитов, антиадгезивную активность слюны и уровень психической адаптации. В комплекс оздоровления 51 подростка, помимо общепринятых мероприятий, был включен иммуномодулирующий фитопрепарат. Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с помощью программы SPSS 12.0

Результаты. Установлено снижение адаптационной устойчивости слизистых оболочек полости рта у подростков с рекуррентными респираторными заболеваниями в период клинического благополучия в виде снижения антиадгезивной активности слюны, увеличения индекса искусственной колонизации. Выявлено преобладание среди подростков с рекуррентными ОРЗ лиц с психической дезадаптацией. Показан положительный эффект антисептического фитопрепарата в оздоровлении подростков с рекуррентными ОРЗ, проявляющийся к завершению курса терапии повышением адаптационной устойчивости слизистых оболочек полости рта у большинства пациентов, а на сроке наблюдения 6 мес. – повышением резистентности организма и улучшением психической адаптации.

Выводы. Применение фитопрепарата эффективно восстанавливает резервы мукозальной защиты ротовой полости, психическую адаптацию и снижает кратность ОРЗ. Препарат обладает хорошей переносимостью и может быть рекомендован к применению в комплексе оздоровительных мероприятий подростков с рекуррентными респираторными заболеваниями.

Ключевые слова: подростки, рекуррентные респираторные заболевания, колонизационная резистентность, фитотерапия, реабилитация

Для цитирования: Пикуза О.И., Генералова Е.В., Ризванова Ф.Ф. Опыт применения фитотерапии в реабилитации подростков с рекуррентными респираторными заболеваниями. *Медицинский совет.* 2022;16(19):71–77. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-19-71-77>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Experience in the phytotherapy use for rehabilitation of adolescents with recurrent respiratory diseases

Olga I. Pikuza¹, <https://orcid.org/0000-0002-2885-5954>

Elena V. Generalova^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-4577-2317>, elena_generalova@rambler.ru

Farida F. Rizvanova³, <https://orcid.org/0000-0001-6320-8034>, frizvanova@gmail.com

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

² St Joseph University in Tanzania; P.O. Box 11007, Dar es Salaam, Tanzania

³ Kazan (Volga region) Federal University; 18, Kremlevskaya St., Kazan, 420008, Russia

Abstract

Introduction. The state of modern Russian adolescents health is characterized by negative trends such as high level of morbidity, largely due to recurrent acute respiratory diseases (ARI). Recurrent acute respiratory infections negatively affect the health of adolescents, contributing to the development of chronic infection foci, having a negative impact on their physical development and

psychoemotional status. Many approaches have been proposed for the rehabilitation of adolescents with recurrent acute respiratory infections, but in recent years phytotherapy has attracted the attention of researchers.

Aim. The study is to analyze the experience of using phytotherapy in the rehabilitation of adolescents with recurrent respiratory diseases.

Materials and methods. 124 adolescents aged 13–18 years with recurrent acute respiratory infections were examined. The control group consisted of 50 conditionally healthy adolescents. The artificial colonization of buccal epithelial cells, anti-adhesive activity of saliva and level of psychic adaptation were determined. In addition to the generally accepted measures, the herbal medicine was included in the rehabilitation complex for 51 adolescents. Statistical processing of the obtained data was carried out using the SPSS 12.0 program.

Results. A decrease in oral mucosa adaptive stability in adolescents with recurrent respiratory diseases during the period of clinical well-being was found – such as decrease of anti-adhesive activity of saliva, increase artificial colonization of buccal epithelial cells index. The prevalence of persons with psychic desadaptation among adolescents with recurrent acute respiratory infections was revealed. The positive clinical effect of the herbal medicine in improving the health of adolescents with recurrent respiratory infections, manifested by the end of the course of therapy by an increase in the adaptive resistance of the oral mucosa in the most of patients, and at the follow-up period of 6 months – an increase in the immune resistance and psychic adaptation.

Conclusions. The use of herbal medicine effectively restores the reserves of oral cavity mucosal protection, psychic adaptation and reduces the number of acute respiratory infections. The drug has good tolerability and can be recommended for use in a complex of recreational activities for adolescents with recurrent respiratory diseases.

Keywords: adolescents, recurrent respiratory diseases, colonization resistance, phytotherapy, rehabilitation

For citation: Pikuza O.I., Generalova E.V., Rizvanova F.F. Experience in the phytotherapy use for rehabilitation of adolescents with recurrent respiratory diseases. *Meditinskiy Sovet.* 2022;16(19):71–77. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-19-71-77>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Сохранение здоровья подрастающего поколения является одной из приоритетных задач любого государства, в т. ч. и Российской Федерации. Это обусловлено тем, что дети и подростки представляют собой интеллектуальный, трудовой, репродуктивный и оборонный резерв страны.

Между тем состояние здоровья современных российских подростков нельзя назвать благоприятным. За последние 20 лет, по данным литературы, уровень заболеваемости подростков возрос на 98,4%. При этом в структуре заболеваемости лидирующие позиции в течение многих лет удерживают болезни органов дыхания [1].

Одной из главных причин заболеваемости детского контингента являются острые респираторные заболевания (ОРЗ). Удельный вес этой группы заболеваний достигает 60–90% от инфекционных болезней у детей, они обуславливают 40–60% обращений за амбулаторной помощью и 20–30% случаев госпитализации. У части детей ОРЗ повторяются в течение года многократно: по разным данным, рекуррентные респираторные заболевания отмечаются у 20–65% детской популяции, в т. ч. у 15% школьников [2].

Следует отметить, что рекуррентные респираторные заболевания способствуют нарушению физического развития, формированию хронической соматической патологии и морфофункциональных отклонений, срыву адаптивных механизмов, которые, в свою очередь, воздействуя на неспецифическую резистентность, снижают иммунобиологические защитные барьеры, что обуславливает формирование новых заболеваний. Таким образом, возникает порочный круг [3].

Немаловажным звеном этого порочного круга является неблагоприятное состояние психоэмоциональной сферы детей с рекуррентными ОРЗ, выявленное в ряде

исследований [4, 5]. Очевидно, что тревожность, общее эмоциональное напряжение, часто отмечаемые у данной группы детей, вызывают перенапряжение психофизиологических систем организма, ранние признаки которого проявляются в виде психосоматических синдромов, в т. ч. в форме снижения реактивности и учащением возникновения заболеваний.

Учитывая вышесказанное, становится очевидной значимость комплексной реабилитации подростков с рекуррентными респираторными заболеваниями – чтобы прервать порочный круг болезней и заложить основы здоровья во взрослом периоде. С этой целью разными авторами предлагается использование иммуномодуляторов; про-, пре-, син- и постбиотиков, бактериальных лизатов и экстрактов, витаминов и микроэлементов, а также средств комплементарной и альтернативной медицины [6–16]. Среди последних особое внимание исследователей привлекает фитотерапия [17].

Сегодня лечение препаратами на растительной основе все чаще становится методом выбора благодаря привлекательному сочетанию эффективности и безопасности, а также ценовой доступности. Использование современных технологий изготовления создает новые возможности применения фитопрепаратов, что определяет их место в современной медицине [3]. Кроме того, современные фитопрепараты привлекают своим комплексным действием за счет сочетания в одном средстве активных компонентов нескольких лекарственных растений. Это вполне соответствует целям реабилитации детей с рекуррентными респираторными заболеваниями, поскольку такие препараты могут воздействовать на различные звенья сложного патогенеза. Однако до настоящего времени отмечается дефицит исследований, в которых была бы объективно показана эффективность фитопрепаратов в реабилитации подростков с рекуррентными респираторными заболеваниями.

Цель исследования – проанализировать опыт применения фитотерапии в реабилитации подростков с рекуррентными респираторными заболеваниями.

Задачи исследования

1. Исследовать показатели колонизационной резистентности слизистых оболочек полости рта у подростков с рекуррентными респираторными заболеваниями в сравнительном аспекте с эпизодически болеющими подростками.
2. Провести сравнительный анализ психоэмоционального статуса подростков с рекуррентными респираторными заболеваниями в сравнительном аспекте с эпизодически болеющими подростками.
3. Оценить эффективность фитопрепарата Тонзилгон® Н в комплексной реабилитации подростков с рекуррентными респираторными заболеваниями в сравнительном аспекте с традиционными методами оздоровления.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 124 подростка в возрасте от 13 до 18 лет с рекуррентными респираторными инфекциями в анамнезе – они составили основную группу.

В качестве критериев включения использовались повозрастные критерии частоты заболеваемости ОРЗ, предложенные В.Ю. Альбицким и А.А. Барановым, а также Т.И. Келиной [18, 19]. Кроме того, критерием включения было наличие информированного согласия родителей на участие подростка в исследовании, а также согласие самого подростка.

Критериями исключения были следующие:

- наличие воспалительных изменений слизистой оболочки полости рта и зубов;
- наличие признаков острых и обострения хронических заболеваний в период исследования.

В группу контроля вошли 50 условно здоровых подростков, перенесших не более двух острых респираторных заболеваний в течение последнего года.

Все подростки прошли клиничко-лабораторное обследование на базе детского отделения клиники медицинского университета. Кроме того, у них были изучены показатели колонизационной резистентности полости рта: показатель искусственной колонизации буккальных эпителиоцитов (D. Goldman и E. Goetzl в модификации А. Маянского) и антиадгезивная активность слюны (J. Ofek и E. Beacheu в модификации И. Маянской с соавт.). Психоэмоциональный статус подростков оценивался при помощи «Клинического опросника для выявления и оценки невротических состояний» К. Яхина и Д. Менделевича.

Состояние резистентности испытуемых оценивалось путем расчета индекса резистентности по формуле: $Jr = \text{количество перенесенных ребенком острых заболеваний} / \text{число месяцев наблюдения}$ [20]. Резистентность подростков по данному индексу оценивалась с использованием следующей градации: хорошая – кратность острых респираторных заболеваний 0–3 раза в год ($0 \leq Jr < 0,32$), сниженная – кратность ОРЗ 4–5 раз

в год ($0,33 \leq Jr < 0,5$), низкая – 6–7 острых респираторных инфекций в год ($0,5 \leq Jr < 0,67$), очень низкая – кратность ОРЗ 8 и более раз в течение года ($Jr \geq 0,67$).

Подростки с рекуррентными ОРЗ проходили курс оздоровления и реабилитации в условиях санатория «Васильевский». Реабилитационный комплекс включал: диетотерапию, лечебную физкультуру, массаж, витаминотерапию, фитотерапию, физиотерапию. Наряду с этим, 51 подростку с рекуррентными ОРЗ был назначен препарат Тонзилгон® Н («Бионорика», Германия). Препарат назначался по 1-й таблетке 3 раза в день в течение 33 дней.

В состав Тонзилгона входит оптимально подобранная комбинация растительных компонентов: ромашки аптечной, алтея лекарственного, хвоща полевого, грецкого ореха, тысячелистника обыкновенного, дуба черешчатого и одуванчика полевого. Обоснованием к применению данного препарата в наших исследованиях служил широкий спектр фармакологического действия Тонзилгона, который обладает антисептическим, повышающим неспецифическую резистентность организма и противовоспалительным эффектами¹.

За подростками было установлено катamnестическое наблюдение в течение 6 мес. после завершения комплексной терапии с включением Тонзилгона Н. Эффективность этого фитопрепарата в комплексном оздоровлении оценивалась путем повторного изучения показателей колонизационной резистентности, индекса резистентности, а также психоэмоционального статуса.

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась методами вариационной статистики с использованием программ Microsoft Excel 2013 и пакета прикладных программ Statistica 12.0. При оценке характера распределения количественных признаков использовались критерии Колмогорова – Смирнова и Шапиро – Уилка. Достоверность выявленных различий оценивалась с помощью критерия Манна – Уитни (для несвязанных выборок) и Вилкоксона (для связанных выборок).

РЕЗУЛЬТАТЫ

При изучении результатов реакции искусственной колонизации на модели с культурой *C. albicans*, которая позволяет охарактеризовать состояние устойчивости организма подростков к адгезии патогенной микрофлоры, у подростков контрольной группы было установлено, что показатель искусственной колонизации (ИК) составил в среднем $6,32 \pm 0,81$ клетки *C. albicans* на одном буккальном эпителиоците. При этом у 82,0% испытуемых этот показатель не превышал 7 адгезированных микробных клеток, в связи с чем данный показатель был принят за условную норму.

В группе подростков с рекуррентными ОРЗ показатель ИК в среднем составил $13,98 \pm 0,51$, т. е. практически в 2 раза превышал контрольные значения ($p < 0,001$). При этом нормальный показатель ИК был зафиксирован только у 20,97% подростков.

¹ Инструкция по медицинскому применению препарата Тонзилгон® Н. Тонзилгон® Н (капли) – для взрослых и детей от 1 года. Тонзилгон® Н (таблетки) – для взрослых и детей старше 6 лет. Регистр лекарственных средств России. Режим доступа: <https://www.rlsnet.ru/drugs/tonzilgon-n-11421>.

При изучении антиадгезивной активности слюны (ААС) в контрольной группе было установлено, что в среднем этот показатель составил $0,67 \pm 0,04$ у.е. Поскольку у 76,0% подростков группы контроля показатель ААС был равен (либо превышал) 0,6 у.е., данный уровень был принят за условную нижнюю границу нормы.

При сопоставлении с этим нормативом показателей ААС подростков основной группы было выявлено, что у них антиадгезивная активность слюны была существенно ослаблена. Среднее значение ААС в основной группе $0,36 \pm 0,06$ у.е., что было достоверно ниже контрольного уровня ($p < 0,001$). Только у 21,77% пациентов основной группы ААС соответствовала норме.

Таким образом, у подростков с рекуррентными респираторными заболеваниями механизмы защиты слизистых оболочек полости рта были ослаблены даже в период клинического благополучия. Полученные результаты указывают на снижение адаптационных ресурсов местной защиты, поскольку показатели колонизационной резистентности трактуются в качестве неспецифического индикатора здоровья, отражающего резервы гомеостаза. Клиническим проявлением этого состояния была высокая частота ОРЗ в течение года, предшествовавшего обследованию, – она варьировала от 6 до 12 раз и составила в среднем $8,44 \pm 0,76$ раза в год. При анализе исходного

индекса резистентности у подростков основной группы было установлено, что более чем в половине случаев (53,23%) он был сниженным, у 21,77% пациентов был низким, а в 24,99% случаев – очень низким.

Столь частая заболеваемость негативно отразилась на психоэмоциональном статусе подростков основной группы, о чем свидетельствуют данные его изучения с помощью «Клинического опросника...». Усредненные показатели в основной группе по всем шкалам опросника были достоверно ниже, чем в контроле (табл. 1).

Полученные данные позволяют выделить такие особенности психоэмоционального статуса рекуррентными ОРЗ, как беспокойство и тревога по поводу собственного здоровья, иногда принимающие навязчивый характер, неуверенность, повышенная впечатлительность, обидчивость.

При оценке состояния психической адаптации с помощью данного опросника было отмечено, что 45,16% подростков с рекуррентными ОРЗ находились в состоянии психической дезадаптации, тогда как у здоровых эта цифра достигала только 2,0% ($p < 0,001$). Напротив, состояние устойчивой психической адаптации было более характерно для эпизодически болеющих подростков (64,0%) и в гораздо меньшей степени – для подростков с рекуррентными ОРЗ (22,58%, $p < 0,05$).

Анализируя эффективность препарата Тонзилгон® Н в комплексе реабилитации подростков с рекуррентными ОРЗ, мы наблюдали отчетливую положительную динамику основных показателей колонизационной резистентности (табл. 2).

Так, в подгруппе подростков, получивших в составе реабилитационного комплекса препарат Тонзилгон® Н, достоверно возросла антиадгезивная активность слюны, что привело практически к двукратному сокращению показателя ИК. Традиционный комплекс реабилитации оказался эффективным лишь отчасти – после его применения показатель ААС практически не изменился, тогда как степень адгезии *C. albicans* уменьшилась.

Таким образом, применение препарата Тонзилгон® Н дополнительно к общепринятым оздоровительным мероприятиям оказало благоприятный эффект на состояние колонизационной резистентности полости рта. Полученные результаты указывают на активацию механизмов местной защиты, направленных на подавление адгезии патогенов и их дальнейшую миграцию в нижележащие отделы бронхолегочной системы.

● **Таблица 1.** Усредненные показатели шкал «Клинического опросника для выявления и оценки невротических состояний» в группах исследования ($M \pm m$, баллы)

● **Table 1.** Averaged values of the "Clinical questionnaire for the identification and assessment of neurotic states scales" in the study groups ($M \pm m$, points)

Шкалы опросника	Основная группа (n = 124)	Контрольная группа (n = 50)	p
I. Тревога	$0,91 \pm 0,54$	$4,52 \pm 0,71$	$p < 0,01$
II. Невротическая депрессия	$1,14 \pm 0,62$	$3,97 \pm 1,01$	$p < 0,05$
III. Астения	$2,77 \pm 0,53$	$6,53 \pm 0,77$	$p < 0,01$
IV. Истерический тип реагирования	$0,29 \pm 0,57$	$4,19 \pm 0,49$	$p < 0,001$
V. Обсессивно-фобические нарушения	$-0,09 \pm 0,51$	$3,08 \pm 0,56$	$p < 0,01$
VI. Вегетативные нарушения	$1,92 \pm 1,01$	$10,42 \pm 1,31$	$p < 0,001$

● **Таблица 2.** Динамика показателей колонизационной резистентности полости рта подростков с рекуррентными острыми респираторными заболеваниями в зависимости от вида реабилитации

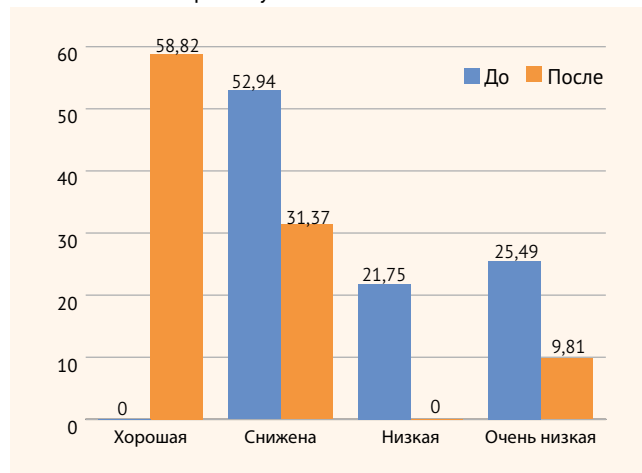
● **Table 2.** Dynamics of oral cavity colonization resistance indicators during rehabilitation in teenagers with recurrent acute respiratory diseases

Группы	Показатель искусственной колонизации (кол-во клеток <i>C. albicans</i> на одном БЭ)		Антиадгезивная активность слюны (у.е.)	
	До	После	До	После
Традиционная реабилитация (n = 73)	$13,92 \pm 0,54$	$11,09 \pm 0,43^*$	$0,35 \pm 0,07$	$0,38 \pm 0,06$
Традиционная реабилитация + Тонзилгон® Н (n = 51)	$13,20 \pm 1,67$	$7,52 \pm 0,92^*$	$0,36 \pm 0,09$	$0,51 \pm 0,07^*$
p1-2	$>0,05$		$>0,05$	$<0,05$

* Достоверные различия ($p < 0,05$) по сравнению с показателями до оздоровления.

● **Рисунок.** Динамика индекса резистентности у подростков с рекуррентными острыми респираторными заболеваниями, получавшими фитопрепарат

● **Figure.** Dynamics of the resistance index in adolescents with recurrent acute respiratory diseases treated with herbal medicine



Данный факт подтверждается изменениями показателя резистентности, зарегистрированными при катамнестическом наблюдении на сроке 6 мес. после окончания терапии Тонзилгоном Н (рис.).

Из рисунка видно, что после реабилитации с применением Тонзилгона Н у 58,82% подростков с рекуррентными ОРЗ индекс резистентности по описанной ранее градации достиг уровня хорошего, тогда как исходно хороший индекс резистентности не был выявлен ни в одном случае. Одновременно значимо сократился удельный вес подростков со сниженным и очень низким индексом, а случаи низкой резистентности отсутствовали. Кроме того, было выявлено изменение тяжести течения ОРЗ (за счет перехода форм средней тяжести в легкие) и сокращение длительности каждого случая острой респираторной инфекции.

Следует отметить, что при применении Тонзилгона Н не было зарегистрировано ни одного случая нежелательных реакций на данный препарат.

Снижение частоты острой респираторной патологии существенным образом повлияло на психоэмоциональный статус подростков. Так, практически у половины пациентов основной группы, получивших Тонзилгон, в катамнезе было зарегистрировано состояние устойчивой психической адаптации – 47,06%, тогда как до начала оздо-

ровительных мероприятий устойчивая психическая адаптация была отмечена лишь в 23,53% случаев ($p < 0,05$). Между тем у подростков, получавших традиционный комплекс оздоровления, значимая динамика состояния психической адаптации не была выявлена (табл. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время одним из перспективных подходов к лечению и реабилитации детей с рекуррентными респираторными заболеваниями считается применение препаратов на растительной основе. Это обусловлено такими их преимуществами, как безопасность и высокая эффективность [17].

Одним из представителей современных фитопрепаратов, широко применяемых с этой целью в педиатрии, является Тонзилгон® Н («Бионорика СЕ», Германия). Его многокомпонентный состав обеспечивает комплексный эффект – противовирусный, антибактериальный, противовоспалительный и иммуномодулирующий. Эффективность препарата в терапии повторных ОРЗ показана в ряде исследований отечественных авторов [21, 22]. Иммуномодулирующее действие препарата проявляется в виде возрастания фагоцитарной активности, повышения концентрации иммуноглобулинов А и М в сыворотке крови и снижения дисиммуноглобулинемии [22]. Кроме того, применение Тонзилгона Н способствует возрастанию показателей внеклеточной пероксидазной активности слюны и клинически проявляется снижением частоты обострений хронических лор-заболеваний [23]. Тонзилгон® Н способствует также увеличению синтеза α - и γ -интерферона, т. е. повышению противовирусного иммунитета [21].

Однако в большинстве исследований эффективность Тонзилгона Н изучалась у детей дошкольного либо младшего школьного возраста. Между тем проблема рекуррентных ОРЗ актуальна и для подростков, поскольку именно в этом возрасте отмечается «пятый критический период развития» иммунной системы. Нестабильность иммунной системы в этом периоде сопровождается снижением показателей здоровья, в т. ч. частыми заболеваниями респираторного тракта, которые у подростков протекают тяжело, нередко с осложнениями. Следовательно, необходим поиск возможностей повышения эффективности реабилитации подростков с рекуррентными ОРЗ.

● **Таблица 3.** Динамика показателей психической адаптации у подростков с рекуррентными острыми респираторными заболеваниями в зависимости от вида реабилитации

● **Table 3.** Dynamics of psychic adaptation indicators in teenagers with recurrent acute respiratory diseases depending on type of rehabilitation

Группы	Удельный вес подростков, %					
	Устойчивая адаптация		Неустойчивая адаптация		Дезадаптация	
	До	После	До	После	До	После
Традиционная реабилитация (n = 73)	23,28	27,39	31,51	30,15	45,21	42,46
Традиционная реабилитация + Тонзилгон® Н (n = 51)	23,53	47,06*	31,38	35,30	45,09	17,64*
p1–2	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,01

* Достоверные различия ($p < 0,05$) по сравнению с показателями до оздоровления.

Применение Тонзилгона Н, оригинального фитопрепарата, дополнительно к традиционному курсу оздоровления позволяет эффективно восстанавливать компоненты колонизационной резистентности полости рта, которые подавляя основной элемент начального этапа инфекционного процесса в дыхательных путях – адгезию патогенных микроорганизмов. Следующее за этим снижение частоты ОРЗ, в свою очередь, способствует нормализации психоэмоционального состояния подростков, а следовательно, их адаптации.

ВЫВОДЫ

Установлено снижение адаптационной устойчивости слизистых оболочек полости рта у подростков с рекуррентными респираторными заболеваниями в период клинического благополучия в виде снижения антиадгезивной активности слюны и повышенной адгезии патогенных микроорганизмов.

Психоэмоциональный статус подростков с рекуррентными ОРЗ, в отличие от эпизодически болеющих, проявлялся достоверно более частым развитием психической дезадаптации.

Показан положительный клинический эффект препарата Тонзилгон® Н в оздоровлении подростков с рекуррентными респираторными инфекциями, проявляющийся к завершению курса терапии повышением устойчивости слизистых оболочек полости рта к адгезии патогенов, а на сроке наблюдения 6 мес. – повышением резистентности организма у большинства подростков и улучшением психической адаптации.

Включение препарата Тонзилгон® Н позволяет повысить эффективность реабилитации подростков с рекуррентными респираторными заболеваниями.



Поступила / Received 27.09.2022

Поступила после рецензирования / Revised 15.10.2022

Принята в печать / Accepted 18.10.2022

Список литературы / References

- Исмагилова Г.А., Валеева Э.Р., Юсупова Н.З., Хайруллина Л.Р. Состояние здоровья подростков в условиях современного города. *Вопросы школьной и университетской медицины и здоровья*. 2019;(3):48–49. Режим доступа: http://schoolshealth.ru/docs/3-2019/Forum19_3_2019_48-49.pdf. Ismagilova G.A., Valeeva E.R., Yusupova N.Z., Hajrullina L.R. The state of adolescent health in a modern city. *Problems of School and University Medicine and Health*. 2019;(3):48–49. (In Russ.) Available at: http://schoolshealth.ru/docs/3-2019/Forum19_3_2019_48-49.pdf.
- Борисова Т.П., Бадюгина Л.П., Федько Т.В. Рекуррентные респираторные инфекции в педиатрической практике: эффективность применения инозина пранобекса. *Здоровье ребенка*. 2018;13(7):674–680. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.13.7.2018.148921>. Borisova T.P., Badogina L.P., Fedko T.V. Recurrent respiratory infections in pediatric practice: the effectiveness of inosine pranobex. *Child's Health*. 2018;13(7):674–680. (In Russ.) <https://doi.org/10.22141/2224-0551.13.7.2018.148921>.
- Вавилова В.П., Вавилова Т.А., Черкаева А.Х. Рецидивирующие острые респираторные инфекции у детей: эффективность и безопасность фитотерапии. *Педиатрическая фармакология*. 2015;12(5):605–608. <https://doi.org/10.15690/pf.v12i5.1463>. Vavilova V.P., Vavilova T.A., Cherkayeva A.H. Recurrent acute respiratory infections in children: efficacy and safety of herbal medicine. *Pediatric Pharmacology*. 2015;12(5):605–608. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/pf.v12i5.1463>.
- Тихонович Т.Ю. Психосоматический статус часто болеющих детей как фактор их успешной адаптации к дошкольному образовательному учреждению. *Клиническая и медицинская психология: исследования, обучение, практика*. 2015;3(9). Режим доступа: http://www.medpsy.ru/climp/2015_3_9/article13.php. Tihonovich T.Yu. Psychosomatic status of frequently sick children as a factor of their successful adaptation to preschool educational institution. *Klinicheskaya i Medicinskaya Psihologiya: Issledovaniya, Obuchenie, Praktika*. 2015;3(9). (In Russ.) Available at: http://www.medpsy.ru/climp/2015_3_9/article13.php.
- Гордиец А.В., Груздева О.В. Особенности психологического развития часто болеющих детей. *Российский педиатрический журнал*. 2013;(4):24–27. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-psihologicheskogo-razvitiya-chasto-boleyuschih-detey>. Gordiec A.V., Gruzdeva O.V. Features of psychological development of children with frequent illnesses. *Russian Pediatric Journal*. 2013;(4):24–27. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-psihologicheskogo-razvitiya-chasto-boleyuschih-detey>.
- Chiappini E., Santamaria F., Marsegli G.L., Marchisio P., Galli L., Cutrera R. et al. Prevention of recurrent respiratory infections. *Ital J Pediatr*. 2021;47:211. <https://doi.org/10.1186/s13052-021-01150-0>.
- Santamaria F., Montella S., Stoccheri M., Pirillo P., Bozzetto S., Giordano G. et al. Effects of pidotimod and bifidobacteria mixture on clinical symptoms and urinary metabolomic profile of children with recurrent respiratory infections: a randomized placebo-controlled trial. *Pulm Pharmacol Ther*. 2019;58:101818. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2019.101818>.
- Niu H., Wang R., Jia Y.T., Cai Y. Pidotimod, an immunostimulant in pediatric recurrent respiratory tract infections: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int Immunopharmacol*. 2019;67:35–45. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2018.11.043>.
- Tarantino V., Savaia V., D'Agostino R., Silvestri M., Ciprandi G. Bacteriotherapy for preventing recurrent upper respiratory infections in children: a real-world experience. *Otolaryngol Pol*. 2018;72(3):33–38. <https://doi.org/10.5604/01.3001.0012.0482>.
- Nigro A., Nicastro A., Trodella R. Retrospective observational study to investigate Sinerga, a multifactorial nutritional product, and bacterial extracts in the prevention of recurrent respiratory infections in children. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2014;27(3):455–460. <https://doi.org/10.1177/039463201402700318>.
- Esposito S., Marchisio P., Prada E., Daleno C., Porretti L., Carsetti R. et al. Impact of a mixed bacterial lysate (OM-85 BV) on the immunogenicity, safety and tolerability of inactivated influenza vaccine in children with recurrent respiratory tract infection. *Vaccine*. 2014;32(22):2546–2552. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.03.055>.
- Esposito S., Bianchini S., Polinori I., Principi N. Impact of OM-85 given during two consecutive years to children with a history of recurrent respiratory tract infections: a retrospective study. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(6):1065. <https://doi.org/10.3390/ijerph16061065>.
- Esposito S., Bianchini S., Bosis C., Coro I., Argentiero A., Principi N. A randomized, placebo-controlled, double blinded, single-Centre, phase IV trial to assess the efficacy and safety of OM-85 in children suffering from recurrent respiratory tract infections. *J Transl Med*. 2019;17(1):284. <https://doi.org/10.1186/s12967-019-2040-y>.
- Ghosh A.K., Kishore B., Shaikh I., Satyavrat V., Kumar A., Shah T. et al. Effect of oral nutritional supplementation on growth and recurrent upper respiratory tract infections in picky eating children at nutritional risk: a randomized, controlled trial. *J Int Med Res*. 2018;46(6):2186–201. <https://doi.org/10.1177/0300060518757355>.
- Martineau A.R., Jolliffe D.A., Greenberg L., Aloia J.F., Bergman P., Dubnov-Raz G. et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: individual participant data meta-analysis. *Health Technol Assess*. 2019;23(2):1–72. <https://doi.org/10.3310/hta23020>.
- Jong M.C., Buskin S.L., Ilyenko L., Kholodova I., Burkart J., Weber S. et al. Effectiveness, safety and tolerability of a complex homeopathic medicinal product in the prevention of recurrent acute upper respiratory tract infections in children: a multicenter, open, comparative, randomized, controlled clinical trial. *Multidiscip Respir Med*. 2016;11(1):19. <https://doi.org/10.1186/s40248-016-0056-1>.
- Song T., Hou X., Yu X., Wang Z., Wang R., Li Y. et al. Adjuvant treatment with Yupingfeng formula for recurrent respiratory tract infections in children: a Meta-analysis of randomized controlled trials. *Phytother Res*. 2016;30(7):1095–1103. <https://doi.org/10.1002/ptr.5628>.
- Альбицкий В.Ю., Баранов А.А., Камаев И.А., Огнева М.Л. *Часто болеющие дети*. Н. Новгород: Нижегородская государственная медицинская академия; 2003. 180 с. Режим доступа: <https://www.library.ru/item.asp?id=20103326>. Albickiy V.Yu., Baranov A.A., Kamaev I.A., Ogneva M.L. *Frequently sick children*. Nizhny Novgorod: Nizhny Novgorod State Medical Academy; 2003. 180 p. (In Russ.) Available at: <https://www.library.ru/item.asp?id=20103326>.
- Келина Т.И. Новые подходы к проблеме рецидивирующей респираторной заболеваемости у детей. *Практическая медицина*. 2002;(1):20–21. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/novye-podhody-k-probleme-retsidiviruyushey-respiratornoy-zabolevaemosti-u-detey>. Kelina T.I. New approaches to the problem of recurrent respiratory diseases in children. *Practical Medicine*. 2002;(1):20–21. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/novye-podhody-k-probleme-retsidiviruyushey-respiratornoy-zabolevaemosti-u-detey>.

20. Макарова З.С. Часто болеющие дети и их реабилитация в условиях детской поликлиники. *Поликлиника*. 2005;(1):14–16. Режим доступа: <http://elib.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=121470>.
Makarova Z.S. Frequently sick children and their rehabilitation in a children's polyclinic. *Poliklinika*. 2005;(1):14–16. (In Russ.) Available at: <http://elib.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=121470>.
21. Смирнова Г.И. Опыт применения Синупрета и Тонзилгона Н для профилактики и лечения острых респираторных заболеваний у часто болеющих детей. *Детский доктор*. 2001;(1):25–29. Режим доступа: https://bionorica.ru/images/pdf/tonzilgon/tonsilgon_smirnova.pdf.
Smirnova G.I. Experience in the use of Sinupret and Tonsilgon H for the prevention and treatment of acute respiratory diseases in frequently sick children. *Detskiy Doktor*. 2001;(1):25–29. (In Russ.) Available at: https://bionorica.ru/images/pdf/tonzilgon/tonsilgon_smirnova.pdf.
22. 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://bionorica.ru/images/pdf/tonzilgon/tonsilgon_drynov_child.pdf.
Drynov G.I., Ivanyushina O.K., Dyakova F.N. Results of treatment of children with chronic tonsillitis with the medicine Tonsilgon N. *Detskiy Doktor*. 2001;(1):67–69. (In Russ.) Available at: https://bionorica.ru/images/pdf/tonzilgon/tonsilgon_drynov_child.pdf.
23. Арефьева Н.А., Васяева А.А. Иммуноотерапия при хронических фарингитах: показания, результаты. *РМЖ*. 2010;18(30):1864–1869. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Immunoterapiya_pri_hronicheskikh_faringitah_pokazaniya_rezulytaty.
Arefeva N.A., Vasyaeva A.A. Immunotherapy for chronic pharyngitis: indications, results. *RMJ*. 2010;18(30):1864–1869. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Immunoterapiya_pri_hronicheskikh_faringitah_pokazaniya_rezulytaty.

Информация об авторах:

Пикуза Ольга Ивановна, д.м.н., профессор кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бултерова, д. 49; <https://orcid.org/0000-0002-2885-5954>

Генералова Елена Владимировна, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бултерова, д. 49; заведующая кафедрой педиатрии и детского здоровья, St Joseph University in Tanzania; P.O. Box 11007, Dar es Salaam, Tanzania; <https://orcid.org/0000-0002-4577-2317>; elena_generalova@rambler.ru

Ризванова Фарида Фаритовна, к.м.н., доцент кафедры клинической диагностики с курсом педиатрии, Институт фундаментальной медицины и биологии, Казанский (Приволжский) федеральный университет; 420008, Россия, Казань, ул. Кремлевская, д. 18; <https://orcid.org/0000-0001-6320-8034>; frizvanova@gmail.com

Information about the authors:

Olga I. Pikuza, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Introduction in Children's Diseases and Faculty Pediatrics, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2885-5954>

Elena V. Generalova, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor of the Department of Introduction in Children's Diseases and Faculty Pediatrics, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; Head of the Department of Pediatrics and Child Health, School of Medicine, St Joseph University in Tanzania; P.O. Box 11007, Dar es Salaam, Tanzania; <https://orcid.org/0000-0002-4577-2317>; elena_generalova@rambler.ru

Farida F. Rizvanova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Clinical Diagnostics with a Course of Pediatrics, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan (Volga region) Federal University; 18, Kremlevskaya St., Kazan, 420008, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6320-8034>; frizvanova@gmail.com

Патофизиологические и фармакологические концепции в лечении бронхолегочных заболеваний

И.В. Поморцева^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0003-3306-3377>, irensmail@gmail.com

И.Б. Михайлов², <https://orcid.org/0000-0001-8218-2917>, mikhailova@gmail.com

¹ Российский научно-исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

Резюме

Бронхолегочные заболевания являются актуальной проблемой для практического здравоохранения, так как часто представляют собой осложнения острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ), которые имеют очень высокий уровень распространенности во всех возрастных группах населения и особенно детской. Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19), с которой мир столкнулся в 2019 г., убедительно подтвердила эти факты. Поэтому эффективное патофизиологическое лечение пациентов с бронхолегочными заболеваниями является важнейшей задачей современной фармакотерапии. Описано два наиболее важных высокоэффективных механизма защиты дыхательных путей от патогенных агентов, обеспечивающих их дренажную функцию: мукоцилиарный транспорт и кашель. При возникновении патологических процессов в трахеобронхиальном дереве (различные бронхолегочные заболевания) изменяются реологические свойства бронхиального секрета, структурно-функциональные характеристики слизистой оболочки и подслизистого слоя воздухоносных путей. Это приводит к мукостазу, нарушению в системе мукоцилиарного транспорта – ключевого механизма защиты дыхательных путей от патогенных агентов, что существенно осложняет течение и лечение бронхолегочных заболеваний, так как мукостаз способствует нарушению бронхиальной проходимости и возникновению ателектазов. Многофакторность является отличительной особенностью изменения мукоцилиарного транспорта при бронхолегочных заболеваниях и требует комплексного фармакологического воздействия, направленного на его нормализацию. Поэтому патогенетическая терапия, направленная на восстановление всех ключевых факторов мукоцилиарного транспорта, является таргетной при лечении различных бронхолегочных заболеваний. Рассмотрены мукоактивные препараты, которые относятся к разным фармакологическим группам, применение которых направлено на восстановление мукоцилиарного транспорта. Обоснована необходимость использования именно комбинированных мукоактивных препаратов для лечения пациентов с бронхолегочными заболеваниями.

Ключевые слова: кашель, мукоцилиарный транспорт, мукостаз, бромгексин, гвайфенезин, сальбутамол, комбинированные препараты

Благодарности. Статья подготовлена при поддержке компании «Гленмарк».

Для цитирования: Поморцева И.В., Михайлов И.Б. Патофизиологические и фармакологические концепции в лечении бронхолегочных заболеваний. *Медицинский совет*. 2022;16(19):79–86. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-19-79-86>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Pathophysiological and pharmacological concepts in the treatment of bronchopulmonary diseases

Irina V. Pomortseva^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0003-3306-3377>, irensmail@gmail.com

Igor B. Mikhailov², <https://orcid.org/0000-0001-8218-2917>, mikhailova@gmail.com

¹ Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

² St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia

Abstract

Bronchopulmonary diseases are an urgent problem for practical health care, as they are a frequent complication of acute respiratory viral infections (ARVI), which have a very high incidence in all age groups of the population, and especially among children. The novel coronavirus infection (COVID-19) pandemic, which the world faced in 2019, convincingly confirmed these facts. Therefore, effective pathophysiological treatment of patients with bronchopulmonary diseases is the most important task of modern pharmacotherapy. The 2 most important highly effective mechanisms for protecting the respiratory tract from pathogenic agents that provide the drainage function of the respiratory tract are described: mucociliary transport and cough. When pathological processes occur in the tracheobronchial tree (various bronchopulmonary diseases), the rheological properties of the bronchial secretion, structural and functional characteristics of the mucous membrane and submucosal layer of the airways change. This leads to mucostasis, a violation in the system of mucociliary transport – a key mechanism for protecting the respiratory tract from pathogenic agents, which significantly complicates the course and treatment of bronchopulmonary diseases,

because mucostasis contributes to the violation of bronchial patency and the occurrence of atelectasis. Multifactorial is a distinctive feature of changes in mucociliary transport in bronchopulmonary diseases and requires a complex pharmacological action aimed at its normalization. Therefore, pathogenetic therapy aimed at restoring all the key factors of mucociliary transport is targeted in the treatment of various bronchopulmonary diseases. Mucoactive drugs that belong to different pharmacological groups, the use of which is aimed at restoring mucociliary transport, are considered. The necessity of using combined mucoactive drugs for the treatment of patients with bronchopulmonary diseases has been substantiated.

Keywords: cough, mucociliary transport, mucostasis, bromhexine, guaifenesin, salbutamol, combination drugs

Acknowledgments. Article was prepared with the support of the Glenmark company.

For citation: Pomortseva I.V., Mikhailov I.B. Pathophysiological and pharmacological concepts in the treatment of bronchopulmonary diseases. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(19):79–86. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-19-79-86>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Многочисленные данные убедительно доказывают, что бронхолегочные заболевания являются важнейшей проблемой для практического здравоохранения. В данных Федеральной службы государственной статистики за 2021 г.¹ отмечается, что инфекционные заболевания человека являются самой распространенной патологией и самой частой причиной временной нетрудоспособности [1]. Как известно, именно острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) имеют очень высокий уровень распространенности во всех возрастных группах населения, особенно среди детей. ОРВИ с продуктивным кашлем – самая частая причина обращения к педиатру, связанная с кашлем (52,2% обращений в месяц в среднем). В периоды ежегодных эпидемий ими заболевает до 10% всего населения земного шара, а во время пандемий количество заболевших увеличивается в 4–5 раз [2, 3]. Каждый среднестатистический житель нашей планеты в возрасте 18 лет и старше имеет от 2 до 4 эпизодов острых респираторных вирусных заболеваний в течение года [4, 5]. Среди осложнений ОРВИ часто встречаются именно бронхолегочные заболевания, такие как острый бронхит [6], хронический бронхит, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), бронхоэктатическая болезнь и др. И пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19), с которой мир столкнулся в 2019 г. и которая фактически бросила вызов всему мировому медицинскому сообществу, убедительно подтверждает эти факты. Именно поэтому эффективное патофизиологическое лечение пациентов с бронхолегочными заболеваниями является важнейшей задачей современной фармакотерапии.

Мукостаз существенно осложняет течение и лечение бронхолегочных заболеваний, так как он способствует нарушению бронхиальной проходимости и возникновению ателектазов; препятствует газообмену и эрадикации микроорганизмов из дыхательных путей; снижает эффективность воздействия лекарственных препаратов на слизистую оболочку бронхов и на микроорганизмы; уменьшает активность мукозального иммунитета; является одним из пусковых моментов хронизации бронхолегочных процессов.

Особенно предрасположены к возникновению мукостаза дети в силу ряда анатомо-физиологических особенностей дыхательных путей: относительной узости, высокой реактивности слизистой оболочки бронхов, цилиарной недостаточности, гиперплазии железистой ткани, несовершенства кашлевого рефлекса и т. п.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ НАРУШЕНИЙ ПРИ БРОНХОЛЕГОЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

С точки зрения патофизиологии выделяют два наиболее важных высокоэффективных механизма защиты дыхательных путей от патогенных агентов, обеспечивающих дренажную функцию дыхательных путей: мукоцилиарный транспорт (мукоцилиарный клиренс) и кашель. Кашлевой рефлекс играет важную роль в выведении бронхиального секрета из крупных бронхов и вышерасположенных дыхательных путей. Скорость кашлевого толчка в глотке человека достигает 120 м/с, при том что, например, скорость ветра 50 м/с считается ураганной.

Мукоцилиарный транспорт представляет собой очищение дыхательных путей с помощью трахеобронхиального секрета и ресничек. Трахеобронхиальный секрет покрывает респираторный эпителий от полости носа до терминальных бронхиол. Он продуцируется серозными и слизистыми клетками бронхиальных желез подслизистого слоя, бокаловидными клетками, клетками Клара, пневмоцитами II порядка, плазматическими клетками и характеризуется вязкостью, эластичностью и адгезивными свойствами, которые определяют его реологические характеристики. В состав трахеобронхиального секрета входит сурфактант, компоненты плазмы, а также лизоцим, лактоферрин, интерферон, фибронектин, которые и обеспечивают комплексное противомикробное, противогрибковое, противовирусное и антиадгезивное действие трахеобронхиального секрета. По физико-химической структуре трахеобронхиальный секрет представляет собой многокомпонентный коллоидный раствор, состоящий из двух фаз, – геля и золя в соотношении 1 : 3 [7].

Золь – это внутренний слой бронхиального секрета, жидкая среда, которая лежит на слизистой оболочке дыхательных путей и в которой функционируют реснички. В состав золя входят электролиты, сывороточные компо-

¹ Федеральная служба государственной статистики (Росстат). Здравоохранение в России – 2021. М., 2021.

ненты, белки, биологически активные вещества, ферменты и их ингибиторы. Толщина золя порядка 5 мкм. Гель – это наружный слой бронхиального секрета, плотная, вязкая среда толщиной 2 мкм, который состоит из капель и комков трахеобронхиального секрета, осевших на поверхности золя. Двухфазность трахеобронхиального секрета обусловлена достаточным количеством сурфактанта (продуцируется клеткам Клара, пневмоцитами II порядка), который обеспечивает скольжение трахеобронхиального секрета по поверхности слизистой оболочки дыхательных путей. У здорового человека продуцируемый объем трахеобронхиального секрета достигает 50–150 мл, а его толщина составляет 7 мкм, что соответствует длине ресничек и позволяет транспортировать частицы массой до 12 мкг [7].

Эпителиальные клетки воздухоносных путей несут на своей апикальной поверхности реснички. Каждая эпителиальная клетка содержит до 200 ресничек, скорость движения которых составляет 230–720 колебательных движений в минуту. Быстрые колебательные движения, т. е. мерцания ресничек, обеспечивают равномерное распределение трахеобронхиального секрета по поверхности эпителия. Реснички ритмично колеблются в направлении носоглотки, продвигая трахеобронхиальный секрет. Под действием ресничек ингалированная частица вместе с трахеобронхиальным секретом выводится из дыхательных путей. У здорового человека скорость мукоцилиарного транспорта составляет от 4 до 20 мм/мин. При такой скорости повреждающий фактор может контактировать с эпителиальной клеткой не более 0,1 сек, что предотвращает инвазию микроорганизмов в эпителий. Эвакуация трахеобронхиального секрета происходит по спирали, равномерно, что предотвращает раздражение кашлевых рецепторов, трахеобронхиальный секрет подсознательно заглатывается [8].

При возникновении патологических процессов в трахеобронхиальном дереве (различных бронхолегочных заболеваниях, включающих пневмонию, острый и хронический бронхит, ХОБЛ и другие респираторные заболевания) изменяются реологические свойства бронхиального секрета, а также структурно-функциональные характеристики слизистой оболочки и подслизистого слоя воздухоносных путей. Это приводит к мукостазу, нарушению в системе мукоцилиарного транспорта – ключевого механизма защиты дыхательных путей от патогенных агентов. Именно многофакторность является отличительной особенностью изменения мукоцилиарного транспорта при бронхолегочных заболеваниях [9]:

1. Увеличивается продукция трахеобронхиального секрета вследствие гипертрофии и гиперплазии слизистых желез (в норме слизистые железы составляют менее 40% толщины стенки бронхов, индекс Рейда меньше 0,4; а, например, при хроническом бронхите, индекс Рейда может превышать 0,7).
2. Снижается антибактериальная и противовирусная активность трахеобронхиального секрета (концентрация иммуноглобулина А, интерферона, лизоцима, лактоферрина снижается).

3. Меняются физико-химические свойства трахеобронхиального секрета (наблюдается аномальная секреция хлорида натрия, воды, уменьшается продукция сурфактанта, повышается продукция муцинов, меняется соотношение гелевого и золевого компонентов), что проявляется увеличением его вязкости и адгезивности. Трахеобронхиальный секрет начинает прилипать к поверхности слизистой оболочки дыхательных путей.
4. Нарушается активность ресничек, скорость их колебательных движений в вязком трахеобронхиальном секрете резко снижается.
5. Нарушается аэродинамика (ограничивается воздушный поток) за счет сокращения гладкой мускулатуры воздухоносных путей, их сужения и увеличения сопротивления.

Среди них два фактора являются наиболее значимыми для эффективной работы мукоцилиарного транспорта воздухоносных путей: мукоцилиарный эскалатор, который определяется функцией реснитчатого эпителия слизистой оболочки, и реология трахеобронхиального секрета (его повышенные вязко-эластические и адгезивные свойства), которая обусловлена оптимальным соотношением двух его слоев – наружного (геля) и внутреннего (золя) [7]. Как только нарушается мукоцилиарный транспорт, возникает необходимость подключения второго механизма усиления дренажной функции и эвакуации трахеобронхиального секрета – кашля, который обеспечивает высокую скорость выдоха (5–6 л/сек). Кашлевой клиренс не зависит от движения ресничек, но его эффективность тесно связана со свойствами слизи. Чем больше высота и объем слизи, тем эффективнее кашлевой клиренс, и наоборот: чем более вязкая слизь, тем менее эффективен кашлевой клиренс. Другими словами, кашлевой рефлекс направлен на компенсацию нарушений мукоцилиарного транспорта. Рефлекторная дуга кашлевого рефлекса состоит из 5 основных частей (кашлевых рецепторов, афферентных нервов, кашлевого центра, эфферентных нервов и эффекторов). При раздражении кашлевых рецепторов (которые являются окончаниями афферентных нервов блуждающего, тройничного и др.), расположенных в слизистой оболочке дыхательных путей, импульс передается в продолговатый мозг (кашлевой центр) и по эфферентным волокнам возвращается к эффекторам – дыхательным мышцам [10].

Именно поэтому патогенетическая терапия, направленная на восстановление ключевых факторов мукоцилиарного транспорта, является таргетной при лечении различных бронхолегочных заболеваний.

Многофакторность нарушений мукоцилиарного клиренса при бронхолегочных заболеваниях требует и комплексного фармакологического воздействия, направленного на нормализацию ключевых факторов мукоцилиарного транспорта:

- 1) уменьшение вязкости и адгезивности трахеобронхиального секрета, повышение его гидратации за счет уменьшения доли гелевого компонента, увеличения доли золевого компонента и эвакуации из бронхов (муколитики);

- 2) нормализации функции ресничек мерцательного эпителия (мукокинетики);
- 3) восстановление аэродинамики дыхательных путей (бронхолитики).

Именно назначение мукоактивных препаратов, которые воздействуют на ключевые факторы мукоцилиарного транспорта, позволяет восстанавливать его, управлять им у пациентов с различными бронхолегочными заболеваниями и, как следствие, эффективно устранять хронический продуктивный кашель, который является одним из важнейших симптомов заболеваний нижних дыхательных путей.

МУКОАКТИВНЫЕ ПРЕПАРАТЫ В ЛЕЧЕНИИ БРОНХОЛЕГОЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Среди мукоактивных препаратов выделяют несколько групп: муколитики, мукокинетики, бронхолитики и др.

Муколитики – фармакологические препараты, которые влияют на физико-химические и реологические свойства трахеобронхиального секрета и преимущественно уменьшают его гелевый компонент. Муколитики могут действовать на сам трахеобронхиальный секрет в просвете бронхов (протеолитические ферменты: трипсин, химотрипсин, рибонуклеаза, которые нарушают пептидные связи молекул белка, и ацетилцистеин, который действует на дисульфидные связи мукополисахаридов и гликопротеидов мокроты), или на внутриклеточное образование самого трахеобронхиального секрета (бромгексин, амброксол, карбоцистеин).

В современной фармакологии применение ферментных препаратов вследствие аллергических реакций и усугубления бронхиальной обструкции признается нецелесообразным, а применение ацетилцистеина имеет определенные ограничения по длительному приему препарата [11]. Поэтому среди муколитиков особого внимания заслуживают бромгексин и амброксол.

Бромгексин – классический муколитический препарат, пролекарство, которое в организме метаболизируется с образованием активного метаболита – **амброкола**, определяющего основные эффекты препарата. Бромгексин повышает активность лизосом бокаловидных клеток эпителия дыхательных путей, за счет высвобождения лизосомальных ферментов деполимеризуются мукопротеиновые и мукополисахаридные волокна, гелевый компонент трахеобронхиального секрета уменьшается. Вязкость и липкость трахеобронхиального секрета снижается. Бромгексин эффективно стимулирует выработку сурфактанта и этим снижает адгезивные свойства бронхиального секрета. Одним из уникальных свойств бромгексина является его способность увеличивать проникновение антибиотиков в легочную ткань, что особенно важно при лечении пневмоний и бронхоэктазов. Кроме того, бромгексин проявляет небольшое самостоятельное противокашлевое действие [12].

Мукокинетики (отхаркивающие средства) – фармакологические препараты, которые влияют на физико-химические и реологические свойства трахеобронхиального секрета и увеличивают преимущественно его золе-

вый компонент, восстанавливают подвижность трахеобронхиального секрета, нормализуют функции ресничек мерцательного эпителия и способствуют эвакуации трахеобронхиального секрета из дыхательных путей. Среди мукокинетиков выделяют препараты рефлекторного действия (корень солодки, алтея, первоцвета и др.) и прямого действия (натрия гидрокарбонат, аммония хлорид, калия йодид, гвайфенезин и др.). Для достижения клинического эффекта при применении натрия гидрокарбоната, аммония хлорида и др. требуются относительно высокие дозы, что ограничивает их применение. Клиническая фармакология многих растительных препаратов мукокинетического ряда изучена недостаточно. Наиболее широкое распространение среди мукокинетиков получил гвайфенезин.

Гвайфенезин является уникальным веществом, обладает двойным действием, так как к его свойствам мукокинетика добавляются и свойства муколитика [12]. Основой производства гвайфенезина служит природное вещество гваякол, которое получают из коры гваякового дерева, которое растет на Багамских и Антильских островах и во Флориде. Мукокинетические свойства гвайфенезина связаны с его способностью раздражать рецепторы желудка, стимулировать гастропульмональный рефлекс, увеличивать секрецию бронхиальных желез, увеличивать долю золевого компонента трахеобронхиального секрета (его жидкой части) и восстанавливать функцию ресничек мерцательного эпителия. Муколитические свойства гвайфенезина проявляются в деполимеризации кислых мукополисахаридов, выработке нейтральных полисахаридов и снижении вязкости и адгезивности трахеобронхиального секрета. В результате двойного фармакологического действия гвайфенезина (мукокинетического и муколитического) и его влияния на важнейшие факторы нарушения мукоцилиарного клиренса (уменьшение вязкости и адгезивности трахеобронхиального секрета нормализации функции ресничек мерцательного эпителия) устраняется мукостаз, облегчается удаление мокроты, и непродуктивный кашель становится продуктивным. Имеются доказательства способности гвайфенезина подавлять и гиперсенсиitivность кашлевого рефлекса, что особенно важно у пациентов с ОРВИ, когда чувствительность кашлевых рецепторов резко повышается на фоне воспаления слизистых оболочек дыхательных путей [13]. Кроме того, уникальность гвайфенезина дополнительно связана с его анксиолитическими свойствами (именно благодаря этим фармакологическим свойствам гвайфенезин впервые стали использовать в клинической практике еще в 1912 г.). Анксиолитические свойства гвайфенезина (способность уменьшать тревогу, страх, внутреннее эмоциональное напряжение) позволили применять его при лечении головных болей напряжения. У пациентов с бронхолегочными заболеваниями и хроническим продуктивным кашлем анксиолитические свойства гвайфенезина благоприятно влияют на невротический компонент, который, как правило, присутствует у таких пациентов [12].

Бронхолитики – фармакологические препараты, которые расширяют бронхи и бронхиолы в легких, что улучшает дыхательную функцию.

Важно отметить, что склонность к бронхиальной обструкции особенно велика у детей первых лет жизни. Это связано с анатомо-физиологическими особенностями их дыхательных путей: относительно узкие дыхательные пути, их высокое сопротивление, гиперплазия слизистых желез, низкий уровень IgA, недостаточная коллатеральная вентиляция, сниженная эластичность легочной ткани, податливая грудная клетка.

Основными представителями бронхолитиков являются селективные β_2 -адреномиметики. β -адреномиметики возбуждают β_2 -адренорецепторы на гладкомышечных клетках бронхов [14], тем самым увеличивают образование циклического аденозинмонофосфата, уменьшают поток кальция в клетку, снижая бронхиальное сопротивление и восстанавливая аэродинамику дыхательных путей, что является одним из важнейших факторов мукоцилиарного транспорта².

Кроме того, β_2 -адреномиметики оказывают противовоспалительное действие, так как затрудняют высвобождение из тучных клеток гистамина, лейкотриенов, простагландина и других биологически активных веществ в течение длительного времени. Они стимулируют выработку и улучшают отхождение бронхиального секрета, а также восстанавливают целостность реснитчатого эпителия дыхательных путей.

Одним из самых эффективных и безопасных бронходилататоров современной фармакологии является *сальбутамол*. Препарат оказывает бронхолитическое действие, увеличивает жизненную емкость легких, уменьшает сопротивление в дыхательных путях и явления гиперреактивности бронхов [15]. Сальбутамол, стимулируя β_2 -адренорецепторы мукосекретирующих клеток, увеличивает бронхиальную секрецию (серозного компонента трахеобронхиального секрета), уменьшает вязкость, активирует реснички мерцательного эпителия и способствует восстановлению мукоцилиарного клиренса. Важно подчеркнуть, что при использовании сальбутамола не обнаружено его системного действия, в частности, на сердечно-сосудистую систему.

Согласно клиническим рекомендациям (2021), разработанным Российским респираторным обществом [16] для лечения пациентов с ОРВИ, острым бронхитом, обусловленным респираторными вирусами и сопровождающимся бронхообструкцией и влажным кашлем, рекомендовано назначение муколитических и отхаркивающих препаратов для разжижения и улучшения отхождения мокроты. Особого внимания заслуживают мукоактивные средства, так как они воздействуют на главное патогенетическое звено – восстановление мукоцилиарного транспорта.

Известно, что характер кашля (сухой, влажный), а также реологические свойства бронхиального секрета (повышены вязко-эластические или адгезивные свойства секрета или нарушен мукоцилиарный транспорт) во время лечения могут меняться. Поэтому требуется их постоянное изучение в динамике и своевременная замена одного препарата другим, что крайне сложно осуществить практи-

чески. Отсюда врач часто встречается с неэффективностью монотерапии кашля отхаркивающим средством или конкретным муколитиком.

Кстати, даже установление факта продуктивности/непродуктивности кашля оказывается весьма непростым делом, так как такая классификация основывается на субъективной оценке пациентов, а, следовательно, весьма условна, особенно в детской практике [17].

Учитывая многофакторность нарушений мукоцилиарного клиренса при бронхолегочных заболеваниях, возникает необходимость одновременного применения нескольких препаратов, направленных на различные патофизиологические аспекты, лежащие в основе мукостаза.

Необходимость одновременного приема целого ряда лекарственных препаратов значительно снижает комплаентность и увеличивает риски полипрагмазии. Согласно рекомендациям ВОЗ³, фиксированные комбинации лекарственных препаратов позволяют улучшить приверженность терапии, оптимизировать стоимость лечения, снизить риск полипрагмазии.

ПРЕИМУЩЕСТВА КОМБИНИРОВАННЫХ ПРЕПАРАТОВ

С фармакологической точки зрения самый быстрый положительный эффект можно получить при назначении комбинированных препаратов разнонаправленного взаимодействия, оказывающего сразу на несколько звеньев патогенеза кашля [12, 18, 19].

Именно такой фиксированной комбинацией бромгексина, гвайфенезина и сальбутамола является оригинальный препарат Аскорил (Гленмарк, Индия). Данная комбинация воздействует синергетически на все факторы мукостаза и включена в клинические рекомендации (2021) по лечению ОРВИ [16].

Недавно на фармацевтическом рынке появился раствор Аскорила. Препарат в форме раствора для приема внутрь, в отличие от сиропа, не содержит сахарозу (0 калорий, 0 XE), может использоваться при ожирении и компенсированном сахарном диабете; не содержит краситель «солнечный закат желтый», что снижает риск аллергических реакций; обладает приятным вкусом смородины и ананаса. Аскорил в форме сиропа и раствора разрешен для применения у детей с 2 лет, а в форме таблеток – с 6.

Бромгексин за счет увеличения синтеза сурфактанта и деполимеризации кислых мукополисахаридов уменьшает адгезивные свойства и вязкость бронхиального секрета, усиливает проникновение антибиотиков в легочную ткань. Гвайфенезин уменьшает вязко-эластические свойства бронхиального секрета, потенцирует эффект бромгексина на уменьшении его адгезивности, стимулирует секрецию бронхиальных желез и запускает «эскалатор» трахеобронхиального секрета через восстановление функции ресничек мерцательного эпителия. Сальбутамол устраняет спазм бронхов, снижает сопротивление в дыхательных путях и увеличивает жизненную емкость легких,

² Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. Available at: <http://www.ginasthma.com>.

³ World Health Organization. WHO Drug Information. 2003;17(3). Available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/72148/17_3_2003.pdf;jsessionid=62D2D27DDED3BC70B7C-72F3627A6F342?sequence=1.

тормозит выброс медиаторов воспаления, а также уменьшает вязкость бронхиального секрета, активирует реснички мерцательного эпителия и способствует восстановлению мукоцилиарного клиренса.

Аскорил эффективно устраняет продуктивный кашель, который является одним из важнейших симптомов заболеваний нижних дыхательных путей. В настоящее время выявлено, что у перенесших COVID-19 пациентов почти в 72% случаев выявляется бронхообструктивный синдром [20], что делает полезным применение Аскорила после перенесенной инфекции COVID-19. Причем левоментол (разновидность ментола, который входит в состав сиропа и раствора Аскорила в качестве вспомогательного вещества) проявляет выраженное обезболивающее, местнораздражающее, антисептическое и противовоспалительное действие. За счет раздражения чувствительных нервных окончаний левоментол может вызывать легкое анестезирующее действие, чувство прохлады и, как следствие, уменьшать неприятные ощущения, боль в горле. Гвайфенезин, входящий в состав Аскорила, оказывает мягкий анксиолитический эффект, благоприятно влияет на сон, что важно при лечении всех пациентов с бронхологическими заболеваниями. Накопленный опыт клинических исследований по оценке эффективности и безопасности Аскорила у пациентов с различными бронхологическими заболеваниями (острым и хроническим бронхитом, бронхиальной астмой, ХОБЛ, пневмонией и др.), проведенных в России и за рубежом, показывает высокую эффективность терапии Аскорилом – от 78 до 96% [21–29], что клинически проявляется более быстрым, по сравнению с монотерапией, достоверным улучшением бронхиальной проходимости, уменьшением интенсивности кашля, облегчением отхождения мокроты. У пациентов с острым бронхитом назначение Аскорила помогает смягчить симптоматику и является профилактикой вторичных бактериальных осложнений [30].

У пациентов с ХОБЛ Аскорил уменьшает выраженность кашля уже со 2-го дня лечения [29]. При хроническом бронхите он снижает частоту и тяжесть кашля и улучшает характеристики бронхиального секрета [2, 24]. Фармакологические свойства Аскорила, направленные на коррекцию сурфактанта, повышают эффективность лечения пневмонии [12]. У пациентов с ОРВИ Аскорил показал большую эффективность по сравнению с монотерапией другими мукоактивными препаратами (ацетилцистеин, бромгексин, амброксол, растительные мукокинетики) по критериям динамики дневного и ночного кашля, количества и характера мокроты [24]. В сравнительном многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании по сравнению эффективности и безопасности Аскорила с комбинацией сальбутамола + гвайфенезина и комбинации сальбутамола + бромгексина, в котором участвовало 426 пациентов с различными бронхологическими заболеваниями (острый бронхит, обострение хронического бронхита, пневмония, бронхит у пациентов с бронхиальной астмой), было показано, что именно в группе Аскорила наблюдалось выраженное снижение интенсивности кашля и достоверно большее число пациентов без кашля на 5-й и 7-й день лечения [28]. Аскорил хорошо переносился

и проявлял низкий уровень побочных эффектов. Частота нежелательных эффектов в группе Аскорила была наименьшей и составляла 4,9% по сравнению с комбинациями сальбутамола + гвайфенезина (11,3%) и сальбутамола + бромгексина (9,2%).

Результаты сравнительного клинического исследования по изучению сравнительной эффективности и переносимости Аскорила и амброксола в стандартных дозировках у взрослых пациентов с продуктивным кашлем на фоне острой респираторной инфекции показали достоверно лучшие результаты по купированию дневного и ночного кашля в группе Аскорила. Эффективность терапии кашля сопровождалась улучшением всех показателей качества жизни по опроснику SF-36, однако в группе Аскорила, по сравнению с амброксолом, отмечалась достоверно лучшая динамика социальной и жизненной активности и общего состояния здоровья [26].

Поэтому неслучайно результаты исследования [1], проведенного в амбулаторно-поликлинических учреждениях Москвы, Санкт-Петербурга и городов-миллионников в 2021 г., показали, что подавляющее большинство терапевтов (89%) отметили лучшую эффективность именно комбинированных препаратов. Аскорил лидирует по назначениям при остром бронхите (54%), чаще среднего назначения при обострениях хронического бронхита и ХОБЛ (60%), входит в число популярных препаратов для лечения малопродуктивного кашля (71%). Таким образом, клиницистами накоплен большой опыт применения Аскорила у пациентов с бронхологическими заболеваниями.

Важным патогенетическим звеном различных бронхологических заболеваний является мукостаз и нарушение мукоцилиарного транспорта – ключевого механизма защиты дыхательных путей от патогенных агентов. Мукоактивная терапия, направленная на восстановление ключевых факторов мукоцилиарного транспорта, является наиболее эффективной при лечении различных бронхологических заболеваний. Многочисленными исследованиями и практическим опытом было показано и доказано, что благодаря синергетическому фармакодинамическому воздействию компонентов (бромгексина, гвайфенезина, сальбутамола) на все факторы патогенеза нарушений мукоцилиарного транспорта (количественные и качественные показатели бронхиального секрета, нормализация функции ресничек мерцательного эпителия, понижение тонуса гладких мышц бронхов) Аскорил эффективно устраняет дневной и ночной кашель, улучшает показатели качества жизни, социальную и жизненную активность, общее самочувствие пациентов [25, 26] и поэтому с полным правом может рассматриваться как таргетная патогенетическая терапия при лечении различных бронхологических заболеваний.

Аскорил за счет многокомпонентного действия при необходимости может не только перевести сухой кашель во влажный или восстановить реологические свойства бронхиального секрета, но и уменьшить отек слизистой оболочки бронхов, а также снизить гиперреактивность дыхательных путей, что обеспечивает полноценное восстановление бронхиальной проходимости и предупреждает развитие подострого/хронического кашля.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комбинированный препарат Аскорил – это быстрый (с 1-го дня лечения) клинический эффект благодаря фармакодинамическому синергизму компонентов, который проявляется в более быстром выздоровлении по сравнению с монокомпонентными препаратами и снижении потребности в назначении антибактериаль-

ных препаратов. При этом он имеет хорошую переносимость вследствие сниженных дозировок и обеспечивает высокую комплаентность. Аскорил имеет несколько удобных лекарственных форм (раствор для приема внутрь, сироп, таблетки) и простую схему приема.



Поступила / Received 02.09.2022

Поступила после рецензирования / Revised 16.09.2022

Принята в печать / Accepted 18.09.2022

Список литературы / References

1. Зайцев А.А., Белоцерковская Ю.Г. Мукоактивная и противокашлевая терапия при острых респираторных заболеваниях в реальной клинической практике. *Практическая пульмонология*. 2021;(2):75–80. <https://doi.org/10.24412/2409-6636-2021-12693>.
Zaitsev A.A., Belotserkovskaya Yu.G. Mucoactive and antitussive therapy of acute respiratory diseases in real clinical practice. *Prakticheskaya Pul'monologiya*. 2021;(2):75–80. (In Russ.) <https://doi.org/10.24412/2409-6636-2021-12693>.
2. Клячкина И.Л. Лечение кашля при ОРВИ и гриппе. *PMJ*. 2012;(6):278–285. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Lechenie_kashlya_pri_ORVI_i_grippe/.
Klyachkina I.L. Treatment of cough with SARS and influenza. *RMJ*. 2012;(6):278–285. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Lechenie_kashlya_pri_ORVI_i_grippe/.
3. Чучалин А.Г. Инфекционные заболевания нижнего отдела дыхательных путей. *Пульмонология*. 1999;(2):6–9. Режим доступа: <https://journal.pulmonology.ru/pulm/article/view/3157>.
Chuchalin A.G. Infectious diseases in the lower respiratory tract. *Pulmonologiya*. 1999;(2):6–9. (In Russ.) Available at: <https://journal.pulmonology.ru/pulm/article/view/3157>.
4. Hayden F.G. Introduction: emerging importance of the rhinovirus. *Am J Med*. 2002;112(6 Suppl. 1):15–35. [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(01\)01057-9](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(01)01057-9).
5. Зайцев А.А. Лечение острых респираторных вирусных инфекций. *Лечащий врач*. 2008;(8):10–13. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2008/08/5613472>.
Zaitsev A.A. Treatment of acute respiratory viral infections. *Lechaschi Vrach*. 2008;(8):10–13. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2008/08/5613472>.
6. Геппе Н.А., Козлова Л.В., Горелов А.В., Кондюрина Е.Г., Малахов А.Б., Абдрахманова С.Т. и др. *Острые инфекции дыхательных путей у детей. Диагностика, лечение, профилактика*. М.: МедКом-Про; 2018. 200 с.
Geppe N.A., Kozlova L.V., Gorelov A.V., Kondyurina E.G., Malakhov A.B., Abdrakhmanova S.T. et al. *Acute respiratory tract infections in children. Diagnosis, treatment, prevention*. Moscow: MedKom-Pro; 2018. 200 p. (In Russ.)
7. Новиков Ю.К. Мукоцилиарный транспорт, как основной механизм защиты легких. *PMJ*. 2007;(5):357–362. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Mukociliarnyy_transport_kak_osnovnoy_mehanizm_zaschity_legkih/.
Novikov Yu.K. Mucociliary transport as the main defense mechanism of the lungs. *RMJ*. 2007;(5):357–362. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Mukociliarnyy_transport_kak_osnovnoy_mehanizm_zaschity_legkih/.
8. Княжеская Н.П., Бобков Е.В. Современная муколитическая терапия заболеваний дыхательных путей. *PMJ*. 2018;3(1):30–35. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Sovremennaya_mukoliticheskaya_terapiya_zabolevaniy_dyhatelnykh_putey/.
Kniazheskaya N.P., Bobkov E.V. Current mucolytic therapy of respiratory tract diseases. *RMJ*. 2018;3(1):30–35. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Sovremennaya_mukoliticheskaya_terapiya_zabolevaniy_dyhatelnykh_putey/.
9. Оковитый С.В., Марьюшкина В.С., Суханов Д.С., Селизарова Н.О. Фармакологические подходы к рациональному выбору комбинированных мукоактивных препаратов. *Лечащий врач*. 2020;(12):41–45. <https://doi.org/10.26295/OS.2020.95.33.009>.
Okovity S.V., Mar'yushkina V.S., Sukhanov D.S., Selizarova N.O. Pharmacological approaches to the rational choice of combined mucosactive drugs. *Lechaschi Vrach*. 2020;(12):41–45. (In Russ.) <https://doi.org/10.26295/OS.2020.95.33.009>.
10. Абросимов В.Н. Основы патофизиологии кашля. Глава 1. *Лечащий врач*. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2036/partners/15437060/>.
Abrosimov V.N. Fundamentals of the pathophysiology of cough. Chapter 1. *Lechaschi Vrach*. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2036/partners/15437060/>.
11. Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М. Затяжной и длительный кашель у детей: алгоритмы дифференциальной диагностики и дифференцированной терапии. *Медицинский совет*. 2019;(17):58–75. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-17-58-75>.
Mizernitskiy Yu.L., Melnikova I.M. Persistent and prolonged cough in children: differential diagnosis and treatment algorithms. *Meditsinskiy Sovet*. 2019;(17):58–75. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-17-58-75>.
12. Шмелева Н.М. Применение комбинированного мукоактивного Аскорил при заболеваниях органов дыхания. *PMJ*. 2012;(34):1671–1677. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Primenenie_kombinirovannogo_mukoregulyatora_Askoril_pri_zabolevaniyah_organov_dyhaniya/.
Shmeleva N.M. The use of the combined mucoregulator Ascoril in diseases of the respiratory system. *RMJ*. 2012;(34):1671–1677. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Primenenie_kombinirovannogo_mukoregulyatora_Askoril_pri_zabolevaniyah_organov_dyhaniya/.
13. Dicipinigitis P.V., Gayle Y.E. Effect of guaifenesin on cough reflex sensitivity. *Chest*. 2003;124(6):2178–2181. <https://doi.org/10.1378/chest.124.6.2178>.
14. Brandt D.R., Ross E.M. Catecholamine-stimulated GTPase cycle. Multiple sites of regulation by beta-adrenergic receptor and Mg²⁺ studied in reconstituted receptor-Gs vesicles. *J Biol Chem*. 1986;261(4):1656–1664. Available at: [https://www.jbc.org/article/S0021-9258\(17\)35991-4/pdf](https://www.jbc.org/article/S0021-9258(17)35991-4/pdf).
15. Клячкина И.Л. Раннее лечение простуды – профилактика постинфекционного кашля. *PMJ*. 2016;(16):1051–1058. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Rannee_lechenie_prostudy_profilaktika_postinfekcionnogo_kashlya/.
Klyachkina I.L. Early treatment of a cold – prevention of post-infectious cough. *RMJ*. 2016;(16):1051–1058. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Rannee_lechenie_prostudy_profilaktika_postinfekcionnogo_kashlya/.
16. Чуланов В.П., Горелов А.В., Малахов А.Г., Зайцев А.А., Малеев В.В., Арсланова Л.В. и др. *Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) у взрослых: клинические рекомендации*. М.; 2021. 65 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/724_1.
Chulanov V.P., Gorelov A.V., Malayin A.G., Zaytsev A.A., Maleev V.V., Arslanova L.V. et al. *Acute respiratory viral infections (ARVI) in adults: clinical guidelines*. Moscow; 2021. 65 p. (In Russ.) Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/724_1.
17. Чучалин А.Г. (ред.). *Пульмонология*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. 960 с.
Chuchalin A.G. (ed.). *Pulmonology*. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. 960 p. (In Russ.)
18. Панякина М.А., Овчинников А.Ю., Коростелев С.А. Постинфекционный кашель – современный взгляд на патогенез и возможности терапии. *Вестник оториноларингологии*. 2013;78(4):78–81. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringolog-ii/2013/4/030042-46682013417>.
Panyakina M.A., Ovchinnikov A.Yu., Korostelev S.A. Postinfectious cough – a modern view to the pathogenesis and treatment options. *Vestnik Otorino-Laringologii*. 2013;78(4):78–81. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringolog-ii/2013/4/030042-46682013417>.
19. Чучалин А.Г., Абросимов В.Н. *Кашель*. 2-е изд. М.: Эхо; 2012. 128 с.
Chuchalin A.G., Abrosimov V.N. *Cough*. 2nd ed. M.: Ekho; 2012. 128 p. (In Russ.)
20. Лещенко И.В., Эсаулова Н.А. Постковидный бронхообструктивный синдром в практике врача-терапевта и пульмонолога: широкомасштабное исследование. *Пульмонология*. 2022;32(4):539–547. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-4-539-547>.
Leshchenko I.V., Esaulova N.A. Postcovid bronchoobstructive syndrome in practice of general practitioner and pulmonologist: large-scale study. *Pulmonologiya*. 2022;32(4):539–547. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-4-539-547>.
21. Ровкина Е.И. Эффективность и безопасность отхаркивающего лекарственного средства Аскорил. *Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости*. 2000;(4):54–55.

- Rovkina E.I. Efficacy and safety of the expectorant drug Ascoril. *New St Petersburg Medical Gazette*. 2000;(4):54–55. (In Russ.)
22. Ainaipure S.S., Desai A., Korde K. Efficacy and safety of Ascoril in the management of cough – National Study Group report. *J Indian Med Assoc*. 2001;99(2):111. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11482804/>.
 23. Федосеев Г.Б., Орлова Н.Ю., Шалюга Л.В. Применение препарата «Аскорил» в амбулаторной практике. *Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости*. 2002;(1):68–70.
Fedoseev G.B., Orlova N.Yu., Shalyuga L.V. The use of the drug Ascoril in outpatient practice. *New St Petersburg Medical Gazette*. 2002;(1):68–70. (In Russ.)
 24. Клячкина И.Л. Лечение кашля при острой респираторной инфекции и гриппе у пациентов группы риска. *Фарматека*. 2010;(5):125–132. Режим доступа: <https://pharmateka.ru/ru/archive/article/7782>.
Klyachkina I.L. Treatment of cough in acute respiratory infection and influenza in patients at risk. *Фарматека*. 2010;(5):125–132. (In Russ.) Available at: <https://pharmateka.ru/ru/archive/article/7782>.
 25. Нургожин Т.С., Гуляев А.Е., Ермакбаева Б.А., Жаугашева С.К., Абуова Г.Т., Ан Э.А., Омаров Е.А. Результаты международного многоцентрового неинтервенционного клинического исследования эффективности и безопасности препарата Аскорил Экспекторант в лечении кашля в Республике Казахстан и Республике Узбекистан. *Медицина (Алматы)*. 2013;(1):16–21. Режим доступа: http://www.medzdrav.kz/images/magazine/medecine/2013/2013-1/M_01-13_16-21.pdf.
Nurgozhin T.S., Gulyaev A.E., Ermakbaeva B.A., Zhaugasheva S.K., Abuova G.T., An E.A., Omarov E.A. The results of an international multicenter non-interventional clinical study of the efficacy and safety of the drug Ascoril Expectorant in the treatment of cough in the Republic of Kazakhstan and the Republic of Uzbekistan. *Medicine (Almaty)*. 2013;(1):16–21. (In Russ.) Available at: http://www.medzdrav.kz/images/magazine/medecine/2013/2013-1/M_01-13_16-21.pdf.
 26. Овчинников А.Ю., Панякина М.А., Коростелев С.А., Митюк А.М. Возможности терапии кашля при ОРВИ в практике оториноларинголога. *Вестник оториноларингологии*. 2014;(2):86–89. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringolog-ii/2014/2/030042-46682014220>.
Ovchinnikov A.Yu., Panyakina M.A., Korostelev S.A., Mityuk A.M. The therapeutic modalities for the management of cough associated with acute respiratory viral infection used in the practical work of an otolaryngologist. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2014;(2):86–89. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringolog-ii/2014/2/030042-46682014220>.
 27. Мещеряков В.В., Синевич О.Ю., Павлинова Е.Б., Рябикова Д.А., Каштанова В.К., Сафонова Т.И. и др. Эффективность и безопасность оральной формы сальбутамола (на примере препарата Аскорил) в лечении обострений бронхиальной астмы у детей. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2003;82(6):68–70. Режим доступа: <https://pediatrajournal.ru/archive?show=278§ion=1746>.
Meshcheryakov V.V., Sinevich O.Yu., Pavlinova E.B., Ryabikova D.A., Kashtanova V.K., Safonova T.I. et al. Efficacy and safety of the oral form of salbutamol (as exemplified by Ascoril) in the treatment of bronchial asthma exacerbations in children. *Pediatrics*. 2003;82(6):68–70. (In Russ.) Available at: <https://pediatrajournal.ru/archive?show=278§ion=1746>.
 28. Prabhu Shankar S., Chandrashekar S., Bolmall C.S., Baliga V. Efficacy, safety and tolerability of salbutamol + guaiphenesin + bromhexine (Ascoril) expectorant versus expectorants containing salbutamol and either guaiphenesin or bromhexine in productive cough: a randomised controlled comparative study. *J Indian Med Assoc*. 2010;108(5):313–320. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21121410/>.
 29. Григорьева Н.Ю. Оценка клинической эффективности и безопасности комбинированного препарата Аскорил у больных с коморбидной бронхолегочной и сердечно-сосудистой патологией. *РМЖ*. 2013;(29):1475–1479. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelynykh_putey/Ocenka_klinicheskoy_effektivnosti_i_bezopasnosti_kombinirovannogo_preparata_Askoril_u_bolnykh_s_komorbidnoy_bronholegochnoy_i_serdechno-sosudistoy_patologiyey/.
Grigorieva N.Yu. Evaluation of the clinical efficacy and safety of the combined drug Ascoril in patients with comorbid bronchopulmonary and cardiovascular pathology. *RMJ*. 2013;(29):1475–1479. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelynykh_putey/Ocenka_klinicheskoy_effektivnosti_i_bezopasnosti_kombinirovannogo_preparata_Askoril_u_bolnykh_s_komorbidnoy_bronholegochnoy_i_serdechno-sosudistoy_patologiyey/.
 30. Геппе Н.А., Селиверстова Н.А., Утешева М.Г. Применение комбинированной терапии при лечении острых респираторных заболеваний у детей. *Эффективная фармакотерапия. Педиатрия*. 2011;(1):58–62. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/primenenie_kombinirovannoy_terapii_pri_lechenii_ostrykh_respiratornykh_zabolevaniy_u_detey.html.
Geppe N.A., Seliverstova N.A., Utyusheva M.G. The use of combination therapy in the treatment of acute respiratory diseases in children. *Effective Pharmacotherapy. Pediatrics*. 2011;(1):58–62. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/primenenie_kombinirovannoy_terapii_pri_lechenii_ostrykh_respiratornykh_zabolevaniy_u_detey.html.

Информация об авторах:

Поморцева Ирина Викторовна, к.м.н., доцент кафедры истории медицины и социально-гуманитарных наук, Российский научно-исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; irensmail@gmail.com
Михайлов Игорь Борисович, д.м.н., профессор, заведующий курсом клинической фармакологии кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии и фармакоэкономики, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; mikhailova@gmail.com

Information about the authors:

Irina V. Pomortseva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of the History of Medicine and Social Sciences and Humanities, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; irensmail@gmail.com
Igor B. Mikhailov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Course of Clinical Pharmacology of the Department of Pharmacology with the Course of Clinical Pharmacology and Pharmacoeconomics, St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia; mikhailova@gmail.com

Эффективность дорназы альфа в составе базисной терапии у детей с муковисцидозом в период пандемии COVID-19

О.И. Симонова^{1,2} ✉, <https://orcid.org/0000-0002-2367-9920>, oisimonova@mail.ru

Ю.В. Горинова¹, <https://orcid.org/0000-0002-3881-3483>, ygorinova@yandex.ru

А.С. Чернявская^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-3068-762X>, ana.wazowski@yandex.ru

¹ Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей; 119926, Россия, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1

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

Резюме

В статье авторы представили обзор результатов международных клинических исследований и последние публикации, а также собственный опыт по использованию ферментного муколитика – дорназы альфа в терапии муковисцидоза и при других хронических бронхитах, протекающих с мукостазом. Показано, что у дорназы альфа есть еще два дополнительных немуколитических эффекта, особенно важный из них – это противовоспалительный. Именно противовоспалительный эффект играет важную роль у больных муковисцидозом, когда имеет место в патогенезе заболевания хроническое бактериальное воспаление и деструкция легочной ткани. Дорназа альфа противодействует нейтрофильной эластазе, снижая ее концентрацию в мокроте. Авторы акцентируют внимание на том, что при инфекции COVID-19 происходят такие же воспалительные реакции и что именно дорназа альфа действует с противовоспалительной целью у обычных пациентов, как и при муковисцидозе. Авторы делятся собственным опытом и приводят три клинических примера, которые демонстрируют не только хорошую переносимость и безопасность, но и клиническую эффективность дорназы альфы (Тигераза): у ребенка младшего возраста при постановке диагноза, у подростка с удачным переходом после длительного применения на биологический аналог препарата и у подростка с муковисцидозом, который благополучно перенес ковидную инфекцию при терапии данным препаратом. Авторы подчеркивают, что в настоящее время дорназа альфа является основным из компонентов базисной терапии больных муковисцидозом, а ее представитель Тигераза может активно применяться у детей различного возраста.

Ключевые слова: тигераза, муковисцидоз, дети, мукостаз, муколитическая терапия, хронический бронхолегочный процесс

Для цитирования: Симонова О.И., Горинова Ю.В., Чернявская А.С. Эффективность дорназы альфа в составе базисной терапии у детей с муковисцидозом в период пандемии COVID-19. *Медицинский совет.* 2022;16(19):88–95. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-19-88-95>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Efficacy of dornase alfa as part of background therapy in children with cystic fibrosis during the COVID-19 pandemic

Olga I. Simonova^{1,2} ✉, <https://orcid.org/0000-0002-2367-9920>, oisimonova@mail.ru

Yulia V. Gorinova¹, <https://orcid.org/0000-0002-3881-3483>, ygorinova@yandex.ru

Anastasiya S. Chernyavskaya^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-3068-762X>, ana.wazowski@yandex.ru

¹ National Medical Research Center for Children's Health; 2, Bldg. 1, Lomonosovsky Ave., Moscow, 119926, Russia

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

Abstract

In the article, the authors provided the overview of the results of international clinical studies and recent papers, as well as their own experience with the use of an enzyme mucolytic – dornase alpha in the treatment of cystic fibrosis and other chronic bronchitis affected by mucostasis. The dornase alpha has been shown to have two more non-mucolytic effects, the most important of them is anti-inflammatory one. It is the anti-inflammatory effect that plays an important role in patients with cystic fibrosis, when chronic bacterial inflammation and destruction of lung tissue take place in the pathogenesis of the disease. Dornase alpha counteracts neutrophil elastase, reducing its concentration in sputum. The authors emphasize on the fact that the same inflammatory reactions occur in covid infection and that it is dornase alpha that acts with an anti-inflammatory effect in ordinary patients, as well as in cystic fibrosis. The authors share their own experience and bring three clinical examples that demonstrate not only good tolerability and safety, but also the clinical efficacy of dornase alpha (Tigerase): in a young child when a diagnosis

was established, in a teenager with a successful transition to a biosimilar after a long-term administration, and in a teenager with mucoviscidosis, who successfully managed a covid infection during therapy with this drug. The authors emphasize that dornaza alfa is now the main component of the background therapy of patients with mucoviscidosis, and its representative Tigerase may be successfully used in variously-aged children.

Keywords: tigerase, mucoviscidosis, children, mucostasis, mucolytic therapy, chronic bronchopulmonary process

For citation: Simonova O.I., Gorinova Y.V., Chernyavskaya A.S. Efficacy of dornase alfa as part of background therapy in children with cystic fibrosis during the COVID-19 pandemic. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(19):88–95. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-19-88-95>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Муковисцидоз (МВ) сегодня считается одним из самых частых среди орфанных заболеваний с аутосомно-рецессивным типом наследования, поражающим примерно одного из каждых 2300 живых новорожденных. В России в среднем распространенность заболевания составляет 1 : 10 000 и реже [1]. Современные представления о патогенезе МВ заключаются в следующем: продукт гена муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости – MBTP (CFTR – англ., Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) – белок CFTR – представляет собой по своей структуре собственно ионный (натрий-хлорный) канал, переносящий ионы хлора через клеточную мембрану. В результате мутации происходят нарушения баланса между секрецией жидкости и абсорбцией ионов натрия и хлора, сокращение объема поверхностной жидкости, что приводит к увеличению вязкости жидкого секрета экзокринных желез [2]. Генетический дефект приводит к нарушению работы всех желез экзокринной секреции и изменению функции практически всех органов и систем организма больного МВ, со временем полиорганная недостаточность нарастает и приводит к ранней инвалидизации и высокой смертности [3].

Люди с МВ наследуют аномалию в трансмембранном регуляторном белке муковисцидоза, приводящую к нарушению перемещения хлора и натрия, в том числе через эпителий дыхательных путей. Уменьшенная секреция хлора внутрь и чрезмерное поглощение натрия из жидкости приводят к уменьшению слоя жидкости на поверхности дыхательных путей. Следовательно, происходит снижение мукоцилиарного и кашлевого клиренса секретов дыхательных путей, развивается т. н. состояние мукостаза. Задержанные выделения из дыхательных путей способствуют развитию хронической эндобронхиальной инфекции и вызывают обильную нейтрофильную воспалительную реакцию. Большой приток нейтрофилов в дыхательные пути высвобождает протеолитические ферменты и окислители. Гибель нейтрофилов приводит к высвобождению большого количества дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), в результате чего мокрота становится очень густой и вязкой. Густые выделения приводят к закупорке дыхательных путей слизью и дальнейшему развитию инфекции и воспаления [4].

Имеются доказательства того, что начало значительного повреждения дыхательных путей происходит на ранних стадиях с обнаружением патогенных бактерий, воспаления дыхательных путей и изменений на томограмме у младенцев, диагностированных с помощью скрининга новорожденных [5].

Непрекращающаяся эндобронхиальная инфекция и нейтрофильное воспаление постепенно приводят к образованию необратимых бронхоэктазов и в конечном итоге развивается дыхательная недостаточность [6]. Логично, что для борьбы с мукостазом, помимо кинезитерапии (специального дренажа бронхиального дерева), применяются различные муколитические средства. Основным препаратом базовой муколитической терапии при МВ является дорназа альфа [7].

Дорназа альфа – это высокоочищенный раствор рекомбинантной дезоксирибонуклеазы человека, который снижает вязкость слизи в легких, способствуя улучшению выведения секрета. Рекомендованная стандартная доза для применения у большинства пациентов с МВ составляет 2,5 мг/2,5 мл (в одной пластиковой одноразовой ампуле). Раствор необходимо вводить с помощью компрессорного небулайзера 1 раз в день. Дорназа альфа всегда используется в сочетании с другими стандартными методами лечения МВ [8]. Возможно применение дозы, превышающей стандарт до 2 ампул в день: при наличии хронического полипозного риносинусита и при тяжелом процессе в легких у подростков и взрослых.

В многочисленных контролируемых исследованиях подчеркивается, что применение дорназы альфа улучшает функцию легких у больных МВ, в том числе при длительном применении у детей [9, 10].

Важно отметить, что для данного препарата наряду с неоспоримыми муколитическими свойствами характерны еще два очень важных для практики: противовоспалительное и антибактериальное. Данные свойства обеспечиваются за счет снижения концентрации эластазы и IL-8 в мокроте, уменьшения процентного содержания нейтрофилов, снижения концентрации нейтрофильной эластазы и IL-8 в жидкости бронхоальвеолярного лаважа (ЖБАЛ), влияния на биопленки мукоидной синегнойной палочки, снижения содержания матриксных металлопротеиназ в ЖБАЛ, т. е. уменьшения вклада деструктивного компонента легочной ткани при воспалении [11–13].

В литературе представлен опыт использования дорназы альфа при лечении тяжелого острого респираторного дистресс-синдрома, вызванного SARS-CoV-2 [14].

Кроме того, имеются сообщения о положительном эффекте при применении дорназы альфа в терапии больных тяжелым хроническим бронхитом, в т. ч. с синдромом Зиверта – Картагенера, хронической обструктивной болезнью легких, лобарным ателектазом и бронхоэктатической болезнью [15–20].

Выполнена работа, направленная на определение связи применения дорназы альфа при МВ со снижением смертности и заболеваемости по сравнению с плацебо или другими лекарствами, улучшающими очистку дыхательных путей, и выявление любых побочных эффектов, связанных с ее применением. Проанализированы все рандомизированные контролируемые исследования, сравнивающие дорназу альфа с плацебо, стандартной терапией или другими препаратами, улучшающими очистку дыхательных путей. Поисковые запросы выявили 54 исследования, из которых 19 (включая в общей сложности 2 565 участников) соответствовали критериям включения. В 3 дополнительных статьях рассматривались расходы на здравоохранение в результате одного из клинических испытаний. В 15 исследованиях сравнивали дорназу альфа с плацебо или без лечения дорназой альфа (2 447 участников), в 2 сравнивали ежедневную ингаляцию дорназы альфа с гипертоническим раствором поваренной соли (32 участника). В одном исследовании сравнивали применение ежедневной дорназы альфа с гипертоническим раствором поваренной соли и альтернативной дневной дозой дорназы альфа (48 участников).

В другом исследовании сравнивали дорназу альфа с маннитолом и комбинацией обоих препаратов (38 участников). Продолжительность исследования варьировала от 6 дней до 3 лет. По сравнению с плацебо объем форсированного выдоха за 1 с улучшился в группах вмешательства со значительными различиями через 1, 3, 6 мес. и 2 года. Также наблюдалось значительное улучшение индекса легочного клиренса через 1 мес. В более длительных испытаниях наблюдалось уменьшение числа легочных обострений по сравнению с плацебо. Качество доказательств, полученных в плацебоконтролируемых исследованиях, варьировало от умеренного до высокого в отношении динамики функции легких и числа легочных обострений. Одно исследование, в котором изучалась стоимость медицинской помощи, включая стоимость дорназы альфа, показало, что экономия от применения дорназы альфа компенсирует от 18 до 38% затрат на лекарства.

Результаты клинических испытаний, сравнивающих дорназу альфа с гипертоническим раствором или маннитолом, были разнородными. Одно испытание (43 ребенка) показало большее улучшение функции легких при применении дорназы альфа по сравнению с гипертоническим раствором. И еще в одном испытании (23 участника) сообщили об отсутствии различий в функции легких между дорназой альфа и дорназой альфа в сочетании с маннитолом. В испытании с 23 участниками показатели качества

жизни были лучше при использовании только дорназы альфа по сравнению с ее применением в сочетании с маннитолом; в других сравнениях лекарств не обнаружили различий в отношении качества жизни. Ни в одном из испытаний и сравнений разных видов лечения не было различий между группами в числе легочных обострений. Дорназа альфа не вызывала значительно большего количества побочных эффектов, за редким исключением изменения голоса и появления сыпи [21].

В РФ разработан биоаналогичный препарат дорназы альфа под торговым наименованием Тигераза® («Генериум», Россия. Регистрационное удостоверение ЛП-005537), прошедший исследования в соответствии с международными требованиями и зарегистрированный как средство для симптоматической терапии в комбинации со стандартной терапией МВ у пациентов со значением форсированной жизненной емкости легких не менее 40% от нормы [22]. Были успешно проведены необходимые исследования клинической эффективности и безопасности препарата Тигераза®, где препарат продемонстрировал профиль безопасности, схожий с профилем безопасности препарата Пульмозим® у взрослых пациентов [23, 24].

Также для оценки переносимости терапии препаратом Тигераза® была проведена неинтервенционная «Российская многоцентровая научная программа постмаркетингового применения препарата Тигераза®» (протокол DRN-CFR-R от 05.10.2020). В исследовании приняли участие 10 клинических центров (Москва, Московская область, Красноярский край, Самарская область, Новосибирская область, Омская область, Пермский край, Волгоградская область, Чувашская Республика, Республика Крым). Данное исследование было ретроспективным открытым неконтролируемым сравнительным многоцентровым сплошным.

По данным исследования, терапию препаратом Тигераза® хорошо переносили 668 (93,4%) из 715 включенных в исследование пациентов. У 47 (6,6%) пациентов было зарегистрировано 127 нежелательных реакций (НР), связанных с применением препарата Тигераза®. Чаще всего встречались НР со стороны дыхательной системы. Среди них преобладали кашель, отмеченный у 24 (3,4%) пациентов, и повышенная вязкость бронхиального секрета у 10 (1,4%) пациентов. Среди всех включенных в исследование доля пациентов, у которых НР были зарегистрированы на основании клинических проявлений (3,9%), статистически значимо не отличалась от доли пациентов, у которых НР были зарегистрированы на основании только жалоб (2,8%) ($p = 0,30$) [25].

МУКОВИСЦИДОЗ И COVID-19

Важное свойство фермента дорназы альфа, которое сыграло значимую роль при воспалении на фоне инфекции COVID-19, – это противовоспалительный эффект данной молекулы. Основными маркерами хронического воспалительного процесса при МВ являются нейтрофилы. Инфильтрация нейтрофилами дыхательных путей приво-

дит к повреждению легочной ткани и обструктивным изменениям. Цитокиновое воспаление также характерно для МВ [2, 26]. Таким образом, для МВ, как и для COVID-19, характерны нейтрофильное воспаление и цитокиновый выброс, которые определяют тяжесть поражения дыхательного тракта и сосудистой системы [27].

Для ликвидации внеклеточных ловушек, расщепления внеклеточной ДНК, содержащейся в большом количестве в вязком бронхиальном секрете, при МВ традиционно используется дорназа альфа. Именно с этой же целью рассматривается возможность применения дорназы альфа в комплексной терапии COVID-19 [28].

Удивительным наблюдением оказалось, что нейтрофильные внеклеточные ловушки (НЛ), которые имеются при МВ, обнаружены у обычных людей, которые болели ковидной инфекцией. Слизистое содержимое, обнаруженное в дыхательных путях у пациентов с COVID-19, напоминает идентичное содержимое, характерное для пациентов с МВ [29, 30].

Причина и происхождение этого содержимого в настоящий момент неясны. Однако известно, что при МВ слизистое содержимое нарушает газообмен и, как было показано, содержит внеклеточную ДНК в большом количестве, частично происходящую из НЛ, высвобождаемых в ответ на персистирующие бактериальные и вирусные легочные инфекции.

Кроме того, показано, что чрезмерное образование НЛ с повышенным содержанием нейтрофильной эластазы делает слизь особенно густой и чрезмерно вязкой, что не только резко ухудшает вентиляцию, но и способствует колонизации бактерий [31].

Такая бактериальная колонизация дополнительно способствует привлечению нейтрофилов и образованию НЛ, еще больше повышая вязкость слизи и, следовательно, снижая дыхательную функцию у пациента. Если слизистое содержимое при COVID-19 содержит НЛ, то они могут играть ту же роль, что и при МВ: нарушать газообмен и способствовать развитию вторичных инфекций. Логично, что в борьбе с таким явлением в терапию тяжелых больных была введена дорназа альфа с положительным эффектом.

СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ТИГЕРАЗЫ (ДОРНАЗА АЛЬФА) НА КЛИНИЧЕСКИХ ПРИМЕРАХ

В пульмонологическом отделении ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России был проведен анализ по оценке эффективности дорназы альфа [32].

Авторы отметили, что показатели ОФВ-1, МОС-50, МОС-75 и ПСВ были достоверно выше ($p < 0,05$) в группе пациентов, которые получают в базисной терапии дорназу альфа, а также за последние 10 лет наблюдений зафиксированы только единичные случаи нежелательных явлений (эпизод бронхоспазма – 2, приступ сухого кашля – 4, элементы контактного дерматита в области носогубного треугольника – 2, чувство першения в гортань – 12, осиплость голоса – 11).

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 1

Девочка Н., 17 лет. С 3 лет в анамнезе отмечались рецидивирующие бронхиты. С 5-летнего возраста появились жалобы на затруднение носового дыхания, гнойно-слизистое отделяемое из носовых ходов, храп во время сна, частые респираторные вирусные инфекции. Диагноз «Гипертрофия аденоидов II–III степени, в 6 лет – лазерная аденотомия».

В 7 лет перенесла острую правостороннюю пневмонию, подтвержденную рентгенологически.

11 лет: в ходе подготовки к повторной аденотомии при проведении рентгенографии органов грудной клетки были выявлены очаговые изменения в проекции верхней доли правого легкого. Проводилась КТ ОГК, на которой были обнаружены инфильтративные изменения и множественные бронхоэктазы. Поступила для диагностики в НМИЦ.

Во время обследования по данным КТ подтверждено наличие цилиндрических бронхоэктазов правого легкого на фоне деформации легочного рисунка. На КТ околоносовых пазух выявлены признаки хронического полипозного риносинусита с ремоделированием медиальных стенок верхнечелюстных пазух, деформации перегородки носа, аденоидных вегетаций 2–3-й степени. По данным бронхоскопии выявлен гнойно-слизистый трахеобронхит, была исключена первичная цилиарная дискинезия.

Потовый тест на аппарате Нанодакт, результат – 28 ммоль/л. Потовый тест по методу Гибсона и Кука (пилокарпиновый электрофорез) – результат №1 (навеска пота = 373 мг): хлориды пота 142,2 ммоль/л, результат №2 (навеска пота = 372 мг): хлориды пота 142,0 ммоль/л. Результат положительный.

Панкреатическая эластаза-1 в кале составила 308 мкг/г (норма). Молекулярно-генетическое исследование: обнаружены мутации в гене CFTR [генотип: с.1545_1546delTA/с.274G>A], что подтвердило диагноз «Муковисцидоз, легочно-кишечная форма. Генотип с.1545_1546delTA/с.274G>A. Хронический бронхит. Хронический полипозный пансинусит».

Комплексная базовая терапия начата с марта 2016 г. (возраст 12 лет): дорназа альфа в дозе 1 ампула в сут. через небулайзер (до 2020 г. препаратом Пульмозим), с 2020-го перевод на биоаналог Тигераза, урсодезоксихолевая кислота, комплекс жирорастворимых витаминов. В сентябре 2017 г. впервые в микробиологическом анализе трахеобронхиального аспирата получен рост синегнойной палочки, в связи с чем назначалась длительная антибактериальная терапия с учетом чувствительности флоры в виде ингаляций раствором тобрамицина 300 мг 2 раза в сут.

В дальнейшем госпитализация в ФГАУ «НМИЦ ЗД» Минздрава России носила регулярный характер. Переносимость препарата дорназы альфа (Тигераза®) хорошая, регулярно проводился контроль флоуметрии (табл. 1).

Самочувствие девочки хорошее, получает всю необходимую базисную терапию и выполняет кинезитерапию. Ежедневно ингалирует 1 ампулу (2,5 мг/2,5 мл) дорназы альфа (Тигераза®).

● **Таблица 1.** Флоуметрия пациентки в динамике наблюдения 2016–2021 гг.

● **Table 1.** Changes in the parameters measured by flowmetry in a patient at different periods of observation in 2016–2021

Время наблюдения	ОФВ1, %Д	ФЖЕЛ, %Д
29.03.2016	96	94
07.03.2017	83	81
13.03.2018	118	110
20.03.2019	111	101
2020 г. – не наблюдалась		
13.10.2021	110	108

В данном клиническом наблюдении показано, что даже после длительного приема одного препарата при замене его на полный биологический аналог (в данном случае на Тигеразу) эффективность терапии сохраняется.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 2

Мальчик М., 2 года. У ребенка с месячного возраста отмечался жирный обильный зловонный стул до 10–20 раз в день, плохая прибавка в весе. Данные неонатального скрининга получены родителями только в трехмесячном возрасте ребенка: ИРТ = 123,61 мкг/л, ретест – ИРТ = 157,78 мкг/л. Консультирован генетиком, потовая проба – хлориды пота 126 ммоль/л, исследование кала на содержание панкреатической эластазы-1 выявило значительное снижение данного показателя до 15 мкг/г (норма больше 200 мкг/г) – тяжелая степень панкреатической недостаточности.

Молекулярно-генетическое исследование: генотип пациента 1677delTA/1677delTA (в гомозиготном состоянии с.1545_1546delTA/ с.1545_1546delTA).

В возрасте 4 мес. начата базисная терапия в виде ингаляций дорназой альфа (Тигеразу®), панкреатические ферменты, урсодезоксихолевая кислота, жирорастворимые витамины.

Впервые госпитализирован в ФГАУ «НМИЦ ЗД» Минздрава России в 4 мес., учитывая обострение бронхолегочного процесса, симптомы интоксикации, электролитные нарушения, в ларинготрахеальном аспирате выявлена *P.aeruginosa*, проведена антибактериальная терапия: меропенем, амикацин, инфузионная и симптоматическая терапия.

После проведенной антибактериальной терапии рост *P.aeruginosa* в микробиологическом посеве ларинготрахеального аспирата не отмечался.

Ребенок за период наблюдения с октября 2020 г. по октябрь 2022 г. прибавил в весе 6 кг, состояние стабильное, отмечаются редкие обострения, требующие назначения антибактериальных препаратов. Переносимость базисной терапии удовлетворительная. Ингаляции с препаратом Тигеразу® переносит хорошо, никаких нежелательных реакций не выявлено. Во время кинезотерапии хорошо откашливается.

Назначение дорназой альфа в виде препарата Тигеразу® у маленького пациента (с 4 мес. жизни) сразу при постановке диагноза оказывается не только безопасным, но и эффективным.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 3

Девочка К., 16 лет, наблюдается каждые полгода в пульмонологическом отделении ФГАУ «НМИЦ ЗД» Минздрава России с июня 2018 г. с диагнозом: «Муковисцидоз (кистозный фиброз), [генотип: F508del/F508del], легочно-кишечная форма, тяжелое течение. Хронический бронхит. Пневмофиброз С5 правого легкого, С4, 5, 8 левого легкого. Цилиндрические бронхоэктазы С2, 3 справа; С3, 4, 6 левого легкого. Мукостаз. Дыхательная недостаточность 1-й степени. Хронический полипозный риносинусит. Аплазия лобных пазух. Деформация перегородки носа. Цирроз печени (функциональный класс А по Чайльд – Пью). Внутривенная портальная гипертензия. Состояние после наложения спленоренальной анастомоза от 13.04.2018. Хроническая панкреатическая недостаточность тяжелой степени. Нарушение толерантности к глюкозе».

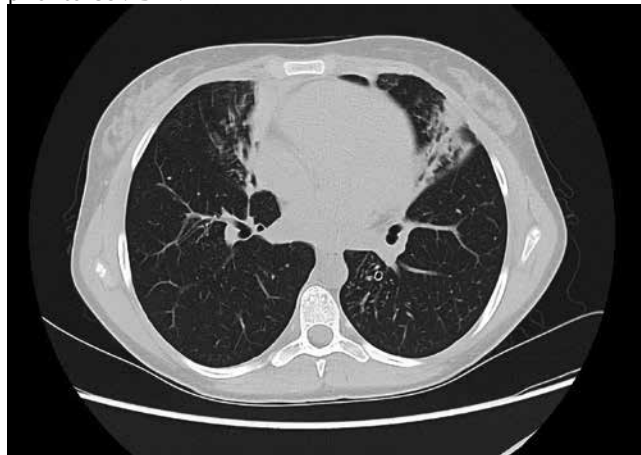
Диагноз «Муковисцидоз» установлен в 2 г. 3 мес. на основании молекулярно-генетического исследования. Обострения до 8–10 раз в год, хронический высев MRSA, регулярно проводится коррекция антибактериальной терапии по результатам посевов, базисная терапия ингаляционным ферментным муколитиком дорназой альфа (с 2020 г. Тигеразу®).

По данным КТ органов грудной клетки (рис. 1, 2) множественные бронхоэктазии, кистозно-фиброзные элементы, пневмофиброз.

В октябре 2020 г. перенесла COVID-19 (ПЦР-подтвержденный) в легкой форме, наблюдалась амбулаторно, отмечался кашель, нарастание продукции мокроты

● **Рисунок 1.** КТ-картина муковисцидоза у пациентки К. за 9 мес. до COVID-19

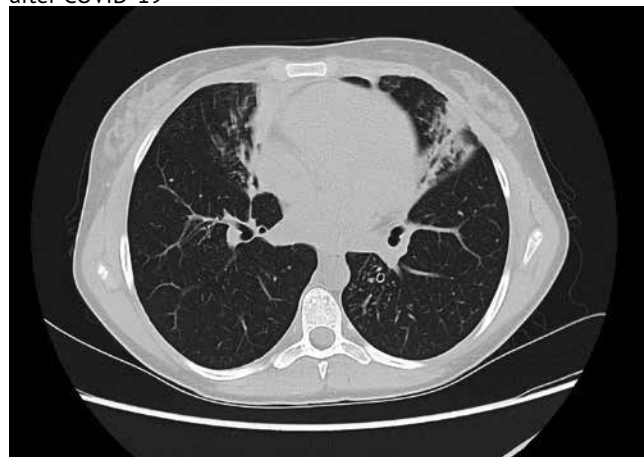
● **Figure 1.** CT picture of mucoviscidosis in patient K. 9 months prior to COVID-19



КТ-признаки муковисцидоза, хронического бронхита, пневмофиброза S5 правого легкого, S4,5,8 левого легкого, цилиндрические бронхоэктазы S2,3 правого легкого, S3,4,6 левого легкого. CT signs of mucoviscidosis, chronic bronchitis. Pneumofibrosis in the right lobe S5 segment, the left lobe S4,5,8 segments. Cylindrical bronchiectasis in the right lobe S2,3 segments, the left lobe S3,4,6 segments.

● **Рисунок 2.** КТ-картина муковисцидоза у пациентки К. через 2 мес. после COVID-19

● **Figure 2.** CT picture of mucoviscidosis in patient K. 2 months after COVID-19



КТ-признаки муковисцидоза, хронического бронхита, пневмофиброз S5 правого легкого и S3, S4, S5, S8 левого легкого, цилиндрические бронхоэктазы S2, S3, S4, S5, S8 правого легкого и S3, S4, S5, S8 левого легкого
CT signs of mucoviscidosis, chronic bronchitis, Pneumofibrosis in the right lobe S3 segment and the left lobe S3, S4, S5, S8 segments. Cylindrical bronchiectasis in the right lobe S2, S3, S4, S5, S8 segments, the left lobe S3, S4, S5, S8 segments.

в течение 3 дней. Базисную терапию МВ не меняли (ингаляции с препаратом Тигераза® проводились 2 раза в день постоянно). КТ в остром периоде инфекции и специфическое лечение по месту жительства не проводились.

В постковидном периоде, через 2 мес. после перенесенной коронавирусной инфекции, при плановой госпитализации в отделение отмечалась отрицательная динамика по данным КТ органов грудной клетки (рис. 2), однако показатели функции внешнего дыхания оставались в пределах нормальных значений (табл. 2).

Позитивным было отмечено и то, что при проведении оценки состояния через 1 год после перенесенной инфекции COVID-19 по опроснику ISARIC персистирующих симптомов, ухудшения эмоционального благополучия и качества жизни не отмечалось по сравнению с периодом до заболевания. Девочка оценивала свое здоровье в целом не хуже, чем до перенесенного COVID-19 (50 баллов по 100-балльной шкале, где 0 – наихудшее состояние здоровья, 100 – наилучшее состояние здоровья) и считала себя полностью восстановившейся от инфекции.

Нетяжелое течение острого периода COVID-19 и отсутствие персистирующих симптомов у пациентки с тяже-

● **Таблица 2.** Показатели функции внешнего дыхания пациентки с муковисцидозом в динамике до COVID-19 и через 2 мес. после COVID-19

● **Table 2.** Changes in indices of the pulmonary function test in a patient with mucoviscidosis prior to COVID-19 and 2 months after COVID-19

Показатель	За 9 мес. до COVID-19	Через 2 мес. после COVID-19
ФЖЕЛ, %Д	109	108
ОФВ1, %Д	108	104

лым течением муковисцидоза может быть обусловлено многолетней регулярной базисной терапией, направленной на профилактику воспаления и деструкции в легочной ткани, в частности проведение ежедневных ингаляций с дорназой альфа (Тигераза®).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дорназа альфа была зарегистрирована на территории Российской Федерации в 1998 г. Ее внедрение в клиническую практику было сопряжено с рядом сложностей: новизна препарата для пациентов и их родителей, отсутствие уверенности в эффективности ее использования, необходимость проведения дополнительных ежедневных ингаляций. Тем не менее дорназа альфа прочно вошла в базисную терапию муковисцидоза, доказав на практике свою эффективность не только как муколитик, но и как противовоспалительный препарат. Такие эффекты достигаются именно благодаря ее регулярному использованию, что подтверждается в рутинной практике использования препарата на протяжении более 20 лет. Терапию дорназой альфа целесообразно назначать после постановки диагноза «Муковисцидоз» не только с лечебной целью, но и с профилактической, даже у детей раннего и младшего возраста. Появление ее биоаналога – под торговым наименованием Тигераза®, доказавшего свою безопасность и эффективность, как в исследовании 3-й фазы, так и в реальной практике, позволяет обеспечить максимальное количество пациентов, нуждающихся в терапии. 

Поступила / Received 01.10.2022

Поступила после рецензирования / Revised 16.10.2022

Принята в печать / Accepted 16.10.2022

Список литературы / References

- Шерман В.Д., Кондратьева Е.И., Воронкова А.Ю., Каширская Н.Ю., Шабалова Л.А., Никонова В.С. и др. Влияние неонатального скрининга на течение муковисцидоза на примере групп пациентов Московского региона. *Медицинский совет*. 2017;(18):124–128. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-18-124-128>.
- Sherman V.D., Kondratieva E.I., Voronkova A.Y., Kashirskaya N.Y., Shabalova L.A., Nikonova V.S. et al. Influence of neonatal screening for cystic fibrosis by the example of patients of the Moscow region. *Meditsinskiy Sovet*. 2017;(18):124–128. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-18-124-128>.
- Каширская Н.Ю., Капранов Н.И., Кондратьева Е.И. *Муковисцидоз*. М.: Медпрактика-М; 2021. 679 с. Режим доступа: <https://mukoviscidosis.org/news/279-vishla-monografia-mukoviscidosis.html>.
- Kashirskaya N.Y., Kapranov N.I., Kondratieva E.I. *Cystic fibrosis*. Moscow: Medpraktika-M; 2021. 679 p. (In Russ.) Available at: <https://mukoviscidosis.org/news/279-vishla-monografia-mukoviscidosis.html>.
- Flume P.A., O'Sullivan B.P., Robinson K.A., Goss C.H., Mogayzel Jr. P.J., Willey-Courand D.B. et al. Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines Chronic Medications for Maintenance of Lung Health. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;(176):957–969. <https://doi.org/10.1164/rccm.200705-664OC>.
- Кондратьева Е.И., Каширская Н.Ю., Капранов Н.И. (ред.). *Национальный консенсус «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия»*. 2-е изд. М.: Боргес; 2019. 356 с. Режим доступа: <https://mukoviscidosis.org/doc/konsensus/2019/konsensus-2019-bez-rentgenogramm.pdf>.
- Kondratieva E.I., Kashirskaya N.Y., Kapranov N.I. (eds). *National consensus "Cystic fibrosis: definition, diagnostic criteria, therapy"*. 2nd ed. Moscow: Borges; 2019. 356 p. (In Russ.) Available at: <https://mukoviscidosis.org/doc/konsensus/2019/konsensus-2019-bez-rentgenogramm.pdf>.

5. Sly P, Brennan S, Gangell C, de Klerk N, Murray C, Mott L. et al. Lung disease at diagnosis in infants with cystic fibrosis detected by newborn screening. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(2):146–52. <https://doi.org/10.1164/rccm.200901-00690C>.
6. Dodge J.A., Morison S., Lewis P.A., Colest E.C., Geddes D., Russell G. et al. Cystic fibrosis in the United Kingdom, 1968–1988: incidence, population and survival. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 1993;7(2):157–166. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3016.1993.tb00390.x>.
7. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Куцев С.И., Авдеев С.Н., Полевиченко Е.В., Белевский А.С. *Кистозный фиброз (муковисцидоз): клинические рекомендации*. М.; 2021. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/372_2.
8. Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Kutsev S.I., Avdeev S.N., Polevichenko E.V., Belevskiy A.S. *Cystic fibrosis (cystic fibrosis): clinical guidelines*. Moscow; 2021. (In Russ.) Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/372_2.
9. Fuchs H.J., Borowitz D.S., Christiansen D.H., Morris E.M., Nash M.L., Ramsey B.W. et al. Effect of aerosolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 1994;331(10):637–642. <https://doi.org/10.1056/NEJM199409083311003>.
10. Robinson P.J. Dornase alfa in early cystic fibrosis lung disease. *Pediatr Pulmonol*. 2002;34(3):237–241. <https://doi.org/10.1002/ppul.10136>.
11. Quan J.M., Tiddens H.A., Sy J.P., McKenzie S.G., Montgomery M.D., Robinson P.J. et al. Pulmozyme Early Intervention Trial Study Group. A two-year randomized, placebo-controlled trial of dornase alfa in young patients with cystic fibrosis with mild lung function abnormalities. *J Pediatr*. 2001;139(6):813–820. <https://doi.org/10.1067/mpd.2001.118570>.
12. Jones A.P., Wallis C.E. Recombinant human deoxyribonuclease for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(3):CD001127. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001127.pub2>.
13. Dentice R., Elkins M. Timing of dornase alfa inhalation for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;3(3):CD007923. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007923>.
14. Симонова О.И. Дорназа альфа: три клинических эффекта. *Педиатрическая фармакология*. 2008;5(2):26–32. Режим доступа: <https://www.pedpharma.ru/jour/article/view/872>.
15. Simonova O.I. Dornase alpha: three clinical effects. *Pediatric Pharmacology*. 2008;5(2):26–32. (In Russ.) Available at: <https://www.pedpharma.ru/jour/article/view/872>.
16. Weber A.G., Chau A.S., Egeblad M., Barnes B.J., Janowitz T. Nebulized in-line endotracheal dornase alfa and albuterol administered to mechanically ventilated COVID-19 patients: a case series. *Mol Med*. 2020;26(1):91. <https://doi.org/10.1186/s10020-020-00215-w>.
17. Hudson T.J. Dornase in treatment of chronic bronchitis. *Ann Pharmacother*. 1996;30(6):674–675. <https://doi.org/10.1177/106002809603000616>.
18. Desai M., Weller P.H., Spencer D.A. Clinical benefit from nebulized human recombinant DNase in Kartagener's syndrome. *Pediatr Pulmonol*. 1995;20(5):307–308. <https://doi.org/10.1002/ppul.1950200509>.
19. Sheils C.A., Kas J., Travassos W., Allen P.G., Janney P.A., Wohl M.E., Stossel T.P. Actin filaments mediate DNA fiber formation in chronic inflammatory airway disease. *Am J Pathol*. 1996;148(3):919–927. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8774146/>.
20. Shah P.L., Scott S.F., Hodson M.E. Lobar atelectasis in cystic fibrosis and treatment with recombinant human DNase I. *Respir Med*. 1994;88(4):313–315. [https://doi.org/10.1016/0954-6111\(94\)90063-9](https://doi.org/10.1016/0954-6111(94)90063-9).
21. Merkus P.J., de Hoog M., van Gent R., de Jongste J.C. DNase treatment for atelectasis in infants with severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Eur Respir J*. 2001;18(4):734–737. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11716180/>.
22. Wills P.J., Wodehouse T., Corkery K., Mallon K., Wilson R., Cole P.J. Short-term recombinant human DNase in bronchiectasis. Effect on clinical state and in vitro sputum transportability. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154(2):413–417. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.154.2.8756815>.
23. Yang C., Chilvers M., Montgomery M., Nolan S.J. Dornase alfa for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(4):CD001127. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001127.pub3>.
24. Иванов Р., Секарева Г., Кравцова О., Кудлай Д., Лукьянов С., Тихонова И. и др. Правила проведения исследований биоаналоговых лекарственных средств (биоаналогов). *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2014;(1):21–36. Режим доступа: <https://www.pharmacokinetica.ru/jour/article/view/138>.
25. Ivanov R., Sekareva G., Kravtsova O., Kudlay D., Lukyanov S., Tikhonova I. et al. Guidelines of research biosimilar drugs. *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. 2014;(1):21–36. (In Russ.) Available at: <https://www.pharmacokinetica.ru/jour/article/view/138>.
26. Амелина Е.Л., Красовский С.А., Абдулганиева Д.И., Ашерова И.К., Зильбер И.Е., Тришина С.В. и др. Эффективность и безопасность биоаналогичного лекарственного препарата Тигераза® (дорназа альфа) при длительной симптоматической терапии пациентов с муковисцидозом: результаты клинического исследования III фазы. *Пульмонология*. 2019;29(6):695–706. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-6-695-706>.
27. Amelina E.L., Krasovskiy S.A., Abdalganieva D.I., Asherova I.K., Zilber I.E., Trishina S.V. et al. Efficacy and safety of the biosimilar medicinal product Tigerase® (dornase alfa) in long-term symptomatic treatment of patients with cystic fibrosis: results of a phase III clinical trial. *Pulmonologiya*. 2019;29(6):695–706. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-6-695-706>.
28. Amelina E.L., Krasovskiy S.A., Akhtyamova-Givrovskaya N.E., Kashirskaya N.Y., Abdalganieva D.I., Asherova I.K. et al. Comparison of biosimilar Tigerase and Pulmozyme in long-term symptomatic therapy of patients with cystic fibrosis and severe pulmonary impairment (subgroup analysis of a Phase III randomized open-label clinical trial (NCT04468100)). *PLoS ONE*. 2021;16(12):e0261410. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0261410>.
29. Кондратьева Е.И., Шадрина В.В., Фурман Е.Г., Воронкова А.Ю., Шерман В.Д., Жекайте Е.К. и др. Оценка переносимости применения лекарственного препарата Тигераза® (дорназа альфа) по результатам многолетней научной программы постмаркетингового применения препарата. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2021;100(3):218–226. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2021-100-3-218-226>.
30. Kondratyeva E.I., Shadrina V.V., Furman E.G., Voronkova A.Yu., Sherman V.D., Zhekaite E.K. et al. Estimation of possibility of application of Tigerase® (dornase alfa) drug on the results of a multicenter scientific program of post-marketing use of the drug. *Pediatr*. 2021;100(3):218–226. (In Russ.) <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2021-100-3-218-226>.
31. Пухальский А.Л., Шмарина Г.В., Пухальская Д.Д. Особенности воспалительного процесса у больных муковисцидозом. *Пульмонология*. 2006;(Прил.):81–83.
32. Pukhalskiy A.L., Shmarina G.V., Pukhalskaya D.D. Features of the inflammatory process in patients with cystic fibrosis. *Pulmonologiya*. 2006;(Suppl.):81–83. (In Russ.)
33. Глыбочко П.В., Фомин В.В., Авдеев С.Н., Моисеев С.В., Яворовский А.Г., Бровко М.Ю. и др. Клиническая характеристика 1007 больных тяжелой SARS-CoV-2 пневмонией, нуждавшихся в респираторной поддержке. *Клиническая фармакология и терапия*. 2020;29(2):21–29. <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2020-2-21-29>.
34. Glybochko P.V., Fomin V.V., Avdeev S.N., Moiseev S.V., Yavorovskiy A.G., Brovko M.Y. et al. Clinical characteristics of 1007 intensive care unit patients with SARS-CoV-2 pneumonia. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2020;29(2):21–29. (In Russ.) <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2020-2-21-29>.
35. Barnes B.J., Adrover J.M., Baxter-Stoltzfus A., Borczuk A., Cools-Lartigue J., Crawford J.M. et al. Targeting potential drivers of COVID-19: Neutrophil extracellular traps. *J Exp Med*. 2020;217(6):e20200652. <https://doi.org/10.1084/jem.20200652>.
36. Mao Y., Lin W., Wen J., Chen G. Clinical and pathological characteristics of 2019 novel coronavirus disease (COVID-19): a systematic reviews. *Med Rev*. 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.02.20.20025601>.
37. Mart'inez-Alem'an S.R., Campos-Garc'ia L., Palma-Nicolas J.P., Hernandez-Bello R., Gonzalez G.M., Sanchez-Gonzalez A. Understanding the Entanglement: Neutrophil Extracellular Traps (NETs) in Cystic Fibrosis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2017;(7):104. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2017.00104>.
38. Manzenreiter R.F., Kienberger F., Marcos K.V., Schilcher K., Krautgartner W.D., Obermayer A. et al. Ultrastructural characterization of cystic fibrosis sputum using atomic force and scanning electron microscopy. *J Cyst Fibros*. 2012;11(2):84–92. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2011.09.008>.
39. Симонова О.И., Быстрова С.Г., Горинова Ю.В. Клинико-функциональный контроль муколитической терапии у детей с муковисцидозом. *Медицинский совет*. 2022;(4):120–127. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-4-120-127>.
40. Simonova O.I., Bystrova S.G., Gorinova Yu.V. Clinical and functional control of mucolytic therapy in children with cystic fibrosis. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;(4):120–127. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-4-120-127>.

Информация об авторах:

Симонова Ольга Игоревна, д.м.н., заведующая пульмонологическим отделением, Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 119926, Россия, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1; профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; oisimonova@mail.ru

Горинова Юлия Викторовна, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории редких и наследственных болезней у детей, врач-пульмонолог, Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 119926, Россия, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1; ygorinova@yandex.ru
Чернявская Анастасия Сергеевна, врач-педиатр приемно-диагностического отделения, Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 119926, Россия, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1; аспирант, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ana.wazowski@yandex.ru

Information about authors:

Olga I. Simonova, Dr. Sci. (Med.), Head of the Pulmonology Department, National Medical Research Center for Children's Health; 2, Bldg. 1, Lomonosovsky Ave., Moscow, 119926, Russia; Professor, Department of Pediatrics and Pediatric Rheumatology, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; oisimonova@mail.ru

Yulia V. Gorinova, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Laboratory of Rare and Hereditary Diseases in Children, Pulmonologist, National Medical Research Center for Children's Health; 2, Bldg. 1, Lomonosovsky Ave., Moscow, 119926, Russia; ygorinova@yandex.ru

Anastasiya S. Chernyavskaya, Pediatrician of the Admission and Diagnostic Department, National Medical Research Center for Children's Health; 2, Bldg. 1, Lomonosovsky Ave., Moscow, 119926, Russia; Postgraduate Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; ana.wazowski@yandex.ru

Характеристика профиля личности и приверженность к терапии как факторы прогноза компенсации сахарного диабета 1-го типа у подростков

И.Л. Никитина , <https://orcid.org/0000-0003-4013-0785>, nikitina0901@gmail.com

А.О. Плаксина, plaksina_ao@almazovcentre.ru

А.С. Пирожкова, <https://orcid.org/0000-0003-3581-8614>, al.pirozhkova12@gmail.com

И.А. Кельмансон, <https://orcid.org/0000-0002-4449-2786>, iakelmanson@hotmail.com

Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

Резюме

Введение. Сахарный диабет 1-го типа (СД1) у детей и подростков занимает ведущее место в структуре хронических заболеваний детского возраста. Несмотря на современные достижения в лечении и контроле СД1, подростки имеют проблемы в достижении гликемического контроля, в сравнении с пациентами других возрастных групп.

Цель – оценить зависимость степени компенсации диабета у подростков от особенностей личностного профиля, эмоционально-поведенческих характеристик и факторов среды окружения.

Материалы и методы. В исследование методом случайной выборки был включен 101 пациент с СД1 в возрасте от 11 до 17 лет. Пациенты были анкетированы по следующим методикам: «Опросник приверженности лечению» (MAQ), «Опросник для изучения самостоятельного ухода» (SCI-R), «Опросник проблемных сфер, связанных с сахарным диабетом» (PAID), «Подростковый вариант многофакторной методики Р.Б. Кеттелла» и «Опросник Ахенбаха» (Youth self-report for ages 11–18).

Результаты. Компенсация СД ($Hb_{A1c} < 7,0\%$) была у 25% респондентов, декомпенсация ($Hb_{A1c} > 7,0\%$) – у 75%. Была установлена статистически достоверная связь между степенью комплаентности пациента и уровнем Hb_{A1c} ($p = 0,004$), свидетельствовавшая о более низких значениях Hb_{A1c} у более приверженных к терапии подростков. С целью определения предикторов комплаентности пациента на трех моделях проведено математическое моделирование с последовательным расширением объясняющих элементов. Не получено данных о значимом предиктивном влиянии социально-демографических и медицинских факторов ($p = 0,075$), а также эмоционально-поведенческих характеристик на модели, объясняющей всего 9% вариаций показателя комплаентности. Установлена предиктивная роль индивидуально-психологических особенностей личности пациентов ($p < 0,001$) на основании модели, объясняющей 48% вариаций показателя комплаентности.

Выводы. Наиболее значимым показателем лучшей компенсации СД1 у детей подросткового возраста является показатель комплаентности к терапии, на которую оказывают предиктивное влияние такие личностные особенности подростков, как принятие моральных норм и реализм – чувствительность.

Ключевые слова: сахарный диабет 1-го типа (СД1), гликированный гемоглобин (Hb_{A1c}), комплаентность, эмоционально-поведенческие особенности, личностный профиль, подростки

Для цитирования: Никитина И.Л., Плаксина А.О., Пирожкова А.С., Кельмансон И.А. Характеристика профиля личности и приверженность к терапии как факторы прогноза компенсации сахарного диабета 1-го типа у подростков. *Медицинский совет.* 2022;16(19):96–103. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-19-96-103>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Influence of the personalities and adherence to therapy on the metabolic control type 1 diabetes in adolescents

Irina L. Nikitina , <https://orcid.org/0000-0003-4013-0785>, nikitina0901@gmail.com

Anna O. Plaksina, plaksina_ao@almazovcentre.ru

Alina S. Pirozhkova, <https://orcid.org/0000-0003-3581-8614>, al.pirozhkova12@gmail.com

Igor A. Kelmanson, <https://orcid.org/0000-0002-4449-2786>, iakelmanson@hotmail.com

Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia

Abstract

Introduction. Diabetes mellitus type 1 (T1DM) in children and adolescents occupies a leading place in the structure of chronic diseases of childhood. Despite modern advances in the treatment and control of CT 1, adolescents have problems with glycemic control in comparison with other age groups.

Aim. Is to estimate the correlation between the degree of compensation for diabetes in adolescents and the features of the personality profile, emotional and behavioural characteristics and environmental factors.

Materials and methods. The study included 101 children aged 11 to 17 years, treated to pump insulin therapy or multiple injections of insulin. Adherence and compliance to therapy was assessed using the Medication Adherence Questionnaire (MAQ) and the Self Care Inventory-Revised Version (SCI-R). Emotional and behavioral problems were evaluated using the Youth self-report for ages 11-18. Characterization of personality profile was assessed using the The Sixteen Personality Factor Questionnaire».

Results. Diabetes was compensated in 25% of children ($Hb_{A1c} < 7,0\%$). A statistically significant relationship was established between the degree of patient compliance and the level of Hb_{A1c} . The predictive role of individual psychological characteristics on compliance has been determined. Factors such as realism and acceptance of moral norms have a positive impact on compliance.

Conclusions. The therapy compliance indicator is the most significant indicator of better compensation for type 1 diabetes in adolescents. The personality traits of adolescents, such as acceptance of moral norms and realism — sensitivity have a predictive effect on the therapy compliance.

Keywords: diabetes mellitus type 1, compliance, Hb_{A1c} , adolescence, emotional and behavioral problems, personality profile

For citation: Nikitina I.L., Plaksina A.O., Pirozhkova A.S., Kelmanson I.A. Influence of the personalities and adherence to therapy on the metabolic control type 1 diabetes in adolescents. *Meditinskiy Sovet*. 2022;16(19):96–103. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-19-96-103>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет 1-го типа (СД1) у детей и подростков занимает ведущее место в структуре хронических заболеваний детского возраста. По данным статистики, заболеваемость и распространенность СД1 в детской и подростковой популяциях в последние годы имеют тенденцию к росту [1]. Риск развития хронических микрососудистых осложнений СД1 зависит от степени метаболического контроля. Неоптимальные результаты в подростковом возрасте повышают риск поздних осложнений даже у лиц, чей гликемический контроль впоследствии улучшается во взрослом возрасте [2]. В ряде исследований было доказано, что уровень Hb_{A1c} , ассоциированный с наименьшим риском микроангиопатий, должен поддерживаться ниже 7% и оцениваться в подростковом возрасте ежеквартально [3, 4].

Современные технологии оказания помощи при СД1 многокомпонентны и предполагают высокий уровень обученности и знаний пациентов о фармакокинетике постоянно обновляющихся препаратов инсулина, способов их введения, непрерывного самоконтроля, гибкости в диетотерапии и физической активности, возможности виртуального общения с лечащим врачом, что в целом предполагает увеличение количества пациентов, имеющих целевой уровень Hb_{A1c} . При этом повышение ежедневной нагрузки на пациента, связанной с процессом контроля его заболевания, позволяет прогнозировать различную приверженность к предлагаемым мероприятиям, связанным с психосоциальными особенностями личности, когнитивными способностями, стрессоустойчивостью и многими другими факторами, не имеющими прямого отношения к процессу лечения СД1, но неизбежно отражающимися на его конечном результате.

Анализ качества жизни (КЖ) пациентов является важной для клинициста задачей для получения более полной картины компенсации заболевания. Большинство исследований демонстрирует прямую корреляцию между уровнем Hb_{A1c} и КЖ: хороший метаболический контроль связан с улучшением КЖ, однако есть данные и об обратной корреляционной связи [5, 6]. В некоторых исследова-

ниях оценки КЖ родителей и детей значительно различались. При изучении КЖ у детей дошкольного возраста были получены результаты, свидетельствующие о том, что представления родителей о КЖ ребенка в целом и оценки влияния заболевания на КЖ были ниже, по сравнению с оценками самих детей с СД1, при этом дети приводили более низкие оценки своего эмоционального благополучия. Эти различия подчеркивают важность исследований, направленных на субъективную оценку факторов, связанных с болезнью, как самими пациентами, так и их родителями [5–8].

Дети и подростки с СД1 испытывают больше психологических расстройств и имеют более высокий риск эмоциональных проблем, по сравнению с детьми и подростками без СД1. Показатели распространенности депрессии, тревоги, расстройств, связанных с переизбытком, повышены у подростков с СД1 [9–11]. Есть исследования, демонстрирующие отрицательную взаимосвязь между эмоциональным интеллектом подростков и их родителей и уровнем Hb_{A1c} : чем больше ограничен эмоциональный интеллект, тем выше уровень Hb_{A1c} [12, 13]. В литературе также описано влияние на компенсацию СД1 таких факторов, как приверженность к терапии и комплаентность, причем более высокая приверженность и комплаентность предсказывали лучший контроль гликемии [14, 15].

Учитывая, что, несмотря на существенный прогресс в технологиях терапии диабета, данные научной литературы последних лет свидетельствуют об отсутствии ожидаемого значительного увеличения количества детей и особенно подростков с должным уровнем компенсации заболевания, научный и практический интерес представляет изучение вклада факторов, связанных с особенностями личности и микросредового окружения, в прогноз метаболического контроля СД1 с возможностью последующей разработки персонализированных стратегий по модификации корригируемых факторов, направленных на улучшение компенсации СД1 у подростков.

Цель – оценить зависимость степени компенсации диабета у подростков от особенностей личностного профиля, эмоционально-поведенческих характеристик и факторов среды окружения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В обсервационное когортное одномоментное исследование был осуществлен набор пациентов методом случайной выборки. Был включен 101 респондент из разных регионов России с верифицированным диагнозом СД1 в возрасте 11–17 лет. Критерием включения в исследование послужили ранее выявленный диагноз СД1, обследование, лечение и мониторинг в соответствии с современными российскими клиническими рекомендациями, отсутствие декомпенсированных заболеваний других органов и систем, а также согласие пациента и его законного представителя на участие в исследовании. Все дети были стационарно обследованы и находились на лечении в Национальном медицинском исследовательском центре имени В.А. Алмазова и в эндокринологическом отделении Детского городского многопрофильного клинического центра высоких медицинских технологий имени К.А. Раухфуса (оба – Санкт-Петербург) в 2021 г. Для оценки социально-демографических параметров проводилось анкетирование пациентов и их родителей.

В исследовании были использованы русскоязычные валидизированные варианты следующих методик тестирования.

1. Для оценки комплаентности к терапии СД1 – «Опросник приверженности лечению» (Medication Adherence Questionnaire – MAQ) [16]. Включал 7 вопросов, на которые было необходимо дать утвердительный или отрицательный ответ, а также один вопрос с 5 вариантами ответа. Количественная оценка полученных данных позволяла оценить выраженность комплаентности пациента. Более высоким показателям соответствовала более высокая степень приверженности к терапии.
2. Для оценки самоорганизованности и выполнения рутинных ежедневных процедур по лечению и контролю СД1 – «Опросник для изучения самостоятельного ухода» (Self Care Inventory-Revised Version – SCI-R) [17]. С помощью данной методики изучалась информация о том, что фактически выполнял пациент и каким образом придерживался схемы лечения заболевания в течение последних двух месяцев. SCI-R включал элементы, которые были сосредоточены на тестировании и мониторинге уровня глюкозы в крови, регулировании инсулина и питания, физических упражнениях и мерах предосторожности в экстренных случаях. Методика тестирования состояла из 15 вопросов с 5 вариантами ответов, каждый из которых оценивался от 0 до 4 баллов. Более высоким показателям соответствовала более высокая степень самоорганизованности пациента.
3. Для оценки микросредового окружения, социальных и психологических трудностей – «Опросник проблемных сфер, связанных с сахарным диабетом» (Problem Areas in Diabetes Questionnaire – PAID) [18]. Данная методика тестирования включала ряд вопросов с пятью возможными вариантами ответов, где 0 означало «нет проблем», а 4 – «серьезная проблема».

Количественная оценка полученных данных проводилась PAID-баллами. Пациенты, набравшие 40 баллов или выше, в высокой вероятностью находятся в состоянии эмоционального выгорания и заслуживают особого внимания. PAID-баллы у этих пациентов могут снижаться на 10–15 в ответ на образовательные и медицинские вмешательства. Чрезвычайно низкий балл (0–10) в сочетании с плохим гликемическим контролем мог свидетельствовать об отрицании заболевания. Более высокие баллы отражали большую выраженность проблемных моментов у данных пациентов в связи с этим заболеванием.

4. Для оценки личностного профиля – «Подростковый вариант многофакторной методики Р.Б. Кеттелла» [19]. Личностный профиль был описан по следующим факторам: шизотимия – аффектотимия, ложь, степень эмоциональной устойчивости, флегматичность – возбудимость, подчиненность – доминирование, осторожность – легкомыслие, степень принятия моральных норм, застенчивость – авантюризм, реализм – чувствительность, неврастения, самоуверенность – склонность к чувству вины, степень групповой зависимости, степень самоконтроля, степень внутреннего напряжения. Данная 14-факторная методика содержит 142 вопроса с тремя вариантами ответов для выбора наиболее подходящего. В ходе диагностики подсчитывается количество совпадений ответов тестируемого с ключом. За каждое совпадение начисляется 2 балла. Исключение составляет фактор «ложь», где за каждое совпадение ответа с ключом дается 1 балл, а также за промежуточные варианты ответа начисляется 1 балл. Полученная сумма баллов сравнивается с нормативными данными для соответствующего возраста и пола, и относительно этих данных результат интерпретируется как низкая или высокая оценка.
5. Для оценки ситуативных поведенческих проблем – «Опросник Ахенбаха» (Youth self-report for ages 11–18) [20]. Данная методика тестирования содержит 112 утверждений о возможном поведении респондентов. На каждое утверждение необходимо выбрать вариант, который наилучшим образом отражает поведение респондента в последние 6 мес., где 2 балла – характерно или часто характерно, 1 балл – иногда характерно, 0 баллов – не характерно. Далее набранные баллы количественно обрабатывались с помощью ключей к шкалам: тревожность – депрессия, агрессивное поведение, девиантное поведение, нарушение внимания, нарушение мышления, социальные проблемы, соматические жалобы, отчужденность – депрессия. Количество баллов говорило о выраженности каждой проблемы. Более высокие показатели соответствовали большей выраженности эмоционально-поведенческих проблем.

Статистическая обработка данных произведена с использованием прикладной программы JAMOV 2.2.4 с применением методов описательной и аналитической статистики. Аналитические статистические методы предполагали изучение ассоциаций между отдельными

параметрами. Метод иерархической линейной регрессии использовался для определения предикторов комплаентности пациентов. Были изучены три вида моделей с последовательным расширением переменных. Проводилось сопоставление качества изучаемых моделей с учетом прироста показателей коэффициента детерминации. Статистическая значимость рассматриваемых ассоциаций констатировалась при значении $p < 0,05$.

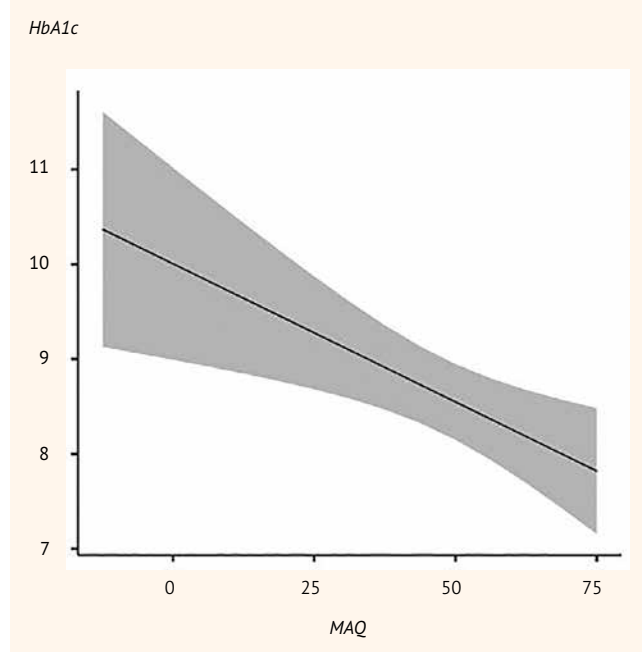
РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование были включены дети и подростки с СД1 от 11 до 17 лет (женского пола – 59%, мужского – 41%), средний возраст $14 \pm 1,8$ года. Длительность СД1 составила в среднем $5,26 \pm 3,5$ года. Пациенты подросткового возраста имели среднее значение Hb_{A1c} $8,62 \pm 2,09\%$. Компенсация СД1 ($Hb_{A1c} < 7,0\%$) была достигнута у 25% участников. Все пациенты получали инсулинотерапию в базис-болюсном режиме, из них 39,4% – путем введения инсулина посредством инсулиновой помпы. Измерения гликемии с помощью глюкометра проводились в 100% случаев, из них в 16,8% случаев дополнительно использовалась система Flash-мониторинга гликемии. Ежегодное стационарное обследование получали 85,1% пациентов, оставшиеся 14,9% обследовались реже.

Наряду с медицинскими параметрами, были оценены социально-демографические факторы микросреды респондентов. Так, в 65,4% случаев брак между родителями был зарегистрирован, в 5,9% случаев брак не был не зарегистрирован, у 20,8% участников родители нахо-

● **Рисунок 1.** Ассоциация между уровнем Hb_{A1c} и комплаентностью пациента

● **Figure 1.** Association between Hb_{A1c} level and patient compliance



Комплаентность пациента оценивалась по русскоязычному варианту методики тестирования «Опросник приверженности лечению» (MAQ). На рисунке представлена линия регрессии, серым показан 95% доверительный интервал, ассоциация достоверна ($p = 0,004$)

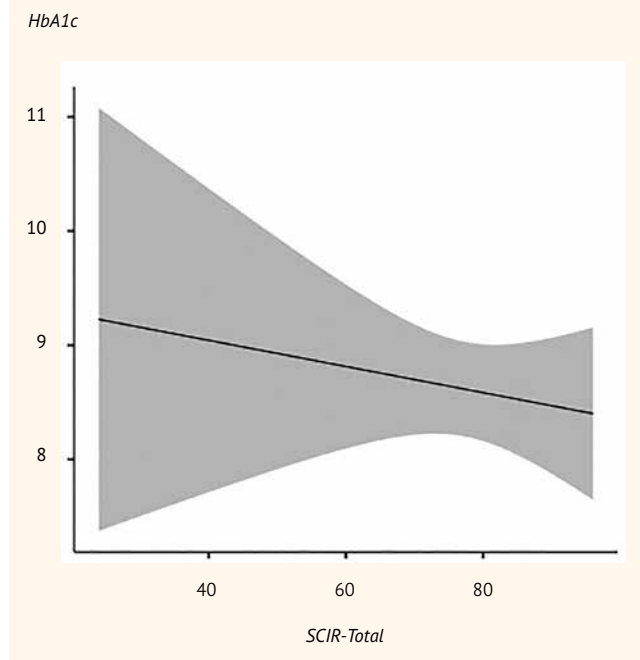
дились в разводе, с матерью- или отцом-одиночкой проживали 2%, со вдовой или вдовцом – 5,9% участников. Единственным ребенком в семье были 18,8% опрошенных, имели братьев или сестер 81,2%, из них одного – 53,5%, двух – 21,8%, трех и более – 5,9%. Отдельной жилплощадью обладали семьи 94% респондентов, 6% проживали в коммунальной квартире. Данные по образованию родителей распределились следующим образом (у матери и отца соответственно): высшее – 66,3 и 55%, неполное высшее – 4 и 5%, среднее – 20,8 и 24%, неполное среднее или начальное – 1 и 2%, у пациента не было данных в 7,9 и 14% случаев. Алкогольная зависимость была у 2% матерей и 9,9% отцов опрошенных детей.

Исследование было направлено на выявление связей изучаемых факторов с возможной наилучшей компенсацией СД1, оценка которой в данном исследовании проводилась по уровню Hb_{A1c} . На первом этапе исследования с помощью линейной регрессии была выявлена статистически достоверная ассоциация между выраженностью приверженности к лечению, оцененной по опроснику MAQ, и уровнем Hb_{A1c} ($b = -0,364$; $p = 0,004$). Отрицательное значение коэффициента регрессии свидетельствовало о том, что на фоне повышения комплаентности пациента снижался уровень Hb_{A1c} , т.е. достигалась более отчетливая компенсация заболевания (рис. 1). Результаты дальнейшего аналитического исследования не показали статистически достоверной связи ($p = 0,269$) между уровнем Hb_{A1c} и уровнем самоорганизованности и самообслуживания СД1, оцененного по опроснику SCI-R. Между уровнем Hb_{A1c} и социальными и личностными проблемами, которые возникают у пациентов и были оценены по опроснику PAID, статистически достоверной ассоциации ($p = 0,503$) также не обнаружилось (рис. 2, 3). Таким образом, на первом этапе исследования были получены данные, в соответствии с которыми наиболее значимым прогностическим фактором лучшей компенсации СД1 у детей подросткового возраста явился показатель комплаентности к терапии. Имела место обратная зависимость: чем выше комплаентность пациентов, тем ниже был уровень Hb_{A1c} и, соответственно, тем лучше была компенсация заболевания.

Следующим этапом был поиск факторов, которые оказывали наиболее значимое влияние на комплаентность пациентов с СД1. Для этого последовательно создавались иерархические регрессионные модели. В первую модель в качестве объясняющих переменных были включены медицинские и социально-демографические факторы, отражающие факторы микроокружения подростков: пол и возраст пациентов, стаж заболевания, наличие суточного мониторинга, частота планового стационарного обследования, зарегистрированность брака родителей, наличие родных сестер и братьев, наличие у матери высшего образования. Результаты анализа не показали статистически достоверной связи ($p = 0,075$) уровня комплаентности с перечисленными факторами (табл. 1, модель 1).

Вторая модель была расширена за счет включения в нее индивидуально-психологических особенностей личности пациентов, основанных на данных подросткового

- **Рисунок 2.** Ассоциации между уровнем Hb_{A1c} и самоорганизованностью ухода пациента
- **Figure 2.** Associations between Hb_{A1c} levels and patient self-management

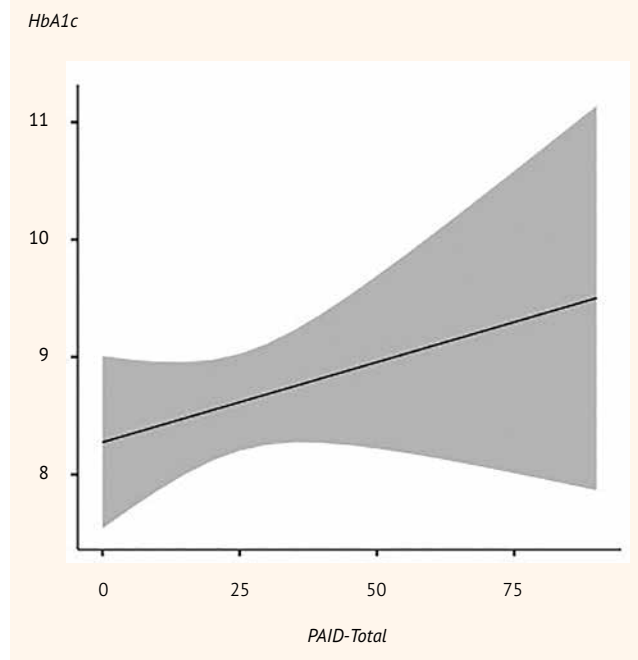


Самоорганизованность и выполнение рутинных ежедневных процедур по лечению и контролю СД1 оценивались по русскоязычному варианту методики тестирования «Опросник для изучения самостоятельного ухода» (SCI-R). Статистически достоверной связи между изучаемыми факторами установлено не было. На рисунке представлена линия регрессии, серым показан 95% доверительный интервал, ассоциация недостоверна ($p > 0,05$).

варианта многофакторной методики Р.Б. Кеттелла. Данная модель оказалась статистически достоверной ($p < 0,001$) и позволяла объяснить 48% вариаций показателя комплаентности. Была зафиксирована статистическая достоверность ($p < 0,001$) такого прироста показателей по сравнению с предыдущей моделью. Среди изученных факторов статистически значимыми оказались принятие моральных норм ($b = 0,14$; $p = 0,002$) и реализм – чувствительность ($b = -0,1$; $p = 0,035$). Таким образом, на приверженность к терапии влияли личностные особенности подростков, причем уровень комплаентности увеличивался при более выраженных показателях принятия моральных норм и менее выраженных показателях чувствительности (табл. 1, модель 2). Отличительными особенностями наиболее комплаентных подростков установлены черты, связанные с принятием моральных норм: сознательность, ответственность и настойчивость, исполнительность, чувствительность к нарушениям морально-этических норм, а также черты, связанные с реализмом: практичность, педантичность и независимость, ориентированность на реальную деятельность и доверие, в большей степени в собственные силы и возможности.

В третью модель были добавлены эмоциональные и поведенческие проблемы пациентов, оцененные по опроснику Ахенбаха. По результатам анализа была установлена статистически достоверная связь ($p < 0,001$). Однако, по сравнению с предыдущей моделью, имел место

- **Рисунок 3.** Ассоциации между уровнем Hb_{A1c} и проблемами, связанными с сахарным диабетом 1-го типа
- **Figure 3.** Associations between Hb_{A1c} levels and type 1 diabetes problems



Микросредовое окружение, социальные и психологические трудности оценивались по русскоязычному варианту методики тестирования «Опросник проблемных сфер, связанных с сахарным диабетом» (PAID). Статистически достоверной связи между изучаемыми факторами установлено не было. На рисунке представлена линия регрессии, серым показан 95% доверительный интервал, ассоциация недостоверна ($p > 0,05$).

незначительный прирост показателей объясненной дисперсии (всего в 9% случаев), статистическая достоверность этого прироста ($p = 0,121$) не была зафиксирована (табл. 1, модель 3). В связи с этим сделано общее заключение, что комплаентность респондентов к терапии СД1 не зависела от их ситуативных эмоционально-поведенческих проблем.

ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе проведенного исследования были изучены особенности личностного профиля, эмоционально-поведенческих характеристик и микросредового окружения подростков с СД1 и возможная зависимость комплаентности от них в сравнительном аспекте. Выбранная для включения в исследование возрастная группа (подростки) представляла особый интерес, так как пациенты данного возраста в популяции являются наиболее уязвимым контингентом в плане компенсации заболевания и имеют худший гликемический контроль, о чем свидетельствуют как данные научной литературы, так и собственные наблюдения [21, 22]. M.L. Tanenbaum et al. (2017), Д.Н. Лаптев и др. (2018) отмечают, что в последние годы заметное число детей и особенно подростков прекращают использование помповой инсулинотерапии и системы непрерывного мониторинга гликемии по разным причинам, среди которых есть указания на неудобство использования и ношения, стоимость расходных материалов и др. [23, 24]. Также у этой возрастной группы повышены

● **Таблица 1.** Определение факторов предикции комплаентности пациентов, проанализированных с помощью иерархических регрессионных моделей

● **Table 1.** Determination of predictors of patient compliance, which are analysed using hierarchical regression models

Модель 1 (включены медицинские и социально-демографические факторы), коэффициент детерминации 0,17; $p = 0,075$				
Показатель	Коэффициент регрессии (b)	Стандартное отклонение (SE)	Значение коэффициента Стьюдента (t)	Уровень значимости (p)
Константа уравнения регрессии*	8,51	1,52	5,62	< 0,001
Стаж заболевания	0,01	0,05	0,15	0,883
Наличие суточного монитора: нет – да	-0,30	0,46	-0,65	0,520
Частота планового стационарного обследования: 1 раз в несколько лет – 1 раз в год	0,15	0,50	0,30	0,764
Наличие родных сестер/братьев:				
1 – Нет	0,30	0,47	0,63	0,529
2 – Нет	0,00	0,54	0,00	0,999
3 – Нет	-0,69	0,80	-0,86	0,391
Пол: мужчины – женщины	0,71	0,33	2,12	0,037
Возраст	-0,18	0,10	-1,85	0,068
Высшее образование матери: нет – да	-0,37	0,34	-1,08	0,281
Зарегистрированный брак: нет – да	-0,49	0,36	-1,35	0,182
Модель 2 (включен личностный профиль, изученный с помощью подросткового варианта многофакторной методики Р.Б. Кеттелла), коэффициент детерминации 0,48; $p < 0,001$; Δ коэффициента детерминации 0,31; $p < 0,001$				
Константа уравнения регрессии*	8,06196	1,7412	4,6300	< 0,001
Шизотимия – аффектотимия	-0,01	0,07	-0,14	0,887
Ложь	0,04	0,08	0,45	0,654
Степень эмоциональной устойчивости	0,06	0,05	1,19	0,238
Флегматичность – возбудимость	0,01	0,05	0,26	0,798
Подчиненность – доминирование	-0,09	0,05	-1,73	0,087
Осторожность – легкомыслие	-0,06	0,04	-1,38	0,171
Степень принятия моральных норм	0,14	0,04	3,27	0,002
Застенчивость – авантюризм	0,03	0,05	0,63	0,528
Степень внутреннего напряжения	-0,04	0,06	-0,74	0,460
Степень самоконтроля	0,03	0,06	0,53	0,599
Степень групповой зависимости	-0,01	0,05	-0,11	0,916
Самоуверенность – склонность к чувству вины	0,01	0,05	0,10	0,924
Неврастения	0,02	0,05	0,32	0,748
Реализм – чувствительность	-0,10	0,05	-2,15	0,035
Модель 3 (включены ситуативные эмоциональные и поведенческие проблемы, изученные с помощью опросника Ахенбаха (Youth self-report for ages 11–18), коэффициент детерминации 0,57; $p < 0,001$; Δ коэффициента детерминации 0,09; $p = 0,121$				
Константа уравнения регрессии*	9,59273	1,8095	5,3012	< 0,001
Тревожность – депрессия	0,12730	0,0569	2,2354	0,029
Агрессивное поведение	0,03902	0,0556	0,7014	0,485
Девiantное поведение	0,00668	0,0641	0,1042	0,917
Нарушение внимания	-0,03690	0,0750	-0,4922	0,624
Нарушение мышления	-0,14499	0,0601	-2,4132	0,019
Социальные проблемы	-0,08679	0,0709	-1,2243	0,225
Соматические жалобы	-0,02928	0,0582	-0,5034	0,616
Отчужденность депрессия	-0,05161	0,0896	-0,5758	0,567

* Является контрольным показателем.

показатели распространенности депрессии, тревоги, расстройств пищевого поведения. Данные факты требуют более пристального внимания к таким пациентам со стороны специалистов разных профилей (детские эндокринологи, психологи, психотерапевты) при планировании программы лечения СД1 для достижения лучших результатов.

В результате проведенного нами исследования были получены данные, что наиболее значимым показателем предикции лучшей компенсации СД1 у детей подросткового возраста является показатель комплаентности к терапии. При этом имеющиеся у пациентов проблемы, связанные с СД1, и организованность их самостоятельного ухода предикторами компенсации не являются. На приверженность к терапии по результатам исследования оказывали влияния личностные особенности подростков, в большей степени такие факторы, как принятие моральных норм и реализм – чувствительность. Для наиболее комплаентных подростков были характерны сознательность, ответственность и настойчивость, исполнительность, практичность, педантичность и независимость, чувствительность к нарушениям морально-этических норм, они ориентировались на реальную деятельность и в основном полагались на себя. Социально-

демографические и медицинские факторы, а также ситуативные поведенческие проблемы, по результатам проведенного нами исследования, на комплаентность подростков с СД1 не влияли.

ВЫВОДЫ

Подводя итог проведенному исследованию, следует подчеркнуть, что определение предикторов степени компенсации СД1 у подростков и их комплаентности к терапии, а также сопоставление приверженности пациента к терапии и его индивидуального клинического и социального портрета способны повысить эффективность лечебной работы с данной категорией пациентов в части достижения метаболической компенсации СД1. Также важно уделять внимание подросткам с СД1 в плане психологической поддержки и оказания психолого-педагогической помощи с учетом их личностных особенностей. Результаты данного исследования рекомендуется принимать во внимание при планировании индивидуальных программ обучения подростков с СД1.



Поступила / Received 27.04.2022

Поступила после рецензирования / Revised 22.07.2022

Принята в печать / Accepted 23.08.2022

Список литературы / References

- Дедов И.И., Шестакова М.В., Петеркова В.А., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А. и др. Сахарный диабет у детей и подростков по данным Федерального регистра Российской Федерации: динамика основных эпидемиологических характеристик за 2013–2016 гг. *Сахарный диабет*. 2017;20(6):392–402. <https://doi.org/10.14341/DM9460>. Dedov I.I., Shestakova M.V., Peterkova V.A., Vikulova O.K., Zheleznyakova A.V., Isakov M.A. et al. Diabetes mellitus in children and adolescents according to the Federal diabetes registry in the Russian Federation: dynamics of major epidemiological characteristics for 2013–2016. *Diabetes Mellitus*. 2017;20(6):392–402. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM9460>.
- Nathan D.M. The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: overview. *Diabetes Care*. 2014;37(1):9–16. <https://doi.org/10.2337/dc13-2112>.
- 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., Шестаков М.В., Безлепкина О.Б., Лаптев Д.Н., Кураева Т.Л., Майоров А.Ю. и др. *Сахарный диабет 1-го типа у детей: клинические рекомендации*. М., 2021. 77 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/287_1. Peterkova V.A., Shestakov M.V., Bezlepina O.B., Laptev D.N., Kuraeva T.L., Mayorov A.Yu. et al. *Type 1 diabetes mellitus in children: clinical guidelines*. Moscow, 2021. 77 p. (In Russ.) Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/287_1.
- Schiller K., Kofler M., Fröhlich M., Fantur M., Rauchenzauner M. Long-Term Hb_{A1c}, Physical Fitness, Nerve Conduction Velocities, and Quality of Life in Children with Type 1 Diabetes Mellitus-A Pilot Study. *Healthcare (Basel)*. 2020;8(4):384. <https://doi.org/10.3390/healthcare8040384>.
- Özyazıcıoğlu N., Avdal E.Ü., Sağlam H. A determination of the quality of life of children and adolescents with type 1 diabetes and their parents. *Int J Nurs Sci*. 2017;4(2):94–98. <https://doi.org/10.1016/j.ijnss.2017.01.008>.
- Babiker A., Al Aqeel B., Marie S., Omer H., Bahabri A., Al Shaikh A. et al. Quality of Life and Glycemic Control in Saudi Children with Type 1 Diabetes at Different Developmental Age Groups. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes*. 2021;14:1179551421990678. <https://doi.org/10.1177/1179551421990678>.
- Никитина И.Л., Плаксина А.О., Павлов А.В., Кельмансон И.А. Оценка качества жизни как фактор оптимизации пациент-ориентированной терапии детей с сахарным диабетом 1-го типа дошкольного возраста. *Лечащий врач*. 2021;(12):34–39. <https://doi.org/10.51793/OS.2021.24.12.005>. Nikitina I.L., Plaksina A.O., Pavlov A.V., Kelmanson I.A. Assessment of the quality of life as a factor in optimizing patient-oriented therapy for children with type 1 diabetes mellitus of preschool age. *Lechaschi Vrach*. 2021;(12):34–39. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2021.24.12.005>.
- Reynolds K.A., Helgeson V.S. Children with diabetes compared to peers: depressed? Distressed? A meta-analytic review. *Ann Behav Med*. 2011;42(1):29–41. <https://doi.org/10.1007/s12160-011-9262-4>.
- Young V., Eiser C., Johnson B., Brierley S., Epton T., Elliott J., Heller S. Eating problems in adolescents with Type 1 diabetes: a systematic review with meta-analysis. *Diabet Med*. 2013;30(2):189–198. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2012.03771.x>.
- Delamater A.M., de Wit M., McDarby V., Malik J.A., Hilliard M.E., Northam E., Acerini C.L. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Psychological care of children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2018;19(Suppl. 27):237–249. <https://doi.org/10.1111/pedi.12736>.
- Zysberg L., Bar Yoseph T., Goldman M. Emotional intelligence and glycemic management among type 1 diabetes patients. *J Health Psychol*. 2017;22(2):158–163. <https://doi.org/10.1177/1359105315596373>.
- Schinckus L., Avalosse H., Van den Broucke S., Mikolajczak M. The role of trait emotional intelligence in diabetes self-management behaviors: the mediating effect of diabetes-related distress. *Pers Individ Dif*. 2018;131:124–131. <https://doi.org/10.1016/j.paid.2018.03.028>.
- Hood K.K., Peterson C.M., Rohan J.M., Drotar D. Association between adherence and glycemic control in pediatric type 1 diabetes: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2009;124(6):e1171–1179. <https://doi.org/10.1542/peds.2009-0207>.
- Никитина И.Л. *Детская эндокринология*. Ростов-на-Дону: Феникс; 2006. 224 с. Nikitina I.L. *Pediatric endocrinology*. Rostov-on-Don: Feniks; 2006. 224 p. (In Russ.)
- Lavsa S.M., Holzworth A., Ansani N.T. Selection of a validated scale for measuring medication adherence. *J Am Pharm Assoc (2003)*. 2011;51(1):90–94. <https://doi.org/10.1331/JAPhA.2011.09154>.
- La Greca A. *Manual for the self care inventory*. Miami, FL: University of Miami; 2004. 11 p. Available at: https://www.researchgate.net/publication/242254740_Manual_for_the_Self_Care_Inventory.
- Welch G., Weinger K., Anderson B., Polonsky W.H. Responsiveness of the Problem Areas In Diabetes (PAID) questionnaire. *Diabet Med*. 2003;20(1):69–72. <https://doi.org/10.1046/j.1464-5491.2003.00832.x>.
- Орлова А.А. Элементы лонгитюдного исследования особенностей личности в период подросткового кризиса. *Личность в меняющемся мире: здоровье, адаптация, развитие*. 2014;(2):80–88. Режим доступа: <http://humjournal.rzgm.ru/art&id=83>.

- Orlova A.A. Elements of a longitudinal study of personality characteristics during adolescence crisis. *Personality in a Changing World: Health, Adaptation, Development*. 2014;(2):80–88. (In Russ.) Available at: <http://humjournal.rzgm.ru/art&id=83>.
20. Kakaberaie K., Mojtaba A.A., Fedaei Z. Validation of Achenbach's behavioral problems: Performing the Youth Self-Report Scale (Ysr) for 11–18 year-old adolescents on high school students. *Research in Psychological Health*. 2008;1(4):50–66. Available at: <https://www.sid.ir/en/Journal/ViewPaper.aspx?ID=278238>.
 21. Miller K.M., Foster N.C., Beck R.W., Bergenstal R.M., DuBose S.N., DiMeglio L.A. et al. Current state of type 1 diabetes treatment in the U.S.: updated data from the T1D Exchange clinic registry. *Diabetes Care*. 2015;38(6):971–978. <https://doi.org/10.2337/dc15-0078>.
 22. Foster N.C., Beck R.W., Miller K.M., Clements M.A., Rickels M.R., DiMeglio L.A. et al. State of Type 1 Diabetes Management and Outcomes from the T1D Exchange in 2016–2018. *Diabetes Technol Ther*. 2019;21(2):66–72. <https://doi.org/10.1089/dia.2018.0384>.
 23. Лаптев Д.Н., Переверзева С.В., Емельянов А.О., Петеркова В.А. Мониторинг применения помповой инсулинотерапии у детей, подростков и молодых пациентов с сахарным диабетом 1-го типа в Российской Федерации. *Проблемы эндокринологии*. 2018;64(2):85–92. <https://doi.org/10.14341/probl8756>.
Laptev D.N., Pereverzeva S.V., Emelyanov A.O., Peterkova V.A. Monitoring of insulin pump therapy in children, adolescents, and young adults with type 1 diabetes mellitus in the Russian Federation. *Problemy Endokrinologii*. 2018;64(2):85–92. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/probl8756>.
 24. Tanenbaum M.L., Hanes S.J., Miller K.M., Naranjo D., Bensen R., Hood K.K. Diabetes Device Use in Adults With Type 1 Diabetes: Barriers to Uptake and Potential Intervention Targets. *Diabetes Care*. 2017;40(2):181–187. <https://doi.org/10.2337/dc16-1536>.

Информация об авторах:

Никитина Ирина Леоровна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой детских болезней с клиникой лечебного факультета, заведующая научно-исследовательской лабораторией детской эндокринологии Института эндокринологии, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; nikitina0901@gmail.com

Плакшина Анна Олеговна, ассистент кафедры детских болезней с клиникой лечебного факультета, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; plaksina_ao@almazovcentre.ru

Пирожкова Алина Сергеевна, клинический ординатор, врач-педиатр, детский эндокринолог, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; al.pirozhkova12@gmail.com

Кельмансон Игорь Александрович, д.м.н., профессор кафедры детских болезней с клиникой 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 Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; nikitina0901@gmail.com

Anna O. Plaksina, Assistant of the Department of Pediatric Diseases, Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; plaksina_ao@almazovcentre.ru

Alina S. Pirozhkova, Clinical Resident, Pediatrician, Pediatric Endocrinologist, Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; al.pirozhkova12@gmail.com

Igor A. Kelmanson, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Pediatric Diseases, Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; iakelmanson@hotmail.com

Эффективные методы терапии функциональных запоров у детей

Т.Г. Маланичева¹, <https://orcid.org/0000-0002-7027-0319>, tgmal@mail.ru

Н.В. Зиятдинова¹, <https://orcid.org/0000-0002-4296-1198>, ziatdin@mail.ru

Ч.И. Ашрафуллина², ashraful@mail.ru

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

² Детская республиканская клиническая больница; 420011, Россия, Казань, ул. Оренбургский тракт, д. 140

Резюме

Среди функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта важное место занимают запоры. Среди основных причин развития функциональных запоров выделяют следующие: алиментарные факторы, нарушение нервной и эндокринной регуляции (функциональная незрелость толстой кишки, перинатальное поражение центральной нервной системы, эндокринное заболевание), психосоматические факторы, гиподинамия, перенесенные кишечные инфекции, ятрогенные воздействия, пищевая аллергия и аноректальная патология, генетическая предрасположенность. Лечение запора должно быть комплексным и включать в себя изменение образа жизни, диетические рекомендации, пищевые волокна и водный режим, фармакотерапию, метод биологической обратной связи и хирургические методы. Среди фармакотерапии запоров действенными препаратами являются стимулирующие слабительные (пикосульфата натрия, бисакодил). Эффективным стимулирующим слабительным средством является препарат на основе пикосульфата натрия, который оказывает тройной эффект: стимулирует акт дефекации, уменьшает время эвакуации и способствует размягчению стула. Эффективность и безопасность препарата была изучена в мультицентровом параллельном двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании у пациентов с хроническим запором. В статье представлен собственный опыт – клиническое наблюдение – применения пикосульфата натрия. Под наблюдением находилось 26 детей с хроническими запорами в возрасте от 1 года до 7 лет, у которых отмечалась задержка стула от 3 до 7 дней. Включение в состав комплексной терапии функциональных хронических запоров у детей от 1 года до 7 лет стимулирующего слабительного средства на основе пикосульфата натрия в возрастной дозировке в течение 7 дней показало высокую клиническую эффективность, что приводило к нормализации стула у 76,9% детей, облегчению акта дефекации и улучшению самочувствия детей. Данный препарат может быть рекомендован в комплексной терапии функциональных запоров у детей.

Ключевые слова: функциональные запоры, патогенез, дети, терапия, пикосульфат натрия

Для цитирования: Маланичева Т.Г., Зиятдинова Н.В., Ашрафуллина Ч.И. Эффективные методы терапии функциональных запоров у детей. *Медицинский совет.* 2022;16(19):105–109. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-19-105-109>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Efficient methods of therapy of pediatric functional constipation

Tatyana G. Malanicheva¹, <https://orcid.org/0000-0002-7027-0319>, tgmal@mail.ru

Nelli V. Ziatdinova¹, <https://orcid.org/0000-0002-4296-1198>, ziatdin@mail.ru

Chulpan I. Ashrafullina², ashraful@mail.ru

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

² Children's Republican Clinical Hospital; 140, Orenburgskiy Tract St., Kazan, 420138, Russia

Abstract

Constipation holds an important place among the functional gastrointestinal disorders. The following are among the main reasons for the development of functional constipation: alimentary factors, impaired nervous and endocrine regulation (functional immaturity of the colon, perinatal injury of the central nervous system, endocrine disease), psychosomatic factors, hypodynamia, previous intestinal infections, iatrogenic effects, food allergies and anorectal pathology, genetic predisposition. Treatment of constipation should be comprehensive and include lifestyle maneuvers, dietary recommendations, dietary fibres and water schedule, pharmacotherapy, biofeedback, and surgical methods. Stimulant laxatives (sodium picosulfate, bisacodyl) are effective drugs among the medications used to treat constipation. A sodium picosulfate drug is an effective stimulant laxative, which has a triple effect: stimulation of bowel movements, reduction of the evacuation time and softening stools. The efficacy and safety of the drug was studied in a multicenter, parallel, double-blind, randomized, placebo-controlled study in patients with chronic constipation. The article presents our own experience – a clinical observation – of the use of sodium picosulfate. 26 children with chronic constipation aged from 1 to 7 years, who had stool retention from 3 to 7 days, were observed. The inclusion of a stimulant sodium picosulfate laxative in the comprehensive functional chronic constipation therapy in children aged 1 to 7 years at age-spe-

cific dosage variances for 7 days showed high clinical efficacy, which resulted in the normalization of stool in 76.9% of children, facilitating bowel movements and improvement of children's well-being. This drug can be recommended in the comprehensive therapy of functional constipation in children.

Keywords: functional constipation, pathogenesis, children, therapy, sodium picosulfate

For citation: Malanicheva T.G., Ziatdinova N.V., Ashrafullina Ch.I. Efficient methods of therapy of pediatric functional constipation. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(19):105–109. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-19-105-109>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Среди функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта важное место занимают запоры [1]. Запоры – это редкие, затрудненные акты дефекации с ощущением неполноты опорожнения, значительно снижающие качество жизни у детей и взрослых. Согласно Римским критериям IV пересмотра выделяют функциональные критерии хронического запора (не менее двух следующих критериев): натуживание > 25%; комковатый/твердый стул (тип 1–2 по Бристольской шкале кала, 1997 г.), >25%; ощущение неполного опорожнения > 25%; ощущение аноректальной обструкции; >25% ручное вспоможение (например, пальцевая эвакуация, поддержка тазового дна); <3 актов дефекации в неделю; мягкий стул обычно только на фоне слабительных; недостаточно критериев для синдрома раздраженной кишки. При этом критерии наблюдаются последние 3 мес. и появились ранее 6 мес. до установления диагноза. У подавляющего большинства пациентов (90% случаев) запоры носят функциональный характер [2]. Среди основных причин развития функциональных запоров выделяют следующие: *алиментарные факторы* (малое количество употребления пищевых волокон, недостаточный прием жидкости), *нарушение нервной и эндокринной регуляции* (функциональная незрелость толстой кишки, перинатальное поражение ЦНС, эндокринное заболевание), *психосоматические факторы* (подавление позыва на дефекацию, стрессы в школе и дома, депрессивные состояния), *гиподинамия*, *перенесенные кишечные инфекции*, *ятрогенные воздействия*, *пищевая аллергия* и *аноректальная патология* (трещины прямой кишки, геморрой), *генетическая предрасположенность* [3].

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ЗАПОР

Алиментарные факторы. Важное значение в развитии запоров имеет недостаток пищевых волокон. Пищевые волокна связывают воду, увеличивая массу фекалий и делая их менее плотными. Они разлагаются до короткоцепочечных жирных кислот, обладающих осмотическим действием, а образующиеся при брожении газы стимулируют моторику кишки. Кроме этого, отказ от завтрака или слишком торопливая еда могут подавлять гастроцекальный рефлекс. Основной прием пищи в поздние часы нарушает суточный режим деятельности кишечника, т. к. ночью нормального возбуждения его моторики не происходит.

Нарушения нервной и эндокринной регуляции. В центральной нервной системе высший уровень контроля дефекации формируется у ребенка к 1,5 годам. У детей старше 2 лет кора головного мозга также может оказывать влияние на частоту стула. К этому же возрасту обычно формируются гигиенические привычки, у девочек они устанавливаются быстрее. Итак, влияние на моторику толстой кишки могут оказывать нейрогенные факторы: вегетодистонии; нарушения спинальной иннервации; психоэмоциональные расстройства.

Подавление позыва на дефекацию могут возникнуть: в непривычной или неудобной обстановке; в случаях, когда ребенок настолько занят, что день его расписан по минутам. Систематические произвольные задержки стула приводят к постепенному снижению чувствительности рецепторного аппарата кишки и исчезновению позыва на дефекацию, прогрессированию запоров.

Перенесенные, особенно в раннем детском возрасте, кишечные инфекции могут стать причиной недоразвития или гибели симпатических ганглиев в подслизистом слое толстой кишки, что, в свою очередь, приводит к развитию гипоганглиоза. Гипоганглиоз проявляется снижением чувствительности рецепторного аппарата кишки, нарушением позыва на дефекацию и, как следствие, приводит к задержке каловых масс, а также прогрессирующим упорным запорам.

Эндокринная патология (гипотиреоз, гиперпаратиреоз, недостаточность коры надпочечников) сопровождается нарушением моторики кишечника, которое является следствием прямого влияния гормонов этих желез, а также изменения выработки гастроинтестинальных гормонов.

Аноректальная патология, такая как геморрой и трещины заднего прохода, вызывают сильную боль и заставляют больного подавлять позыв на дефекацию, что сопровождается спазмом анального сфинктера, механически препятствующим выходу каловых масс.

ПАТОГЕНЕЗ

Выделяют гипотонические и спастические запоры. Гипотонические или атонические функциональные запоры связаны с изменением перистальтической активности и потерей тонуса участка толстой кишки. В этом случае задержка дефекации может достигать 5–7 дней, кал может быть большого объема, плотный по консистенции (тип 2 по Бристольской шкале кала, 1997 г.). Запоры

носят характер спастических, когда тонус какого-то участка кишки повышен и каловые массы не могут преодолеть это место. Кал приобретает вид «овечьего» (тип 1 по Бристольской шкале кала, 1997 г.).

В основе патогенеза запоров лежит замедление транзита и дополнительное всасывание воды, приводящие к уменьшению объема кала и повышению его плотности. Плотный стул вызывает боль при дефекации, что приводит к рефлекторной его задержке. Систематические задержки ведут к расширению дистальных отделов кишки и снижению рецепторной чувствительности. Это еще более сокращает дефекации, поэтому хронические запоры имеют прогрессирующее течение.

ОСНОВЫ ДИАГНОСТИКИ

В диагностике запора применяется пошаговый подход. Первый шаг – клиническое обследование, включающее в себя сбор жалоб и анамнеза, – основной, необходимый и в большинстве случаев достаточный метод установления диагноза хронического запора. Важно выявить наличие следующих признаков: количество актов дефекации в течение недели; консистенция кала (наличие комков и/или твердый кал); наличие примесей (кровь, слизь, непереваренные фрагменты пищи) в кале; прием слабительных: кратность и дозы, применение очистительных клизм; перенесенные и сопутствующие заболевания; прием лекарственных препаратов по поводу сопутствующих заболеваний; оперативные вмешательства.

Рекомендуется заполнение пациентом вопросника, включающего указанные выше пункты, в течение недели.

Второй шаг – дополнительные инструментальные исследования, которые рекомендуется назначать в случаях отсутствия положительной динамики на фоне лечения – рефрактерный запор (включая изменение образа жизни, применение слабительных средств в течение 3 мес.), а также при наличии «симптомов тревоги».

К «симптомам тревоги» относят: дебют запоров в возрасте менее 1 мес., отхождение мекония более чем через 48 ч, отягощенный наследственный анамнез по болезни Гиршпрунга, лентовидный стул, кровь в стуле, отставание физического развития, лихорадка, рвота с желчью, аномалии щитовидной железы, вздутие живота, перианальный свищ, аномальное положение ануса, отсутствие анального или кремастерного рефлекса, уменьшение силы/тонуса/рефлексов с нижних конечностей, пучки волос в области позвоночника, ямка на крестце, сильный страх во время осмотра, анальные рубцы.

Если не наблюдается уменьшение выраженности симптомов на фоне адекватной терапии, то рекомендуется проводить поэтапное дополнительное инструментальное обследование, включающее на первом этапе определение времени транзита содержимого по толстой кишке (метод рентгеноконтрастных маркеров), тест изгнания баллона и аноректальную манометрию, на втором этапе – дефекографию и электромиографию сфинктеров.

ПРОФИЛАКТИКА И ВЫБОР ТЕРАПИИ

Лечение запора должно быть комплексным и включать в себя изменение образа жизни, диетические рекомендации, пищевые волокна и водный режим, фармакотерапию, метод биологической обратной связи и хирургические методы [4].

Существуют два основных критических периода, в течение которых риск развития запоров функционального характера наиболее высок: это периоды обучения ребенка гигиеническим навыкам («приучение к горшку») и начало посещения организованных коллективов (детский сад, школа).

Важной составляющей в профилактике запоров в детском возрасте является туалетный тренинг, предусматривающий высаживание ребенка с 1,5 лет на горшок 2–3 раза в день в течение 5 мин после приема пищи. Наиболее физиологичной считается утренняя дефекация, после завтрака. Тренинг обеспечивает развитие гастроколитического рефлекса, который усиливает перистальтику кишки за счет растяжения желудка.

Среди фармакотерапии запоров препаратами, дающими наибольший эффект, являются стимулирующие слабительные (пикосульфат натрия, бисакодил) [5, 6].

В 2010 и 2011 гг. были проведены качественные рандомизированные клинические исследования (РКИ) оценки эффективности и безопасности пикосульфата натрия и бисакодила по сравнению с плацебо у больных хроническим запором [7]. Доказательства, полученные в систематическом отчете и метаанализе, поддерживают использование стимулирующих слабительных, в частности пикосульфата и бисакодила, для лечения хронического идиопатического запора. Согласно данным систематического обзора, пикосульфат натрия и бисакодил лучше плацебо в терапии хронического идиопатического запора. Данные в отношении эффективности лактулозы ограничены. Согласно представленным данным, пикосульфат и бисакодил характеризуются благоприятным соотношением «риск/польза» и более высокой доказательной базой в качестве терапии хронического идиопатического запора, чем лактулоза. При адекватном применении стимулирующие слабительные представляются эффективными, без риска привыкания и с благоприятным профилем безопасности.

Эффективным стимулирующим слабительным средством является Регулакс Пикосульфат (пикосульфат натрия), который оказывает тройной эффект: стимулирует акт дефекации, уменьшает время эвакуации и способствует размягчению стула. Пикосульфат натрия в просвете толстой кишки оказывает прокинетический эффект, а также увеличивает секрецию и подавляет абсорбцию жидкости, а также стимулирует естественный процесс эвакуации содержимого из нижних отделов желудочно-кишечного тракта. Время слабительного эффекта составляет 6–12 ч и развивается наутро при приеме вечером. Таким образом, наступление эффекта пикосульфата натрия совпадает с пиком активности высокоамплитудных пропульсивных сокращений толстой кишки.

Эффективность и безопасность пикосульфата натрия изучена в мультицентровом параллельном двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании у пациентов с хроническим запором. В исследовании приняло участие 45 центров, 367 пациентов с данной патологией. Была разрешена титрация дозы в случае отсутствия стула более чем через 72 ч [8]. Вмешательство и препарат сравнения: капли пикосульфата натрия или плацебо. Выявлено, что пикосульфат натрия эффективен и безопасен в течение 4 нед. применения. После 1 нед. нежелательные явления сопоставимы в группах сравнения. Эффективность хорошая или удовлетворительная ~ в 90% случаев. Данные рандомизированного контролируемого исследования подтвердили эффективность, хорошую переносимость, благоприятный профиль безопасности пикосульфата для купирования хронического запора. Доля пациентов, ответивших на терапию, была достоверно выше в группе пикосульфата натрия (82,8%), а метеоризм был реже, чем в группе плацебо (> чем на 20%) [9].

Изучено влияние стимулирующих слабительных на качество жизни по сравнению с другими препаратами. Выявлено, что психологическое состояние субъектов было лучше у получавших регулярно пикосульфат по сравнению с субъектами, получавшими другие слабительные (97 vs 86, $p \leq 0,017$) [10].

Показаниями для назначения препарата Регулак Пикосульфат являются атонический и гипотонический запор, регулирование стула (геморрой, проктит, трещины ануса), а также подготовка к хирургическим операциям, инструментальным и рентгенологическим исследованиям.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

У нас имеется собственный опыт применения стимулирующего слабительного Регулак Пикосульфат. Под наблюдением находилось 26 детей с хроническими запорами в возрасте от 1 года до 7 лет, у которых отмечалась задержка стула от 3 до 7 дней. Среди наблюдаемых детей девочки составили 53,8%, мальчики – 46,2%, дети в воз-

расте от 1 года до 3 лет – 57,7%, от 4 до 7 лет – 42,3%. Все дети в составе комплексной терапии запоров (коррекция образа жизни, диетотерапии и жидкостного режима) получали слабительное средство Регулак Пикосульфат в виде капель для приема внутрь (7,5 мг/1 мл). Препарат назначался согласно инструкции в дозе: детям от 4 до 7 лет – по 7–14 капель в сутки, от 1 года до 3 лет – 1 капля на 2 кг массы тела в сутки в течение 7 дней.

На фоне приема препарата, на 3-й день от начала терапии, отмечался регулярный стул 1 раз в день у 53,8% детей, тогда как 1 раз в 2 дня – у 30,7%, а 1 раз в 3 дня и более – у 15,5%. На 7-й день терапии стул нормализовался у 76,9% детей, а у 23,1% обследованных он отмечался 1 раз в 2–3 дня.

До проводимого лечения 73% детей жаловались на боли в животе, усиливающиеся перед посещением туалета, 38,4% отмечали метеоризм, а у 34,6% были болезненные ощущения в момент дефекации и страх перед ней. Через неделю после начала терапии отмечалась положительная динамика со стороны данных симптомов. Так, боли в животе отмечались только у 7,8% детей, метеоризм – у 3,8%. На фоне приема препарата у детей отмечались безболезненные дефекации и уменьшение страха перед ними.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, включение в состав комплексной терапии функциональных хронических запоров у детей от 1 года до 7 лет стимулирующего слабительного средства Регулак Пикосульфат в возрастной дозе в течение 7 дней показало высокую клиническую эффективность и приводило 76,9% детей к нормализации стула, облегчению акта дефекации и улучшению самочувствия. Данный препарат может быть рекомендован в комплексной терапии функциональных запоров у детей.



Поступила / Received 31.08.2022
Поступила после рецензирования / Revised 15.09.2022
Принята в печать / Accepted 18.09.2022

Список литературы / References

- Денисов М.Ю., Якушин А.С., Гильд Е.В. (ред.). *Расстройства дефекации в детском возрасте. Тактика и стратегия восстановительного лечения*. Новосибирск; 2018. 136 с.
Denisov M.Yu., Yakushin A.S., Gild E.V. (eds.). *Defecation disorders in childhood. Tactics and strategy of rehabilitation treatment*. Novosibirsk; 2018. 136 p. (In Russ.)
- Эрдес С.И., Мацукатова Б.О., Антишин А.С. Эпизодические и хронические запоры у детей: пошаговый подход к терапии в рамках IV Римских критериев. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2019;(1):52–57. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/epizodicheskie-i-hronicheskie-zapory-u-detey-poshagovyy-podhod-k-terapii-v-ramkah-iv-rimskih-kriteriev>. Erdes S.I., Matsukatova B.O., Antishin A.S. Episodic and chronic constipation in children: a step-by-step approach to therapy within the framework of the IV Roman Criteria. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2019;(1):52–57. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/epizodicheskie-i-hronicheskie-zapory-u-detey-poshagovyy-podhod-k-terapii-v-ramkah-iv-rimskih-kriteriev>.
- Пахомовская Л.Н., Татьяна О.Ф., Лазарева Т.Ю. Функциональные запоры у детей. *Медицинский совет*. 2022;(1):106–113. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-106-113>.
- Pakhomovskaya N.L., Tatianina O.F., Lazareva T.Yu. Functional constipation in children. *Meditinskiy Sovet*. 2022;(1):106–113. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-106-113>.
- Захарова И.Н., Сугян Н.Г., Москвич И.К. Российские и международные рекомендации по ведению детей с запорами. *Вопросы современной педиатрии*. 2014;(1):74–83. Режим доступа: <https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/229>. Zakharova I.N., Sugyan N.G., Moskvich I.K. Russian and international recommendations on management of constipations in children. *Current Pediatrics*. 2014;(1):74–83. (In Russ.) Available at: <https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/229>.
- Mearin F., Lacy B.E., Chang L., Chey W.D., Lembo A.J., Simren M., Spiller R. Bowel Disorders. *Gastroenterology*. 2016;S0016-5085(16)00222-5. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.031>.
- Bassotti G., De Roberto G., Castellani D., Sediari L., Morelli A. Normal aspects of colorectal motility and abnormalities in slow transit constipation. *World J Gastroenterol*. 2005;11(18):2691–2696. <https://doi.org/10.3748/wjg.v11.i18.2691>.

7. Ford A.C., Suares N.C. Effect of laxatives and pharmacological therapies in chronic idiopathic constipation: systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2011;60(2):209–218. <https://doi.org/10.1136/gut.2010.227132>.
8. Mueller-Lissner S., Kamm M.A., Wald A., Hinkel U., Koehler U., Richter E., Bubeck J. Multicenter, 4-week, double-blind, randomized, placebo-controlled trial of sodium picosulfate in patients with chronic constipation. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(4):897–903. <https://doi.org/10.1038/ajg.2010.41>.
9. Wulkow R., Vix J.-M., Schuijt C., Peil H., Kamm M.A., Jordan C. Randomised, placebo-controlled, double-blind study to investigate the efficacy and safety of the acute use of sodium picosulphate in patients with chronic constipation. *Int J Clin Pract*. 2007;61(6):944–950. <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2007.01374.x>.
10. Bengtsson M. Psychological Well-Being and Symptoms in Women With Chronic Constipation Treated With Sodium Picosulphate. *Gastroenterol Nurs*. 2005;28(1):3–12. <https://doi.org/10.1097/00001610-200501000-00002>.

Информация об авторах:

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

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

Ашрафуллина Чулпан Ильдаровна, заведующая педиатрическим отделением №1, Детская республиканская клиническая больница; 420011, Россия, Казань, ул. Оренбургский тракт, д. 140; ashraful@mail.ru

Information about the authors:

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

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

Chulpan I. Ashrafullina, Head of Pediatric Department No. 1, Children's Republican Clinical Hospital; 140, Orenburgskiy Tract St., Kazan, 420138, Russia; ashraful@mail.ru

Особенности псориаза у детей

В.Н. Красникова¹, <https://orcid.org/0000-0003-1876-0713>

С.Н. Чебышева², <https://orcid.org/0000-0001-5669-4214>, svetamma@gmail.com

Л.Р. Сакания^{1,3}, <https://orcid.org/0000-0003-2027-5987>

И.М. Корсунская^{3✉}, <https://orcid.org/0000-0002-6583-0318>, marykor@bk.ru

¹ Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 127473, Россия, Москва, ул. Селезневская, д. 20

² Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119435, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19

³ Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН; 109029, Россия, Москва, ул. Средняя Калитниковская, д. 30

Резюме

Распространенность псориаза в мире среди взрослого населения достигает порядка 3% и в 2 раза ниже в детской популяции. У детей, так же как и у взрослых, псориаз ассоциирован с рядом различных сопутствующих патологий: метаболическим синдромом, депрессией, тревогой, артритом и другими. Однако диагностика псориаза у детей и последующее лечение представляют собой достаточно сложную задачу. Клиническая картина у педиатрического пациента отличается от проявления заболевания у взрослого. Псориазные бляшки обычно более тонкие и с менее выраженным шелушением и нередко сопровождаются зудом, также для детей характерны необычные области локализации высыпаний, например, преаурикулярная или околопупочная области. Псориазные высыпания в области подгузника зачастую неверно диагностируют как пеленочный дерматит. Однако пеленочный псориаз является наиболее распространенным проявлением, наблюдаемым примерно в 45% случаев у детей в возрасте до 2 лет. У детей наличие псориаза связано с повышенным риском метаболического синдрома и его компонентов и с более высокими показателями гиперлипидемии, даже после контроля веса, в дополнение к наблюдаемому повышенному риску депрессии и тревоги и возможному повышенному риску артрита и болезни Крона. Клиническая картина детского псориаза разнообразна, и диагноз чаще всего ставится клинически. Симптом Ауспитца, феномен Кебнера и кольцо Воронова могут помочь в клинической диагностике. Терапия псориаза у детей во многом основана на тех же принципах, что и у взрослых. Однако лишь немногие из существующих вариантов лечения одобрены для использования у детей и подростков.

Ключевые слова: детский псориаз, диагностика, псориазные бляшки, вульгарный псориаз, пеленочный псориаз, ладонно-подошвенный псориаз, псориаз ногтей

Для цитирования: Красникова В.Н., Чебышева С.Н., Сакания Л.Р., Корсунская И.М. Особенности псориаза у детей. *Медицинский совет*. 2022;16(19):110–113. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-19-110-113>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Features of psoriasis in children

Viktoriia N. Krasnikova¹, <https://orcid.org/0000-0003-1876-0713>

Svetlana N. Chebysheva², <https://orcid.org/0000-0001-5669-4214>, svetamma@gmail.com

Luiza R. Sakaniya^{1,3}, <https://orcid.org/0000-0003-2027-5987>

Irina M. Korsunskaya^{3✉}, <https://orcid.org/0000-0002-6583-0318>, marykor@bk.ru

¹ Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 20, Seleznevskaya St., Moscow, 127473, Russia

² Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 6, Bldg. 1, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia

³ Center for Theoretical Problems of Physical and Chemical Pharmacology of Russian Academy of Sciences; 30, Srednyaya Kalitnikovskaya St., Moscow, 109029, Russia

Abstract

The prevalence of psoriasis reaches about 3% of the global adult population and is twice as lower in the paediatric population. In children, as well as in adults, psoriasis is associated with several different concomitant pathologies: metabolic syndrome, depression, anxiety, arthritis, etc. However, the diagnosis of psoriasis in children and subsequent treatment is quite a difficult task. The clinical presentation in a pediatric patient differs from the symptoms of the disease in an adult. Psoriatic patches are usually thinner and with less severe desquamation, which is often accompanied by itching, and children are also characterized with unusual regions of rash localization, such as the periauricular or umbilical region. Psoriatic diaper rash is often misdiagnosed as diaper dermatitis. However, diaper psoriasis is the most common manifestation, seen in about 45% of cases in children under two years of age. In children, the presence of psoriasis is associated with an increased risk of metabolic syndrome and its components, and with higher rates of hyperlipidemia, even after weight management, in addition to an observed increased risk of depression and anxiety and a possible increased risk of arthritis and Crohn's disease. The clinical presentation of pediatric

psoriasis is diverse, and the diagnosis is most often made clinically. Auspitz's sign, Koebner's phenomenon, and Voronov's ring might be of some help in clinical diagnosis. The treatment of psoriasis in children is based primarily on the same principles as in adults. However, few of the existing treatment options are approved for use in children and adolescents.

Keywords: pediatric psoriasis, diagnostics, psoriatic patches, psoriasis vulgaris, diaper psoriasis, palmoplantar psoriasis, nail psoriasis

For citation: Krasnikova V.N., Chebysheva S.N., Sakaniya L.R., Korsunskaya I.M. Особенности псориаза у детей. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(19):110–113. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-19-110-113>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Псориаз представляет собой хроническое воспалительное заболевание с аутоиммунным патогенетическим компонентом и выраженным, но сложным генетическим наследованием [1, 2]. Псориаз поражает от 1 до 3% населения мира с одинаковым распределением среди мужчин и женщин [3]. Хотя у детей он встречается реже, чем у взрослых: псориаз поражает приблизительно от 0,5 до 1,2% детей и подростков, а распространенность линейно возрастает с 0,1% в возрасте 1 года до 1,2% в возрасте 18 лет [4–9]. Кроме того, несколько исследований распространенности данного заболевания продемонстрировали, что примерно у трети пациентов с псориазом симптомы проявляются хотя бы один раз в детстве, хотя псориаз может быть диагностирован только во взрослом возрасте [10]. Заболеваемость псориазом носит бимодальный характер, с большим пиком в возрасте 16–22 лет и меньшим пиком в возрасте 57–60 лет, что, вероятно, отражает различные формы заболевания [11].

ДИАГНОСТИКА

Псориаз в первую очередь поражает кожу, ногти и суставы. Было установлено, что взрослые пациенты с псориазом входят в группу риска по развитию сопутствующих заболеваний, таких как ожирение, сердечно-сосудистые заболевания, метаболический синдром, неалкогольная жировая болезнь печени, депрессия, тревога. У детей наличие псориаза связано с повышенным риском метаболического синдрома и его компонентов и с более высокими показателями гиперлипидемии, даже после контроля веса, в дополнение к наблюдаемому повышенному риску депрессии и тревоги и возможному повышенному риску артрита и болезни Крона. Однако большая часть доказательств этих ассоциаций основана на небольших сериях случаев или небольших популяционных исследованиях.

Обеспечение диагностики псориаза у детей младшего возраста с ограниченным распространением может быть клинически затруднено, а биомаркеры псориаза в настоящее время плохо изучены.

Клиническая картина детского псориаза разнообразна, и диагноз чаще всего ставится клинически. Симптом Ауспитца, феномен Кебнера и кольцо Воронова могут помочь в клинической диагностике. Хотя клинические проявления псориаза у детей аналогичны таковым у взрослых,

есть некоторые отличительные черты. По сравнению со взрослыми, псориазные бляшки у детей тоньше, мягче и с менее выраженным шелушением, часто поражаются необычные области (рис. 1), такие как лицо, включая периорбитальную, периоральную и носовую области и изгибы. Вульгарный псориаз, наблюдаемый примерно в 60% случаев, является наиболее распространенным морфологическим типом, сходным с болезнью взрослых. Тем не менее отличительные черты в детском возрасте включают фолликулярное поражение преимущественно конечностей и выраженный зуд, присутствующий в 80% случаев [12]. У детей чаще всего поражается кожа головы, затем следуют разгибательные поверхности конечностей, туловище, ногти, лицо и уши [13]. Вовлечение рук, ног, гениталий и областей сгибания, включая околупупочную область, также распространено среди детей. Общие дифференциальные диагнозы включают экзему, дерматомикоз и розовый лишай.

Большое исследование в Австралии, включающее 1262 случая псориаза (пациенты в возрасте до 16 лет), обнаружило большую группу пациентов в возрасте до 2 лет с покраснением в области подгузника, которое было классифицировано как «псориазная пеленочная сыпь» [14]. Однако дифференцировать псориаз от других дерматитов в области подгузника очень сложно, и большинство исследований детей с псориазом не включают эту группу. Несколько исследований, в которых наблюдали за этой возрастной группой, проясняют трудности в обеспечении диагноза псориаза с такой клинической картиной и показывают низкие показатели диагностирования персистирующего псориаза в подростковом возрасте [15].

Пеленочный, каплевидный и ладонно-подошвенный псориаз обычно наблюдаются у детей часто со специфиче-

● **Рисунок 1.** Вульгарный псориаз

● **Figure 1.** Psoriasis vulgaris



скими характеристиками. Пеленочный псориаз является наиболее распространенным проявлением, наблюдаемым примерно в 45% случаев у детей в возрасте до 2 лет [14]. Наличие четко очерченных эритематозных бляшек с вовлечением складок (рис. 2), наличие псориаза на других участках, включая волосистую часть головы, пупок, слуховой проход, преаурикулярную область и перианальную область, а также семейный анамнез псориаза помогают дифференцировать это от пеленочного дерматита [16].

Ладонно-подошвенный псориаз, возникающий в сочетании с хроническим бляшечным псориазом, встречается чаще, чем изолированное ладонно-подошвенное поражение (рис. 3) [17]. Каплевидный псориаз чаще встречается у детей, чем у взрослых, и наблюдается примерно у 28% из них. Он представляет собой небольшие монотипные круглые или овальные папулы и бляшки диаметром от 2–3 мм до 1 см [18]. У 60% пациентов, особенно с более молодым возрастом начала заболевания и псориазом, ассоциированным со стрептококковой инфекцией, наблюдается разрешение высыпаний в течение нескольких месяцев с последующей длительной ремиссией. У оставшихся 40% каплевидный псориаз имеет тенденцию прогрессировать до хронического бляшечного варианта, особенно у лиц с положительным семейным анамнезом псориаза и без стрептококковой инфекции [18]. Распространенными дифференциальными диагнозами каплевидного псориаза являются лихеноидный отрубевидный лишай и красный плоский лишай.

Пустулезный псориаз очень редко встречается у детей, составляя около 1% случаев детского псориаза. Он может поражать младенцев уже в возрасте 1 мес. Хотя данных недостаточно, кольцевидный пустулезный псориаз считается наиболее распространенным морфологическим типом [19, 20]. Псориаз ногтей у детей встречается очень редко.

Поражение ногтей наблюдается примерно у 40% детей с псориазом (рис. 4), при этом наиболее частым

признаком является образование ямок. Поражение ногтей чаще встречается у мужчин, при тяжелом псориазе, ладонно-подошвенном псориазе и псориазическом артрите [21, 22].

Псориаз ногтей редко встречается в детском возрасте, поражая 2–10% детей с псориазом в возрасте от 9 до 12 лет. Обычно поражаются мелкие суставы рук и ног. Регистр детского артрита и ревматологического исследовательского альянса (CARRA) для ювенильного псориазического артрита сообщает о преобладании мужчин с высокой частотой энтезита [23].

ВЫБОР ТЕРАПИИ

При выборе лечения для ребенка или подростка с псориазом необходимо учитывать несколько факторов: возраст, тяжесть псориаза, локализацию псориаза, тип псориаза, качество жизни, переносимость, безопасность, стоимость, доступность и предпочтения пациента [24, 25].

● **Рисунок 3.** Ладонно-подошвенный псориаз

● **Figure 3.** Palmoplantar psoriasis



● **Рисунок 4.** Псориаз ногтей

● **Figure 4.** Nail psoriasis



● **Рисунок 2.** Пеленочный псориаз

● **Figure 2.** Diaper psoriasis



Терапия псориаза у детей во многом основана на тех же принципах, что и у взрослых. Однако лишь немногие из существующих вариантов лечения одобрены для использования у детей и подростков. Лечение ограничено отсутствием рандомизированных клинических испытаний, оценивающих результаты терапии, поэтому решения клиницистов о лечении обычно основываются на клинических рекомендациях для взрослых, описании клинических случаев, мнениях экспертов или

опыте в области безопасности и эффективности лекарственных средств, полученном в ходе исследований и клинических испытаний, посвященных другим педиатрическим заболеваниям. Поэтому широко используются нестандартные методы терапии, и лечение псориаза у детей и подростков остается сложной задачей.



Поступила / Received 21.09.2022

Поступила после рецензирования / Revised 05.10.2022

Принята в печать / Accepted 07.10.2022

Список литературы / References

- Nestle F.O., Kaplan D.H., Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med.* 2009;(361):496–509. <https://doi.org/10.1056/NEJMra0804595>.
- Arakawa A., Siewert K., Stohr J., Besgen P., Kim S.M., Ruhl G. et al. Melanocyte antigen triggers autoimmunity in human psoriasis. *J Exp Med.* 2015;212(13):2203–2212. <https://doi.org/10.1084/jem.20151093>.
- Christophers E. Psoriasis-epidemiology and clinical spectrum. *Clin Exp Dermatol.* 2001;26(4):314–320. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2230.2001.00832.x>.
- Michalek I.M., Loring B., John S.M. A systematic review of worldwide epidemiology of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31(2):205–212. <https://doi.org/10.1111/jdv.13854>.
- Augustin M., Glaeske G., Radtke M.A., Christophers E., Reich K., Schäfer I. Epidemiology and comorbidity of psoriasis in children. *Br J Dermatol.* 2010;162(3):633–636. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2009.09593.x>.
- Parisi R., Symmons D.P., Griffiths C.E., Ashcroft D.M. Identification and Management of Psoriasis and Associated Comorbidity (IMPACT) project team. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *J Invest Dermatol.* 2013;133(2):377–385. <https://doi.org/10.1038/jid.2012.339>.
- Harder E., Andersen A.M., Kamper-Jorgensen M., Skov L. No increased risk of fetal death or prolonged time to pregnancy in women with psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2014;134(6):1747–1749. <https://doi.org/10.1038/jid.2014.35>.
- Lonnberg A.S., Skov L., Skytthe A., Kyvik K.O., Pedersen O.B., Thomsen S.F. Heritability of psoriasis in a large twin sample. *Br J Dermatol.* 2013;169(2):412–416. <https://doi.org/10.1111/bjd.12375>.
- Matusiewicz D., Koerber A., Schadendorf D., Wasem J., Neu-mann A. Childhood psoriasis – an analysis of German health insurance data. *Pediatr Dermatol.* 2014;31(1):8–13. <https://doi.org/10.1111/pde.12205>.
- Raychaudhuri S.P., Gross J.A. A comparative study of pediatric onset psoriasis with adult onset psoriasis. *Pediatr Dermatol.* 2000;17(3):174–178. <https://doi.org/10.1046/j.1525-1470.2000.01746.x>.
- Henseler T., Christophers E. Psoriasis of early and late onset: characterization of two types of psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 1985;13(3):450–456. [https://doi.org/10.1016/S0190-9622\(85\)70188-0](https://doi.org/10.1016/S0190-9622(85)70188-0).
- Romiti R., Maragno L., Arnone M., Takahashi M.D. Psoriasis in childhood and adolescence. *An Bras Dermatol.* 2009;84(1):9–20. <https://doi.org/10.1590/S0365-05962009000100002>.
- Benoit S., Hamm H. Childhood psoriasis. *Clin Dermatol.* 2007;25(6):555–562. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2007.08.009>.
- Morris A., Rogers M., Fischer G., Williams K. Childhood psoriasis: a clinical review of 1262 cases. *Pediatr Dermatol.* 2001;18(3):188–198. <https://doi.org/10.1046/j.1525-1470.2001.018003188.x>.
- Lysell J. Psoriasis in childhood and adolescence. *Lakartidningen.* 2017;114:EUWA. Available at: <https://lakartidningen.se/wp-content/uploads/EditorialFiles/WA/%5BEUWA%5D/EUWA.pdf>.
- Fan X., Xiao F.L., Yang S., Liu J.B., Yan K.L., Liang Y.H. et al. Childhood psoriasis: A study of 277 patients from China. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007;21(6):762–765. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2007.02014.x>.
- Kumar B., Jain R., Sandhu K., Kaur I., Handa S. Epidemiology of childhood psoriasis: A study of 419 patients from northern India. *Int J Dermatol.* 2004;43(9):654–658. <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2004.02182.x>.
- Ko H.C., Jwa S.W., Song M., Kim M.B., Kwon K.S. Clinical course of guttate psoriasis: Long-term follow-up study. *J Dermatol.* 2010;37(10):894–899. <https://doi.org/10.1111/j.1346-8138.2010.00871.x>.
- Popadic S., Nikolic M. Pustular psoriasis in childhood and adolescence: A 20-year single-center experience. *Pediatr Dermatol.* 2014;31(5):575–579. <https://doi.org/10.1111/pde.12296>.
- Liao P.B., Robinson R., Howard R., Sanchez G., Frieden I.J. Annular pustular psoriasis-most common form of pustular psoriasis in children: Report of three cases and review of the literature. *Pediatr Dermatol.* 2002;19(1):19–25. <https://doi.org/10.1046/j.1525-1470.2002.00026.x>.
- Piraccini B.M., Triantafyllou I., Prevezas C., Starace M., Neri I., Patrizi A. et al. Nail psoriasis in children: Common or uncommon. Results from a 10-year double-center study? *Skin Appendage Disord.* 2015;1(1):43–48. <https://doi.org/10.1159/000377709>.
- Pourchot D., Bodemer C., Phan A., Bursztejn A.C., Hadj-Rabia S., Boralevi F. et al. Nail psoriasis: A systematic evaluation in 313 children with psoriasis. *Pediatr Dermatol.* 2017;34(1):58–63. <https://doi.org/10.1111/pde.13028>.
- Zisman D., Gladman D.D., Stoll M.L., Strand V., Lavi I., Hsu J.J. et al. The juvenile psoriatic arthritis cohort in the CARRA registry: Clinical characteristics, classification, and outcomes. *J Rheumatol.* 2017;44(3):342–351. <https://doi.org/10.3899/jrheum.160717>.
- Lara-Corralles I., Xi N., Pope E. Childhood psoriasis treatment: evidence published over the last 5 years. *Rev Recent Clin Trials.* 2011;6(1):36–43. <https://doi.org/10.2174/157488711793980174>.
- Sticherling M., Augustin M., Boehncke W.H., Christophers E., Domm S., Gollnick H. et al. Therapy of psoriasis in childhood and adolescence – a German expert consensus. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2011;9(10):815–823. <https://doi.org/10.1111/j.1610-0387.2011.07668.x>.

Информация об авторах:

Красникова Виктория Николаевна, детский врач-дерматолог, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 127473, Россия, Москва, ул. Селезневская, д. 20

Чебышева Светлана Николаевна, к.м.н., доцент, 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; svetamma@gmail.com

Сакания Луиза Руслановна, врач-дерматовенеролог, младший научный сотрудник, Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН; 109029, Россия, Москва, ул. Средняя Калитниковская, д. 30; врач-дерматовенеролог, косметолог, трихолог, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 127473, Россия, Москва, ул. Селезневская, д. 20

Корсунская Ирина Марковна, д.м.н., профессор, заведующая лабораторией, Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук; 109029, Россия, Москва, ул. Средняя Калитниковская, д. 30; marykor@bk.ru

Information about the authors:

Viktoriia N. Krasnikova, Pediatric Dermatologist, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 20, Seleznevskaya St., Moscow, 127473, Russia

Svetlana N. Chebysheva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Childhood Diseases, N.F. Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 19, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; svetamma@gmail.com

Luiza R. Sakaniya, Dermatovenereologist, Junior Researcher, Center for Theoretical Problems of Physical and Chemical Pharmacology of Russian Academy of Sciences; 30, Srednyaya Kalitnikovskaya St., Moscow, 109029, Russia; Dermatologist, Cosmetologist, Trichologist, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 20, Seleznevskaya St, Moscow, 127473, Russia

Irina M. Korsunskaya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory, Center for Theoretical Problems of Physical and Chemical Pharmacology of Russian Academy of Sciences; 30, Srednyaya Kalitnikovskaya St., Moscow, 109029, Russia; marykor@bk.ru

Клинический случай осложненного течения инфекционного эндокардита у подростка

А.Н. Дакуко^{1✉}, doc-man85@mail.ru, Н.В. Завалина¹, В.Н. Цеханович², Т.В. Батаева², А.Г. Кунгурцева³, А.В. Каук³

¹ Омский государственный медицинский университет; 644099, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12

² Областная клиническая больница; 644111, Россия, Омск, ул. Березовая, д. 3

³ Областная детская клиническая больница; 644001, Россия, Омск, ул. Куйбышева, д. 77

Резюме

Инфекционный эндокардит (ИЭ) – заболевание сердца инфекционной природы с первичным поражением эндокарда, клапанов сердца, связочного аппарата с последующей диссеминацией процесса в различные органы. ИЭ до настоящего времени остается заболеванием, сложным для диагностики и непредсказуемым по исходам и регистрируется во всех странах мира. Несмотря на все достижения медицины, это крайне опасное заболевание, летальность от которого составляет 10–30%. Наиболее распространенными причинами летального исхода ИЭ являются множественные осложнения: эмболии различной локализации, в том числе мозговых артерий, аневризмы, токсические поражения селезенки, миокардит и перикардит, острая почечная недостаточность. В настоящее время в детской кардиологической практике возросла частота первичного ИЭ, протекающего с изменением клинической картины и атипичными вариантами. Осведомленность врачей всех специальностей о данной проблеме, правильная и своевременная диагностика заболевания позволяют раньше назначать адекватную терапию и тем самым улучшить прогноз. В работе описано клиническое наблюдение подростка с атипичным началом первичного ИЭ, протекающего под маской острого нарушения мозгового кровообращения. Особенность данного случая заключалась в первичной диагностике у пациента наследственной тромбофилии и возможного дебюта демиелинизирующего заболевания центральной нервной системы в процессе обследования, что, безусловно, затрудняло диагностический поиск и повлияло на исход ИЭ. Значимость предшествующих заболеванию стоматологических манипуляций у ребенка, к сожалению, не была оценена родителями должным образом, но именно воспалительный процесс в ротовой полости стоит рассматривать как ключевой этиологический фактор развития ИЭ в данном случае.

Ключевые слова: инфекционный эндокардит, дети, диагностика, нарушение мозгового кровообращения, ротовая полость

Для цитирования: Дакуко А.Н., Завалина Н.В., Цеханович В.Н., Батаева Т.В., Кунгурцева А.Г., Каук А.В. Клинический случай осложненного течения инфекционного эндокардита у подростка. *Медицинский совет.* 2022;16(19):114–121. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-19-114-121>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Clinical case of complicated course of infectious endocarditis in a teenager

Anastasia N. Dakuko^{1✉}, doc-man85@mail.ru, Natalia V. Zavalina¹, Valery N. Tsekhanovich², Tatiana V. Bataeva², Anna G. Kungurtseva³, Alena V. Kauk³

¹ Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644099, Russia

² Regional Clinical Hospital; 3, Berezovaya St., Omsk, 644111, Russia

³ Regional Children's Clinical Hospital; 77, Kuibyshev St., Omsk, 644001, Russia

Abstract

Infective endocarditis (IE) is a heart disease of an infectious nature with a primary lesion of the endocardium, heart valves, ligaments, followed by dissemination of the process to various organs. Infective endocarditis still remains a disease that is difficult to diagnose and unpredictable in terms of outcomes; it is registered in all countries of the world. Despite all the advances in medicine, infective endocarditis remains an extremely dangerous disease, with a mortality rate of 10–30%. The most common causes of lethal outcome of IE are multiple complications: embolisms of various localization, including cerebral arteries, aneurysms, toxic lesions of the spleen, myocarditis and pericarditis, acute renal failure. Currently, in pediatric cardiology practice, the frequency of primary infective endocarditis, which occurs with a change in the clinical picture, its atypical variants, has increased. The awareness of doctors of all specialties about this problem, the correct and timely diagnosis of the disease allows prescribing adequate therapy earlier and thereby improves the prognosis. The aim of our work was to familiarize physicians with the clinical observation of a teenager with an atypical onset of primary infective endocarditis, occurring under the “mask” of acute cerebrovascular accident. Also, the peculiarity of this case was the primary diagnosis of hereditary thrombophilia in the patient and the possible debut of a demyelinating disease of the central nervous system during the examination, which certainly complicated the diagnostic search and affected the outcome of infective

endocarditis. The significance of dental procedures preceding the disease in a child, unfortunately, was not properly appreciated by the parents, but it is the inflammatory process in the oral cavity that should be considered as a key etiological factor in the development of infective endocarditis in this case.

Keywords: infective endocarditis, children, diagnostics, cerebrovascular accident, oral cavity

For citation: Dakuko A.N., Zavalina N.V., Tsekhanovich V.N., Bataeva T.V., Kungurtseva A.G., Kauk A.V. Clinical case of complicated course of infectious endocarditis in a teenager. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(19):114–121. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-19-114-121>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Инфекционный эндокардит (ИЭ) – заболевание сердца инфекционной природы с первичным поражением эндокарда, клапанов сердца, связочного аппарата с последующей диссеминацией процесса по различным органам [1, с. 462–516; 2]. Первое описание ИЭ относится к 1646 г., когда Lozare Riviere обратил внимание на повреждение эндокарда при злокачественной лихорадке [3]. В России заболевание впервые описал А.П. Лангов еще в 1884 г. [1, с. 462–516]. Несмотря на давность изучения, до настоящего времени ИЭ остается заболеванием, сложным для диагностики, непредсказуемым по исходам и представляет собой серьезную медико-социальную проблему в связи с неснижающимся уровнем заболеваемости и трудностями в лечении [4–11]. ИЭ регистрируется во всех странах мира, независимо от климатогеографической зоны. За последние десятилетия заболеваемость ИЭ увеличилась в 3–4 раза, рост наблюдается даже в экономически развитых странах. В США и странах Западной Европы заболеваемость ИЭ колеблется от 25 до 93 на 1 млн населения, в России – 46,3 [4]. В России за последние годы, по данным педиатрических стационаров, заболеваемость ИЭ увеличилась в несколько раз и составляет 0,55 на 1000 госпитализированных [10].

ИЭ развивается у пациентов преимущественно молодого и среднего возраста [5], у детей и подростков – весьма редкое, а у грудных детей – редчайшее заболевание, частота которого составляет 3,0–4,3 случая на 1 млн населения в год [1, 6, 10]. Среди возбудителей ИЭ в детской популяции наиболее часто выделяют грамположительные микроорганизмы. Роль *S. aureus* как возбудителя ИЭ неуклонно растет и составляет не менее 40% от всех видов возбудителей болезни. *S. epidermidis* встречается в 10–12 раз реже, чем *S. aureus* [12]. В последние годы отмечается рост резистентности большинства возбудителей ИЭ к антимикробным препаратам, применяемым в клинической практике [13, 14]. Согласно некоторым литературным данным, у детей чаще преобладает вторичный генез клапанного поражения на фоне врожденных пороков развития перегородок сердца и магистральных сосудов [15, 16], диспластикообусловленных изменений сердца, таких как пролапс митрального клапана и миксоматозная дегенерация створок клапана [17]. Также к группам высокого риска по развитию ИЭ следует относить пациентов с протезами клапанов и пациентов, ранее перенесших ИЭ [18, 19].

К сожалению, не всегда удается установить входные ворота инфекции, в современных исследованиях в большей степени роль в развитии ИЭ отводится инфекциям полости рта, инвазивным стоматологическим и прочим медицинским манипуляциям [5, 8, 11].

Вместе с тем недостаточная изученность патогенетических механизмов и клинических проявлений ИЭ, множественность вариантов течения создают немалые трудности для своевременной диагностики данной патологии [20]. Объективная сложность диагностического процесса при ИЭ связана с широким спектром патологии, сходной по клинической симптоматике. Даже классические проявления ИЭ (лихорадка, интоксикация, артралгии, миалгии и др.) и их сочетания в каждом конкретном случае заболевания нередко требуют дифференциальной диагностики с другими формами патологии. К клинко-диагностическим маскам ИЭ, встречающимся чаще других, можно отнести проявления пневмонического, ревматологического, почечного, кардиологического, неврологического и гематологического заболевания [20, 21].

Такое клиническое многообразие ИЭ может быть обусловлено особенностями возбудителя (степень патогенности), макроорганизмом (возраст, иммунологическая реактивность, преморбидный фон), разными путями и механизмами инфицирования [22].

Несмотря на значительный прогресс в последние десятилетия диагностических возможностей, хирургического и антибактериального лечения, уровень внутрибольничной летальности при ИЭ достигает 20% [23–25], а годичной – 40% [26–29], что превышает показатели при некоторых видах рака. При некоторых высоковирулентных видах микроорганизмов, а также при грибковом ИЭ летальность может достигать 70–98% [30]. Высокие цифры летальности при ИЭ во многом обусловлены развитием тяжелых осложнений, среди которых наиболее часто отмечается развитие и прогрессирование сердечной недостаточности. Особо следует отметить возможность развития инфекционных аневризм, как правило, в области церебральных сосудов с потенциальным возникновением геморрагических осложнений [29, 31].

Исходя из изложенного, становится понятным, что в настоящее время диагностика ИЭ остается трудной задачей для врачей, несмотря на возросшие возможности лабораторных, инструментальных методов исследования. Диагностические ошибки при ИЭ могут объясняться недостаточной информированностью врачей о заболевании и его масках. В таких условиях профилактика ИЭ

представляется одной из важнейших задач научной и практической медицины, а правильная и своевременная диагностика ИЭ позволяет раньше выбрать адекватную терапию и тем самым улучшить прогноз.

В рамках представляемого клинического случая нам хотелось бы показать пример атипичного течения ИЭ и трудности всего диагностического процесса на фоне коморбидности у пациента, которая, в свою очередь, могла способствовать осложненному течению данного заболевания.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

В неврологическое отделение Областной детской клинической больницы г. Омска (ОДКБ) 20 апреля 2021 г. поступил подросток, 17 лет, с подозрением на острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК). Симптомы заболевания возникли внезапно: утром по дороге в колледж почувствовал онемение в левых конечностях, начала нарастать слабость в левой кисти, появились цианоз пальцев рук, слабость в левой ноге, нарушение походки. Острое развитие неврологической симптоматики ребенок и его родители ни с чем не связывали, черепно-мозговые травмы отрицали.

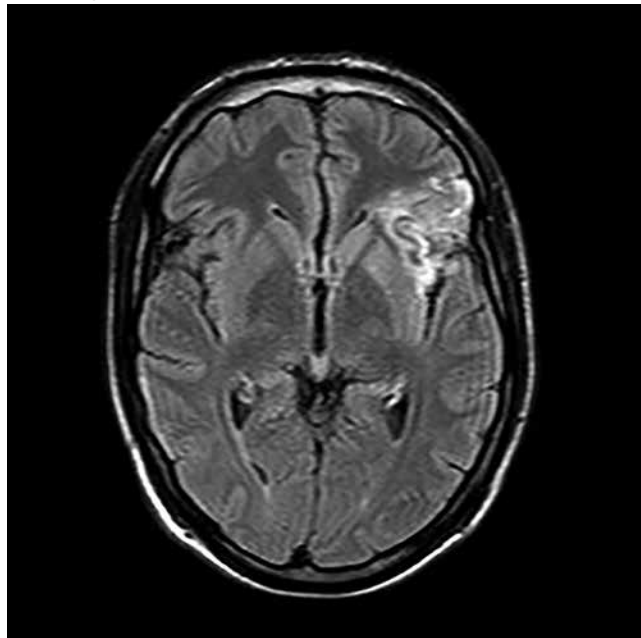
Из анамнеза жизни известно, что ребенок от первой физиологически протекавшей беременности, срочных родов. Масса тела при рождении 3350 г, длина тела – 52 см. Рос и развивался по возрасту. Привит по календарю. Аллергологический анамнез не отягощен. Наследственность не отягощена. Травм, полостных операций не было. В 2014 г. проходил обследование у невролога ОДКБ по поводу цефалгического синдрома, установлен сосудистый генез болей. С 2018 г. регулярно наблюдается детским кардиологом Клинического кардиологического диспансера г. Омска по поводу формирующейся недостаточности аортального клапана на фоне краевого уплотнения створок, ежегодно получает курсы метаболической терапии. При динамическом контроле в августе 2020 г. без отрицательной динамики по данным эхокардиографии (ЭхоКГ), по данным суточного мониторинга сердечного ритма – отсутствие нарушений ритма, нагрузочные пробы (велозергометрия) показали высокую толерантность к физическим нагрузкам.

Со слов мальчика, острыми респираторными инфекциями болеет редко, последний эпизод более года назад. В марте 2021 г. проведено хирургическое лечение периодонтита с постановкой дренажа в десну, в качестве санации проводилась местная обработка очага воспаления антисептическим раствором без применения системной антибактериальной терапии. Наблюдался стоматологом с последующим выздоровлением. Хронические воспалительные заболевания отрицает.

В связи с подозрением на ОНМК в неврологическом отделении ОДКБ сразу была проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга, по результатам которой выявлены множественные мелкоочаговые изменения в веществе головного мозга, более вероятно, демиелинизирующего характера, отме-

● **Рисунок 1.** Накопление контрастного вещества двумя очагами в правом полушарии головного мозга

● **Figure 1.** Accumulation of contrast medium in two foci in the right hemisphere of the brain



чалось накопление контраста двумя очагами в правом полушарии головного мозга (рис. 1).

В неврологическом отделении проведено полное обследование пациента. При осмотре объем активных движений снижен в левых конечностях, преимущественно в дистальных отделах. Проба Барре слабо положительная слева. Сухожильные рефлексы $D < S$, брюшные рефлексы симметричны. Пальценосовые пробы слева выполнял без помахивания, но несколько неловко.

В общеклинических анализах крови и мочи без воспалительных изменений. Липидный профиль не изменен, антитела к фосфолипидам, С-пептид, волчаночный антикоагулянт – отрицательно, С-реактивный белок (СРБ) менее 0,03 ед., электролитных нарушений не было. Цитобиохимическое исследование ликвора показало отсутствие признаков воспаления (цитоз 3/3, белок – 0,460 г/л, глюкоза – 2,69 ммоль/л, $Cl - 99$ ммоль/л). Кроме того, проведено исследование крови и ликвора на олигоклональные антитела – определен I тип, что соответствует нормальному синтезу IgG и в значительной мере снижает вероятность диагноза демиелинизирующего заболевания (по заключению врача-лаборанта, тест бывает ложно-отрицательным у 10–15% пациентов с демиелинизирующей патологией, чаще при небольшом количестве очагов и их глубоком залегании; в ряде случаев повторное исследование через несколько лет позволяет обнаружить олигоклональный синтез).

По результатам офтальмологического обследования выявлены застойный диск зрительного нерва (ДЗН) слева I степени, ангиопатия сетчатки обоих глаз без изменения полей зрения. При проведении компьютерной периметрии в динамике границы ДЗН стали более четкими, сохраняется ступенчатость ДЗН слева. $A : B = 1 : 1,5$.

Полученные результаты исследования не исключают дебют рассеянного склероза, но в динамике требуется уточняющая диагностика. Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости не выявило патологических изменений. Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов грудной и брюшной полости без видимых структурных изменений.

Исходя из полученных данных, клинической картины, лабораторно-инструментальных исследований, врачебным консилиумом выставлен диагноз «демиелинизирующее заболевание, неуточненное». В условиях неврологического отделения ОДКБ ребенку был проведен курс лечения в виде гормональной пульс-терапии метилпреднизолоном (препарат Солу-Медрол) 1000 мг внутривенно (в/в) №5, высоких доз иммуноглобулинов (препарат Октагам) 200 мг/кг №3. На фоне проведенной терапии полностью восстановились двигательные функции, очаговая симптоматика нивелировалась.

С учетом анамнестических данных о наличии у ребенка патологии аортального клапана в сочетании с периодическим лабильным повышением артериального давления (АД) в отделении (110/55–130/70 мм. рт. ст.), вероятно, на фоне гормональной терапии основного заболевания, проведено кардиологическое обследование. По результатам электрокардиографии (ЭКГ) электрическая ось сердца (ЭОС) ближе к отклонению влево, определялся синусовый ритм 79–86 в мин. Выявлены локальные нарушения хода возбуждения по миокарду, незначительно снижены зубцы реполяризации. По данным ЭхоКГ обнаружено краевое уплотнение створок аортального клапана с аортальной регургитацией I ст. (без отрицательной динамики от августа 2020 г.) Ребенок записан на плановое проведение суточного мониторинга АД. С учетом лабильности АД и отсутствия факторов риска формирования и прогрессирования стабильной артериальной гипертензии гипотензивная терапия пациенту не была показана.

За весь период наблюдения нарушений когнитивных функций не отмечалось. С учетом положительной динамики в виде нивелирования неврологической симптоматики ребенок был выписан в удовлетворительном состоянии на амбулаторный этап с рекомендациями по дальнейшему наблюдению.

Но 20 мая 2021 г. мальчик вновь поступил в неврологическое отделение ОДКБ по экстренным показаниям с жалобами на возникшее накануне вечером онемение и слабость в левых конечностях, цианоз пальцев левой руки, когнитивные нарушения, нечеткость речи. При поступлении состояние тяжелое за счет оглушенности, снижения сатурации кислорода до 89%. Пациент в сознании, но слабо ориентирован, сохранена возможность говорить, речь нечеткая, отвечает правильно только на простые вопросы (не может сказать, где находится, не может сосчитать от 1 до 10).

Голова расположена по центру, слабость лицевой мускулатуры слева, глазные щели D < S. Зрачки равные, фотореакция (прямая и содружественная) живая. Бульбарные рефлексы сохранены, пациент самостоятельно пьет воду и ест, глотает. Мышечный тонус удовлетвори-

тельный без отчетливой разницы сторон. Мышечная сила симметричная, достаточная проксимально и дистально. Чувствительных или координаторных нарушений не выявлено. Брюшные рефлексы живые, симметричные. Менингеальных знаков нет. Рефлексы сухожильные и периостальные умеренные, симметричные. Тазовые функции контролирует в полном объеме.

При проведении МРТ головного мозга выявлены признаки острой ишемии в бассейне левой спинномозговой артерии (СМА) с поражением лобной и теменной доли левого полушария мозга (рис. 2). Очаговые глиозные изменения в субкортикальном отделе теменной доли справа и перивентрикулярном веществе теменной доли справа, вероятно, как следствие ранее перенесенных ишемических изменений.

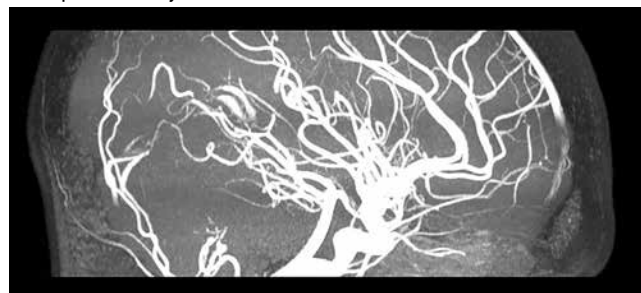
Полученные результаты позволили расценить данную ситуацию как ОНМК по ишемическому типу в бассейне левой СМА, вероятно, повторное, с формированием очагов разной стадии развития.

Наряду с имеющейся неврологической симптоматикой, у пациента обращали на себя внимание следующие изменения со стороны сердечно-сосудистой системы: при измерении АД определялся феномен бесконечного тона, при этом систолическое давление варьировало в пределах 120–135 мм рт. ст., в то время как диастолическое АД было низким – 45–55 мм рт. ст., кроме того, при аускультации сердца во II межреберье справа и в точке Боткина – Эрба стал выслушиваться короткий диастолический шум.

Полученные клинические данные могли свидетельствовать о развитии недостаточности аортального клапана. В связи с этим ребенку было проведено повторное кардиологическое обследование. По результатам ЭхоКГ (рис. 3) полости сердца не увеличены, незначительно утолщены стенки левого желудочка, отмечалась эхо-неоднородность межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка. Сократительная способность миокарда удовлетворительная (фракция выброса по Тейхольцу 73%). Створки аортального клапана утолщены и уплотнены (в динамике стали более четкими), визуализируются дополнительные образования округлой формы в области левой коронарной створки (0,7 × 0,4 см), правой коронарной створки (0,6 × 0,4 см). Аортальная регургитация II степени. Утолщены и удлинены створки митрального клапана,

● **Рисунок 2.** Нарушение кровообращения в бассейне левой спинномозговой артерии

● **Figure 2.** Violation of blood circulation in the basin of the left spinal artery



● **Рисунок 3.** Vegetations на створках аортального клапана
 ● **Figure 3.** Vegetations on the leaflets of the aortic valve



регургитация на митральном клапане надклапанная. Трикуспидальная регургитация I степени. Систолическое давление в правом желудочке по трикуспидальной регургитации 18 мм. рт. ст. В динамике появилось нарастание пульмональной регургитации до I–II степени на фоне утолщения правой створки клапана легочной артерии. Кровоток в брюшной аорте магистральный.

Полученные данные были расценены как течение ИЭ с поражением аортального клапана, развитием недостаточности аортального клапана II степени. Несмотря на отсутствие лихорадки, значимых воспалительных изменений в общем анализе крови (эритроциты $4,97 \times 10^{12}/л$, лейкоциты $6,92 \times 10^9/л$, тромбоциты $217 \times 10^9/л$, гемоглобин 121 г/л, лимфоциты 53,3%, моноциты 7,2%, сегментоядерные 39,5%), обращало на себя внимание лишь умеренное ускорение СОЭ (скорость оседания эритроцитов) до 20 мм/ч при отрицательных показателях СРБ и прокальцитонина, а также отрицательных результатах трехкратного анализа крови на гемокультуру, клинико-инструментальные критерии позволили предположить развитие первичного поражения аортального клапана с последующей эмболизацией сосудов головного мозга. В связи с этим пациенту была назначена антибактериальная терапия препаратом широкого спектра действия цефтриаксон в дозе 1 г внутримышечно 2 раза в день с последующим вынужденным переходом на препарат линезолид 600 мг $\times$ 2 раза в сутки в связи с появлением аллергической сыпи на теле (расценена как аллергическая реакция на антибактериальную терапию).

В ходе обследования пациента была проведена оценка гемостаза для исключения риска тромбообразования. По результатам исследования было выявлено значимое повышение D-димера до 3620,0 нг/мл (норма < 250 нг/мл), тенденция к гиперкоагуляции (повышение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) до 48 сек). В связи с этим пациенту проведено обследование на тромбофилию, по результатам которого выявлен гомозиготный полиморфизм PAI-14G/G; гомозиготный полиморфизм MTRR-G/G; гипергомоцистеинемия.

Выставлен сопутствующий диагноз «наследственная тромбофилия: гомозиготный полиморфизм PAI-14G/G; гомозиготный полиморфизм MTRR-G/G». По рекомендации гематолога к терапии незамедлительно был добавлен прямой антикоагулянт апиксабан по 2,5 мг 2 раза в сутки.

С учетом течения ИЭ и положительной динамики на фоне проводимой терапии в виде купирования последствий ОНМК 16 июня 2021 г. пациент был переведен в педиатрическое отделение на кардиологические койки с целью продолжения наблюдения и лечения.

За время госпитализации в педиатрическом отделении состояние ребенка с умеренной положительной динамикой: SpO₂ 98%, АД 110/60 мм рт. ст. Очаговая симптоматика нивелировалась: проявления моторной, амnestической афазии менее выражены, купированы остаточные проявления правостороннего гемипареза. Атаксии нет. Координаторные пробы не нарушены. Чувствительных нарушений не выявлено.

На фоне антибактериальной терапии линезолидом в сочетании с флуконазолом по-прежнему отсутствовали воспалительные изменения в общем анализе крови (эритроциты $4,40 \times 10^{12}/л$; лейкоциты $4,51 \times 10^9/л$; тромбоциты $211 \times 10^9/л$; гемоглобин 112 г/л; лимфоциты 63,3%; моноциты 8,5%, сегментоядерные 28,2%, СОЭ снизилась до 3 мм/ч). Повторные исследования крови на гемокультуру также не дали положительного результата. Показатели гемостаза на фоне терапии апиксабаном нормализовались: D-димер 104,0 нг/мл, АЧТВ 31,0 сек.

По данным ЭКГ отмечалась легкая синусовая тахикардия с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 86–100 ударов в минуту. По ЭхоКГ без отрицательной динамики. Проведен ранее запланированный суточный мониторинг АД, по результатам которого артериальная гипертензия не выявлена (индекс времени гипертензии систолического АД (сутки/день/ночь) – 5/0/13%, диастолического АД – 0/0/0%).

С учетом сохраняющейся недостаточности аортального клапана на фоне терапии, эмбологенности вегетаций, приведших ранее к ОНМК, кардиохирургом было рекомендовано оперативное лечение с протезированием пораженного клапана. В условиях кардиохирургического отделения Областной клинической больницы г. Омска 29 июня 2021 г. было выполнено оперативное лечение с аппаратом искусственного кровообращения – протезирование аортального клапана механическим протезом Оп-Х посадочным размером 19 SN. Размер 19 был выбран из-за рыхлости тканей фиброзного кольца с учетом фенотипических семейных особенностей (низкий рост в семьях отца и матери).

После операции на 4 нед. назначена антибактериальная терапия ванкомицином 1,0 $\times$ 2 раза в день в/в. Ранний послеоперационный период протекал без осложнений. Рана зажила первичным натяжением.

Гистологическое исследование нативного клапана от 30.06.2021: фрагменты створок клапана сердца с выраженной миксоматозной дегенерацией и слабовыраженной инфильтрацией лейкоцитами. Биохимическое исследование: без патологических изменений. ЭхоКГ

после операции от 12.07.2021: трансортальный градиент давления: пиковый 46,6 мм рт. ст., средний 29,4 мм рт. ст. Аортальная регургитация I степени. Левый желудочек: конечный диастолический размер 3,8 см, конечный систолический размер 2,4 см, конечный диастолический объем 63 мл, конечный систолический объем 20 мл, ударный объем 43 мл, фракция изгнания по Тейхольцу 68%. ЭКГ от 12.07.2021: ритм синусовый с ЧСС 85 ударов в минуту. Полугоризонтальное положение ЭОС. После проведенной операции подобрана доза непрямого антикоагулянта варфарина для пожизненного применения под контролем МНО (международное нормализованное отношение), на фоне приема 4,375 мг (1,75 таблетки) в коагулограмме МНО 2,1–2,9 (целевые значения 2,0–3,0).

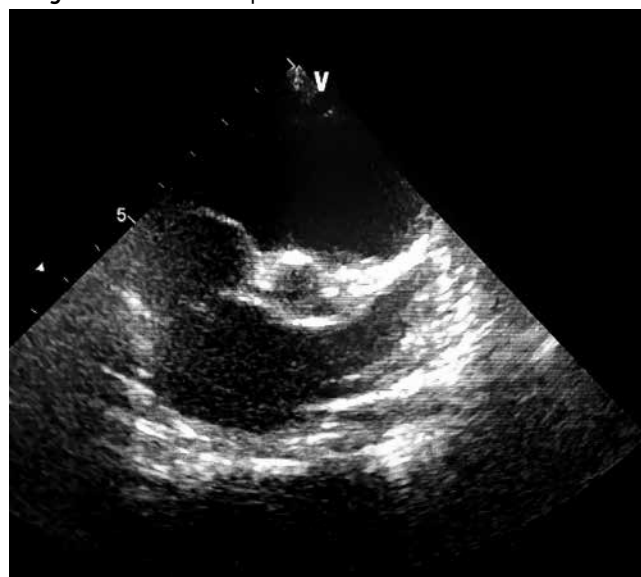
Катамнез. В декабре 2021 г. проведена плановая консультация пациента с целью подготовки документов для оформления инвалидности. Ребенок предъявляет жалобы на быструю утомляемость, одышку, учащение сердцебиения при умеренной физической нагрузке. При осмотре состояние удовлетворительное. Ребенок правильного телосложения, достаточного питания. Кожный покров и слизистые обычной окраски, чистые, срединный рубец на грудной клетке после оперативного лечения. Пульсация на периферических сосудах симметричная, удовлетворительная. Подкожно-жировой слой распределен равномерно. Щитовидная железа не увеличена. Дыхание в легких везикулярное, хрипов нет, частота дыхательных движений 20 в мин. Границы относительной сердечной тупости перкуторно в пределах возрастной нормы. Сердечные тоны несколько приглушены, аритмия дыхательная, выслушивается шум работы протезированного клапана во втором межреберье справа и в точке Боткина – Эрба, функциональный систолический шум на верхушке. Частота сердечных сокращений 78–96 в мин. АД на левой руке 128/76 мм рт. ст., на правой – 130/78 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень и селезенка не увеличены. Отеков нет. Физиологические отправления не нарушены. Неврологический статус без особенностей.

Проведено инструментальное обследование. По данным ЭКГ ритм предсердный 73 в мин. На вдохе синусовый ритм с ЧСС 78 в мин. ЭОС не отклонена. Особенность внутрижелудочкового проведения. Нарушение процессов реполяризации в миокарде. По ЭхоКГ визуализируется протез аортального клапана (рис. 4). Аортальная регургитация I степени. Митральная, трикуспидальная, пульмональная регургитация I степени. Уплотнение створок митрального клапана. Фракция выброса 70%.

Основной диагноз: ИЭ с поражением аортального клапана (аортальная недостаточность II степени) НК 0–1. Протезирование аортального клапана механическим протезом On-X, посадочный размер 19 SN 7291101 супраанулярно (28.06.2021). Недостаточность кровообращения I ст. Функциональный класс 2 по NYHA (Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация).

Осложнение основного диагноза: повторный ОНМК по ишемическому типу в бассейне левой СМА, кардиоэм-

● **Рисунок 4.** Протез аортального клапана
● **Figure 4.** Aortic valve prosthesis



болический вариант с формированием очагов разной стадии развития.

Сопутствующий диагноз: наследственная тромбофилия: гомозиготный полиморфизм PAI-14G/G; гомозиготный полиморфизм MTRR-G/G.

Таким образом, полученные данные свидетельствовали об ограничении жизнедеятельности ребенка в связи с наличием недостаточности протезированного клапана, необходимостью постоянного приема антикоагулянтов и высоким риском реинфицирования. В связи с этим было рекомендовано представить документы на медико-социальную экспертизу.

ОБСУЖДЕНИЕ

Данный клинический пример демонстрирует трудности диагностики ИЭ. В связи с преобладанием неврологической симптоматики в дебюте заболевания при отсутствии классических диагностических критериев ИЭ, несмотря на наличие патологии аортального клапана в виде неравномерности развития створок и регургитацией на клапане, все акценты в диагностическом поиске были направлены именно на выявление неврологического заболевания. А диагностическая находка в виде очагов накопления контрастного вещества в головном мозге по данным МРТ свидетельствовала о возможном дебюте демиелинизирующего заболевания нервной системы, тем самым усложнила и пролонгировала дифференциальную диагностику. Не исключено, что выявленное нарушение гемостаза у данного пациента, связанное с впервые диагностированной наследственной тромбофилией, усугубило течение ИЭ и способствовало эмболизации сосудов головного мозга. Несмотря на успешное медикаментозное и хирургическое лечение ИЭ аортального клапана, прогноз остается сложным, ведь пациенту показана пожизненная антикоагулянтная терапия, а наличие протезированного клапана значительно повышает риски повтор-

ного развития бактериального эндокардита при наслоении интеркуррентных инфекций. Кроме того, не поставлена точка в вопросе диагностики демиелинизирующего заболевания нервной системы у данного пациента, и это требует дальнейшего наблюдения и повторного обследования у невролога.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный клинический пример продемонстрировал возможность ИЭ дебютировать атипично, в данном случае с преобладанием неврологической симптоматики, что, в свою очередь, пролонгировало его диагностику. Морфологические особенности аортального клапана у данного пациента в сочетании с развитием воспалитель-

ного процесса в полости рта при отсутствии прикрытия стоматологических манипуляций антибактериальными препаратами привели к инфекционному поражению аортального клапана. А сопутствующая наследственная тромбофилия усугубила сложившуюся ситуацию эмболизацией сосудов головного мозга. На примере конкретного клинического случая подростка с ИЭ, осложненного ОНМК по ишемическому типу в бассейне левой СМА, нами сделаны выводы о значимости ИЭ как междисциплинарной проблемы, которая требует осведомленности и совершенствования дифференциально-диагностического поиска от врачей различных специальностей.



Поступила / Received 28.02.2022

Поступила после рецензирования / Revised 20.03.2022

Принята в печать / Accepted 18.08.2022

Список литературы / References

1. Царегородцев А.Д., Белозеров Ю.М., Брегель Л.В. *Кардиология детского возраста*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014. 784 с. Tsaregorodtsev A.D., Belozеров Yu.M., Bregel L.V. *Cardiology of childhood*. Moscow: GEOTAR-Media; 2014. 784 p. (In Russ.)
2. Амирагов Р.И., Бабенко С.И., Муратов Р.М., Титов Д.А. *Инфекционный эндокардит: клинические рекомендации*. М.; 2016. 50 с. Режим доступа: <https://racs.ru/clinic/files/2016/infective-endocarditis.pdf>. Amiragov R.I., Babenko S.I., Muratov R.M., Titov D.A. *Infective endocarditis: clinical guidelines*. Moscow; 2016. 50 p. (In Russ.) Available at: <https://racs.ru/clinic/files/2016/infective-endocarditis.pdf>.
3. Роголевич В.В., Глушкова Т.В., Понасенко А.В., Овчаренко Е.А. Инфекционный эндокардит как причина развития дисфункции клапанов. *Кардиология*. 2019;59(3):68–77. <https://doi.org/10.18087/cardio.2019.3.10245>. Rogolevich V.V., Glushkova T.V., Ponasenko A.V., Ovcharenko E.A. Infective Endocarditis Causing Native and Prosthetic Heart Valve Dysfunction. *Kardiologiya*. 2019;59(3):68–77. (In Russ.) <https://doi.org/10.18087/cardio.2019.3.10245>.
4. Резник И.И., Идов Э.М., Кисляк С.В., Зайцева Л.Н., Беликов Е.С. Современный инфекционный эндокардит: клинко-морфологическая эволюция, взаимосвязь с антифосфолипидным синдромом. *Архив внутренней медицины*. 2013;(1):49–59. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2013-0-1-49-59>. Reznik I.I., Idov E.M., Kislyak S.V., Zaitseva L.N., Belikov E.S. Modern infective endocarditis: clinical and morphological evolution, relationship with anti-phospholipid syndrome. *Russian Archives of Internal Medicine*. 2013;(1):49–59. (In Russ.) <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2013-0-1-49-59>.
5. Белов Б.С., Тарасова Г.М. Инфекционный эндокардит: лечение и профилактика (часть III). *Современная ревматология*. 2008;2(4):15–21. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2008-501>. Belov B.S., Tarasova G.M., Belov B.S., Tarasova G.M. Infective endocarditis: treatment and preventive maintenance (part III). *Sovremennaya Revmatologiya*. 2008;2(4):15–21. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2008-501>.
6. Пономарева Е.Ю., Ребров А.П. Инфекционный эндокардит в практике ревматолога. *Научно-практическая ревматология*. 2012;50(6):29–32. Режим доступа: <https://rsp.mediar-press.net/rsp/article/view-File/1177/849>. Ponomareva E.Yu., Rebrov A.P. Infective endocarditis in the practice of a rheumatologist. *Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(6):29–32. (In Russ.) Available at: <https://rsp.mediar-press.net/rsp/article/view-File/1177/849>.
7. Виноградова Т.Л. Инфекционный эндокардит: современное течение. *Клиницист*. 2011;5(3):4–9. <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2011-3-4-9>. Vinogradova T.L. Infective endocarditis: modern course. *The Clinician*. 2011;5(3):4–9. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2011-3-4-9>.
8. Демин А.А. Инфекционный эндокардит (профилактика, диагностические критерии и лечение): ключевые положения 2010. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2010;6(5):747–748. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2010-6-5-747-748>. Demin A.A. The infective endocarditis (prevention, diagnosis criteria and treatment): key points 2010. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2010;6(5):747–748. (In Russ.) <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2010-6-5-747-748>.
9. Желтовский Ю.В., Григорьев Е.Г. Инфекционный эндокардит клапанов сердца. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2013;(6):138–144. Режим доступа: <https://www.bmjour.ru/jour/issue/view/issue/38/38>. Zheltovskiy Yu.V., Grigoriev E.G. Infective endocarditis of the heart valves. *Siberian Medical Journal (Irkutsk)*. 2013;129(6):138–144. (In Russ.) Available at: <https://www.bmjour.ru/jour/issue/view/issue/38/38>.
10. Соболева М.К., Сидоренко С.В., Белов Б.С., Медынцев Л.Г. Современный инфекционный эндокардит у детей и подростков. *РМЖ*. 2012;20(33):1596–1602. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Sovremennyy_infekcionnyy_endokardit_u_detey_i_podrostkov/. Soboleva M.K., Sidorenko S.V., Belov B.S., Medyntseva L.G. Modern infective endocarditis in children and adolescents. *RMJ*. 2012;20(33):1596–1602. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Sovremennyy_infekcionnyy_endokardit_u_detey_i_podrostkov/.
11. Habib G., Lancellotti P., Antunes M.J., Bongiorni M.G., Casalta J.P., Del Zotti F. et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J*. 2015;36(44):3075–3128. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv319>.
12. Day M.D., Gauvreau K., Shulman S., Newburger J.W. Characteristics of children hospitalized with infective endocarditis. *Circulation*. 2009;119(6):865–870. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.798751>.
13. Данилов А.И., Осипенкова Т.А., Козлов Р.С. Современные особенности инфекционного эндокардита в Российской Федерации. *Лечащий врач*. 2018;(11):54–57. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2018/11/15437132>. Danilov A.I., Osipenkova T.A., Kozlov R.S. Modern features of infective endocarditis in the Russian Federation. *Lechaschi Vrach*. 2018;(11):54–57. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2018/11/15437132>.
14. Kara A., Devrim İ., Meşe T., Bayram N., Yılmaz M., Gülfidan G. The Frequency of Infective Endocarditis in Candida Bloodstream Infections: a Retrospective Study in a Child Hospital. *Braz J Cardiovasc Surg*. 2018;33(1):54–58. <https://doi.org/10.21470/1678-9741-2017-0049>.
15. Lalani T., Chu V.H., Park L.P., Cecchi E., Corey G.R., Durante-Mangoni E. et al. In-hospital and 1-year mortality in patients undergoing early surgery for prosthetic valve endocarditis. *JAMA Intern Med*. 2013;173(16):1495–1504. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2013.8203>.
16. Chu V.H., Sexton D.J., Cabell C.H., Reller L.B., Pappas P.A., Singh R.K. et al. Repeat infective endocarditis: differentiating relapse from reinfection. *Clin Infect Dis*. 2005;41(3):406–409. <https://doi.org/10.1086/431590>.
17. Пономарева Е.Ю., Сухова Т.Г., Ребров А.П. Инфекционный эндокардит: существуют ли возрастные особенности? *Дневник Казанской медицинской школы*. 2013;2(2):56–61. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20916960>. Ponomareva E.Yu., Sukhova T.G., Rebrov A.P. Infective endocarditis: are there any age-related features? *Dnevnik Kazanskoy Meditsinskoy Shkoly*. 2013;2(2):56–61. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20916960>.
18. Baumgartner H., Bonhoeffer P., De Groot N.M., de Haan F., Deanfield J.E., Galie N. et al. ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). *Eur Heart J*. 2010;31(23):2915–2957. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq249>.
19. Knirsch W., Nadal D. Infective endocarditis in congenital heart disease. *Eur J Pediatr*. 2011;170(9):1111–1127. <https://doi.org/10.1007/s00431-011-1520-8>.
20. Пономарева Е.Ю. Инфекционный эндокардит: объективные трудности для клинициста. *Архив внутренней медицины*. 2013;(6):59–64. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2013-0-6-59-64>.

- Ponomareva E.Yu. Infective endocarditis: objective difficulties for the clinician. *Russian Archives of Internal Medicine*. 2013;(6):59–64. (In Russ.) <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2013-0-6-59-64>.
21. Лобзин Ю.В., Левина А.С. Клинические маски инфекционного эндокардита. *Журнал инфектологии*. 2015;7(2):14–20. Режим доступа: <https://journal.niidi.ru/jofin/article/view/393>.
 - Lobzin Yu.V., Levina A.S. Clinical masks of infective endocarditis. *Journal Infectology*. 2015;7(2):14–20. (In Russ.) <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2015-7-2-14-20>.
 22. Тарадин Г.Г., Пономарева Е.Ю., Игнатенко Г.А., Ватулин Н.Т., Прендергаст Б.Д. Антибактериальная профилактика инфекционного эндокардита: от истории концепции до современных рекомендаций (обзор литературы). *Архив внутренней медицины*. 2020;10(2):119–130. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2020-10-2-119-130>.
 - Taradin G.G., Ponomareva E.Yu., Ignatenko G.A., Vatutin N.T., Prendergast B.D. Antibiotic Prophylaxis of Infective Endocarditis: From the History of the Concept to Modern Recommendations (Review). *Russian Archives of Internal Medicine*. 2020;10(2):119–130. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2020-10-2-119-130>.
 23. Пономарева Е.Ю., Ландфанг С.В. Анализ госпитальной летальности при инфекционном эндокардите. *Фундаментальные исследования*. 2015;(1-6):1222–1225. Режим доступа: <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=37747>.
 - Ponomareva E.Yu., Landfang S.V. Analysis of hospital mortality in infective endocarditis. *Fundamental Research*. 2015;(1-6):1222–1225. (In Russ.) Available at: <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=37747>.
 24. Tran H.M., Truong V.T., Ngo T.M.N., Bui Q.P.V., Nguyen H.C., Le T.T.Q. et al. Microbiological profile and risk factors for in-hospital mortality of infective endocarditis in tertiary care hospitals of south Vietnam. *PLoS ONE*. 2017;12(12):e0189421. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0189421>.
 25. Habib G., Erba P.A., Iung B., Donal E., Cosyns B., Laroche C. et al. Clinical presentation, aetiology and outcome of infective endocarditis. Results of the ESC-EORP EURO-ENDO (European infective endocarditis) registry: a prospective cohort study. *Eur Heart J*. 2019;40(39):3222–3232. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz620>.
 26. Nishimura R.A., Otto C.M., Bonow R.O., Carabello B.A., Erwin J.P. 3rd, Guyton R.A. et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;148(1):e1–e132. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2014.05.014>.
 27. Chambers J., Sandoe J., Ray S., Prendergast B., Taggart D., Westaby S. et al. The infective endocarditis team: recommendations from an international working group. *Heart*. 2014;100(7):524–527. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2013-304354>.
 28. Pericart L., Fauchier L., Bourguignon T., Bernard L., Angoulvant D., Delahaye F. et al. Long-Term Outcome and Valve Surgery for Infective Endocarditis in the Systematic Analysis of a Community Study. *Ann Thorac Surg*. 2016;102(2):496–504. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2016.02.010>.
 29. Cresti A., Chiavarelli M., Scaless M., Nencioni C., Valentini S., Guerrini F. et al. Epidemiological and mortality trends in infective endocarditis, a 17-year population-based prospective study. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2017;7(1):27–35. <https://doi.org/10.21037/cdt.2016.08.09>.
 30. Барбараш О.Л., Брусина Е.Б., Смакотина С.А., Марцияш А.А., Тарасов Н.И. *Инфекционный эндокардит*. Кемерово: КемГМА; 2007. 44 с.
 - Barbarash O.L., Brusina E.B., Smakotina S.A., Martsyash A.A., Tarasov N.I. *Infective endocarditis*. Kemerovo: KemGMA; 2007. 44 p. (In Russ.)
 31. Fukuda W., Daitoku K., Minakawa M., Fukui K., Suzuki Y., Fukuda I. Management of infective endocarditis with cerebral complications. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;20(3):229–236. <https://doi.org/10.5761/atcs.oa.13.02265>.

Информация об авторах:

Дакуко Анастасия Николаевна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии с курсом дополнительного профессионального образования, Омский государственный медицинский университет; 644099, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12; <https://orcid.org/0000-0001-8390-343X>; doc-man85@mail.ru

Завалина Наталья Васильевна, клинический ординатор кафедры госпитальной педиатрии с курсом дополнительного профессионального образования, Омский государственный медицинский университет; 644099, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12; <https://orcid.org/0000-0001-8994-4857>; z.natali.v@mail.ru

Цеханович Валерий Николаевич, д.м.н., профессор, заведующий кардиохирургическим отделением, Областная клиническая больница; 644111, Россия, Омск, ул. Березовая, д. 3; <https://orcid.org/0000-0001-8300-1348>; cvn50omsk@gmail.com

Батаева Татьяна Владимировна, детский кардиолог кардиохирургического отделения, Областная клиническая больница; 644111, Россия, Омск, ул. Березовая, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-5975-2624>; bat1707@yandex.ru

Кунгурцева Анна Геннадьевна, заведующая педиатрическим отделением, Областная детская клиническая больница; 644001, Россия, Омск, ул. Куйбышева, д. 77; <https://orcid.org/0000-0002-0025-8656>; anna.omck@gmail.com

Каук Алена Викторовна, детский кардиолог педиатрического отделения, Областная детская клиническая больница; 644001, Россия, Омск, ул. Куйбышева, д. 77; <https://orcid.org/0000-0001-8290-6380>; patrik1111@yandex.ru

Information about the authors:

Anastasia N. Dakuko, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Pediatrics with the Additional Professional Education Course, Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644099, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8390-343X>; doc-man85@mail.ru

Natalia V. Zavalina, Clinical Resident of the Department of Hospital Pediatrics with the Additional Professional Education Course, Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644099, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8994-4857>; z.natali.v@mail.ru

Valery N. Tsekhanovich, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Cardiac Surgery Department, Regional Clinical Hospital; 3, Berezovaya St., Omsk, 644111, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8300-1348>; cvn50omsk@gmail.com

Tatiana V. Bataeva, Pediatric Cardiologist at the Cardiac Surgery Department, Regional Clinical Hospital; 3, Berezovaya St., Omsk, 644111, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5975-2624>; bat1707@yandex.ru

Anna G. Kungurtseva, Head of the Pediatric Department, Regional Children's Clinical Hospital; 77, Kuibyshev St., Omsk, 644001, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0025-8656>; anna.omck@gmail.com

Alena V. Kauk, Pediatric Cardiologist of the Pediatric Department, Regional Children's Clinical Hospital; 77, Kuibyshev St., Omsk, 644001, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8290-6380>; patrik1111@yandex.ru

Клиническое наблюдение длительно стоящего инородного тела правого бронха у девочки 7 лет

М.Д. Шахназарова[✉], marinashakh@mail.ru, А.Ю. Седова, В.Д. Денисова, И.В. Гребенева, Н.А. Геппе, А.А. Шавров, С.И. Ибрагимов

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

Резюме

Аспирация инородных тел (ИТ) – одна из основных причин смерти от несчастных случаев среди детей дошкольного возраста. Ежегодно в мире до 8% детей умирает в результате аспирации ИТ. В развитых странах уровень смертности ниже, но проблема остается не менее актуальной ввиду высокой обращаемости в отделения неотложной помощи. Особого внимания заслуживают длительно стоящие ИТ. Отсутствие эпизода аспирации в анамнезе заболевания, неспецифические респираторные симптомы, «рентгенонегативные» ИТ, а также ИТ органического характера могут затруднить диагностический поиск. В статье приведены данные отечественной и зарубежной литературы по эпидемиологии, факторам риска, клиническим особенностям, а также современные подходы к диагностике и терапии аспирации ИТ. Представлено собственное клиническое наблюдение длительно стоящего ИТ бронха у ребенка 7 лет. Длительный кашель и повторные эпизоды бронхиальной обструкции в течение 4 лет были расценены как дебют бронхиальной астмы. Отсутствие эффекта от проводимой бронхолитической и противовоспалительной терапии высокими дозами ингаляционных глюкокортикостероидов диктовало необходимость расширить диагностический поиск, в связи с чем ребенок был направлен для проведения обследования в условиях стационара в пульмонологическое отделение УДКБ имени И.М. Сеченова. При эндоскопическом исследовании у ребенка была обнаружена и одномоментно удалена металлическая спиралевидная пружина (размером 7 мм), находившаяся предположительно в течение 4 лет в правом бронхе. В течение следующих 6 мес. бронхиальная обструкция не повторялась, жалобы отсутствовали.

Ключевые слова: аспирация инородного тела, дети, длительно стоящее инородное тело, инородное тело нижних дыхательных путей, бронхоскопия

Для цитирования: Шахназарова М.Д., Седова А.Ю., Денисова В.Д., Гребенева И.В., Геппе Н.А., Шавров А.А., Ибрагимов С.И. Клиническое наблюдение длительно стоящего инородного тела правого бронха у девочки 7 лет. *Медицинский совет.* 2022;16(19):122–129. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-19-122-129>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Long-standing foreign body in the right bronchus of a 7-year-old girl

Marina D. Shakhnazarova[✉], marinashakh@mail.ru, Alyona Y. Sedova, Veronika D. Denisova, Irina V. Grebeneva, Natalya A. Geppe, A.A. Shavrov, Sultanbek I. Ibragimov

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

Abstract

Foreign body aspiration (FB) is one of the leading causes of death from accidents among preschool children. Every year, up to 8% of children worldwide die as a result of foreign body aspiration. In developed countries, the mortality rate is lower, but the problem remains no less urgent due to the high attendance at emergency departments. Longstanding foreign bodies deserve special attention. The absence of an aspiration episode in the anamnesis of the disease, nonspecific respiratory symptoms, “X-ray negative” foreign bodies, as well as organic FB can complicate the diagnostic search. The article presents data from domestic and foreign literature on epidemiology, risk factors, clinical features, as well as modern approaches to the diagnosis and treatment of foreign body aspiration. The authors present their own clinical observation of a long-standing foreign body in the bronchus in a 7-year-old child. Prolonged cough and repeated episodes of bronchial obstruction for 4 years were regarded as the onset of bronchial asthma. The lack of effect from ongoing bronchodilator and anti-inflammatory therapy with high doses of inhaled glucocorticosteroids dictated the need to expand the diagnostic search, and therefore the child was sent for examination in a hospital to the pulmonology department of the Children’s Clinical Hospital I.M. Sechenov. During endoscopic examination, a metal spiral spring (7 mm in size) was found in the child and simultaneously removed, which was presumably within 4 years in the right bronchus. Over the next 6 months, bronchial obstruction did not recur, there were no complaints.

Keywords: foreign body aspiration, children, long standing foreign body, foreign body of the lower respiratory tract, bronchoscopy

ВВЕДЕНИЕ

Аспирация инородных тел (ИТ) – одна из основных причин смерти от несчастных случаев у детей младшего возраста и третья причина смертности среди младенцев первого года жизни [1]. Аспирация ИТ является актуальной педиатрической проблемой, приводящей к тысячам обращений в отделения неотложной помощи. Ежегодно в мире умирает 0,2–8% детей в результате аспирации ИТ. В США обращаемость в отделения неотложной помощи среди детей 0–14 лет составляет до 20% от всех случаев аспирации, уровень смертности от аспирации ИТ за 2016 г. составил 0,43 случая на 100 000 человек, при этом 89,4% случаев регистрировались среди детей младше 4–5 лет [2, 3].

В России данных о заболеваемости и летальности от аспирации ИТ среди детского населения недостаточно. Системный анализ частоты аспирации ИТ нижних дыхательных путей (НДП) среди педиатрического населения проводился более 10 лет назад. Так, в 2007–2011 гг. заболеваемость ИТ НДП в общей популяции составила 0,076%, летальных случаев зарегистрировано не было [4].

Наиболее часто ИТ попадают в нос и ротоглотку, второе место занимают ИТ в трахее и бронхах. Так, по данным У. Бутчаева, аспирация ИТ верхних дыхательных путей (ВДП) в возрасте до 5 лет составляет 93,6%, в том числе у детей до 2 лет – 26% [5, с. 40–42]. У детей младшего возраста ИТ достаточно часто встречаются и в НДП. Среди всех патологических состояний НДП ИТ бронхов занимают от 2 до 8%. Для ИТ НДП самой распространенной локализацией является правый бронх, что составляет 70% от всех случаев аспирации НДП. Следует отметить, что ИТ у детей преимущественно задерживаются в главных бронхах, реже в промежуточных и долевых, и около 5% – в сегментарных отделах бронхолегочной системы [5].

Аспирированные ИТ условно делятся на органические и неорганические. Органические ИТ встречаются чаще и составляют около 72%, к ним относят орехи, кусочки пищи, семечки, косточки фруктов, мясные и рыбные кости. Неорганические ИТ НДП составляют 27% случаев: колпачки от ручек, пластмассовые детали от конструкторов, бусинки, болты и шурупы, целлофан, фольга, пружины и другие металлические и пластиковые детали [4].

ФАКТОРЫ РИСКА

Причиной большинства случаев аспирации ИТ является произвольное рассогласование работы мышц надгортанника, синхронно с дыханием прикрывающего и открывающего вход в гортань. В основном это случается в момент короткого глубокого вдоха во время разговора,

поспешной еды, внезапного смеха, плача или испуга [6–8]. Дети младшего возраста, как правило, исследуют окружающий мир с помощью рта и рук и демонстрируют высокий уровень активности и отвлекаемости во время игр и еды, что подвергает их большому риску [9]. Недостаточный уровень когнитивных способностей не всегда позволяет ребенку отличить съедобное от несъедобного [10].

В последние годы уделяется большое внимание самостоятельному прикорму, когда с началом появления пищевого интереса у ребенка вся инициатива передается в его собственные руки: такие малыши самостоятельно держат ложку или едят руками уже с возраста 4–6 мес., что, безусловно, благоприятно сказывается на развитии правильного пищевого поведения, но в то же время увеличивает риск аспирации пищей. В исследовании турецких ученых, включавшем результаты 826 бронхоскопий у детей до 1 года, в период с 2007 по 2017 г., была выявлена прямая связь между частотой аспирации и методом ввода прикорма, в частности самоприкормом (СМП) [11]. Недостаточная зрелость рвотного рефлекса в младенчестве приводит к высокой частоте риска удушья и аспирации, наблюдаемых при СМП (Baby-led weaning). У 80% детей младше 1 года с подтвержденным диагнозом ИТ в дыхательных путях практиковался самостоятельный ввод прикорма, когда ребенок во время приема пищи либо не использовал столовые приборы вообще, либо использовал их самостоятельно.

У подростков, как и у взрослых, факторами риска аспирации ИТ являются неврологические нарушения, задержка психического развития, травмы с потерей сознания, лечение зубов, алкоголизм и наркомания [12].

Дети с врожденными аномалиями развития лицевого скелета намного чаще подвержены дисфагии [13]. У детей с ППЦНС или тяжелой формой эпилепсии подавляется кашлевой и глотательный рефлекс ввиду особенностей патогенеза заболеваний, что приводит к увеличению риска аспирации во время кормления [14].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА И ПАТОГЕНЕЗ

Клинические проявления при аспирации ИТ отличаются большим разнообразием и динамизмом, зависят от периода заболевания и локализации ИТ. Особенно тяжелые, нередко смертельные расстройства свойственны проявлениям острого периода, включающего момент аспирации и время пребывания ИТ в широких отделах дыхательных путей: гортани, трахее, главных бронхах. Задержка ИТ создает препятствие для прохождения воздуха, усугубляемое чаще всего рефлекторным спазмом. Для ИТ гортани характерно острое начало, сопровождаю-

щееся инспираторной одышкой, стридорозным дыханием, цианозом и приступообразным коклюшеподобным кашлем. Аспирация ИТ, локализуясь в трахее, характеризуется острым началом с длительным лающим кашлем, переходящим в рвоту, стридорозным дыханием, иногда тупой болью за грудиной.

Для ИТ бронхов, напротив, период острых респираторных нарушений (прохождение ИТ через ВДП) обычно непродолжителен. Острый приступ кашля, цианоза, удушья быстро сменяется периодом скрытого течения (фиксация ИТ в периферическом бронхе), а иногда и вовсе отсутствует. В остром периоде патогенез первоначальных изменений связан со степенью наступающего при этом перекрытия просвета дыхательных путей и расстройством газообмена. При неблагоприятном течении, когда ИТ не удается удалить в ближайшие минуты после эпизода аспирации, развивается острая дыхательная недостаточность, сопровождающаяся апноэ и приводящая к полному прекращению сердечной деятельности.

В случаях, когда аспирированное ИТ не привело к выраженным нарушениям дыхания, острый период заболевания сменяется периодом подострых, затяжных или скрытых нарушений проходимости дыхательных путей, картина нарастающей асфиксии развивается менее стремительно и сопровождается приступообразным кашлем. При смещении ИТ в нижние отделы дыхательных путей условия для улучшения дыхания и газообмена становятся более благоприятными. В таких случаях жалобы на нехватку воздуха возникают лишь при физической нагрузке, кашель становится менее частым и менее мучительным, с отделением мокроты. В течение первых суток в утратившем нормальную воздушность легком (при обтурации ИТ просвета одного из бронхов) развивается зона ателектаза с образованием инфильтрации с характерными местными и общими клиническими признаками воспаления. При клапанном варианте перекрытия ИТ одного из главных бронхов в соответствующем легком формируется так называемая альвеолярная эмфизема, сопровождающаяся затруднением дыхания, появлением одышки, расстройством общего состояния больных, прогрессирующей сердечно-сосудистой недостаточностью [15–17].

При длительном нахождении ИТ в НДП развиваются хронические инфекционно-воспалительные изменения в легком, вызванные и поддерживаемые фиксированным ИТ, перекрывающим просвет соответствующего бронха. Именно в этот период развиваются грануляции с фибриновыми наложениями вокруг ИТ, в случае органической природы ИТ возможно его врастание в стенку бронха. Такие изменения будут осложнять удаление ИТ из дыхательных путей, особенно если это производится посредством бронхоскопии, когда доступ к ИТ ограничен [15–17].

Интенсивность воспалительных реакций зависит от свойств попавшего в дыхательные пути предмета. Наиболее активно воспалительный процесс сопровождается аспирацией ИТ органической природы [15]. Растительные ИТ способствуют быстрому развитию инфицирования. Так, например, семена бобовых культур (фасо-

ли, гороха) спустя несколько часов пребывания в дыхательных путях начинают разбухать, их первоначальный размер увеличивается в 1,5–2 раза. Колосья злаковых культур в случае аспирации быстро приводят к сильной воспалительной реакции с последующим нагноением и перемещением ИТ ниже [15].

Другие клинические проявления, свойственные воспалительному процессу в легком, как местные, так и общие, определяются калибром и степенью обтурации бронха, в который проникло ИТ. При полной обтурации симптомы появляются раньше и могут быть выражены отчетливо – повышение температуры тела, кашель с отделением гнойной мокроты, боль в груди. При частичной обтурации или развитии патологических изменений в относительно небольшой части легкого (сегменте, субсегменте) воспаление протекает более торпидно и менее заметно, не нарушая самочувствия больных [15–17], в некоторых случаях отмечается бессимптомное течение заболевания [18].

Клиническая, эндоскопическая картина и морфологические изменения зависят и от длительности пребывания ИТ. По данным ретроспективного анализа аспираций ИТ у 47 пациентов было отмечено, что при нахождении ИТ в трахеобронхиальном дереве меньше 24 ч наблюдалась картина локального ограниченного катарального эндобронхита в проекции расположения ИТ. При более позднем удалении ИТ (5–14 дней с момента аспирации) в области ИТ отмечалась яркая гиперемия слизистой бронхов, вокруг ИТ наблюдался воспалительный инфильтрат с гипергрануляцией в виде муфты, которая фиксировала ИТ и создавала условия для гнойных осложнений. При вклинивании ИТ в устье бронха в месте поражения формировался ателектаз. В случаях, когда ИТ находилось в НДП более 7 мес., отмечалась выраженная деформация бронхов с участками гипергрануляции, в области фиксации ИТ выявлялись пролежни и хронический локальный гнойный бронхит [19].

Пребывание ИТ в бронхе >24 ч принято считать длительным [20–22]. Это чаще происходит с ИТ, имеющими небольшую массу и гладкую поверхность (кожура орехов, пластмассовые предметы, семечки) [15]. Клиническая картина зависит и от локализации ИТ, чаще всего длительное бессимптомное нахождение характерно для ИТ бронхов (65%), реже – трахеи (22%) и гортани (13%) [6, 7]. Из-за относительного анатомического сужения проксимальных дыхательных путей у детей эти участки трахеобронхиального дерева являются частым местом фиксации ИТ [9].

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Часто ИТ в верхних отделах трахеи могут быть ошибочно приняты за вирусный круп, поскольку острая аспирация может вызвать симптомы стридора. Кроме того, ИТ, попавшее в пищевод у ребенка младшего возраста, может вызвать стридор вторично. Длительное нахождение ИТ в НДП может быть фактором, предрасполагающим к рецидивированию пневмоний.

Клиническая картина длительной аспирации ИТ крайне схожа с рекуррентным течением бронхообструктивного синдрома (БОС), и даже бронхиальной астмой. Так же, как и эпизоды БОС, аспирация может сопровождаться приступообразным кашлем, дистанционными свистящими хрипами и аускультативными изменениями в легких, что может ввести в заблуждение врача и требует тщательного сбора анамнеза [23, 24].

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ

Рентгенография органов грудной клетки (ОГК) часто используется в качестве начального инструмента для диагностики аспирации ИТ. Рентгенологическими критериями диагностики являются ателектаз, пневмоторакс и гипервоздушность.

ИТ органического характера (кусочки еды, семечки и орехи, леденцы) не видны на рентгенографии ОГК в связи с тем, что являются рентгенонегативными. Более того, не все твердые аспирированные предметы будут обнаружены на рентгенограмме: например, мелкие детали пластмассового конструктора, деревянные и пластиковые бусины или скорлупа от ореха. В сравнительном исследовании результатов рентгенографии и КТ ОГК среди 45 детей с подтвержденным диагнозом ИТ, точность рентгенографии ОГК составила лишь 66,4% и чаще всего имела диагностическое значение только в случае рентгенпозитивного ИТ (металлические предметы) [25]. Рентгенологическая картина возникающих изменений зависит от уровня обтурации (гортань, трахея, бронх главный, долевой, сегментарный) и ее степени (полная, частичная, вентильная). Прямым ярким признаком является изображение самого ИТ. При полной обтурации развивается ателектаз легочной ткани, вентилируемой соответствующими ей отделами воздухопроводящих путей; при частичной – гиповентиляция, при вентильном механизме обтурации – вздутие [15–17].

Безусловно, компьютерная томография ОГК является более специфичным методом диагностики, по сравнению с рентгенографией, однако ее нельзя назвать универсальным методом диагностики ввиду недостаточной информативности (малоcontrastные ИТ могут оставаться незамеченными) и возрастных ограничений: у пациентов до 4–5 лет проведение КТ ОГК возможно только под масочной анестезией.

На сегодняшний день золотым стандартом диагностики и ведущим методом лечения ИТ является бронхоскопия. По данным зарубежных [2, 26] и некоторых отечественных [27] авторов, для удаления аспирированного ИТ предпочтительнее применять ригидную бронхоскопию, которая дает лучший обзор, предоставляет возможность приспособить аспирационные и оптические щипцы различных размеров, а также вести видеомониторинг.

Старые или забытые ИТ, имплантируясь в слизистую трахеобронхиального дерева, нередко вызывают пролежни, эрозии и как исход избыточное образование грануляционной ткани, маскирующей со временем собственно ИТ. Эти образования имеют опухолеподобный вид и создают дифференциально-диагностические слож-

ности уже в ходе бронхологического обследования [28]. Имплантированные ИТ могут вызвать нагноительный процесс и даже сепсис [29, 30].

Особую проблему создают небольшие ИТ, застревающие на уровне долевых, сегментарных, субсегментарных бронхов. Они могут не давать выраженной клинической картины и острой дыхательной недостаточности, тем более что сам факт аспирации часто остается незамеченным [27, 31]. У таких пациентов со временем может появиться неспецифическая респираторная симптоматика (постоянный немотивированный кашель, хрипы в легких), характерная для многих легочных заболеваний, что существенно усложняет верификацию диагноза. Заболевание долгие годы может провоцировать бронхоспазм и являться причиной ошибочной диагностики бронхиальной астмы [32].

Фиксированные и вколотенные предметы дыхательных путей, которые не могут быть извлечены эндоскопически без повреждения стенок бронхов, а также ИТ дыхательных путей, извлечение которых повлекло осложнения в виде кровотечения и разрыва бронха, подлежат хирургическому удалению при помощи торакотомии и бронхотомии в специализированных хирургических стационарах [19, 33].

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Девочка 7 лет поступила в пульмонологическое отделение Университетской детской клинической больницы Первого МГМУ имени И.М. Сеченова в марте 2021 г. с жалобами на длительный сухой кашель, эпизоды свистящего дыхания, одышку. Из анамнеза известно, что с 3-летнего возраста начала посещать детские дошкольные образовательные учреждения и часто болеть респираторными инфекциями с лихорадкой или без нее, сопровождающимися до 4–5 раз в год эпизодами БОС с сухим приступообразным кашлем (в том числе в ночные часы), эпизодами свистящего дыхания, одышкой. Получала ингаляционную бронхолитическую терапию, антибактериальную терапию с временным положительным эффектом (девочке объективно стало лучше – купировалась одышка, однако сохранялись аускультативные изменения в легких – сухие хрипы, преимущественно справа). В феврале 2020 г. находилась на стационарном лечении по месту жительства с диагнозом «Острый бронхит средней степени тяжести». Лабораторно: в ОАК повышение СОЭ до 16 мм/ч, остальные показатели соответствовали референсным значениям. Рентгенография органов грудной клетки не проводилась. В терапии получала ингаляции с бронхолитиком (ипратропия бромид + фенотерол), муколитики, а также проводилась антибактериальная терапия (цефтриаксон). При выписке аускультативно сохранялись сухие хрипы с обеих сторон. В октябре 2020 г., в связи с очередным эпизодом БОС, обследована на оппортунистические инфекции: выявлен положительный титр IgM к *Mycoplasma pneumonia*, проведен курс антибактериальной терапии (макролиды). IgE общий 18,4 МЕ/мл (N до 90 МЕ/мл). Последний эпизод БОС

в январе 2021 г., получала ингаляции с бронхолитиком с положительным эффектом. За месяц до обращения в клинику состояние девочки ухудшилось за счет усиления кашля на эмоциональном фоне и при физической нагрузке. Ребенок был направлен в УДКБ с предварительным диагнозом «Бронхиальная астма».

Объективно при поступлении: состояние средней степени тяжести. Самочувствие удовлетворительное. Не лихорадит. Сухой приступообразный кашель, преимущественно в дневное время суток. ЧД 19–20 в мин. SpO₂ 98%. Катаральных явлений нет. Кожные покровы бледные, чистые, сухие, отмечаются периорбитальные тени, цианоз носогубного треугольника. Аускультативно в легких дыхание жесткое, проводится во все отделы равномерно, выслушиваются сухие рассеянные хрипы по всем полям. Живот мягкий, симметричный, доступен глубокой пальпации, безболезненный во всех отделах. Печень у края реберной дуги, селезенка не увеличена. Физиологические отправления в норме.

Начата ингаляционная противовоспалительная и бронхолитическая терапия бронхиальной обструкции (будесонид 500 мкг 3 раза в день + комбинированный бронхолитик через небулайзер).

По данным лабораторного обследования: в общем анализе крови и мочи, биохимическом и иммунологическом анализах крови показатели в пределах возрастной нормы. По данным инструментальных исследований: спирометрия с бронхолитической пробой – выявлена минимальная обструкция, после пробы с 200 мкг сальбутамола – без существенной динамики (FEV1 + 1%, FVC + 2%, PEF + 10%).

На фоне лечения в течение 3 дней состояние без положительной динамики: сохраняются сухие рассеянные хрипы с обеих сторон, больше справа.

На рентгенограмме органов грудной клетки (в прямой проекции) обнаружено ИТ в проекции правого бронха (рис. 1).

После получения результатов рентгенографии ОГК был проведен более тщательный сбор анамнеза для выявления предполагаемого случая аспирации у ребенка. Родители девочки отрицали любые эпизоды острой дыхательной недостаточности, которые могли сопровождать аспирацию. Однако было выяснено, что ребенок с младшего возраста часто играл самостоятельно, без наблюдения и контроля взрослых в своей комнате, что позволило предположить возможный эпизод аспирации, который родители могли не заметить ввиду отсутствия острых симптомов (приступообразного кашля, удушья, одышки) или расценить как эпизод ОРИ.

Учитывая данные рентгенографии ОГК, назначено проведение бронхоскопии. Под масочной анестезией севораном проведена гибкая бронхоскопия. В просвете правого бронха в зоне промежуточного ствола обнаружено ИТ (металлическая пружина) размером 7 × 15 мм (рис. 2), произведено его одномоментное удаление (рис. 3). Слизистая бронха слева бледно-розовая, сосудистый рисунок четкий на всем протяжении, справа просвет в зоне стояния ИТ сужен за счет разрастания грануляционной ткани до 8 мм, с единичными кровоподтеками (рис. 4), место

● **Рисунок 1.** Рентгенография ОГК в прямой проекции.

Спиралевидное инородное тело в проекции правого бронха. Легочные поля вздуты, без очаговых и инфильтративных теней. Корни легких не расширены, структурны

● **Figure 1.** Chest X-ray, frontal view. A spiral foreign body in the right bronchus projection. The lung fields are inflated, without focal or infiltrative shadows. The hilum is not enlarged, structured



● **Рисунок 2.** Бронхоскопия. Инородное тело (металлическая пружина) (момент удаления инородного тела из просвета бронха, камера расположена в просвете инородного тела)

● **Figure 2.** Bronchoscopy. Foreign body (a metal spring) (the time of removal of the foreign body from the bronchial lumen, the camera is in the foreign body's clearance)



стояния ИТ обработано раствором адреналина (1:10) и холодным физиологическим раствором, при контрольном осмотре без признаков кровотечения.

Состояние девочки после проведенной бронхоскопии удовлетворительное, самочувствие хорошее, жалоб не предъявляла, подъемов температуры тела не отмечалось. Ингаляционная противовоспалительная и бронхолитическая терапия была продолжена до выписки из стационара на 4-е сут. после удаления ИТ. При выписке состоя-

- **Рисунок 3.** Металлическая пружина, извлеченная из правого бронха (7 × 15 мм)
 ● **Figure 3.** The metal spring removed from the right bronchus (7 × 15 mm)



- **Рисунок 4.** Бронхоскопия. Место стояния инородного тела после его удаления
 ● **Figure 4.** Bronchoscopy. The standing region of the foreign body after it was removed



ние удовлетворительное, не лихорадит, одышки не было, при аускультации дыхание проводилось равномерно во все отделы, хрипы купировались. Через месяц на амбулаторном приеме у пульмонолога в УДКБ состояние девочки удовлетворительное, активных жалоб не предъявляет, аускультативных изменений в легких нет.

ОБСУЖДЕНИЕ

Особенностью представленного клинического случая является поздняя диагностика ИТ и его длительное (предположительно более 4 лет) нахождение в нижних отделах дыхательных путей. Несмотря на большой размер (7 мм) и длительное пребывания ИТ в НДП, его удалось удалить с помощью гибкого бронхоскопа, без осложнений.

В данном клиническом случае аспирация произошла незаметно для родителей, без острого эпизода кашля, удушья. Неспецифические респираторные симптомы в виде рецидивирующей бронхиальной обструкции затрудняли диагностику заболевания. У детей младшего возраста ОРВИ часто сопровождаются бронхообструкцией, что связано с возрастными морфофункциональными особенностями дыхательной системы. Малый радиус бронхов, богато васкуляризированная рыхлая слизистая оболочка, усиление продукции бронхиального секрета обуславливают сужение просвета бронхов, увеличение аэродинамического сопротивления, затруднение эвакуации бронхиального секрета [34].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Все случаи частых повторяющихся эпизодов БОС, острых бронхитов у детей младше 5 лет, бронхиальной астмы, рефрактерных к ингаляционной противовоспалительной и бронхолитической терапии в течение продолжительного времени, требуют тщательного сбора анамнеза, дополнительного обследования для исключения диагноза длительной аспирации инородного тела.

Поступила / Received 31.03.2022
 Поступила после рецензирования / Revised 25.08.2022
 Принята в печать / Accepted 27.08.2022

Список литературы / References

- Sidell D.R., Kim I.A., Coker T.R., Morenec C., Shapiro N.L. Food choking hazards in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2013;77(12):1940–1946. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2013.09.005>.
- Hanba C., Cox S., Bobian M., Svider P., Gonik N., Shkoukani M., Sheyn A. Consumer product ingestion and aspiration in children: A 15-year review. *Laryngoscope.* 2017;127(5):1202–1207. <https://doi.org/10.1002/lary.26216>.
- Foltran F., Ballali S., Rodriguez H., Sebastian van As A., Passali D., Gulati A., Gregori D. Inhaled foreign bodies in children: a global perspective on their epidemiological, clinical, and preventive aspects. *Pediatr Pulmonol.* 2013;48(4):344–351. <https://doi.org/10.1002/ppul.22701>.
- Спиранская О.А., Русецкий Ю.Ю., Чернышенко И.О. Распространенность и структура инородных тел нижних дыхательных путей на современном этапе и их связь с бронхолегочными осложнениями. *Российская оториноларингология.* 2011;5(54):136–140. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17282930>.
 Spiranskaya O.A., Rusetskiy Yu.Yu., Chernyshenko I.O. Modern prevalence and structure of bronchial foreign bodies and their bronchopulmonary complications. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya.* 2011;5(54):136–140. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17282930>.
- Батчаев А.С.-У. *Инородные тела лор-органов и дыхательных путей в детском возрасте. Клиника, диагностика, лечение.* Черкесск: БИЦ СКГА; 2018. 40 с.
- Batchaev A.S.-U. *Foreign bodies of ENT organs and respiratory tract at an early age. Clinical findings, diagnosis, treatment.* Cherkessk: Library and Publishing Center, North Caucasian State Academy; 2018. 40 p. (In Russ.)
- Богомилский М.Р., Чистякова В.Р. (ред.). *Детская оториноларингология. М.: Медицина; 2014. 411 с.* Режим доступа: https://static12.insales.ru/files/1/554/967210/original/Детская_оториноларингология..pdf.
 Bogomilskiy M.R., Chistyakova V.R. (eds.). *Children's otorhinolaryngology.* Moscow: Meditsina; 2014. 411 p. (In Russ.) Available at: https://static12.insales.ru/files/1/554/967210/original/Детская_оториноларингология..pdf.
- Bhosle A., Mohod V., Bhosle K., Quazi A. An unusual foreign body in tracheobronchial tree: A case report. *Anaesthesia, Pain & Intensive Care.* 2016;20(1):80–82. Available at: <https://www.apicareonline.com/index.php/APIC/article/view/236>.
- Зенгер В.Г. Инородные тела гортани и трахеи у детей. *Медицина неотложных состояний.* 2012;7(–8). Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/34727>.

- Zenger V.G. Foreign bodies in the larynx and tracheobronchial tree in children. *Emergency Medicine*. 2012;(7–8). (In Russ.) Available at: <http://www.mif-ua.com/archive/article/34727>.
9. Cramer N., Jabbar N., Tavarez M.M., Taylor R.S. Foreign Body Aspiration. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531480>.
 10. Дробязгин Е.А., Аникина М.С., Судовых И.Е., Чикинев Ю.В., Архипов Д.А. Эндоскопические методики в диагностике и лечении пациентов детского возраста с инородными телами нижних дыхательных путей. *Эндоскопическая хирургия*. 2020;26(2):13–18. <https://doi.org/10.17116/endoskop20202602113>.
 11. Drobazgin E.A., Anikina M.S., Sudovych I.E., Chikinev Yu.V., Arkhipov D.A. Endoscopic techniques in the diagnosis and treatment of pediatric patients with foreign bodies of the lower respiratory tract. *Endoscopic Surgery*. 2020;26(2):13–18. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/endoskop20202602113>.
 12. Özyüksel G., Soyer T., Üzümcüoğlu F., Yalcin S., Ekinci S., Karnak I. et al. Foreign Body Aspiration in Infants: Role of Self-Feeding. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol*. 2019;32(2):52–55. <https://doi.org/10.1089/ped.2019.1008>.
 13. Sultan T.A., van As A.B. Review of tracheobronchial foreign body aspiration in the South African pediatric age group. *J Thorac Dis*. 2016;8(12):3787–3796. <https://doi.org/10.21037/jtd.2016.12.90>.
 14. Shimizu T., Nakagawa Y., Iida Y., Hayashi K., Sato Y., Maruoka S. et al. The Diagnosis of Exogenous Lipoid Pneumonia Caused by the Silent Aspiration of Vegetable Oil Using a Lipidomic Analysis. *Intern Med*. 2020;59(3):409–414. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.3676-19>.
 15. Buda P., Wieteska-Klimczak A., Wtasienco A., Mazur A., Ziolkowski J., Jaworska J. et al. Lipoid pneumonia--a case of refractory pneumonia in a child treated with ketogenic diet. *Pneumonol Alergol Pol*. 2013;81(5):448–452. Available at: https://journals.viamedica.pl/advances_in_respiratory_medicine/article/view/35520.
 16. Свистушкин В.М., Мустафаев Д.М. Инородные тела в дыхательных путях. *РМЖ*. 2013;(33):1681. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Inorodnye_tela_v_dyhatelnyh_putyah.
 17. Svistushkin V.M., Mustafaev D.M. Foreign bodies of the airways. *RMJ*. 2013;(33):1681. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Inorodnye_tela_v_dyhatelnyh_putyah.
 18. Зотова К.Е., Тарасова А.А., Погодина Е.В., Игумнова В.Г., Нилова М.Ю. Особенности клинической картины, диагностики и лечения детей с диагнозом инородные тела нижних дыхательных путей в зависимости от их природы. *Современные проблемы науки и образования*. 2019;(3):116. Режим доступа: <https://science-education.ru/article/view?id=28797&>.
 19. Zotova K.E., Tarasova A.A., Pogodina E.V., Igumnova V.G., Nilova M.Yu. Features of the clinical picture, diagnostics and treatment of children with the diagnosis foreign bodies of the lower respiratory tracts depending on their origin. *Modern Problems of Science and Education*. 2019;(3):116. (In Russ.) Available at: <https://science-education.ru/article/view?id=28797&>.
 20. Блоцкий А.А., Карпищенко С.А. *Неотложные состояния в оториноларингологии*. СПб.: Диалог; 2016. 203 с. Режим доступа: https://www.amursma.ru/upload/iblock/a59/Uchebnoe_posobie_Neotlozhnye_sostoyaniya_v_otolaringologii.pdf.
 21. Blotskiy A.A., Karpishchenko S.A. *Emergency conditions in otorhinolaryngology*. St Petersburg: Dialog; 2016. 203 p. (In Russ.) Available at: https://www.amursma.ru/upload/iblock/a59/Uchebnoe_posobie_Neotlozhnye_sostoyaniya_v_otolaringologii.pdf.
 22. Самойлов А.В., Нагай И.В., Карпов С.Ю., Добровольский С.Р. Удаление крупного инородного тела из промежуточного бронха при фибробронхоскопии. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2009;(12):51–52. Режим доступа: <http://elib.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=214027&>.
 23. Samoylov A.V., Nagay I.V., Karpov S.Yu., Dobrovolskiy S.R. Removal of a large foreign body from the intermediate bronchus during fibrobronchoscopy. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 2009;(12):51–52. (In Russ.) Available at: <http://elib.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=214027&>.
 24. Калмыков Е.Л., Файзиев З.Ш., Файзиев Х.З. Инородные тела трахеи и бронхов. *Новости хирургии*. 2016;24(3):303. Режим доступа: <http://www.surgery.by/details.php?&lang=ru&year=2016&issue=3&number=15>.
 25. Kalmykov E.L., Faiziev Z.S., Faiziev H.Z. Foreign bodies of trachea and bronchi. *Novosti Khirurgii*. 2016;24(3):303. (In Russ.) Available at: <http://www.surgery.by/details.php?&lang=ru&year=2016&issue=3&number=15>.
 26. Чернеховская Н.Е., Андреев В.Г., Поваляев А.В. *Лечебная бронхоскопия в комплексной терапии заболеваний органов дыхания*. М.: МЕДпресс-информ; 2008. 119 с. Режим доступа: <https://bronhus.com/wp-content/uploads/2019/03/Лечебная-бронхоскопия-в-комплексной-терапии-заболеваний-органов-дыхания-Учебное-пособие.pdf?ysclid=l33h6qs4ux>.
 27. Chernekhovskaya N.E., Andreev V.G., Povalyaev A.V. *Therapeutic bronchoscopy in the combination therapy of airway diseases*. Moscow: MEDpress-inform; 2008. 119 p. (In Russ.) Available at: <https://bronhus.com/wp-content/uploads/2019/03/Лечебная-бронхоскопия-в-комплексной-терапии-заболеваний-органов-дыхания-Учебное-пособие.pdf?ysclid=l33h6qs4ux>.
 28. Жамшид А.Ш., Жасур А.Р., Жалолдидин Т.Д. Диагностика инородных тел дыхательных путей у детей. *Academic Research in Educational Sciences*. 2021;2(3):1197–1203. Режим доступа: https://ares.uz/storage/app/media/2021/Vol_2_No_3/1197-1203_abstract.pdf.
 29. Jamshid A.S., Zhasur A.R., Zhaloliddin T.D. Diagnostics of foreign bodies of the respiratory tract in children. *Academic Research in Educational Sciences*. 2021;2(3):1197–1203. (In Russ.) Available at: https://ares.uz/storage/app/media/2021/Vol_2_No_3/1197-1203_abstract.pdf.
 30. Malinowska E., Dąbrowska-Kruszewska J., Doboszyńska A., Stangiewicz M., Gugala K., Biernacki M. Foreign Body in the Airway a Female Patient with Myasthenia Gravis. *Adv Exp Med Biol*. 2016;884:29–36. https://doi.org/10.1007/5584_2015_172.
 31. Ахматунова Н.В. Необычные инородные тела больших размеров нижних дыхательных путей и мягких тканей шеи. *Вестник отоларингологии*. 2009;(2):60–61. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=13332591>.
 32. Akhmaturova N.V. Unusual large foreign bodies in the lower respiratory passages and cervical soft tissues. *Vestn Otorinolaringol*. 2009;(2):60–61. (In Russ.) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19522103>.
 33. Johnson K., Linnaus M., Notrica D. Airway foreign bodies in pediatric patients: anatomic location of foreign body affects complications and outcomes. *Pediatr Surg Int*. 2017;33(1):59–64. <https://doi.org/10.1007/s00383-016-3988-9>.
 34. Sattar A., Ahmad I., Javed A.M., Anjum S. Diagnostic accuracy of chest x-ray in tracheobronchial foreign body aspiration in paediatric patients. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2011;23(4):103–105. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23472427>.
 35. Haller L., Barazzone-Argiroffo C., Vidal I., Corbelli R., Aonooshiravani-Dumont M., Mornand A. Safely Decreasing Rigid Bronchoscopies for Foreign-Body Aspiration in Children: An Algorithm for the Emergency Department. *Eur J Pediatr Surg*. 2018;8(3):273–278. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1603523>.
 36. Харитонова А.Ю., Шавров А.А., Калашникова Н.А. Диагностика бронхоскопия у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2013;12(4):119. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/diagnosticheskaya-bronhoskopiya-u-detey>.
 37. Kharitonova A., Shavrov A.A., Kalashnikova N., Shavrov A. Diagnostic Bronchoscopy in Children. *Current Pediatrics*. 2013;12(4):119. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/diagnosticheskaya-bronhoskopiya-u-detey>.
 38. Чернеховская Н.Е., Мальцева И.М., Коржева И.Ю., Поваляев А.В., Макарова Г.И. Клинико-эндоскопическая диагностика инородных тел бронхов. *Пульмонология*. 2009;(2):123. Режим доступа: <https://journal.pulmonology.ru/pulm/article/viewFile/1540/1163?ysclid=l33grt5nb7>.
 39. Chernekhovskaya N.E., Maltseva I.M., Korsheva I.Yu., Povalyaev A.V., Makarova G.I. Clinical and endoscopic detection of foreign bodies in bronchi. *Pulmonologiya*. 2009;(2):123. (In Russ.) Available at: <https://journal.pulmonology.ru/pulm/article/viewFile/1540/1163?ysclid=l33grt5nb7>.
 40. Dhungana A., Thapa A. Flexible Bronchoscope Removal of a Forgotten Intrabronchial Foreign Body. *J Nepal Health Res Counc*. 2019;16(41):470–472. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30739923>.
 41. Штейнер М.Л., Биктагиров Ю.И., Корымасов Е.А., Кривошеков Е.П., Жестков А.В., Кибардин А.Ю., Аляпышев Г.С. Клинический случай инородного тела внутрибронхальной локализации, как причина длительного немотивированного кашля. *Norwegian Journal of Development of the International Science*. 2021;(58):10–12. <https://doi.org/10.24412/3453-9875-2021-58-1-10-12>.
 42. Shteiner M., Biktairov Yu., Korymasov E., Krivoshekov E., Zhestkov A., Kibardin A., Alyapyshev G. Clinical case of bronchial foreign body as the reason of chronic cough. *Norwegian Journal of Development of the International Science*. 2021;(58):10–12. (In Russ.) <https://doi.org/10.24412/3453-9875-2021-58-1-10-12>.
 43. Штейнер М.Л., Биктагиров Ю.И., Корымасов Е.А., Кривошеков Е.П., Жестков А.В., Протасов А.Д. Инородные тела трахеобронхального дерева: проблемы взрослой практики. *Практическая медицина*. 2017;6(107):101. Режим доступа: <http://pmarchive.ru/inorodnye-tela-traxeobronxialnogo-dereva-problemy-vzrosloj-praktiki/?ysclid=l33gycs9id>.
 44. Shteiner M.L., Biktairov Yu.I., Korymasov E.A., Krivoshekov E.P., Zhestkov A.V., Protasov A.D. Foreign bodies in the tracheobronchial tree: practical issues in relation to adult patients. *Practical Medicine*. 2017;6(107):101. (In Russ.) Available at: <http://pmarchive.ru/inorodnye-tela-traxeobronxialnogo-dereva-problemy-vzrosloj-praktiki/?ysclid=l33gycs9id>.
 45. Marouf R., Hamraoui S., Alloubi I. A neglected bronchial foreign body for 23 years. *Rev Mal Respir*. 2019;36(8):1002–1007. <https://doi.org/10.1016/j.rmr.2019.06.010>.
 46. Бекназаров И. *Случай из практики: инородное тело дыхательных путей*. 2019. Режим доступа: <http://surgery.med.tma.uz/ru/archives/2337>.
 47. Beknazarov I. Case report: A foreign body in the airway. 2019. Available at: <http://surgery.med.tma.uz/ru/archives/2337>.
 48. Геппе Н.А., Иванова Н.А., Камеев А.В., Колосова Н.Г., Кондюрина Е.Г., Малахов А.Б. и др. *Бронхиальная обструкция на фоне острой респираторной инфекции у детей дошкольного возраста: диагностика, дифференциальная диагностика, терапия и профилактика*. М.: МедКом-Про; 2019. 78 с. Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=37324018&>.
 49. Geppe N.A., Ivanova N.A., Kamaev A.V., Kolosova N.G., Kondyurina E.G., Malakhov A.B. et al. *Bronchial obstruction due to acute respiratory infection in preschool children: diagnosis, differential diagnosis, therapy and prevention*. Moscow: MedKom-Pro; 2019. 78 p. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=37324018&>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Шахназарова М.Д., Седова А.Ю.
 Концепция и дизайн исследования – Шахназарова М.Д., Геппе Н.А., Денисова В.Д., Гребенева И.В., Седова А.Ю.
 Написание текста – Шахназарова М.Д., Седова А.Ю., Геппе Н.А.
 Сбор и обработка материала – Денисова В.Д., Гребенева И.В., Шавров А.А., Ибрагимов С.И.
 Обзор литературы – Седова А.Ю., Шахназарова М.Д., Ибрагимов С.И.
 Перевод на английский язык – Седова А.Ю.
 Анализ материала – Денисова В.Д., Гребенева И.В.
 Статистическая обработка – Денисова В.Д., Гребенева И.В.
 Редактирование – Шахназарова М.Д., Геппе Н.А.
 Утверждение окончательного варианта статьи – Шахназарова М.Д., Геппе Н.А., Седова А.Ю.

Contribution of authors:

Concept of the article – Marina D. Shakhnazarova, Alyona Y. Sedova
 Study concept and design – Marina D. Shakhnazarova, Natalia A. Geppe, Veronika D. Denisova, Irina V. Grebeneva, Alyona Y. Sedova
 Text development – Marina D. Shakhnazarova, Alyona Y. Sedova, Natalia A. Geppe
 Collection and processing of material – Veronika D. Denisova, Irina V. Grebeneva, Anton A. Shavrov, Sultanbek I. Ibragimov
 Literature review – Alyona Y. Sedova, Marina D. Shakhnazarova, Sultanbek I. Ibragimov
 Translation into English – Alyona Y. Sedova
 Material analysis – Veronika D. Denisova, Irina V. Grebeneva
 Statistical processing – Veronika D. Denisova, Irina V. Grebeneva
 Editing – Marina D. Shakhnazarova, Natalia A. Geppe
 Approval of the final version of the article – Marina D. Shakhnazarova, Natalia A. Geppe, Alyona Y. Sedova

Информация об авторах:

Шахназарова Марина Далгатовна, 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); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0003-3512-5455>; marinashakh@mail.ru
Седова Алена Юрьевна, клинический ординатор кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0003-0381-6702>; khiger.a@mail.ru
Денисова Вероника Дмитриевна, к.м.н., врач отделения пульмонологии Университетской детской клинической больницы, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0002-4033-6380>; Veronikad_91@list.ru
Гребенева Ирина Владимировна, к.м.н., заведующая отделением эндоскопии Университетской детской клинической больницы, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0001-5523-5323>; iring@rambler.ru
Геппе Наталья Анатольевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0003-0547-3686>; geppe@mail.ru
Шавров Антон Андреевич, к.м.н., заведующий отделением эндоскопии Университетской детской клинической больницы, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0002-0178-2265>; shavrovnczd@yandex.ru
Ибрагимов Султанбек Иманшапиевич, врач отделения эндоскопии Университетской детской клинической больницы, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0001-6651-8249>; doc.sultan05@yandex.ru

Information about authors:

Marina D. Shakhnazarova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Children's Diseases of the Clinical Institute of Children's Health. N. F. Filatova, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3512-5455>; marinashakh@mail.ru
Alyona Y. Sedova, Clinical Resident of the Department of Childhood Diseases, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0381-6702>; khiger.a@mail.ru
Veronika D. Denisova, Cand. Sci. (Med.), Physician, Department of Pulmonology, University Children's Clinical Hospital, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4033-6380>; Veronikad_91@list.ru
Irina V. Grebeneva, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Pulmonology, University Children's Clinical Hospital, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5523-5323>; iring@rambler.ru
Natalia A. Geppe, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Children's Diseases of the Clinical Institute of Children's Health. N.F. Filatov, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0547-3686>; geppe@mail.ru
Anton A. Shavrov, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Endoscopy, University Children's Clinical Hospital, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0178-2265>; shavrovnczd@yandex.ru
Sultanbek I. Ibragimov, Physician, Department of Endoscopy, University Children's Clinical Hospital, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6651-8249>; doc.sultan05@yandex.ru

Лабораторные маркеры инфекции мочевых путей у детей: современное состояние и перспективы

А.Н. Цуцаева^{1,2✉}, a.nicolaevnakasjanova@yandex.ru, И.Н. Захарова³, А.И. Еременко¹, А.К. Минасян¹, Л.Я. Климов¹, А.С. Садовая², О.А. Плут²

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

² Краевая детская клиническая больница; 355029, Россия, Ставрополь, ул. Семашко, д. 3

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

Резюме

Инфекция мочевых путей является распространенной и важной клинической проблемой во всех возрастных группах. Диагностика самой по себе инфекции мочевых путей без установления локализации не представляет трудностей, в то время как дифференциальный диагноз инфекции мочевых путей осложняется отсутствием специфических критериев пиелонефрита и цистита. Наличие определенных клинических симптомов в сочетании с положительным бактериологическим исследованием мочи не позволяет до настоящего времени достоверно выявить локализацию воспалительного процесса в мочевыделительной системе, что важно ввиду различных подходов к терапии пиелонефритов и циститов. В обзоре подробно рассмотрены данные исследований, демонстрирующих недостаточную чувствительность и специфичность принятых маркеров инфекции мочевыводящих путей. В исследованиях установлено, что СОЭ и С-реактивный белок не могут выступать в качестве специфичных маркеров инфекции мочевых путей, особенно у детей с лихорадкой. Показано, что прокальцитонин может рассматриваться в качестве такого маркера, однако ограниченное количество исследований и заметная неоднородность между исследованиями не позволяют однозначно утверждать этот факт. В связи с этим необходим поиск современных, более точных биомаркеров, позволяющих дифференцировать пиелонефрит и цистит на самых ранних этапах. В статье представлены данные современных исследований, демонстрирующие роль цитокинов в качестве биомаркеров инфекции мочевых путей, показана их роль в дифференциации инфекции мочевых путей нижних и верхних отделов. Помимо этого, рассмотрена потенциальная роль антимикробных пептидов в качестве диагностических маркеров инфекции мочевых путей.

Ключевые слова: С-реактивный белок, прокальцитонин, цитокины, интерлейкины, антимикробные пептиды

Для цитирования: Цуцаева А.Н., Захарова И.Н., Еременко А.И., Минасян А.К., Климов Л.Я., Садовая А.С., Плут О.А. Лабораторные маркеры инфекции мочевых путей у детей: современное состояние и перспективы. *Медицинский совет*. 2022;16(19):130–138. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-19-130-138>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Laboratory markers of urinary tract infection in children: current state and prospects

Anna N. Tsutsaeva^{1,2✉}, a.nicolaevnakasjanova@yandex.ru, Irina N. Zakharova³, Anna I. Eremenko¹, Artem K. Minasyan¹, Leonid Ya. Klimov¹, Anna S. Sadovaya², Olga A. Plut²

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

² Regional Children's Clinical Hospital; 3, Semashko St., Stavropol, 355029, Russia

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

Abstract

Urinary tract infection (UTI) is a common and important clinical problem in all age groups. Diagnosis of UTI without localization is not difficult, while the differential diagnosis of UTI is complicated by the lack of specific criteria for pyelonephritis and cystitis. The presence of certain clinical symptoms in combination with a positive bacteriological examination of urine does not allow us to reliably determine the localization of the inflammatory process in the urinary system, which is important due to the different approaches to the treatment of pyelonephritis and cystitis. The review considers in detail the data of studies demonstrating insufficient sensitivity and specificity of the accepted markers of urinary tract infection. Studies have found that ESR and CRP cannot act as specific markers for UTI, especially in children with fever. It has been shown that the procalcitonin test can be considered as such a marker, however, a limited number of studies and a noticeable heterogeneity between studies do not allow us to state this fact definitely. In this regard, it is necessary to search for modern, more accurate biomarkers.

that allow differentiating pyelonephritis and cystitis at the earliest stages. The article presents data of modern studies, demonstrating the role of cytokines as biomarkers of UTI, showing their role in differentiating UTI of the lower and upper parts. In addition, the potential role of antimicrobial peptides as diagnostic markers of UTI is considered.

Keywords: C-reactive protein, procalcitonin test, cytokines, interleukins, antimicrobial peptides

For citation: Tsutsaeva A.N., Zakharova I.N., Eremenko A.I., Minasyan A.K., Klimov L.Ya., Sadovaya A.S., Plut O.A. Laboratory markers of urinary tract infection in children: current state and prospects. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(19):130–138. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-19-130-138>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Инфекция мочевых путей (ИМП) является наиболее распространенной инфекцией бактериальной этиологии во всех возрастных группах [1–3]. Согласно данным мировой статистики, ИМП является наиболее частой причиной назначения антибактериальных препаратов в амбулаторной службе [2, 4]. Диагностика и эффективное лечение инфекций как нижних, так и верхних мочевыводящих путей по-прежнему представляют значительные проблемы для клинической практики из-за их высокой распространенности, рецидивов и роста устойчивости к антибиотикам во всем мире. В то же время инфекции нижних и верхних отделов мочевыделительной системы имеют различные подходы в терапии, а в случае рецидивов до сих пор остается дискуссионным вопрос длительной антибиотикопрофилактики [5, 6].

На сегодняшний день диагноз «ИМП» ставится на основании клинических данных в сочетании с положительным посевом мочи и наличием лейкоцитурии [7, 8]. Однако дифференциальная диагностика инфекций нижних и верхних мочевыводящих путей строится на различных клинических данных, а на основании лишь лабораторных данных, признанных «золотым стандартом» диагностики ИМП, невозможно определить локализацию воспалительного процесса [7, 9]. В то же время клинические симптомы отнюдь не строго специфичны для поражения различных отделов МП, особенно у детей. Так, например, цистит у детей первого года жизни не редко протекает с фебрильной лихорадкой. Не менее важной диагностической проблемой является длительное бессимптомное течение ИМП с поздней клинико-лабораторной манифестацией на фоне развития осложнений [6, 9].

С другой стороны, важным с диагностической и прогностической точек зрения является дифференциация ИМП и бессимптомной бактериурии (ББУ), которая встречается все чаще. При этом отсутствуют убедительные доказательные данные о необходимости ее лечения антибиотиками у иммунологически компетентных пациентов [10, 11].

Закономерно, что более точная лабораторно-инструментальная диагностика позволит начать правильную и своевременную терапию, что снизит долгосрочные последствия, включая формирование хронической болезни почек [6, 9].

ЗНАЧЕНИЕ С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА, ПРОКАЛЬЦИТОНИНОВОГО ТЕСТА И СКОРОСТИ ОСЕДАНИЯ ЭРИТРОЦИТОВ В ДИАГНОСТИКЕ ИНФЕКЦИИ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ

На сегодняшний день для дифференциальной диагностики инфекций нижних и верхних отделов МВС в клинической практике в основном используются такие маркеры воспаления, как скорость оседания эритроцитов (СОЭ), С-реактивный белок (СРБ) и прокальцитонин (ПКТ). Однако в последнее десятилетие, согласно данным литературного поиска, практически не проводились исследования специфичности этих лабораторных тестов – наиболее свежие данные содержатся в исследованиях лишь начала XXI в. [12–15].

Так, по данным этих исследований, чувствительность СОЭ в диагностике повреждения почечной паренхимы варьировалась в зависимости от точки отсечения. Ретроспективное исследование с использованием точки отсечения СОЭ > 10 мм/ч продемонстрировало 100%-ную чувствительность и лишь 8%-ную специфичность [12]. Интересно, что другое исследование с точкой отсечения СОЭ > 68 мм/ч показало меньшую чувствительность – 48% и специфичность – 50% [13].

D.S. Lin et al. сообщили об относительно низкой чувствительности показателей СОЭ и СРБ в качестве предикторов ИМП у детей с лихорадкой. В этом исследовании наиболее чувствительным показателем ИМП была пиурия, а ее комбинация с высоким СРБ и СОЭ повысила специфичность до 98% и 97% соответственно [14]. Согласно данным Biggi A. за 2001 г., для диагностики пиелонефрита чувствительность сывороточного СРБ составила 64%, а специфичность – 58% [13].

Еще одним сывороточным биомаркером, который используется в диагностике и оценке тяжести инфекции мочевыводящих путей, является прокальцитонин – пропептид кальцитонина. Прокальцитонин (ПКТ), как биомаркер воспаления, был впервые описан в 1993 г. [16]. У здоровых людей он почти полностью вырабатывается клетками щитовидной железы. Тяжелая бактериальная инфекция приводит к избыточной секреции ПКТ системой моноцитов-макрофагов.

M.K. Gurgoze et al. в 2005 г. провели проспективное исследование среди 76 детей с ИМП, оценивающее диагностическую ценность ПКТ у детей с острым пиелонефритом, подтвержденным DMSA-сканированием. Согласно

результатам сканирования DMSA, пациенты были разделены на две группы: инфекция нижних отделов МП и острый пиелонефрит. Концентрация ПКТ в сыворотке крови была значительно выше при пиелонефрите ($p < 0,001$), достигая чувствительности 94% и специфичности 58% с использованием точки отсечения 0,5 нг/мл [16].

По данным Xu Rui-Ying et al. за 2014 г., значения ПКТ и СРБ у детей с острым пиелонефритом были значительно выше, чем у детей с инфекцией нижних мочевыводящих путей ($3,90 \pm 3,51$ нг/мл и $68,17 \pm 39,42$ мг/л против $0,48 \pm 0,39$ нг/мл и $21,39 \pm 14,92$ мг/л соответственно). При этом уровни ПКТ коррелировали со степенью поражения почек, в то время как значения СРБ не показали такой значимой корреляции. Чувствительность ПКТ составила 90,5%, а специфичность – 88,0% при прогнозировании нефропатии, тогда как показатель СРБ характеризовался чувствительностью 85,7% и специфичностью 48,0% [17].

В другом исследовании с участием 111 детей с ИМП также оценивались чувствительность и специфичность тестов СРБ и ПКТ. Поражение почечной паренхимы оценивалось с помощью сцинтиграфии ^{99m}Tc -димеркапто-сукциновой кислоты (DMSA). ПКТ был положительным у 36 (69,2%) пациентов с верхней ИМП и у 12 (52,2%) – с нижней ИМП. Чувствительность и специфичность составили 70,6% и 45,5% для ПКТ и 96,2% и 4,3% для СРБ. Таким образом, авторами не было обнаружено значимой корреляции между поражением паренхимы почек и уровнями ПКТ и СРБ в сыворотке крови [18].

В недавнем метаанализе 2020 г., целью которого стала оценка СОЭ, СРБ и ПКТ в качестве информативных маркеров ИМП, были проанализированы данные 36 исследований, включающих в общей сложности более 4,5 тыс. детей с диагностированной ИМП. Согласно результатам исследования, суммарные оценки чувствительности (95% ДИ) для ПКТ, СРБ и СОЭ составили 0,81 (0,67–0,90), 0,93 (0,86–0,96) и 0,83 (0,71–0,91) соответственно. Суммарные значения специфичности составили 0,76 (0,66–0,84), 0,37 (0,24–0,53) и 0,57 (0,41–0,72) соответственно. Таким образом, авторы пришли к выводу, что тест СОЭ недостаточно точен для дифференциального диагноза цистита и пиелонефрита. Низкое значение СРБ (< 20 мг/л), по-видимому, в некоторой степени может быть полезно для исключения пиелонефрита (снижение вероятности пиелонефрита до $< 20\%$), но неоднородность данных не позволяет однозначно это утверждать [19].

Тест на ПКТ лучше подходит для определения диагноза пиелонефрита, но ограниченное количество исследований и заметная неоднородность между исследованиями не позволили авторам прийти к окончательным выводам. Таким образом, авторы сделали заключение, что нет никаких убедительных доказательств, позволяющих рекомендовать рутинное использование любого из этих тестов в клинической практике [19].

В связи с этим возрастает необходимость поиска новых биомаркеров ИМП, в т. ч. обладающих специфичностью в отношении локализации поражения различных отделов МП.

РОЛЬ ЦИТОКИНОВ В КАЧЕСТВЕ БИОМАРКЕРОВ ИНФЕКЦИИ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ

В последние годы внимание исследователей в области ИМП все больше привлекают интерлейкины, хорошо зарекомендовавшие себя в качестве маркеров воспаления [20–23].

Передача сигналов цитокинами играет ключевую роль в координации врожденного иммунного ответа во время ИМП. Цитокины в широком смысле относятся к небольшим белкам, вырабатываемым внутриклеточно, которые высвобождаются для обеспечения межклеточной связи посредством аутокринных, паракринных и/или эндокринных воздействий. Интерлейкины представляют собой цитокины, обычно вырабатываемые воспалительными клетками и действующие на воспалительные клетки, в то время как хемокины представляют собой цитокины с хемотаксическими свойствами [20]. Интересно, что экспрессия цитокинов, происходящих из слизистой оболочки, впервые наблюдалась в условиях ИМП [21].

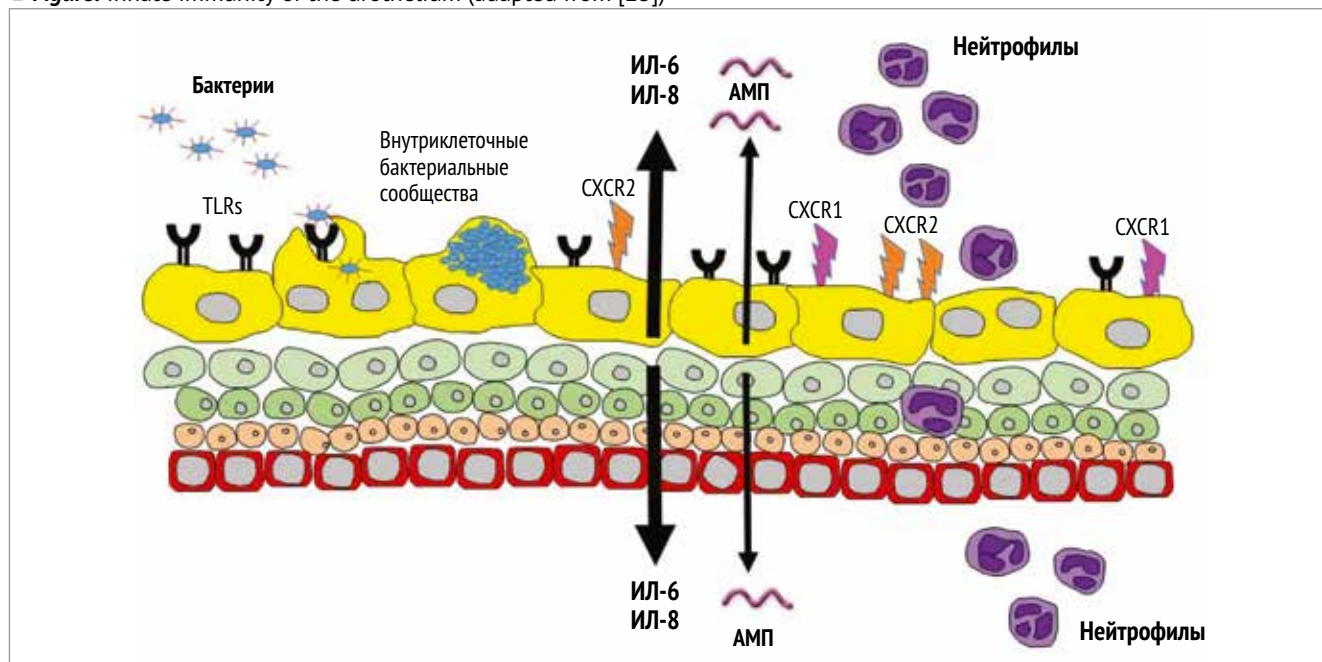
Бактерии связываются с Toll-like-рецепторами (TLR) и образуют внутриклеточные бактериальные сообщества. ИМП индуцирует уротелиальную экспрессию цитокина ИЛ-6, который участвует в экспрессии АМП (антимикробные пептиды) и хемокина ИЛ-8, инициирующего перемещение нейтрофилов в пространство мочевыводящих путей. Рецепторы клеточной поверхности CXCR1 и CXCR2 экспрессируются на уротелиальных клетках для усиления миграции нейтрофилов [22, 23] (*рис.*).

ИЛ-6 экспрессируется в уротелии и индуцирует экспрессию АМП для облегчения клиренса уропатогенной *E. coli* (UPEC) [22]. Кроме того, ИЛ-6 регулирует пролиферацию моноцитов и изменяет гомеостаз железа, препятствуя росту *E. coli* внутри макрофагов [24, 25].

В исследовании C.B. Ching et al. 2018 г. продемонстрировано, что мыши с нокаутным ИЛ-6 в условиях экспериментальной ИМП имеют более высокие показатели смертности и более серьезные гистологические изменения почек [22]. В этом же исследовании установлено, что при ранних стадиях цистита дефицит ИЛ-6 приводит к увеличению числа внутриклеточных бактериальных сообществ UPEC, что позволяет бактериям в дальнейшем уклоняться от врожденной иммунной системы, приводя к хронизации ИМП.

Как и в случае с ИЛ-6, транскрипция ИЛ-8 связана с активацией TLR4. ИЛ-8 (также известный как CXCL8) относится к семейству хемокинов CXС. ИЛ-8 играет важную роль в хемотаксисе воспалительных клеток, особенно в рекрутировании нейтрофилов во время ИМП [26–28]. ИЛ-8 экспрессируется как инфицированными эпителиальными, так и циркулирующими клетками, а также рекрутируемыми иммунными клетками. Нейтрофилы мигрируют в направлении градиентов ИЛ-8 для фагоцитоза и уничтожения бактерий. В мочевыделительной системе у здорового человека ИЛ-8 облегчает трансэпителиальную миграцию нейтрофилов в уротелии, позволяя нейтрофилам проникать из крови через ткани и слизистую оболочку в мочу [28]. В результате уровень ИЛ-8 коррелирует с наличием лейкоцитов в моче и отвечает за пиурию, наблюдаемую при ИМП [23].

- **Рисунок.** Врожденный иммунитет уротелия (адаптировано из [23])
- **Figure.** Innate immunity of the urothelium (adapted from [23])



ИЛ-8 имеет два рецептора клеточной поверхности: CXCR1 (ИЛ-8RA) и CXCR2 (ИЛ-8RB). CXCR1 более специфичен для связывания ИЛ-8, тогда как CXCR2 более неразборчив и может связываться с несколькими хемокинами CXС.

Как CXCR1, так и CXCR2 экспрессируются на уротелиальных клетках (рис.). Их экспрессия увеличивается в условиях инфекции для усиления ИЛ-8-зависимой миграции нейтрофилов [28]. В частности, считается, что CXCR1 необходим для увеличения миграции нейтрофилов через инфицированные клетки, поскольку антитела, специфичные к CXCR1, ингибируют этот процесс эффективнее по сравнению с антителами против CXCR2. Это было подтверждено *in vivo*, когда нейтрофилы у мышей, лишенных мышинного гомолога рецептора CXCR1, не способны мигрировать через уротелиальную границу в просвет мочевого пузыря и, таким образом, накапливаться в субэпителиальном слое [28]. Следовательно, эти мыши не способны выводить UPEC из мочевого пузыря и почек, что приводит к образованию абсцессов почек, рубцов и бактериемии.

Также было обнаружено, что у детей с острым пиелонефритом уровень CXCR1 снижен по сравнению с контрольной группой [29]. Отчасти это может быть связано с полиморфизмами CXCR1 и CXCR2, что позволяет предположить, что вариации в этих генах могут служить прогностическими маркерами для определения восприимчивости к ИМП [30].

В исследованиях продемонстрирована роль ИЛ-6 и ИЛ-8 в качестве биомаркеров ИМП, показано значение в дифференциации ИМП нижних и верхних отделов. При этом повышение концентраций данных маркеров при ИМП наблюдается и в сыворотке крови, и в моче [31–37].

В исследовании M. Al. Rushood et al. 2020 г. с участием 43 детей с ИМП (21 ребенок с пиелонефритом и 22 ребенка с циститом) и 38 детьми контрольной группы оценивались уровни ИЛ-6 и ИЛ-8 в сыворотке крови и моче во время острой фазы (в течение 12 ч после появления симптомов) и фазы выздоровления (через 8 нед.). Во время острой фазы средний уровень ИЛ-6 в моче в группе детей с циститом был значительно выше, чем в контрольной группе ($p = 0,03$), в то время как уровни в сыворотке крови были значительно выше как в группах с циститом, так и с пиелонефритом по сравнению с контролем ($p = 0,005$ и $p = 0,02$ соответственно). Во время фазы выздоровления уровни ИЛ-6 в сыворотке крови и моче у пациентов были также выше, чем в контрольной группе. ИЛ-8 в моче были значительно выше в группе с ИМП по сравнению с контрольной группой ($p = 0,05$ и $p = 0,02$ соответственно) во время острой фазы. В то же время уровень ИЛ-8 в сыворотке крови достоверно не различался между 3 группами. Тем не менее не было обнаружено существенных различий между пациентами с пиелонефритом и циститом в уровнях ИЛ-6 и ИЛ-8 в моче или сыворотке крови во время обеих фаз [31].

В другом исследовании оценивались уровни ИЛ-6, ИЛ-8 в моче и пиурии у 35 пожилых людей с бессимптомной бактериурией и симптоматической инфекцией мочевыводящих путей. У пациентов с бессимптомной бактериурией отсутствовали или были низкие уровни ИЛ-6, а также низкие уровни ИЛ-8 и пиурии. В целом авторы показали, что ИЛ-6 был единственным показателем, продемонстрировавшим значительное повышение концентрации при ИМП. Чувствительность и специфичность ИЛ-6 (пороговое значение 25 пг/мл), отличающие бессимптомную бактериурию от инфекции мочевыводящих путей, составили 57% и 80% соответственно [32].

В исследовании М. Mazaheri 2021 г. с участием 57 детей с диагностированной, но ранее не леченной ИМП, подтвержденной положительным посевом мочи, оценивались уровни ИЛ-6 и ИЛ-8 в сыворотке крови. У всех детей в дальнейшем было проведено DMSA-сканирование. Из 57 пациентов у 24 (42%) при сканировании DMSA были обнаружены поражения паренхимы почек. Пациенты с аномальным DMSA имели значительно более высокий уровень ИЛ-6 и ИЛ-8 в сыворотке крови по сравнению с пациентами с нормальными результатами сканирования ($p = 0,005$; $p = 0,026$). Сывороточный ИЛ-6 имел чувствительность 67,3% и специфичность 63,0%, а сывороточный ИЛ-8 имел чувствительность 80,1% и специфичность 73,5% при дифференциальной диагностике пиелонефрита и цистита ($p = 0,03$) [33].

S. Azab et al. в 2016 г. в своем исследовании (155 детей с ИМП) показали, что показатели ИЛ-6 мочи были более значимо выше у пациентов с пиелонефритом, чем у пациентов с циститом ($24,3 \pm 19,3$ пг/мл и $7,3 \pm 2,7$ пг/мл соответственно (95% ДИ: 2,6–27,4; $p < 0,01$). Авторы заключили, что концентрация ИЛ-6 в моче > 20 пг/мл, наряду с увеличением объема почек, может свидетельствовать об остром пиелонефрите. Более того, оценка этих параметров в динамике может иметь прогностическое значение, а также может позволить контролировать реакцию на терапию [34].

В другом исследовании установлена чувствительность и специфичность сывороточного ИЛ-6 при дифференциальном диагнозе острого пиелонефрита и цистита с точкой отсечения 22 пг/мл – 88% и 83% соответственно, а для ИЛ-6 мочи при пороговом значении 70 пг/мл – 86% и 81% соответственно [35]. В этом же исследовании в качестве биомаркера ИМП оценивался ИЛ-8 – чувствительность и специфичность составили 81% и 78% для сывороточного и 83% и 83% для ИЛ-8 мочи. Также проведена оценка динамики ИЛ-6 и ИЛ-8 после курса антибактериальной терапии на протяжении 10–14 дней. Авторы получили существенное статистически значимое снижение концентраций изучаемых интерлейкинов как в крови, так и в моче, что позволяет использовать данные маркеры при оценке эффективности терапии [35].

В исследовании T.Z. Kajbaf et al. 2016 г. чувствительность и специфичность концентраций ИЛ-8 в моче для диагностики пиелонефрита составили 66% и 72% соответственно [37].

В недавнем отечественном исследовании проведена кластеризация профилей экскреции мочевых и эндотелиальных маркеров для оценки степени поражения почечной паренхимы у пациентов с рецидивирующей фебрильной ИМП на фоне ПМР. Авторами показана прямая корреляционная зависимость между уровнем ИЛ-8 мочи и частотой рецидивирования ИМП ($r = 0,44$, $p < 0,01$). Помимо этого, установлено, что повышение мочевой концентрации изучаемых маркеров, включая ИЛ-8 и ИЛ-18, более чем в 2,5 раза характеризовалось выраженным тубулоинтерстициальным поражением по сравнению с нормальными уровнями и с умеренным повышением данных маркеров ($p < 0,01$) [38].

В исследовании 2019 г. среди пожилых пациентов с симптоматической ИМП и бессимптомной бактериурией, проведен анализ образцов мочи на десять различных цитокинов. Было показано значимое увеличение концентрации ИЛ-6 и ИЛ-8 у пациентов с ИМП по сравнению с пациентами с ББУ ($p < 0,0001$). Анализ данных также показал, что у пациентов с рецидивирующей ИМП, у которых отмечалось носительство *E. coli*, была повышена концентрация противовоспалительного цитокина ИЛ-10 в моче ($p = 0,04$), что позволило сделать вывод о роли ИЛ-10 в регуляции бактериальной персистенции [39].

В таблице представлена обобщенная информация, отражающая данные исследований о чувствительности и специфичности различных известных биомаркеров при дифференциальном диагнозе инфекций верхних и нижних отделов мочевого тракта у детей.

АНТИМИКРОБНЫЕ ПЕПТИДЫ – ПЕРСПЕКТИВНЫЕ МАРКЕРЫ ИНФЕКЦИИ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ

Еще одной группой потенциальных биомаркеров ИМП могут быть антимикробные пептиды, роль которых в развитии ИМП в последнее время активно изучается. АМП – это катионные молекулы, синтезируемые фагоцитами и эпителиальными клетками, либо конститутивно, т. е. постоянно, либо индуцибельно под действием определенных факторов, в частности бактериальной инфекции [40].

В исследовании J.D. Spencer et al. 2012 г. показано, что синтез человеческого α -дефензина-5 (HD-5) значительно возрастает при инфицировании мочевых путей. Так, авторы показали, что в образцах мочи при отсутствии инфекции HD-5, практически отсутствовал, в то время как при инфицировании *E. coli* экспрессия гена *DEF5*, как и синтез самого HD-5 значительно возрастали [41]. Данные этого исследования демонстрируют не только важную роль HD-5 во врожденном иммунном ответе уротелия, но также потенциальную возможность использования данного АМП в качестве диагностического биомаркера ИМП.

Помимо этого, ранее было показано, что при развитии ИМП в клетках уротелия синтезируются и другие представители семейства α -дефензинов – HNP-1, HNP-2 и HNP-3, не синтезируемые в мочевыводящих путях здорового человека [42]. При этом установлено, что концентрации HNP-1 возрастают параллельно с повышением концентрации ИЛ-8 при развитии пиелонефрита [43].

β 2-дефензин (HBD-2) в клетках уротелия синтезируется индуцибельно и отсутствует в тканях почек в здоровом состоянии. Однако при развитии пиелонефрита его концентрация резко возрастает, причем в большей степени в петле Генле, дистальных канальцах и собирательных трубочках [44].

Роль кателицидина (LL-37) в качестве маркера ИМП также оценена Ibrahim H. Babikir et al. в 2018 г. В своем исследовании они показали, что уровень LL-37 как в моче, так и в плазме крови был достоверно выше среди пациентов с ИМП по сравнению с группой контроля ($p = 0,002$; $p < 0,001$ соответственно). При этом тяжесть ИМП напря-

- **Таблица.** Чувствительность и специфичность биомаркеров при дифференциальном диагнозе инфекции мочевых путей у детей
- **Table.** Sensitivity and specificity of biomarkers in the differential diagnosis of urinary tract infection in children

Авторы исследования	Описание исследования	Исследуемый маркер ИМП		Средние значения/медиана у пациентов с пиелонефритом	Средние значения/медиана в группе ИМП нижних отделов	Ч*	С**
A. Biggi et al., 2001 [13]	101 ребенок с первым эпизодом ИМП. Острый пиелонефрит (n = 70) подтвержден DMSA	СОЭ		14,603 ± 5,593 мм/ч	16,152 ± 6,756 мм/ч	48%	50 %
		СРБ		114 ± 64 мг/дл	67 ± 38 мг/дл	64 %	68 %
M.K. Gürgöze et al., 2005 [16]	76 детей с ИМП. Острый пиелонефрит (n = 34) подтвержден DMSA	СРБ		44,0 мг/л	7,5 мг/л	94 %	58 %
		ПКТ		1,68 нг/мл	0,1 нг/мл	58 %	74 %
		ИЛ-1β крови		32,3 пг/мл	1,64 пг/мл	97 %	59 %
		ИЛ-6 крови		59,0 пг/мл	10,0 пг/мл	88 %	74 %
R.Y. Xu et al., 2014 [17]	46 детей с ИМП. Острый пиелонефрит (n = 21) подтвержден DMSA	СРБ		21,39 ± 14,92 мг/л	68,17 ± 39,42 мг/л	85,7 %	48 %
		ПКТ		0,48 ± 0,39 нг/мл	3,90 ± 3,51 нг/мл	90,5 %	88 %
K.J. Shaikh et al., 2020 [19]	Метаанализ, включающий 22 исследования с участием 1000 детей с ИМП	Общие результаты	СОЭ	-	-	83%	57%
			СРБ	-	-	93%	37%
			ПКТ	-	-	81%	76%
		Первый эпизод ИМП	СОЭ	-	-	86 %	58 %
			СРБ	-	-	94 %	32 %
			ПКТ	-	-	82 %	75 %
		Пиелонефрит подтвержден DMSA	СОЭ	-	-	82 %	64 %
			СРБ	-	-	93 %	40 %
			ПКТ	-	-	83 %	77 %
J.N. Sheu et al., 2006 [36]	78 детей с ИМП. Острый пиелонефрит (n = 42) подтвержден DMSA	ИЛ-6 крови		67,5 ± 75,4 пг/мл	12,1 ± 15,0 пг/мл	88 %	83%
		ИЛ-6 мочи		516,0 ± 685,9 пг/мг	46,9 ± 78,8 пг/мг	86 %	81 %
		ИЛ-8 крови		29,2 ± 27,3 пг/мл	7,0 ± 9,2 пг/мл	81%	78 %
		ИЛ-8 мочи		3165,8 ± 4665,1 пг/мг	172,0 ± 350,8 пг/мг	83%	83%
J.N. Sheu et al., 2007 [35]	75 детей с ИМП. Острый пиелонефрит (n = 41) подтвержден DMSA	ИЛ-1β мочи/креатинин мочи		1115,5 ± 1689,6 пг/мг	113,5 ± 230,1 пг/мг	88 %	79 %
M. Mazaheri et al. 2021 [33]	57 детей с ИМП. Острый пиелонефрит (n = 24) подтвержден DMSA	ИЛ-6 крови		396,1 ± 246,0 нг/мл	187,1 ± 113,1 нг/мл	67,3%	63,0%
		ИЛ-8 крови		190,8 ± 60,8 нг/мл	165 ± 76,1 нг/мл	80,1%	73,5%
S. Azab et al., 2016 [34]	155 детей с ИМП. Острый пиелонефрит (n = 70)	ИЛ-6 мочи		24,3 ± 19,3 пг/мл	7,3 ± 2,7 пг/мл	79,9 %	57,2 %

* Ч – чувствительность метода.

** С – специфичность метода.

мую коррелировала с уровнем LL-37 в моче и плазме крови, что позволило сделать вывод о его роли в качестве маркера для дифференцирования субъектов с подозрением на ИМП [45].

Помимо потенциальной диагностической ценности АМП при инфекциях мочевыводящего тракта, описана их возможная роль в качестве биомаркера обструктивной уропатии. Так, в пилотном исследовании S. Gupta et al. 2018 г. была проведена оценка концентраций различных АМП (β 1-дефензин, LL-37, липокалин, связанный с желатиной нейтрофилов (NGAL), HD-5) среди детей с диагностированной ИМП. Авторами было получено, что АМП в моче у пациентов с ИМП на фоне обструктивной уропатии были значительно выше, чем в контрольной группе для β 1-дефензина ($p = 0,015$), NGAL ($p < 0,001$), LL-37 ($P < 0,001$). Кроме того, авторами были определены пороговые значения этих маркеров, при которых возможно прогнозирование обструкции мочевыводящих путей [46].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Безусловно, сама по себе диагностика ИМП без установления локализации не представляет трудностей. Но признанные для дифференциального диагноза ИМП тесты СОЭ и СРБ, по-видимому, не способны дифференцировать пиелонефрит и цистит, из-за чего антибактериальные препараты не всегда назначаются по показаниям, что не только снижает их эффективность, но провоцирует

все больший рост антибиотикорезистентности. Как показывает практика, использование ПКТ в качестве маркера ИМП ограничено из-за его дороговизны, особенно в амбулаторном звене. В то же время, по результатам исследований, он может помочь в дифференциальной диагностике ИМП, хотя вопрос о его специфичности остается спорным.

Что касается более новых маркеров-кандидатов, таких как интерлейкины-6 и -8, а также некоторых АМП, на основании имеющихся данных современных исследований, они могут выступать в качестве весьма чувствительных биомаркеров ИМП. В связи с тем что их концентрации как в крови, так и в моче существенно различаются при инфекциях нижних и верхних отделов МП, они демонстрируют достаточно высокую чувствительность и специфичность, что позволяет более качественно подходить к вопросу дифференциального диагноза ИМП и выбирать наиболее обоснованную тактику ведения пациентов. В то же время повышение концентраций противовоспалительного интерлейкина-10 может быть маркером персистенции бактерий в мочевых путях, который способствует хронизации воспалительного процесса. В целом требуются дальнейшие исследования в поиске новых, более специфичных и чувствительных методов диагностики ИМП.



Поступила / Received 05.09.2022

Поступила после рецензирования / Revised 20.09.2022

Принята в печать / Accepted 22.09.2022

Список литературы / References

- Khoshnood S., Heidary M., Mirnejad R., Bahrmanian A., Sedighi M., Mirzaei H. Drug-resistant gram-negative uropathogens: A review. *Biomed Pharmacother.* 2017;94:982–994. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.08.006>.
- Kumar M.S., Das A.P. Emerging nanotechnology based strategies for diagnosis and therapeutics of urinary tract infections: a review. *Adv Colloid Interface Sci.* 2017;249:53–65. <https://doi.org/10.1016/j.cis.2017.06.010>.
- Рафальский В.В., Моисеева Е.М. Эпидемиология неосложненных внебольничных инфекций мочевыводящих путей в Российской Федерации. *Вестник урологии.* 2018;(2):30–37. <https://doi.org/org/10.21886/2308-6424-2018-6-2-30-37>.
- Rafalsky V.V., Moiseeva E.M. Epidemiology of uncomplicated outpatient urinary tract infections in the Russian Federation. *Urology Herald.* 2018;(2):30–37. (In Russ.) <https://doi.org/org/10.21886/2308-6424-2018-6-2-30-37>.
- Spencer J.D., Schwaderer A., McHugh K., Hains D.S. Pediatric urinary tract infections: an analysis of hospitalizations, charges, and costs in the USA. *Pediatr Nephrol.* 2010;25(12):2469–2475. <https://doi.org/10.1007/s00467-010-1625-8>.
- Brandstrom P., Hansson S. Long-term, low-dose prophylaxis against urinary tract infections in young children. *Pediatr Nephrol.* 2015;30(3):425–432. <https://doi.org/10.1007/s00467-014-2854-z>.
- Чугунова О.Л., Шумихина М.В. Инфекция мочевой системы у детей: актуальные вопросы. *Эффективная фармакотерапия.* 2015;(22):10–21. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/infektsiya_mochevoy_sistemy_u_detey_aktualnye_voprosy.html.
- Chugunova O.L., Shumikhina M.V. Infection of the urinary system in children: current issues. *Effective Pharmacotherapy.* 2015;(22):10–21. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/infektsiya_mochevoy_sistemy_u_detey_aktualnye_voprosy.html.
- Stein R., Dogan H.S., Hoebeke P., Kočvara R., Nijman R.J., Radmayr C., Tekgül S. Urinary tract infections in children: EAU/ESPU guidelines. *Eur Urol.* 2015;67(3):546–558. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.11.007>.
- Баранов А.А., Козлов Р.С., Намазова-Баранова Л.С., Андреева И.Б., Вишнёва Е.И., Закиров Н.З. и др. *Инфекция мочевыводящих путей у детей: клинические рекомендации.* М.; 2021. 54 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/281_2.
- Baranov A.A., Kozlov R.S., Namazova-Baranova L.S., Andreeva I.V., Vishneva E.I., Zakirov N.Z. et al. *Urinary tract infection in children: clinical guidelines.* Moscow; 2021. 54 p. (In Russ.) Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/281_2.
- Knottnerus B.J., Geerlings S.E., Moll van Charante E.P., Ter Riet G. Toward a simple diagnostic index for acute uncomplicated urinary tract infections. *Ann Fam Med.* 2013;11(5):442–451. <https://doi.org/10.1370/afm.1513>.
- Colgan R., Jaffe G.A., Nicolle L.E. Asymptomatic Bacteriuria. *Am Fam Physician.* 2020;102(2):99–104. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32667160>.
- Захарова И.Н., Османов И.М., Мумладзе Э.Б., Мачнева Е.Б., Тамбиева Е.В., Бекмурзаева Г.Б. Бессимптомная бактериурия: смена общепринятого взгляда. *Медицинский совет.* 2017;(19):162–167. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-19-162-167>.
- Zakharova I.N., Osmanov I.M., Mumladze E.B., Machneva E.B., Tambieva E.V., Mekburzaeva G.B. Asymptomatic bacteriuria: change of the common opinion. *Meditsinskiy Sovet.* 2017;(19):162–167. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-19-162-167>.
- Sobel J.D., Kaye D. 74 – Urinary Tract Infections. In: Bennett J.E., Dolin R., Blaser M.J. (eds.). *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases.* 8th ed. Elsevier Inc.; 2015. Vol. 1, pp. 886–913.e3. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4557-4801-3.00074-6>.
- Biggi A., Dardanelli L., Pomero G., Cussino P., Noello C., Sernia O. et al. Acute renal cortical scintigraphy in children with a first urinary tract infection. *Pediatr Nephrol.* 2001;16(9):733–738. <https://doi.org/10.1007/s004670100657>.
- Lin D.S., Huang S.H., Lin C.C., Tung Y.C., Huang T.T., Chiu N.C. et al. Urinary tract infection in febrile infants younger than eight weeks of age. *Pediatr.* 2000;105(2):E20. <https://doi.org/10.1542/peds.105.2.e20>.
- Gürgöze M.K., Akarsu S., Yilmaz E., Gödekmerdan A., Akça Z., Ciftçi I., Aygün A.D. Proinflammatory cytokines and procalcitonin in children with acute pyelonephritis. *Pediatr Nephrol.* 2005;20(10):1445–1448. <https://doi.org/10.1007/s00467-005-1941-6>.
- Assicot M., Gendrel D., Carsin H., Raymond J., Guilbaud J., Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet.* 1993;341(8844):515–518. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(93\)90277-n](https://doi.org/10.1016/0140-6736(93)90277-n).

17. Xu R.Y., Liu H.W., Liu J.L., Dong J.H. Procalcitonin and C-reactive protein in urinary tract infection diagnosis. *BMC Urol.* 2014;14:45. <https://doi.org/10.1186/1471-2490-14-45>.
18. Ayazi P., Abolfazl M., Hassan J.H., Mohammad M.D., Toktam K., Fatemeh S. Comparison of procalcitonin and C-reactive protein tests in children with urinary tract infection. *Iran J Pediatr.* 2009;19(4):381–386. Available at: <http://www.bioline.org.br/pdf?pe09045>.
19. Shaikh K.J., Osio V.A., Leeflang M.M., Shaikh N. Procalcitonin, C-reactive protein, and erythrocyte sedimentation rate for the diagnosis of acute pyelonephritis in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;9(9):CD009185. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009185.pub3>.
20. Abraham S.N., Miao Y. The nature of immune responses to urinary tract infections. *Nat Rev Immunol.* 2015;15(10):655–665. <https://doi.org/10.1038/nri3887>.
21. Ragnarsdóttir B., Svanborg C. Susceptibility to acute pyelonephritis or asymptomatic bacteriuria: host-pathogen interaction in urinary tract infections. *Pediatr Nephrol.* 2012;27(11):2017–2029. <https://doi.org/10.1007/s00467-011-2089-1>.
22. Ching C.B., Gupta S., Li B., Cortado H., Mayne N., Jackson A.R. et al. Interleukin-6/Stat3 signaling has an essential role in the host antimicrobial response to urinary tract infection. *Kidney Int.* 2018;93(6):1320–1329. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.12.006>.
23. Ching C., Schwartz L., Spencer J.D., Becknell B. Innate immunity and urinary tract infection. *Pediatr Nephrol.* 2020;35(7):1183–1192. <https://doi.org/10.1007/s00467-019-04269-9>.
24. Dixit A., Bottek J., Beerlage A.L., Schuettelpelz J., Thiebes S., Brenzel A. et al. Frontline Science: Proliferation of Ly6C+ monocytes during urinary tract infections is regulated by IL-6 trans-signaling. *J Leukoc Biol.* 2018;103(1):13–22. <https://doi.org/10.1189/jlb.3HI0517-198R>.
25. Owusu-Boaitey N., Bauckman K.A., Zhang T., Mysorekar I.U. Macrophagic control of the response to uropathogenic E. coli infection by regulation of iron retention in an IL-6-dependent manner. *Immun Inflamm Dis.* 2016;4(4):413–426. <https://doi.org/10.1002/iid3.123>.
26. Weichhart T., Haidinger M., Hörl W.H., Säemann M.D. Current concepts of molecular defense mechanisms operative during urinary tract infection. *Eur J Clin Invest.* 2008;38(2 Suppl):29–38. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2008.02006.x>.
27. Rodríguez L.M., Robles B., Marugán J.M., Suárez A., Santos F. Urinary interleukin-6 is useful in distinguishing between upper and lower urinary tract infections. *Pediatr Nephrol.* 2008;23(3):429–435. <https://doi.org/10.1007/s00467-007-0670-4>.
28. Godaly G., Hang L., Frendéus B., Svanborg C. Transendothelial neutrophil migration is CXCR1 dependent in vitro and is defective in IL-8 receptor knockout mice. *J Immunol.* 2000;165(9):5287–5294. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.165.9.5287>.
29. Frendéus B., Godaly G., Hang L., Karpman D., Lundstedt A.C., Svanborg C. Interleukin 8 receptor deficiency confers susceptibility to acute experimental pyelonephritis and may have a human counterpart. *J Exp Med.* 2000;192(6):881–890. <https://doi.org/10.1084/jem.192.6.881>.
30. Han S.S., Lu Y., Chen M., Xu Y.Q., Wang Y. Association between interleukin 8-receptor gene (CXCR1 and CXCR2) polymorphisms and urinary tract infection: Evidence from 4097 subjects. *Nephrology (Carlton).* 2019;24(4):464–471. <https://doi.org/10.1111/nep.13260>.
31. Al Rushood M., Al-Eisa A., Al-Attayah R. Serum and urine interleukin-6 and interleukin-8 levels do not differentiate acute pyelonephritis from lower urinary tract infections in children. *J Inflamm Res.* 2020;13:789–797. <https://doi.org/10.2147/JIR.S275570>.
32. Sundén F., Wultt B. Predictive value of urinary interleukin-6 for symptomatic urinary tract infections in a nursing home population. *Int J Urol.* 2016;23(2):168–174. <https://doi.org/10.1111/iju.13002>.
33. Mazaheri M. Serum interleukin-6 and interleukin-8 are sensitive markers for early detection of pyelonephritis and its prevention to progression to chronic kidney disease. *Int J Prev Med.* 2021;12:2. https://doi.org/10.4103/ijpvm.IJPVM_50_19.
34. Azab S., Zakaria M., Raafat M., Seief H. The combination of urinary IL-6 and renal biometry as useful diagnostic tools to differentiate acute pyelonephritis from lower urinary tract infection. *Int Braz J Urol.* 2016;42(4):810–816. <https://doi.org/10.1590/S1677-5538.IBJU.2016.0049>.
35. Sheu J.N., Chen M.C., Lue K.H., Cheng S.L., Lee I.C., Chen S.M., Tsay G.J. Serum and urine levels of interleukin-6 and interleukin-8 in children with acute pyelonephritis. *Cytokine.* 2006;36(5–6):276–282. <https://doi.org/10.1016/j.cyt.2007.02.006>.
36. Sheu J.N., Chen M.C., Cheng S.L., Lee I.C., Chen S.M., Tsay G.J. Urine interleukin-1beta in children with acute pyelonephritis and renal scarring. *Nephrology (Carlton).* 2007;12(5):487–493. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1797.2007.00819.x>.
37. Демидова К.Н., Морозов Д.А., Ростовская В.В., Морозова О.Л., Староверов О.В., Шмыров О.С. Математический анализ индивидуальных профилей биомаркеров повреждения почек у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом. *Вопросы практической педиатрии.* 2022;1(4):43–52. <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2022-1-43-52>.
38. Demidova K.N., Morozov D.A., Rostovskaya V.V., Morozova O.L., Staroverov O.V., Shmyrov O.S. Mathematical analysis of individual biomarker profiles of kidney damage in children with vesicoureteral reflux. *Clinical Practice in Pediatrics.* 2022;1(4):43–52. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2022-1-43-52>.
39. Ziaei K.T., Valavi E., Nikfar R., Najafi R., Forouzan A., Heidari M.H. Diagnostic accuracy of interleukin-8 in differentiation of acute pyelonephritis from cystitis in children. *Asian J Cell Biol.* 2015;10(10):57–65. <https://doi.org/10.3923/ajcb.2015.57.65>.
40. Drage L.K.L., Robson W., Mowbray C., Ali A., Perry J.D., Walton K.E. et al. Elevated urine IL-10 concentrations associate with Escherichia coli persistence in older patients susceptible to recurrent urinary tract infections. *Immun Ageing.* 2019;16:16. <https://doi.org/10.1186/s12979-019-0156-9>.
41. Захарова И.Н., Османов И.М., Климов Л.Я., Касьянова А.Н., Курьянинова В.А., Лупан И.Н. Роль антимикробных пептидов в защите от инфекций мочевых путей. *Медицинский совет.* 2019;2(2):143–150. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-2-143-150>.
42. Zakharova I.N., Osmanov I.M., Klimov L.Y., Kasyanova A.N., Kuryaninova V.A., Lupan I.N. The role of antimicrobial peptides in defending the urinary tract against infections. *Meditsinskiy Sovet.* 2019;2(2):143–150. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-2-143-150>.
43. Spencer J.D., Hains D.S., Porter E., Bevins C.L., Dirosario J., Becknell B. et al. Human alpha defensin 5 expression in the human kidney and urinary tract. *PLoS ONE.* 2012;7(2):e31712. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0031712>.
44. Ihi T., Nakazato M., Mukae H., Matsukura S. Elevated concentrations of human neutrophil peptides in plasma, blood, and body fluids from patients with infections. *Clin Infect Dis.* 1997;25(5):1134–1140. <https://doi.org/10.1086/516075>.
45. Tikhonov I., Rebenok A., Chyzh A. A study of interleukin-8 and defensins in urine and plasma of patients with pyelonephritis and glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant.* 1997;12(12):2557–2561. <https://doi.org/10.1093/ndt/12.12.2557>.
46. Lehmann J., Retz M., Harder J., Krams M., Kellner U., Hartmann J. et al. Expression of human beta-defensins 1 and 2 in kidneys with chronic bacterial infection. *BMC Infect Dis.* 2002;2:20. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-2-20>.
47. Babikir I.H., Abugroun E.A., Naser E., Alghasham A.A., Abdalla E.E., Adam I. The impact of cathelicidin, the human antimicrobial peptide LL-37 in urinary tract infections. *BMC Infect Dis.* 2018;18(1):17. <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2901-z>.
48. Gupta S., Jackson A.R., Dalusta D.G., McLeod D.J., Alpert S.A., Jayanthi V.R. et al. Urinary antimicrobial peptides: Potential novel biomarkers of obstructive uropathy. *J Pediatr Urol.* 2018;14(3):238.e1–238.e6. <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2018.03.006>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Климов Л.Я., Захарова И.Н., Цуцаева А.Н.

Написание текста – Цуцаева А.Н., Еременко А.И.

Обзор литературы – Цуцаева А.Н., Еременко А.И., Минасян А.К., Садовая А.С., Плут О.А.

Перевод на английский язык – Цуцаева А.Н.

Редактирование – Климов Л.Я.

Утверждение окончательного варианта статьи – Климов Л.Я., Захарова И.Н.

Contribution of authors:

Concept of the article – Leonid Ya. Klimov, Irina N. Zakharova, Anna N. Tsutsaeva

Text development – Anna N. Tsutsaeva, Anna I. Eremenko

Literature review – Anna N. Tsutsaeva, Anna I. Eremenko, Artem K. Minasyan, Anna S. Sadovaya, Olga A. Plut

Translation into English – Anna N. Tsutsaeva

Editing – Leonid Ya. Klimov

Approval of the final version of the article – Leonid Ya. Klimov, Irina N. Zakharova

Информация об авторах:

Цуцаева Анна Николаевна, к.м.н., ассистент кафедры факультетской педиатрии, Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; <https://orcid.org/0000-0002-9524-8724>; a.nicolaevnakasjanova@yandex.ru

Захарова Ирина Николаевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии с курсом поликлинической педиатрии имени Г.Н. Сперанского, Заслуженный врач РФ, 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

Еременко Анна Ильинична, студент педиатрического факультета, Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; <https://orcid.org/0000-0002-2490-654X>; annaieremenko@mail.ru

Минасян Артем Камоевич, аспирант кафедры факультетской педиатрии, Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; <https://orcid.org/0000-0001-7519-8646>; artem.minasyan@inbox.ru

Климов Леонид Яковлевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской педиатрии, Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; <https://orcid.org/0000-0001-7248-1614>; klimov_leo@mail.ru

Садовая Анна Сергеевна, заместитель главного врача по лечебной работе, Краевая детская клиническая больница; 355029, Россия, Ставрополь, ул. Семашко, д. 3; anna_sadovaya8888@mail.ru

Плут Ольга Алексеевна, студент педиатрического факультета, Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; <https://orcid.org/0000-0003-2780-5485>; plut2021@inbox.ru

Information about the authors:

Anna N. Tsutsaeva, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Faculty Pediatrics, Stavropol State Medical University; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9524-8724>; a.nicolaevnakasjanova@yandex.ru

Irina N. Zakharova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatrics with the course of Polyclinic Pediatrics named after G.N. Speransky, Honored Doctor of the Russian Federation, 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

Anna I. Eremenko, Student of the Pediatric Faculty, Stavropol State Medical University; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2490-654X>; annaieremenko@mail.ru

Artem K. Minasyan, Postgraduate Student of the Department of Faculty Pediatrics, Stavropol State Medical University; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7519-8646>; artem.minasyan@inbox.ru

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

Anna S. Sadovaya, Deputy Chief Physician for Medical Work, Regional Children's Clinical Hospital; 3, Semashko St., Stavropol, 355029, Russia; anna_sadovaya8888@mail.ru

Olga A. Plut, Student of the Pediatric Faculty, Stavropol State Medical University; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2780-5485>; plut2021@inbox.ru

Современный взгляд на клиническую ценность исследования ротовой жидкости в практике врача-педиатра

О.В. Борисова[✉], o.v.borisova@samsmu.ru, Г.А. Маковецкая, Ф.Н. Гильмиярова, И.А. Селезнева, Л.И. Мазур, В.А. Жирнов, С.Н. Решетова

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

Резюме

В настоящее время актуализировано внимание врачебного сообщества к неинвазивному методу лабораторной диагностики – исследованию ротовой жидкости (пероральной, слюны, слюва-теста) в различных областях клинической медицины и преимущественно у взрослых пациентов. Тестирование слюны показало хорошие результаты, особенно в области геномики, микробиомики, протеомики, метаболомики и транскриптомики. В обзоре представлены возможности использования неинвазивного метода при инфекционных и неинфекционных заболеваниях у детей. Слюна содержит широкий спектр белковых ДНК- и РНК-биомаркеров, которые помогают в выявлении множества вирусных инфекций у детей. Анализы ротовой жидкости на вирус иммунодефицита человека, вирус гепатита В улучшили доступ к диагностике для младенцев. Как серологические, так и молекулярные анализы ротовой жидкости подходят для рутинного обследования и раннего выявления РНК вируса кори, полиомавирусов и др. В слюне детей с COVID-19 обнаружена экспрессия рецептора ангиотензинпревращающего фермента-2, что может использоваться для диагностики SARS-CoV-2. Тест со слюной столь же эффективен, как и стандартный тест при выявлении бессимптомных лиц при отслеживании контактов. Возможности слювадиагностики положительно оценены в трансплантологии. Выявлены новые биомаркеры в слюне для диагностики многих соматических заболеваний у детей. Показана роль ротовой жидкости в качестве альтернативы сыворотки крови у пациентов с терминальной почечной недостаточностью, хронической болезнью почек (определение креатинина, мочевины) как у взрослых, так и детей. Полученные данные могут повлиять на рекомендации по лечению больных. Как неинвазивный метод исследования ротовой жидкости перспективно для диагностики, прогноза, мониторинга заболеваний, масштабного типирования детей и поиска новых биомаркеров.

Ключевые слова: дети, ротовая жидкость, исследование, биомаркеры, инфекционные и неинфекционные заболевания, хроническая болезнь почек

Для цитирования: Борисова О.В., Маковецкая Г.А., Гильмиярова Ф.Н., Селезнева И.А., Мазур Л.И., Жирнов В.А., Решетова С.Н. Современный взгляд на клиническую ценность исследования ротовой жидкости в практике врача-педиатра. *Медицинский совет*. 2022;16(19):139–145. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-19-139-145>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

A modern view on the clinical value of the study of oral fluid in the practice of a pediatrician

Olga V. Borisova[✉], o.v.borisova@samsmu.ru, Galina A. Makovetskaya, Frida N. Gilmiarova, Inna A. Selezneva, Liliya I. Mazur, Vitaly A. Zhirnov, Svetlana N. Reshetova

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

Abstract

Currently, the attention of the medical community to a non-invasive method of laboratory diagnostics - the study of oral fluid (oral, saliva, saliva test) in various fields of clinical medicine and mainly in adult patients has been updated. Saliva testing has shown good results, especially in the areas of genomics, microbiomics, proteomics, metabolomics, and transcriptomics. The review presents the possibilities of using a non-invasive method for infectious and non-infectious diseases in children. Saliva contains a wide range of protein DNA and RNA biomarkers that help detect many viral infections in children. Oral fluid tests for human immunodeficiency virus, hepatitis B virus have improved access to diagnostics for infants. Both serological and molecular analyzes of the oral fluid are suitable for routine examination and early detection of measles virus RNA, polyomaviruses. Angiotensin-converting enzyme-2 receptor expression was found in the saliva of children with COVID-19, which can be used to diagnose SARS-CoV-2. The saliva test is as effective as the standard test at identifying asymptomatic individuals in contact tracing. The possibilities of saliva diagnostics are positively assessed in transplantology. New biomarkers in saliva have been identified for the diagnosis of many somatic diseases in children. The role of oral fluid as an alternative

to blood serum in patients with terminal renal failure, chronic kidney disease (determination of creatinine, urea) in both adults and children is shown. The data obtained may influence the recommendations for the treatment of patients. As a non-invasive method, the study of oral fluid is promising for the diagnosis, prognosis, monitoring of diseases, large-scale typing of children, and the search for new biomarkers.

Keywords: children, oral fluid, research, biomarkers, infectious and non-infectious diseases, chronic kidney disease

For citation: Borisova O.V., Makovetskaya G.A., Gilmiarova F.N., Selezneva I.A., Mazur L.I., Zhirnov V.A., Reshetova S.N. A modern view on the clinical value of the study of oral fluid in the practice of a pediatrician. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(19):139–145. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-19-139-145>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Относительно недавнее введение диагностики слюны как метода лабораторной диагностики в клинику привело к серьезному сдвигу парадигмы в диагностическом анализе. В эпоху больших данных тестирование ротовой жидкости показало многообещающие результаты, особенно в области геномики, микробиомики, протеомики, метаболомики и транскриптомики [1]. Применение слюны в качестве диагностической жидкости стало историей успеха трансляционных исследований. Затруднения, которые возникали при использовании данного метода, были вызваны нашим непониманием связи определяемых в слюне биомолекул с этиологией заболевания и отсутствием высокочувствительного метода их определения, поскольку слюна содержит аналиты в концентрациях в 1000 раз меньше, чем кровь [2]. Современные высокочувствительные усовершенствованные нанотехнологии, такие как секвенирование последнего поколения, масс-спектрометрия, высокочувствительные методы ИФА и ПЦР, позволили расширить диагностические возможности, в том числе использование ротовой жидкости. Исследование состояния ротовой полости и изучение ротовой жидкости вышло за рамки диагностики стоматологических заболеваний, позволяя проводить мониторинг общего здоровья и оценку обменных процессов в организме [1, 3].

Цель обзора: представить данные последних лет по применению ротовой жидкости (слюны, слюва-теста) как неинвазивного метода лабораторной диагностики при обследовании детей с вирусными заболеваниями, в том числе и с инфекцией COVID-19, с неинфекционной патологией; показать возможности масштабного типирования детей, мониторинга на разных этапах наблюдения.

УТОЧНЕНИЯ ПО ПОВОДУ ТЕРМИНОЛОГИИ

Ротовая жидкость как биологический материал используется в научных исследованиях зарубежных авторов с 2001 г. и чаще именуется как «пероральная жидкость». Ротовая жидкость нередко заменяется общим термином «слюна». A. Garner et al. в 2020 г. в обзоре «Метаболомика слюны: от открытия диагностических биомаркеров к исследованию биологической функции»

изучили историю метаболомики слюны и обобщили современные знания в этой области [3]. Авторы, говоря о жидкости, образующейся при сплевывании или слюноотечении, рекомендуют пользоваться словосочетанием «слюна всего рта» (saliva of the whole mouth, WMS). Это означает, что WMS – по существу чистый продукт больших и малых слюнных желез, эукариотических клеток (эпителиальных и лейкоцитарных), бактерий и деснево-щелевой жидкости (фильтрат из сыворотки). Когда речь идет о слюне, вырабатываемой конкретными слюнными железами, название уточняется, например, «околоушная слюна» и т. д. В отечественной литературе чаще других применяются термины «ротовая жидкость», «общая слюна», в иностранной литературе – «салива-тест», «слюна».

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Исторически изучение метаболитов слюны ограничивалось несколькими изолированными интермедиатами, как, например, мочевины, которая влияет на pH ротовой жидкости, или лактата, который связывают с кариесом зубов. Всестороннее профилирование слюны появилось в начале 2010-х гг., что нашло отражение в статье «Слюна как зеркало здоровья организма» [4]. R.E. Choo et al. в 2004 г. приводят обзор за 5 лет с начала применения ротовой жидкости в клинической практике в сопоставлении с анализом плазмы крови [5]. Авторы приходят к выводу, что ротовая жидкость является ценным диагностическим инструментом, в частности при терапевтическом мониторинге содержания наркотиков.

Систематический анализ содержания метаболитов в слюне – относительно новое направление. Состав белков изучается с помощью метода масс-спектропии (МС). Протеомика – совокупность всех белков, протеидов. Метаболомика – это всесторонний количественный анализ совокупности всех метаболитов, конечных продуктов обмена веществ в клетке, ткани, органов или всего организма. В настоящее время в метаболомическом профилировании используются две системы: ядерно-магнитный резонанс (ЯМР) и МС [3].

Обзор прикладного значения исследования ротовой жидкости в клинической медицине, фармакологии и фармакогенетике сделан H. Shukla et al. [6]. В нарколо-

гии принципиальным является сопоставление показателей ротовой жидкости в сравнении с изучением содержания наркотиков в моче, изучение которой принято за золотой стандарт. Сопоставление данных ротовой жидкости и мочи по определению содержания наркотиков составляет корреляцию в 68–99%. Эти исследования продолжаются. Обсуждаются возможности скрининга онкомаркеров мочи и ротовой жидкости при онкологической патологии [7, 8].

Слюна содержит широкий спектр белковых ДНК-и РНК-биомаркеров, которые помогают в выявлении множества заболеваний и состояний, вызываемых вирусными инфекциями. Поэтому подробнее остановимся на освещении данных возможностей в педиатрической практике.

1. Саливадиагностика используется для диагностики вирусных инфекций у детей. В частности, анализы ротовой жидкости на вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) улучшили доступ к диагностике для младенцев в недостаточно обеспеченных ресурсами программах профилактики передачи инфекции от матери к ребенку. Младенцы, контактировавшие с ВИЧ, ждут 12–18 мес., прежде чем их ВИЧ-статус будет установлен [9]. Авторы впервые провели сравнительное изучение слюны у детей 12 мес. с ВИЧ-инфекцией в сравнении с ПЦР-анализом. Сбор ротовой жидкости проводился с помощью специального аппарата OraSure, который ранее успешно использовался у детей в возрасте 3–5 лет при наблюдении за другими вирусными заболеваниями. Подобное исследование оказалось возможным и у 12-месячных детей, что показано в этой работе. Однако проблемы тестирования на ВИЧ детей и передачи ВИЧ от матери ребенку сохраняются [10]. Авторы статьи отметили, что экспресс-тесты на ВИЧ с пероральным трансудатом слизистых оболочек обладают высокой чувствительностью и у взрослых. Проведенные исследования эффективности экспресс-теста у 1 776 детей в Кении и Зимбабве в возрасте от 18 мес. и до 18 лет дали положительный результат. Применялся экспресс-тест OraQuick ADVANCE Rapid-HIV ½ на антитела в ротовой жидкости и крови, существенной разницы не получено. В будущих исследованиях, учитывая доступность ротовой жидкости, рекомендуется использовать для этой возрастной группы оральный тест. Необходимо учитывать, что на фоне длительной антиретровирусной терапии использование ротовой жидкости для оценки на ВИЧ может дать ложноотрицательные результаты [11].

Образцы ротовой жидкости, как и сухие пятна крови пациента, могут быть альтернативой сыворотки для диагностики вирусного гепатита В и расширения доступа к диагностике в отдаленных районах или в группах высокого риска [12]. В образцах ротовой жидкости обнаруживаются маркеры HbsAg, anti-HBc, anti-HBs. Серологические и молекулярные тесты продемонстрировали хорошую эффективность для выявления вирусного гепатита В [1, 12, 13].

K. Vainio et al. в 2008 г. исследовали распространенность эпидемического паротита у норвежских призывников, которым в детстве провели вакцинацию против кори,

эпидемического паротита, краснухи вакциной MMR, с помощью определения специфических иммуноглобулинов G парных образцов сыворотки и ротовой жидкости [14]. Авторы рекомендуют использовать ротовую жидкость только для эпиднадзора за корью в Норвегии. Как серологические, так и молекулярные анализы ротовой жидкости подходят для рутинного обследования и раннего выявления РНК вируса кори и специфического антикоревого IgM. Авторы заключают, что это побудит врачей общей практики и педиатров к участию в бельгийской системе эпиднадзора за корью и в других эпидемиологических исследованиях в рамках Программы по элиминации, проводимой ВОЗ [15].

D.W. Brawn et al. присоединяются к рекомендациям иммунологического исследования ротовой жидкости для быстрого определения специфического иммуноглобулина М против кори [16]. Гены вируса также могут быть последовательно амплифицированы и в последующем секвенированы, что можно использовать как в рамках Национальных программ, так и глобального эпиднадзора за корью.

K.G. Weerakoon et al. в 2017 г. в своем исследовании сообщили, что для диагностики японского шизоматоза, кроме обнаружения возбудителя в кале и сыворотке крови пациента, ценным биологическим материалом является определение ДНК *S. japonicum* в слюне больного [17].

Известно, что слюнные железы являются частью всей иммунной системы слизистой оболочки. Доказательства, приведенные в исследованиях J. Gómez-Rial et al., показали, что ротавирусная инфекция вызывает иммунный ответ, подтвержденный анализом цитокинов в ротовой жидкости [18]. Оценивали цитокиновый статус у 27 детей с ротавирусной инфекцией в сравнении с контролем. В остром периоде инфекции в ротовой жидкости определяли 11 цитокинов: IFN-γ, ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8 и др. Авторы обнаружили в разных соотношениях экспрессию цитокинов в слюне, что является результатом интегративного иммунного ответа на ротавирусную инфекцию слизистой оболочки в целом.

В слюне детей, заболевших COVID-19, обнаружена экспрессия рецептора ангиотензинпревращающего фермента-2, что говорит о том, что слюна может быть полезным образцом для диагностики SARS-CoV-2. Однако его присутствие в слюне говорит о возможности легко заразиться через эту жидкость [19]. Текущее тестирование слюны остается тем не менее дорогостоящим из-за необходимости использования специальных пробирок, содержащих буферы для стабилизации РНК SARS-CoV-2. H. Miranda-Ortiz et al. в 2021 г. предложили альтернативный метод тестирования с использованием TRIzol для выделения, вирусной инактивации и хранения РНК SARS-CoV-2 [20]. Метод актуален для стран с низким уровнем дохода. Известно, что золотым стандартом диагностики COVID-19 является молекулярный анализ эпителиальных выделений из верхних дыхательных путей в мазках из носоглотки или ротоглотки. F. Fronza et al. предложили в качестве альтернативы тест слюны

с использованием нового устройства для безопасности [21]. Тест со слюной оказался наиболее эффективным при выявлении бессимптомных лиц, набранных для отслеживания контактов. Подчеркивают, что при наблюдении за контактными людьми этот тест может быть самостоятельной альтернативой [22]. Высокочувствительный молекулярный тест со слюной полезен при обследовании детей школьного возраста [23]. Исследование слюны представлено в качестве альтернативы при обследовании детей с инфекцией COVID-19 для поиска диагностических и прогностических маркеров [24]. Менее инвазивные способы сбора материала для диагностики инфекции, особенно в период пандемии, нужны для проведения масштабных тестирований населения, в том числе детей, для принятия здравоохранением мер организационного санитарно-эпидемиологического характера и изучения эволюции заражения в разных регионах. В исследовании Ф.Н. Гильмиевой и соавт. определены молекулярные биомаркеры ротовой жидкости у больных с коронавирусной инфекцией средней степени тяжести в сравнении с клинически здоровыми лицами [25]. Показано, что протеомные, углеводные, макро- и микроэлементные профили ротовой жидкости при коронавирусной инфекции могут применяться для диагностики. В работе E.D. Valinetz и A. Gerard в 2021 г. был проведен анализ отбора проб из полости рта для выявления инфекционных заболеваний, связанных не только с поражением ротовой полости [26]. Только для SARS-CoV-2 описано несколько способов сбора ротовой жидкости: путем кашля, слюнотечения, слюноотделения, сбора слюны из слюнной железы и др. Наименее инвазивный метод – слюнотечение – был одобрен в качестве высокопроизводительного образца для тестирования на COVID-19.

Используя тест на антиген *Helicobacter pylori* в слюне, Yuee Xu et al. доказали существование оральной инфекции *H. pylori*, обследовав 178 детей дошкольного возраста [27]. Этим объясняется потеря эффективности стандартных методов эрадикации *H. pylori*, что будет способствовать оптимизации лечения.

2. Исследования ротовой жидкости выявили новые биомаркеры для диагностики системных заболеваний.

Так, при системной красной волчанке (СКВ) особенно важна роль в выявлении и мониторинге аутоиммунных антител в сыворотке крови [28]. Вместо взятия крови авторы предлагают использовать неинвазивный метод анализа слюны. Анализ протеома слюны детей, матери которых больны СКВ, может помочь выявить новые белки – биомаркеры для раннего выявления и мониторинга болезни.

3. Возможности саливадиагностики исследованы в трансплантологии.

E. Davidovich et al. в 2021 г. исследовали цитокиновый профиль слюны в качестве потенциальной замены плазмы у 30 детей с пересаженной печенью в сравнении с 30 детьми того же пола и возраста в качестве контрольной группы [29]. Взятие крови

и слюны для биохимического анализа проводилось в одно и то же время. Референтные показатели крови были взяты из литературы для сравнения. Уровни цитокинов в слюне определяли количественно с помощью иммуноферментного метода (ELISA). В сыворотке крови контролировали показатели функции печени, содержание альбуминов, а также количество лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов. В слюне измеряли уровни ИЛ-6, СХСЛ-1, ИЛ-1 β , ИЛ-10. В группе детей с трансплантированной печенью уровни параметров функции печени были аналогичными, за исключением снижения маркеров воспаления. Содержание ИЛ-6 и ИЛ-10 в слюне было ниже в группе детей с трансплантированной печенью, чем в контроле.

4. Вопросы применения слюва-теста в нефрологии.

Будет справедливым отметить, что изучение роли слюны в качестве альтернативы сыворотки крови более всего было сосредоточено на пациентах с терминальной стадией ХПН (ESRD). В историческом контексте известны публикации в этом направлении еще в 80–90-е гг. XX столетия и чуть позже [30–32].

R. Venkatapathy et al. в 2014 г. изучали эффективность альтернативного исследования креатинина в слюне и сыворотке крови [33]. Под наблюдением было 105 больных с хронической болезнью почек и 37 здоровых людей. Уровни креатинина в слюне были значительно выше у пациентов с хронической болезнью почек по сравнению с контролем. На основе статистического анализа, проведения корреляций авторы пришли к заключению, что неинвазивный метод можно использовать на практике.

P. Buczek et al. в обзоре «Слюна и окислительный стресс в полости рта и при некоторых системных заболеваниях» показывают, что измерение окислительного стресса в слюнной жидкости – инструмент для диагностики, мониторинга и лечения некоторых системных заболеваний, в том числе и при ХПН [13]. Биомаркеры слюны окислительного стресса – метаболиты триптофана через кинурениновый путь, измеряемые в плазме и слюне.

Анализ слюны на креатинин и мочевины у пациентов случай-контроль провели T.J. Lasisi et al. [34]. Участвовали 50 пациентов с поздней стадией ХБП и 49 здоровых людей в качестве контроля. Приведены количественные параметры азотистых компонентов в биологической жидкости, корреляции. Авторы оценивают положительно использование слюны в качестве альтернативы.

T. Castro et al. также применяют новые подходы к диагностике и в наблюдении за больными с ХПН [35]. В частности, речь идет о выявлении полиомавирусов ВК (ВКРyV), JC (JCPyV) с использованием пероральной жидкости. В норме эти вирусы инфицируют 80% здоровых людей и проживают в них латентно. В случаях иммуносупрессии они подвержены репликации, что приводит к заболеванию.

Дана положительная оценка альтернативному методу определения азотистых компонентов в образцах ротовой жидкости и крови у 112 пациентов с ХБП и 108 здоровых

лиц. Концентрация мочевины и креатинина в слюне у больных ХБП была значительно выше, чем в контроле. Авторы рекомендуют использование недорогого и доступного метода анализа в практике [36].

R. Renda был озадачен вопросом, можно ли использовать уровни креатинина и мочевины в слюне для диагностики ХБП у детей точно так же, как и уровни креатинина и мочевины в сыворотке крови [37]. Были проведены аналогичные исследования с включением в случай-контроль 35 детей с ХБП и 28 здоровых (контроль). Приведены количественные показатели содержания в слюне азотистых метаболитов в норме и при ХБП. Корреляции оценены положительно, и автор заключает: слюна может быть использована в качестве альтернативы. Ранее в исследовании F. Obry et al. были изучены показатели азотистого обмена у 10 детей с ХПН [30].

D.O. Temilola et al. в 2019 г. также посвятили свое исследование использованию слюны в качестве безопасной и неинвазивной альтернативы для выявления пациентов с ХБП [38]. Исследование проведено в больнице Кейптауна с участием 230 пациентов с разными стадиями ХБП. Выведены количественные параметры креатинина и мочевины в слюне, скорости клубочковой фильтрации. Обработка полученных данных проведена у больных по стадиям ХБП. В настоящем исследовании оптимальной пороговой точкой для диагностики ХБП была определена концентрация креатинина в слюне 8,5 мкмоль/л. Был сделан вывод, что мочевина также может служить маркером ХБП по результатам анализа слюны.

В целом ряде стран Африки с низким уровнем жизни ценным является проведение скрининг-теста азота мочевины слюны для обнаружения заболеваний почек, когда исследование креатинина в сыворотке крови недоступно. Из 710 пациентов с повышенным риском заболевания почек у 482 был поставлен диагноз. Авторы заключают, что такой способ выявления патологии почек подходит как для стран с высоким уровнем доходов, так и особенно для стран с низкими доходами [39].

Хотелось бы отметить проведение многоцентрового рандомизированного контролируемого слепого исследования, которое включало салива-тест 96 взрослых пациентов с подтвержденной биопсией болезнью минимальных изменений (БМИ) в больнице Дании [40]. Наряду с проведением саливадиагностики охарактеризована фармакокинетика преднизолона в сравнительном аспекте с генетическими вариациями конкретных ферментов печени, ответственных за метаболизм преднизолона. Полученные данные потенциально могут повлиять на текущие рекомендации по лечению БМИ у взрослых пациентов [40].

СБОР РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ

Существует несколько подходов к получению ротовой жидкости, включая использование запатентованных продуктов, например, запатентованная Salivette, жевательные ватные тампоны, впитывающие слюну. На практике во многих исследованиях выбирают пассивный сбор

слюны или слюнотечение в контейнер по мере того, как жидкость вырабатывается во рту [3]. В литературе это может упоминаться как нестимулированная слюна всего рта или ротовая жидкость.

Разработаны устройства для сбора ротовой жидкости у детей для тестирования на антитела краснухи и парвовируса [41]. В исследовании участвовали британские дети: 143 ребенка в возрасте 3,5–5 лет после получения соответствующей вакцины. В образцах ротовой жидкости исследованы общий IgG и IgM с помощью ELISA, а также неспецифические иммуноглобулины против краснухи и парвовируса. Образцы для исследования ротовой жидкости собирались с помощью 3 устройств и дали качественные результаты при тестировании на антитела. ORAL при этом оказался более доступен и предпочтителен.

Однако сбор ротовой жидкости может быть произведен и без всяких специальных устройств легко и быстро [42]. Взятие пробы ротовой жидкости может выполнить даже неподготовленный человек [7].

На выработку слюны влияет много факторов (циркадные и суточные ритмы, диета, возраст). Поэтому сбор ротовой жидкости должен проходить в стандартных условиях. Возраст влияет на слюнную протеомику. Отмечены большие вариации в детском и подростковом возрасте [42]. Но есть и противоположное мнение.

Использование слюны затруднено главным образом из-за нашего непонимания биомолекул, присутствующих в слюне, и их связи с этиологией заболевания. Препятствия для применения тестирования слюны и ее продвижения в клинических условиях связаны и с некоторым скептицизмом клинициста, который, как нам кажется, следует преодолеть, судя по настоящему обзору. Публикации о применении этой биологической жидкости продолжаются в самых разных областях медицины.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ротовая жидкость функционально эквивалентна сыворотке крови в отражении физиологических событий в организме. Так, неинвазивный метод салива-тест перспективен для диагностики, прогноза, мониторинга инфекционных и неинфекционных заболеваний в детском возрасте. Слюна как диагностическая жидкость особенно полезна для исследования детей, когда необходимы повторные проведения анализов. Особенно это важно в период пандемии для проведения масштабных тестирований населения, в том числе детского, для принятия органами здравоохранения мер санитарно-эпидемиологического характера. Поиск биомаркеров в ротовой жидкости идет среди молекул не только белкового происхождения, поскольку слюна содержит различные компоненты, которые можно использовать для выявления системных заболеваний, осуществлять мониторинг лечения и реабилитаций, прогнозировать прогрессирование патологических процессов.



Поступила / Received 25.04.2022
Поступила после рецензирования / Revised 24.08.2022
Принята в печать / Accepted 28.08.2022

Список литературы / References

- Khurshid Z., Warsi I., Moin S.F., Slowey P.D., Latif M., Zohaib S., Zafar M.S. Biochemical analysis of oral fluids for disease detection. *Adv Clin Chem.* 2021;(100):205–253. <https://doi.org/10.1016/bs.acc.2020.04.005>.
- Pfaffe T., Cooper-White J., Beyerlein P., Kostner K., Punyadeera C. Diagnostic potential of saliva: current state and future applications. *Clin Chem.* 2011;57(5):675–687. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2010.153767>.
- Gardner A., Carpenter G., Po-Wah So. Salivary Metabolomics: From Diagnostic Biomarker Discovery to Investigating Biological Function. *Metabolites.* 2020;10(2):47. <https://doi.org/10.3390/metabo10020047>.
- Motamayel F.A., Davoodi P., Dalband M., Hendi S.S. Saliva as a Mirror of the Body Health. *Avicenna J Dent Res.* 2010;(1):41–55. Available at: <https://ajdr.umsha.ac.ir/Article/ajdr-13>.
- Choo R.E., Huestis M.A. Oral fluid as a diagnostic tool. *Clin Chem Lab Med.* 2004;42(11):1273–1287. <https://doi.org/10.1515/CCLM.2004.248>.
- Shukla H., Mason J.L., Sabyah A. Identifying genetic markers associated with susceptibility to cardiovascular diseases. *Future Sci OA.* 2018;5(1):FSO350. <https://doi.org/10.4155/foa-2018-0031>.
- Fábryová H., Celec P. On the origin and diagnostic use of salivary RNA. *Oral Dis.* 2014;20(2):146–152. <https://doi.org/10.1111/odi.12098>.
- Ademuyiwa F.O., Salyer P., Ma Y., Fisher S., Colditz G., Weilbaecher K., Bierut L.J. Assessing the effectiveness of the National Comprehensive Cancer Network genetic testing guidelines in identifying African American breast cancer patients with deleterious genetic mutations. *Breast Cancer Res Treat.* 2019;178(1):151–159. <https://doi.org/10.1007/s10549-019-05359-w>.
- Sherman G.G., Jones S.A. Oral fluid human immunodeficiency virus tests: improved access to diagnosis for infants in poorly resourced prevention of mother to child transmission programs. *Pediatr Infect Dis J.* 2005;24(3):253–256. <https://doi.org/10.1097/01.inf.0000154325.85754.a3>.
- Chikwari D.C., Njuguna I.N., Neary J., Rainer C., Chihota B., Slyker J.A. et al. Brief Report: Diagnostic Accuracy of Oral Mucosal Transudate Tests Compared with Blood-Based Rapid Tests for HIV Among Children Aged 18 Months to 18 Years in Kenya and Zimbabwe. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2019;82(4):368–372. <https://doi.org/10.1097/QAI.00000000000002146>.
- Olaru I.D., McHugh G., Dakshina S., Majonga E., Dauya E., Bandason T. et al. False-negative HIV tests using oral fluid tests in children taking antiretroviral therapy from Harare, Zimbabwe. *J Int AIDS Soc.* 2017;29(20)(6):21751. <https://doi.org/10.7448/IAS.20.7.21751>.
- Villar L.M., Bezerra C.S., Cruz H.M., Portillo M.M., Flores G.L. Applicability of Oral Fluid and Dried Blood Spot for Hepatitis B Virus Diagnosis. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2019;(2019):5672795. <https://doi.org/10.1155/2019/5672795>.
- Buczko P., Zalewska A., Szarmach I. Saliva and oxidative stress in oral cavity and in some systemic disorders. *J Physiol Pharmacol.* 2015;66(1):3–9. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25716960/>.
- Vainio K., Samdal H.H., Anestad G., Wedege E., Skutlaberg D.H., Bransdal K.T., Mundal R., Aaberge I.S. Detection of measles- and mumps-specific IgG antibodies in paired serum and oral fluid samples from Norwegian conscripts. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2008;27(6):461–465. <https://doi.org/10.1007/s10096-008-0460-3>.
- Hutse V., Van Hecke K., De Bruyn R., Samu O., Lernout T., Muyembe J.J., Brochier B. Oral fluid for the serological and molecular diagnosis of measles. *Int J Infect Dis.* 2010;14(11):e991–e997. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2010.06.009>.
- Brown D.W., Warren L., Scobie H.M., Donadel M., Waku-Koumou D., Mulders M.N., Rota P.A. Rapid diagnostic tests to address challenges for global measles surveillance. *Curr Opin Virol.* 2020;(41):77–84. <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2020.05.007>.
- Weerakoon K.G., Gordon C.A., Williams G.M., Cai P., Gobert G.N., Olveda R.M. et al. Droplet Digital PCR Diagnosis of Human Schistosomiasis: Parasite Cell-Free DNA Detection in Diverse Clinical Samples. *J Infect Dis.* 2017;216(12):1611–1622. <https://doi.org/10.1093/infdis/jix521>.
- Gómez-Rial J., Curras-Tuala M.J., Rivero-Calle I., Rodríguez-Tenreiro C., Redondo-Collazo L., Gómez-Carballa A. et al. Rotavirus intestinal infection induces an oral mucosa cytokine response. *PLoS ONE.* 2018;13(4):e0195314. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0195314>.
- Parra-Ortega I., Rodríguez-Ortega D. SARS-CoV-2 impact on oral health: A general view. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2021;78(2):91–94. <https://doi.org/10.24875/BMHIM.20000192>.
- Miranda-Ortiz H., Fernández-Figueroa E.A., Ruiz-García E.B., Muñoz-Rivas A., Méndez-Pérez A., Méndez-Galván J. et al. Development of an alternative saliva test for diagnosis of SARS-CoV-2 using TRIZot: Adapting to countries with lower incomes looking for a large-scale detection program. *PLoS ONE.* 2021;16(8):e0255807. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0255807>.
- Fronza F., Groff N., Martinelli A., Passerini B.Z., Rensi N., Cortelletti I. et al. Community Study of SARS-CoV-2 Detection by RT-PCR in Saliva: A Reliable and Effective Method. *Viruses.* 2022;14(2):313. <https://doi.org/10.3390/v14020313>.
- Ku C.W., Shivani D., Kwan J.Q.T., Loy S.L., Erwin C., Ko K.K.K. et al. Validation of self-collected buccal swab and saliva as a diagnostic tool for COVID-19. *Int J Infect Dis.* 2021;(104):255–261. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.12.080>.
- Sherby M.R., Walsh T.J., Lai A.M., Neidich J.A., Balls-Berry J.E., Morris S.M. et al. SARS-CoV-2 screening testing in schools for children with intellectual and developmental disabilities. *J Neurodev Disord.* 2021;13(1):31. <https://doi.org/10.1186/s11689-021-09376-z>.
- Santos C.N., Rezende K.M., Oliveira Neto N.F., Okay T.S., Braz-Silva P.H., Bönecker M. Saliva: an important alternative for screening and monitoring of COVID-19 in children. *Braz Oral Res.* 2020;(34): e0125. <https://doi.org/10.1590/1807-3107bor-2020.vol34.0125>.
- Gilmiyarova F.N., Gusyakova O.A., Konstantinov D.Y., Selezneva I.A., Borodina I.A., Kolotyeva N.A. et al. Molecular profile of the oral fluid in a new coronavirus infection. *Clin Lab Diagn.* 2021;66(3):133–138. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-PSO-2196>.
- Valinetz E.D., Cangelosi G.A. A Look Inside: Oral Sampling for Detection of Non-oral Infectious Diseases. *J Clin Microbiol.* 2021;59(10):e0236020. <https://doi.org/10.1128/JCM.02360-20>.
- Xu Y., Song Y., Wang X., Gao X., Li S., Yee J.K. A Clinical Trial on Oral *H. pylori* Infection of Preschool Children. *Ann Clin Lab Sci.* 2018;48(6):751–756. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30610045/>.
- Abrão A.L., Falcao D.P., de Amorim R.F., Bezerra A.C., Pombeiro G.A., Guimarães L.J. et al. Salivary proteomics: A new adjuvant approach to the early diagnosis of familial juvenile systemic lupus erythematosus. *Med Hypotheses.* 2016;(89):97–100. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2016.02.010>.
- Davidovich E., Mozer Y., Polak D. Salivary inflammatory cytokines echo the low inflammatory burden in liver-transplanted children. *Clin Oral Invest.* 2021;25(5):2993–2998. <https://doi.org/10.1007/s00784-020-03619-4>.
- Obry F., Belcourt A.B., Frank R.M., Geisert J. Fischbach M. Biochemical study of whole saliva from children with chronic renal failure. *ASDC J Dent Child.* 1987;(54):429–432. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3478372/>.
- Lloyd J.E., Broughton A., Selby C. Salivary creatinine assays as a potential screen for renal disease. *Ann Clin Biochem.* 1996;(33):428–431. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8888975/>.
- Tomás I., Marinho J.S., Limeres J., Santos M.J., Araújo L., Diz P. Changes in salivary composition in patients with renal failure. *Arch Oral Biol.* 2008;53(6):528–532. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2008.01.006>.
- Venkatapathy R., Govindarajan V., Oza N., Parameswaran S., Pennagaram Dhanasekaran B., Prashad K.V. Salivary creatinine estimation as an alternative to serum creatinine in chronic kidney disease patients. *Int J Nephrol.* 2014;(2014):742724. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24818023/>.
- Lasisi T.J., Raji Y.R., Salako B.L. Salivary creatinine and urea analysis in patients with chronic kidney disease: a case control study. *BMC Nephrol.* 2016;(17):10. <https://doi.org/10.1186/s12882-016-0222-x>.
- Castro T., Fink M.C.D., Figueiredo M., Braz-Silva P.H., Pannuti C.M., Ortega K.L., Gallottini M. Polyomavirus BK and JC in individuals with chronic kidney failure, kidney transplantation, and healthy controls. *J Clin Virol.* 2017;(89):5–9. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2017.02.003>.
- Pham T.A.V. Validation of the salivary urea and creatinine tests as screening methods of chronic kidney disease in Vietnamese patients. *Acta Odontol Scand.* 2017;75(8):551–556. <https://doi.org/10.1080/00016357.2017.1356467>.
- Renda R. Can salivary creatinine and urea levels be used to diagnose chronic kidney disease in children as accurately as serum creatinine and urea levels? A case-control study. *Ren Fail.* 2017;39(1):452–457. <https://doi.org/10.1080/0886022X.2017.1308256>.
- Temilola D.O., Bezuidenhout K., Erasmus R.T., Stephen L., Davids M.R., Holmes H. Salivary creatinine as a diagnostic tool for evaluating patients with chronic kidney disease. *BMC Nephrol.* 2019;20(1):387. <https://doi.org/10.1186/s12882-019-1546-0>.
- Evans D.R., Hemmila U., Mzinganjira H., Mtekatika M., Banda E., Sibale N. et al. Diagnostic performance of a point-of-care saliva urea nitrogen dipstick to screen for kidney disease in low-resource settings where serum creatinine is unavailable. *BMJ Global Health.* 2020;5(5):e002312. <https://doi.org/10.1136/bmjgh-2020-002312>.
- Kristensen T., Birn H., Ivarsen P. A randomised controlled unblinded multicentre non-inferiority trial with activated vitamin D and prednisolone treatment in patients with minimal change nephropathy (ADAPTinMCN). *Trials.* 2021;22(1):442. <https://doi.org/10.1186/s13063-021-05393-4>.
- Vyse A.J., Cohen B.J., Ramsay M.E. A comparison of oral fluid collection devices for use in the surveillance of virus diseases in children. *Public Health.* 2001;115(3):201–207. <https://doi.org/10.1038/sj.ph.1900751>.
- Pfaffe T., Cooper-White J., Beyerlein P., Kostner K., Punyadeera C. Diagnostic potential of saliva: Current state and future applications. *Clin Chem.* 2011;57(5):675–687. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2010.153767>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Маковецкая Г.А., Гильмиярова Ф.Н.**

Концепция и дизайн исследования – **Маковецкая Г.А., Мазур Л.И., Борисова О.В.**

Написание текста – **Маковецкая Г.А., Борисова О.В.**

Сбор и обработка материала – **Селезнева И.А., Жирнов В.А., Решетова С.Н.**

Обзор литературы – **Маковецкая Г.А., Борисова О.В.**

Перевод на английский язык – **Борисова О.В.**

Анализ материала – **Маковецкая Г.А., Гильмиярова Ф.Н., Мазур Л.И., Борисова О.В.**

Статистическая обработка – **Борисова О.В., Жирнов В.А.**

Редактирование – **Борисова О.В.**

Утверждение окончательного варианта статьи – **Маковецкая Г.А., Гильмиярова Ф.Н.**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Galina A. Makovetskaya, Frida N. Gilmiarova**

Study concept and design – **Galina A. Makovetskaya, Liliya I. Mazur, Olga V. Borisova**

Text development – **Galina A. Makovetskaya, Olga V. Borisova**

Collection and processing of material – **Inna A. Selezneva, Vitaly A. Zhirnov, Svetlana N. Reshetova**

Literature review – **Olga V. Borisova**

Translation into English – **Olga V. Borisova**

Material analysis – **Galina A. Makovetskaya, Frida N. Gilmiarova, Liliya I. Mazur, Olga V. Borisova**

Statistical processing – **Olga V. Borisova, Vitaly A. Zhirnov**

Editing – **Olga V. Borisova**

Approval of the final version of the article – **Galina A. Makovetskaya, Frida N. Gilmiarova**

Информация об авторах:

Борисова Ольга Вячеславовна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой детских инфекций, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, 89; <https://orcid.org/0000-0003-1430-6708>; o.v.borisova@samsmu.ru

Маковецкая Галина Андреевна, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, профессор кафедры госпитальной педиатрии, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, 89; <https://orcid.org/0000-0003-3934-8699>; gmakovetskaya@yandex.ru

Гильмиярова Фрида Насыровна, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, профессор кафедры фундаментальной и клинической биохимии с лабораторной диагностикой, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, 89; <https://orcid.org/0000-0001-5992-3609>; f.n.gilmiyarova@samsmu.ru

Селезнева Инна Александровна, д.м.н., доцент, доцент кафедры фундаментальной и клинической биохимии с лабораторной диагностикой, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, 89; <https://orcid.org/0000-0001-6647-5330>; i.a.selezneva@samsmu.ru

Мазур Лилия Ильинична, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой госпитальной педиатрии, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, 89; <https://orcid.org/0000-0002-4373-0703>; l.i.mazur@samsmu.ru

Жирнов Виталий Александрович, д.м.н., доцент, профессор кафедры госпитальной педиатрии, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, 89; v.a.zhirnov@samsmu.ru

Решетова Светлана Николаевна, аспирант кафедры госпитальной педиатрии, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, 89; s.n.reshetova@samsmu.ru

Information about the authors:

Olga V. Borisova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Children's Infections, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1430-6708>; o.v.borisova@samsmu.ru

Galina A. Makovetskaya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Scientist of Russia, Professor of the Department of Hospital Pediatrics, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3934-8699>; gmakovetskaya@yandex.ru

Frida N. Gilmiarova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Scientist of Russia, Professor of the Department of Fundamental and Clinical Biochemistry with Laboratory Diagnostics, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5992-3609>; f.n.gilmiyarova@samsmu.ru

Inna A. Selezneva, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Fundamental and Clinical Biochemistry with Laboratory Diagnostics, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6647-5330>; i.a.selezneva@samsmu.ru

Liliya I. Mazur, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Hospital Pediatrics, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4373-0703>; l.i.mazur@samsmu.ru

Vitaly A. Zhirnov, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Hospital Pediatrics, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; v.a.zhirnov@samsmu.ru

Svetlana N. Reshetova, Postgraduate Student of the Department of Hospital Pediatrics, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; s.n.reshetova@samsmu.ru

Особенности продуктового разнообразия рационов питания детей 7–18 лет с использованием региональной пищевой продукции в Республике Саха (Якутия)

М.В. Гмошинская^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-9932-4720>, mgmosh@yandex.ru

У.М. Лебедева², <https://orcid.org/0000-0002-8990-3876>, rodionovaiv@mail.ru

И.В. Алешина¹, <https://orcid.org/0000-0002-0363-9462>, ulev@bk.ru

¹ Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи; 109240, Россия, Москва, Устьинский проезд, д. 2/14

² Центр лечебного и профилактического питания Научно-исследовательского института здоровья Северо-Восточного федерального университета имени М.К. Аммосова; 677000, Россия, Республика Саха (Якутия), Якутск, ул. Белинского, д. 58

Резюме

Введение. Улучшение питания школьников и введение культуры питания с национальным компонентом является одной из приоритетных стратегических задач укрепления здоровья населения.

Цель. Изучить частоту потребления продуктов с высокой пищевой ценностью школьниками, проживающими в Республике Саха (Якутия).

Материалы и методы. По разработанной анкете проведен опрос 932 родителей (законных представителей) детей 7–18 лет. Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы Excel с использованием критерия Стьюдента и метода Пирсона χ^2 . Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Для детей, проживающих в Якутии, характерна более высокая частота потребления мяса, но меньшее потребление молока и кисломолочных напитков, творога, рыбы по сравнению с потреблением продуктов детьми в Арктической зоне и РФ в целом. Не реже одного раза в неделю потребляют рыбу 31% местных и 30% приехавших детей. Несмотря на наличие мяса в рационе питания, особенно местного населения, 40–60% детей употребляют колбасы более трех раз в неделю. 70–90% детей несколько раз в неделю потребляют фрукты и 65–80% – овощи. Возросло число детей, потребляющих кисломолочные напитки, которые используют в своем питании 60–70% детей, тогда как ранее их потребляли только 50%. Не потребляют молоко и кисломолочные напитки 10–15% детей обеих этнических групп, творог – 50–60% местных и 40% приехавших. Как местные, так и приехавшие дети стали чаще использовать национальные продукты в своем питании.

Выводы. За последние годы благодаря комплексным мероприятиям значительно улучшилось продуктивное разнообразие рационов питания школьников, проживающих в Республике Саха (Якутия), характеризующееся включением местных традиционных продуктов в питание как местного, так и приехавшего населения.

Ключевые слова: питание, национальные особенности, местное и приехавшее население, дети школьного возраста, продуктивное разнообразие

Благодарности. Научно-исследовательская работа по подготовке рукописи проведена за счет средств субсидии на выполнение государственного задания в рамках Программы фундаментальных научных исследований Российской академии наук (тема FGMF-2022-0007) «Оценка пищевого статуса детей и подростков и разработка состава, рецептур и технологий специализированных продуктов детского и геродиетического питания с использованием региональной сырьевой базы».

Для цитирования: Гмошинская М.В., Лебедева У.М., Алешина И.В. Особенности продуктового разнообразия рационов питания детей 7–18 лет с использованием региональной пищевой продукции в Республике Саха (Якутия). *Медицинский совет*. 2022;16(19):146–152. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-19-146-152>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Peculiarities of Food Diversity in the Diet of Children aged 7–18 Using Regional Food Products in the Republic of Sakha (Yakutia)

Mariya V. Gmoshinskaya^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-9932-4720>, mgmosh@yandex.ru

Ulyana M. Lebedeva², <https://orcid.org/0000-0002-8990-3876>, rodionovaiv@mail.ru

Irina V. Aleshina¹, <https://orcid.org/0000-0002-0363-9462>, ulev@bk.ru

¹ Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety; 2/14, Ustinsky Proezd, Moscow, 109240, Russia

² Ammosov North-Eastern Federal University; 58, Belinsky St., Yakutsk, 677000, Russia

Abstract

Introduction. Improving the nutrition of schoolchildren and introducing a culture of nutrition with a national component is one of the priority strategic tasks of improving the health of the population.

Aim. Study the frequency of consumption of foods with high nutritional value by schoolchildren living in the Republic of Sakha (Yakutia).

Materials and methods. According to the developed questionnaire, a survey of 932 parents (legal representatives) of children aged 7–18 was conducted. Statistical processing of the obtained data was carried out using the Excel program using Student's t-test and Pearson's χ^2 method.

Results and discussion. Children living in Yakutia are characterized by a higher frequency of meat consumption, but less consumption of milk and sour-milk drinks, cottage cheese, fish compared to children in the Arctic zone and the Russian Federation as a whole. At least once a week, 31% of local and 30% of alien children consume fish. Despite the presence of meat in the diet, especially of the local population, 40–60% of children consume sausages more than 3 times a week. 70–90% of children consume fruits several times a week and 65–80% vegetables. The number of children consuming sour-milk drinks has increased, and 60–70% of children use them in their diet, whereas previously only 50% consumed them. 10–15% of children of both ethnic groups do not consume milk and sour-milk drinks, cottage cheese – 50–60% of local and 40% of aliens. Both local and alien children began to use national products more often in their diet.

Conclusion. In recent years, thanks to complex measures, the food diversity of the diets of schoolchildren living in the Republic of Sakha (Yakutia) has significantly improved, characterized by the inclusion of local traditional products in the diet of both the local and the alien population.

Keywords: nutrition, national characteristics, local and newcomer population, school-age children, food variety

Acknowledgment. The academic research work on the preparation of the manuscript was performed at the expense of a subsidy to accomplish the government task within the framework of the Fundamental Scientific Research Program of the Russian Academy of Sciences (theme FGMF-2022-0007) *Evaluation of the Nutritional Status of Children and Adolescents and Development of the Compositions, Formulations and Technologies of Specialized Products for Pediatric and Elderly Nutrition using the Regional Raw Material Base.*

For citation: Gmshinskaya M.V., Lebedeva U.M., Aleshina I.V. Peculiarities of Food Diversity in the Diet of Children aged 7–18 Using Regional Food Products in the Republic of Sakha (Yakutia). *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(19):146–152. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-19-146-152>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Формирование показателей пищевого статуса (ПС) генетически детерминировано, однако при воздействии различных внешних факторов реализация программы развития может существенно изменяться, определяя развитие отклонений в состоянии питания детей и подростков. Среди факторов, оказывающих влияние на формирование ПС, приоритетными по значимости являются медико-биологические и социально-гигиенические, включающие условия образовательной и семейной микросреды [1–2].

Образ жизни человека за последние десятилетия изменился коренным образом, причем в сторону приверженности к деструктивным формам поведения, и прежде всего это проявляется в отношении к еде и физической активности. Установлены изменения характера питания детей: отказ от завтраков, частые перекусы, большие объемы и высокая калорийность последнего приема пищи, которое сдвигается в сторону более позднего времени, употребление пищевой продукции, содержащей большое количество рафинированных жиров животного происхождения и простых углеводов. Питание в течение всего школьного периода остается несбалансированным. Установлено, что во всех возрастных группах наибольший вклад в общую калорийность вносят кондитерские изделия, сахар и жиры (37–44% энергии), на 2-м месте находятся хлеб, крупы и мука (21–25%), а 3-е место в дошкольном возрасте занимают молоко и молочные продукты (15%), тогда как у школьников – мясо, птица, рыба (15–17%).

Фрукты и овощи как самостоятельные группы вносят равное количество энергии в каждой возрастной группе, но их доля снижается к старшему возрасту (до 3–4%). Учитывая эти данные и результаты оценки химического состава рационов, становится понятно, что на фоне общего дефицита углеводов они восполняются за счет продуктов, богатых моно- и дисахаридами [3].

Дисбаланс объясняется нерациональным подбором продуктов питания, используемых как дома, так и в образовательных организациях (ОО). Недостаток поступления с пищей витаминов носит сочетанный, круглогодичный характер, обнаруживается не только в зимне-весенний, но и в летне-осенний период года. Поэтому общую ситуацию можно рассматривать как массовый круглогодичный полигиповитаминоз, сочетающийся с дефицитом эссенциальных микроэлементов. Данное обстоятельство может быть связано с низким материальным достатком, непониманием принципов подбора продуктов для составления рациона и затруднениями, связанными с соблюдением принципов рационального питания в связи с социальными условиями в регионах [4].

Также имеет место широкая распространенность, популярность, а главное доступность предприятий фаст-фуда, имеющих зачастую специальные детские меню, что приводит к увеличению потребления не рекомендованных к использованию продуктов и блюд детьми (блюда, жаренные во фритюре, газированные напитки) [5, 6]. Низкий уровень потребления молока и молочных продуктов связан с отсутствием у современных детей при-

● **Таблица 1.** Характеристика групп детей, находящихся в исследовании
 ● **Table 1.** Characteristics of the study groups of children

1-я группа, коренное население (n = 673)		2-я группа, пришлое население (n = 259)	
7–10 лет, n = 378	11–18 лет, n = 295	7–10 лет, n = 96	11–18 лет, n = 163
Мальчики, n = 169 девочки, n = 209	Мальчики, n = 133 девочки, n = 162	Мальчики, n = 44 девочки, n = 52	Мальчики, n = 84 девочки, n = 79

вычки к включению в рацион молока и молочных продуктов, приготовленных без добавления сахара [5]. Проведенные рядом авторов исследования по изучению питания, формирования стереотипов пищевого поведения у школьников с применением факторного анализа показали, что существуют скрытые латентные факторы, объясняющие взаимосвязь частоты потребления основных пищевых продуктов в исследуемой группе школьников и формирования их стереотипов пищевого поведения [5]. Во многих регионах страны отмечается недостаточное потребление наиболее ценных в биологическом отношении пищевых продуктов: мяса и мясопродуктов, молока и молочных продуктов, рыбы, яиц, растительного масла, картофеля, фруктов и овощей при избыточном потреблении хлеба, макаронных и кондитерских изделий, а характер нарушений в питании населения имеет зачастую региональные особенности [5–7].

Представляет интерес организация питания детей в Арктической зоне. Условия жизни в условиях Арктики и Севера имеют климатические особенности с резко континентальным климатом, непродолжительным летом и длительной, более 6 мес. зимой, с особым воздействием низких температур, и световой режим в виде полярного дня и полярной ночи [8].

Целью исследования является изучение особенностей продуктового разнообразия рационов питания детей школьного возраста в Республике Саха (Якутия): 1) анализ фактического потребления основных пищевых продуктов детьми 7–10 и 11–18 лет местного и пришкольного населения в Республике Саха (Якутия), 2) характеристика закономерности изменения частоты потребления продуктов с высокой пищевой ценностью детьми школьного возраста, проживающих в Республике Саха (Якутия), в сравнении с данными предшествующих исследований и данными Росстата по РФ в целом и Арктической зоне в частности, 3) изучение вклада национальных пищевых продуктов в структуру питания детей школьного возраста.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Опросно-анкетным методом изучена частота потребления продуктов детьми 7–18 лет в Республике Саха (Якутия). Проведен опрос 932 родителей (законных представителей) детей 7–18 лет. По этническому признаку все дети были разделены на коренных (1-я группа – 673 ребенка: 378 детей в возрасте 7–10 лет и 295 детей 11–18 лет) и пришедших (2-я группа – 259 детей: 96 детей в возрасте 7–10 лет и 163 ребенка 11–18 лет) (табл. 1).

Статистические методы. Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы Excel с использованием критерия Стьюдента (в случае нормального распределения данных) и методом Пирсона χ^2 . Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Традиционными продуктами питания местных жителей Якутии является мясо и рыба. Мясо не менее 5 раз в неделю использует 80% детей местного и 50% пришкольного населения. Следует отметить, что в питании детей используют различные виды мяса: говядину, свинину употребляют 85–90% детей, куры – 50–60% детей, жеребятину – 50% местных и 20% пришедших; оленину – 10–13% детей. Вместе с тем колбасные изделия как местные, так и пришедшие употребляют часто, $p > 0,05$. Так, 40–60% детей употребляют колбасы более трех раз в неделю.

Анализ частоты потребления продуктов детьми, проживающими в Якутии, в зависимости от этнического признака позволил установить низкую частоту ежедневного потребления молока (30% детей), кисломолочных напитков (10–13% детей обеих этнических групп). Установлено достоверное различие в потреблении творога: дети пришкольного населения достоверно чаще потребляют творог, чем местные (20 и 35% детей местного и пришкольного населения потребляют творог более одного раза в неделю). Не потребляют молоко и кисломолочные напитки 10–15% детей обеих этнических групп, творог – 50–60% местных и 40% пришедших, что является отражением этнических особенностей питания местного населения. Потребляют яйца не реже трех раз в неделю 52–72% детей. Достоверные различия установлены в потреблении яиц местными детьми 7–10 лет по сравнению с пришедшими. Так, не реже 5 раз в неделю потребляют яйца 32,1% местных и 14,8% пришедших детей и не реже 3 раз в неделю 62% местных и 52% пришедших, $p < 0,05$. Следует отметить нерегулярное (не менее 5 раз в неделю) потребление фруктов (23% детей местного и до 50% детей пришкольного населения соответственно) и овощей (20 и 34% соответственно). Картофель регулярно используют 8–17% детей местного и пришкольного населения. Установлены достоверные различия в потреблении таких продуктов, как сметана, творог, курица, овощи, фрукты, которые пришедшее детское население употребляет достоверно больше, чем местные. Местные дети достоверно больше потребляют мясо, яйца, соки, сладкие газированные напитки. С возрастом детей расширяется ассортимент традицион-

● **Таблица 2.** Частота использования национальных продуктов в питании детей 7–10 лет

● **Table 2.** Frequency of national products use in the diet of children aged 7 to 10 years

Продукт	7–10 лет, местные		7–10 лет, пришлые		p
	не реже 1 раза в неделю	не употр.	не реже 1 раза в неделю	не употр.	
Ягоды	74,17	8,24	77,2	7,4	»0,05
Оленина	8,69	80,89	7,85	70,7	»0,05
Жеребятина	54,32	26,9	17,57	60,4	»0,05
Кумыс	4,66	88,30	4,39	92,30	»0,05
Быырпах	6,17	80,2	3,36	92,1	»0,05
Суорат	45,03	31,39	14,18	80,2	»0,05
Куорчэх	41,03	26,6	14,3	75,5	»0,05
Суогей	37,12	24,12	17,32	70,6	»0,05
Чохоон	9,05	84,7	6,57	87,9	»0,05
Сумех	34,78	54,0	24,95	52,74	»0,05
Саламат	7,64	85,29	7,7	86,81	»0,05
Якутские лепешки	31,66	31,11	12,09	74,73	»0,05

ных, национальных продуктов, которые достоверно чаще потребляют местные по сравнению с пришлыми (табл. 2, 3). В 7–10 лет этими продуктами являются: жеребятина, кумыс, суорат, куорчэх, суогей, сумех, якутские лепешки. В 11–18 лет ассортимент потребляемых продуктов расширяется за счет кумыса, быырпах.

Рыба является традиционным продуктом питания лиц, проживающих в Дальневосточном округе, и в частности в Якутии. Только 16% детей не потребляют рыбу. Однако регулярно потребляют рыбу 31% местного и 30% пришлого населения. Частота потребления различных видов рыбы по возрастному признаку между двумя этническими группами детей представлена в табл. 4, 5.

Как следует из табл. 4 и 5, дети 7–10 лет пришлого населения достоверно чаще, чем местные, употребляют в питании чир свежий и соленый. Вместе с тем такие традиционные якутские блюда, как карась жареный и уха из карася, достоверно чаще употребляют местные жители. В возрастной группе 11–18 лет установлены достоверные различия между потреблением ряпушки копченой пришлым населением по сравнению с местными.

В табл. 6 представлен сравнительный анализ частоты потребления продуктов детьми, проживающими в Якутии, и данных исследований Росстата за 2018 г. Как следует из таблицы, для проживающих в Якутии характерна более высокая частота потребления мяса, но меньшее потребление молока и кисломолочных напитков, творога, рыбы, овощей и фруктов, соков по сравнению с данными частоты потребления продуктов в Арктической зоне и РФ. Но вместе с тем дети чаще потребляют сладкие газированные напитки, шоколад.

● **Таблица 3.** Частота использования национальных продуктов в питании детей 11–18 лет

● **Table 3.** Frequency of national products use in the diet of children aged 11 to 18 years

Продукт	11–18 лет, местные		11–18 лет, пришлые		p
	не реже 1 раза в неделю	не употр.	не реже 1 раза в неделю	не употр.	
Ягоды	75,52	4,83	78,4	5,56	»0,05
Оленина	11,97	67,25	13,29	72,15	»0,05
Жеребятина	41,07	27,14	20,01	56,88	»0,05
Кумыс	8,63	65,59	7,54	88,05	»0,05
Быырпах	7,45	71,63	3,80	91,14	»0,05
Суорат	38,95	38,60	11,88	74,38	»0,05
Куорчэх	35,09	25,96	6,26	76,25	»0,05
Суогей	35,46	30,85	6,88	76,88	»0,05
Чохоон	18,63	71,48	9,38	83,13	»0,05
Сумех	48,56	30,94	43,76	39,38	»0,05
Саламат	6,88	81,16	6,26	89,38	»0,05
Якутские лепешки	36,33	26,62	9,93	77,64	»0,05

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные данные по изучению фактического питания этнических групп в Якутии целесообразно сравнить с результатами мониторинга питания школьников, который проводится в Республике Саха с 2001 г. [9]. При оценке фактического питания городских и сельских школьников Республики Саха (Якутия) установлено, что энергетическая ценность их рационов снижена. Так, установлено, что энергетическая ценность рациона составила 2011 и 1 588 ккал соответственно (норма 2 675 ккал/сут). Выявлен недостаточный вклад белка в энергетическую ценность рационов во 2-м и 3-м исследованиях. Вклад углеводов и жиров был несколько выше во всех трех исследованиях (табл. 7).

Во всех исследованиях было установлено снижение потребления минеральных веществ и витаминов, более выраженное у сельских школьников по сравнению с городскими школьниками. Избыточное содержание Na в рационах детей связано с избыточным среднесуточным потреблением поваренной соли.

Проведенное нами исследование в 2020 г. позволило выявить положительную динамику. Большой процент детей стал получать мясо. Так, если в ранее проводимых исследованиях говядину потребляли 40–50%, жеребятину – 38,4–52%, свинину – 10–14% детей, то в настоящее время мясо не менее 5 раз в неделю использует 80% детей местного и 50% пришлого населения. Следует отметить, что в питании детей используют различные виды мяса: говядину, свинину употребляют 85–90% детей, птицу – 50–60% детей, жеребятину – 50% местных и 20% пришлых, оленину – 10–13% детей. Несмотря на наличие мяса в рационе питания,

● **Таблица 4.** Частота потребления рыбы детьми 7–10 лет
 ● **Table 4.** Frequency of fish consumption by children aged 7 to 10 years

	Якутия, местные				Якутия, пришлые				p
	не реже 5 раз в неделю	3–4 раза в неделю	1 раз в неделю	не потр.	не реже 5 раз в неделю	3–4 раза в неделю	1 раз в неделю	не потр.	
Чир свежий	0,59	8,80	9,38	48,68	3,23	17,20	10,75	29,03	«0,05
Чир соленый	1,52	4,88	4,27	73,78	3,26	4,35	10,87	57,61	«0,05
Чир копченый	0,58	4,66	6,12	71,14	1,09	2,17	7,61	63,04	»0,05
Ряпушка свежая	0,88	3,81	6,16	71,55	1,10	3,30	6,59	62,64	»0,05
Ряпушка соленая	0,89	2,37	2,96	86,98	2,22	1,11	6,67	77,78	»0,05
Ряпушка копченая	0,88	1,75	3,51	87,72	3,30	3,30	5,49	76,92	»0,05
Карась жареный	3,06	8,36	14,76	24,79	4,40	2,20	4,40	58,24	«0,05
Уха из карася	2,22	5,83	12,78	35,83	3,33	2,22	4,44	65,56	«0,05
Строганина	1,40	1,40	2,53	73,31	1,12	3,37	5,62	70,79	»0,05

● **Таблица 5.** Потребление рыбы детьми 11–18 лет
 ● **Table 5.** Fish consumption by children aged 11 to 18 years

	Якутия, местные				Якутия, пришлые				p
	не реже 5 раз в неделю	3–4 раза в неделю	1 раз в неделю	не потр.	не реже 5 раз в неделю	3–4 раза в неделю	1 раз в неделю	не потр.	
Чир свежий	1,78	6,05	11,39	40,57	1,86	9,94	10,56	37,89	»0,05
Чир соленый	0,72	5,04	6,47	58,99	1,23	6,17	9,88	48,77	»0,05
Чир копченый	1,08	4,33	2,89	66,06	0,62	4,32	6,17	56,17	»0,05
Ряпушка свежая	0,36	2,87	5,73	68,10	0,62	3,70	6,17	60,49	»0,05
Ряпушка соленая	0,72	1,81	4,33	76,90	1,24	1,86	8,07	63,35	»0,05
Ряпушка копченая	0,36	1,08	4,33	81,23	1,24	2,48	7,45	65,22	«0,05
Карась жареный	1,81	4,35	7,25	42,03	1,86	4,97	6,83	48,45	»0,05
Уха из карася	0,72	3,25	8,66	57,04	0	5,63	4,38	65,63	»0,05
Строганина	0,72	2,89	4,33	67,51	1,89	3,14	3,14	60,38	»0,05

особенно местного населения, отмечено частое включение в рацион детей колбасных изделий. Так, 40–60% детей употребляют колбасы более 3 раз в неделю.

В исследованиях, проведенных ранее, отмечено низкое потребление рыбы детским населением. По нашим данным, только 16% детей не потребляют рыбу, но регулярно ее потребляет (не реже 1 раза в неделю) только 30–31% детей. Пришлого население использует рыбу с такой же частотой, что и местные жители, в недостаточном количестве.

Дети значительно чаще стали использовать свежие овощи и фрукты. В настоящее время 70–90% детей несколько раз в неделю потребляют фрукты и 65–80% – овощи, тогда как ранее несколько раз в неделю их потребляли 42,7–53,6% городских и сельских детей.

В проведенном нами исследовании 70–80% детей потребляют молоко не реже 1 раза в неделю и 60–70% детей – кисломолочные напитки, тогда как в предыдущих исследованиях только 50% детей потребляли кисломолочные напитки. В проведенном исследовании установлено достоверное различие в потреблении творога детьми пришлого населения по сравнению с местным. Так, дети пришлого населения достоверно чаще потребляют творог, чем местные (20 и 35% детей местного и пришлого населения потребляют творог более 1 раза в неделю). Не потребляют молоко и кисломолочные напитки 10–15% детей обеих этнических групп, творог – 50–60% местных и 40% пришлох, что является отражением этнических особенностей питания местного населения. За последние годы значительно возросло потребление яиц. Потребле-

● **Таблица 6.** Сравнительный анализ частоты потребления продуктов детьми, проживающими в Арктической зоне и в целом по РФ (данные Росстата 2018 г.) и Якутии*

● **Table 6.** Comparative analysis of the frequency of products consumption by children living in the Arctic Zone and throughout the Russian Federation (2018 Rosstat data) and Yakutia*

Виды пищевой продукции	Регионы		
	Арктическая зона	РФ (в целом)	Саха (Якутия)
Сладкие газированные напитки	10,9	13,9	33,0
Соки	70,4	62,0	44,0
Шоколад, конфеты	48,5	49,3	62,0
Овощи свежие	84,7	81,2	70,0
Фрукты свежие	88,1	86,1	75,0
Рыба	45,5	41,7	31,0
Яйца	67,4	72,4	59,0
Мясо	75,2	77,8	85,0
Птица	76,5	78,7	75,0
Мясные изделия	41,6	46,0	46,0
Творог и творожные продукты	69,1	64,7	60,0
Молоко, кисломолочные напитки	85,7	87,4	76,5

* Результаты проведенного исследования, 2020 г.

● **Таблица 7.** Энергетический вклад белка, жиров, углеводов, %

● **Table 7.** Energy contribution of protein, fats, carbohydrates, %

Макронутриенты	Исследования		
	I (n = 1 324)	II (n = 1 569)	III (n = 2 153)
Белок	15	14	14
Жиры	31	31	32
Углеводы	52	55	54

ние яиц выше у детей местного населения по сравнению с пришлыми. Так, не реже 5 раз в неделю потребляют яйца 32,1% местных и 14,8% пришлых детей, $p < 0,05$.

Если в предыдущих исследованиях было выявлено отсутствие в рационах основных национальных продуктов и блюд и только менее 10% школьников редко употребляли национальные блюда народов Севера, то в настоящее время как местные, так и пришлые дети стали использовать национальные продукты в своем питании. В проведенном исследовании был проведен анализ частоты использования 10 национальных продуктов. Так, только 1,5% местных и 2,6% пришлых детей не используют каких-либо национальных продуктов. С возрастом у детей расширяется ассортимент традиционных, национальных продуктов, которые достоверно

чаще потребляют местные по сравнению с пришлыми. В 7–10 лет этими продуктами являются: жеребятина, кумыс, суorat, куорчех, суогей, сумех, якутские лепешки, в 11–18 лет ассортимент потребляемых продуктов расширяется за счет кумыса, быырпаха. Это связано прежде всего с возрождением культуры питания народов Севера, с одной стороны, и развитием промышленного производства национальных продуктов – с другой. Установлены достоверные этнические различия в потреблении отдельных продуктов. Сметану, творог, курицу, овощи, фрукты пришлые дети употребляют достоверно чаще, чем местные. Для местных детей характерна достоверно большая частота потребления мяса, яиц, соков, сладких газированных напитков. Полученные нами данные отражают особенности питания школьников, проживающих в Якутии.

ВЫВОДЫ

1. Для детей, проживающих в Якутии, характерна более высокая частота потребления мяса, но меньшее потребление молока и кисломолочных напитков, творога, рыбы по сравнению с потреблением продуктов детьми в Арктической зоне и РФ в целом. Несмотря на увеличение потребления рыбы по сравнению с предыдущими годами, не реже 1 раза в неделю потребляют рыбу 31% местных и 30% пришлых детей.

2. Установлена положительная динамика в потреблении мяса. В настоящее время мясо не менее 5 раз в неделю использует 80% детей местного и 50% пришлого населения. Расширился ассортимент используемых видов мяса: говядину, свинину употребляют 85–90% детей, птицу – 50–60% детей, жеребятину – 50% местных и 20% пришлых, оленину – 10–13% детей. Несмотря на наличие мяса в рационе питания, особенно местного населения, 40–60% детей употребляют колбасы более 3 раз в неделю.

3. Благодаря улучшению снабжения привозными пищевыми продуктами значительно увеличилась частота потребления свежих овощей и фруктов, кисломолочных напитков. В настоящее время 70–90% детей несколько раз в неделю потребляют фрукты и 65–80% – овощи, тогда как ранее несколько раз в неделю их потребляли 42,7–53,6% городских и сельских детей.

4. Возросло число детей, потребляющих кисломолочные напитки, – 60–70%, тогда как ранее их потребляли только 50%. Не потребляют молоко и кисломолочные напитки 10–15% детей обеих этнических групп, творог – 50–60% местных и 40% пришлых. Установлены достоверные различия в потреблении отдельных продуктов: сметану, творог, курицу, овощи, фрукты пришлые дети употребляют достоверно чаще, чем местные; для местных детей характерна достоверно большая частота потребления мяса, яиц, соков, сладких газированных напитков.

5. Как местные, так и пришлые дети стали чаще использовать национальные продукты в своем питании. Только 1,5% местных и 2,6% пришлых детей не используют каких-либо национальных продуктов. Ассортимент национальных продуктов, которые достоверно чаще потребляют местные по сравнению с пришлыми, с воз-

растом детей расширяется. Если в 7–10 лет этими продуктами являются: жеребятина, суорат, куорчех, суогей, сумех, якутские лепешки, то в 11–18 лет ассортимент потребляемых продуктов расширяется за счет кумыса, быырпахы, что связано прежде всего с возрождением культуры питания народов Севера и развитием промышленного производства национальных продуктов.

6. За последние годы благодаря комплексным мероприятиям (улучшение снабжения пищевой продукцией, совершенствование питания детей в образовательных

организациях, освоение в промышленных масштабах производства пищевых продуктов, отвечающих национальным традициям питания с использованием местного высококачественного сырья, их включение в рацион взрослого и детского населения) значительно улучшилось продуктивное разнообразие рационов питания школьников, проживающих в Республике Саха (Якутия).



Поступила / Received 18.03.2022

Поступила после рецензирования / Revised 05.09.2022

Принята в печать / Accepted 15.09.2022

Список литературы / References

1. Кучма В.Р., Милушкина О.Ю., Бокарева Н.А., Детков В.Ю., Федотов Д.М. Гигиеническая оценка влияния средовых факторов на функциональные показатели школьников. *Гигиена и санитария*. 2013;(5):91–94. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/gigienicheskaya-otsenka-vliyaniya-sredovyh-faktorov-na-funktsionalnye-pokazateli-shkolnikov>. Kuchma V.R., Milushkina O.Yu., Bokareva N.A., Detkov V.Yu., Fedotov D.M. Hygienic evaluation of the influence of environmental factors on the functional indices of schoolchildren. *Gigiena i Sanitariia*. 2013;(5):91–94. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/gigienicheskaya-otsenka-vliyaniya-sredovyh-faktorov-na-funktsionalnye-pokazateli-shkolnikov>.
2. Штина И.Е., Валина С.Л., Ямбулатов А.М., Устинова О.Ю. Особенности основных видов обмена у учащихся средних общеобразовательных учреждений в зависимости от организации учебного процесса и общественного питания. *Вопросы питания*. 2019;88(1):62–70. <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2019-10007>. Shtina I.E., Valina S.L., Yambulov A.M., Ustinova O.Yu. Peculiarities the main types of metabolism of students of middle educational institutions depending on the organization of the educational process and public catering. *Voprosy Pitaniia*. 2019;88(1):62–70. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2019-10007>.
3. Лир Д.Н., Перевалов А.Я. Анализ фактического домашнего питания проживающих в городе детей дошкольного и школьного возраста. *Вопросы питания*. 2019;88(3):69–77. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/analiz-fakticheskogo-domashnego-pitaniya-prozhivayuschih-v-gorode-detey-doshkolnogo-i-shkolnogo-vozrasta>. <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2019-10031>. Lir D.N., Perevalov A.Ya. Analysis of the actual home nutrition of preschool and school children living in the city. *Voprosy Pitaniia*. 2019;88(3):69–77. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2019-10031>.
4. Ташешкина Н.В., Почуева Л.П., Власова О.П. Организация питания школьников: проблемы и пути решения. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2019;4(2):120–128. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-2-120-128>. Tashchikina N.V., Pochueva L.P., Vlasova O.P. Organizing nutrition of schoolchildren: problems and solutions. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2019;4(2):120–128. (In Russ.) <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-2-120-128>.
5. Санникова Н.Е., Бороудина Т.В., Левчук Л.В., Красилов А.В., Крылова Л.В. Актуальность оценки пищевого статуса детей раннего и дошкольного возраста. *Фундаментальные исследования*. 2015;(1):1676–1679. Режим доступа: <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=38271>. Sannikova N.E., Borodulina T.V., Levchuk L.V., Krasilova A.V., Krylova L.V. The relevance of assessing the nutritional status of children of early and preschool age. *Fundamental Research*. 2015;(1):1676–1679. (In Russ.) Available at: <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=38271>.
6. Маркова А.И., Ляхович А.В., Гутман М.Р. Образ жизни родителей как детерминанта здоровья детей. *Гигиена и санитария*. 2012;91(2):55–61. Режим доступа: <https://doi.org/cyberleninka.ru/article/n/obraz-zhizni-roditeley-kak-determinanta-zdorovya-detey/viewer>. Markova A.I., Lyahovich A.V., Gutman M.R. Parents' lifestyle as a determinant of children's health. Hygiene and sanitation. *Gigiena i Sanitariia*. 2012;91(2):55–61. (In Russ.) <https://doi.org/cyberleninka.ru/article/n/obraz-zhizni-roditeley-kak-determinanta-zdorovya-detey/viewer>.
7. Конь И.Я., Волкова Л.Ю., Санникова Н.Е., Джумагазиев А.А., Алешина И.В., Тоболева М.А. и др. Связь между избыточной массой тела и фактическим потреблением кондитерских изделий, продуктов быстрого приготовления (fast food) и сладких газированных напитков. Мультицентровое исследование российских школьников. *Вопросы питания*. 2010;79(1):52–55. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=15603233>. Kon I.Ya., Volkova L.Yu., Sannikova N.E., Dzhumagaziev A.A., Aleshina I.V., Toboleva M.A. et al. The relationship between overweight and actual consumption of confectionery, fast food and soda. Multicenter study of Russian schoolchildren. *Voprosy Pitaniia*. 2010;79(1):52–55. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=15603233>.
8. Лебедева У.М., Румянцев А.Н., Степанов К.М., Игнатова М.Е., Егоров И.Я., Корнилова М.В., Борисова Н.Б. Вопросы оптимизации структуры питания населения и повышения качества и уровня безопасности пищевой продукции в Республике Саха (Якутия). *Якутский медицинский журнал*. 2014;3(47):90–93. Режим доступа: <http://ymj.mednauka.com/files/YMJ-3-2014.pdf>. Lebedeva U.M., Rumyantsev A.N., Stepanov K.M., Ignatova M.E., Egorov I.Ya., Kornilova M.V., Borisova N.B. Optimization of the population's nutrition structure and improving the quality and level of food safety in the Republic of Sakha (Yakutia). *Yakut Medical Journal*. 2014;3(47):90–93. (In Russ.) Available at: <http://ymj.mednauka.com/files/YMJ-3-2014.pdf>.
9. Лебедева У.М., Баттахов П.П., Степанов К.М., Лебедева А.М., Занковский С.С., Булгакова Л.И., Винокурова Д.М. Организация питания детей и подростков на региональном уровне. *Вопросы питания*. 2018;87(6):48–56. <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2018-10066>. Lebedeva U.M., Battahov P.P., Stepanov K.M., Lebedeva A.M., Zankovskij S.S., Bulgakova L.I., Vinokurova D.M. Organization of nutrition of children and adolescents at the regional level. *Voprosy Pitaniia*. 2018;87(6):48–56. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2018-10066>.

Информация об авторах:

Гмошинская Мария Владимировна, д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории возрастной нутрициологии, Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи; 109240, Россия, Москва, Устьинский проезд, д. 2/14; mgmosh@yandex.ru
Лебедева Ульяна Михайловна, к.м.н., заведующая Центром лечебного и профилактического питания Научно-исследовательского института здоровья Северо-Восточного федерального университета имени М.К. Аммосова; 677000, Россия, Республика Саха (Якутия), Якутск, ул. Белинского, д. 58; ulev@bk.ru

Алешина Ирина Владимировна, младший научный сотрудник лаборатории возрастной нутрициологии, Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи; 109240, Россия, Москва, Устьинский проезд, д. 2/14; rodionovaiv@mail.ru

Information about the authors:

Mariya V. Gmoshinskaya, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Laboratory for Age-relative Nutrition, Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety; 2/14, Ustinsky Proezd, Moscow, 109240, Russia; mgmosh@yandex.ru

Ulyana M. Lebedeva, Cand. Sci. (Med.), Head of the Center Nutrition Research Center MI Ammosov North-Eastern Federal University; 58, Belinsky St., Yakutsk, 677000, Russia; ulev@bk.ru

Irina V. Aleshina, Junior Researcher of the Laboratory for Age-relative Nutrition Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety; 2/14, Ustinsky Proezd, Moscow, 109240, Russia; rodionovaiv@mail.ru

Опыт организации детского ковидного и провизорного госпиталя на базе детской городской больницы № 1 города Казани

В.С. Филатов^{1,2}, И.Я. Лутфуллин^{1,2✉}, lutfullin@list.ru, А.И. Сафина², М.В. Потапова³, О.В. Шарипова¹, М.А. Даминова^{1,2}, И.И. Закиров², Е.В. Волянюк^{1,2}, Е.А. Кузьмина¹, Г.Ф. Гимадудинова¹, А.М. Аглиуллина⁴

¹ Детская городская больница №1; 420034, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Декабристов, д. 125а

² Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 420012, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Бултерова, д. 36

³ Верхнеуслонская центральная районная больница; 422570, Россия, Республика Татарстан, Верхнеуслонский район, село Верхний Услон, ул. Медицинский городок, д. 21

⁴ Медицинский центр «Семейная клиника»; 420064, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Баки Урманче, д. 5

Резюме

Введение. Пандемия коронавирусной инфекции, объявленная ВОЗ 11 марта 2020 г., в первые месяцы практически не затронула жителей Российской Федерации, что дало преимущество системе здравоохранения в виде временного лага для подготовки к массовому поступлению пациентов в инфекционные стационары.

Цель. Раскрыть вопросы организации и работы детского ковидного и провизорного госпиталя на базе отдельного лечебно-профилактического учреждения как единого целого образования, функционировавшего в течение 495 дней с 08.04.2020 по 15.08.2021 на базе Городской детской больницы №1 г. Казани.

Материалы и методы. Приводится описательная статистика 1 554 случаев коронавирусной инфекции COVID-19 в детском возрасте, обсуждаются актуальные аспекты эпидемиологии, клинического течения заболевания и значение коморбидной патологии.

Результаты. В процессе работы нами было отмечено три подъема заболеваемости: в июне 2020 г., декабре 2020 г. и в июле 2021 г. В 61,2% (n = 951) случаев отмечено внутрисемейное заражение, в 11,9% (n = 185) – заражение в детских коллективах, в 26,9% (n = 418) случаев источник инфекции не был выявлен. Течение болезни было среднетяжелым у 74,3% пациентов (1154 ребенка), тяжелое – у 4,1% (64 ребенка) и легким – у 21,6% (336 детей), госпитализация которых была обоснована социальными причинами или серьезной коморбидной патологией. Частота выявления пневмоний составила 21,4% (333 ребенка). COVID-19 был диагностирован у 47 новорожденных детей, который протекал в тяжелой (2,1% случаев, n = 1), среднетяжелой (66% случаев, n = 31) и легкой (31,9%, n = 15) форме.

Выводы. Городская детская больница № 1 г. Казани, преобразованная во временный детский ковидный и провизорный госпиталь, оказала медицинскую помощь 7 831 ребенку, в том числе 1 554 пациентам с COVID-19 в период с 08.04.2020 по 15.08.2021. Это организационное решение позволило обеспечить нуждающихся необходимой медицинской помощью, организовать маршрутизацию пациентов, создать резерв коечного фонда.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, COVID-19, эпидемиология, дети, ковидный госпиталь, новорожденные

Для цитирования: Филатов В.С., Лутфуллин И.Я., Сафина А.И., Потапова М.В., Шарипова О.В., Даминова М.А., Закиров И.И., Волянюк Е.В., Кузьмина Е.А., Гимадудинова Г.Ф., Аглиуллина А.М. Опыт организации детского ковидного и провизорного госпиталя на базе Детской городской больницы № 1 города Казани. *Медицинский совет.* 2022;16(19):153–161. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-19-153-161>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Experience of organizing a children's COVID and provisory hospital on the basis of children's city hospital No 1 in Kazan

Vladimir S. Filatov^{1,2}, Ildus Ya. Lutfullin^{1,2✉}, lutfullin@list.ru, Asiya I. Safina², Marina V. Potapova³, Olga V. Sharipova¹, Maria A. Daminova^{1,2}, Ilnur I. Zakirov², Elena V. Volyanyuk^{1,2}, Elena A. Kuzmina¹, Gulnara F. Gimadutdinova¹, Aliia M. Agliullina⁴

¹ Children's City Hospital № 1; 125a, Dekabristov St., Kazan, Republic of Tatarstan, 420034, Russia

² Kazan State Medical Academy – the Branch of Russian Medical Academy of Postgraduate Education; 36, Butlerov St., Kazan, Republic of Tatarstan, 420012, Russia

³ Verkhneuslonskaya Central District Hospital; 21, Meditsinskiy Gorodok St., Verkhniy Uslon village, Verkhneuslonsky district, Republic of Tatarstan, 422570, Russia

⁴ Medical Center "Family Clinic"; 5, Baki Urmanche St., Kazan, Republic of Tatarstan, 420064, Russia

Abstract

Introduction. The pandemic of coronavirus infection, declared by WHO on March 11, 2020, in the first months practically did not affect the inhabitants of the Russian Federation, which gave the healthcare system an advantage in the form of a temporary lag to prepare for the mass admission of patients to infectious diseases hospitals.

Aim. To disclose the issues of organization and operation of a children's covid and provisional hospital on the basis of a separate medical institution as a single whole entity, which functioned for 495 days from 04/08/2020 to 08/15/2021 on the basis of the City Children's Hospital №1 of Kazan.

Materials and methods. Descriptive statistics of 1554 cases of coronavirus infection COVID-19 in childhood are given, topical aspects of epidemiology, the clinical course of the disease and the significance of comorbid pathology are discussed.

Results. In the process of work, we noted three rises in the incidence: in June 2020, December 2020 and July 2021. In 61.2% (n = 951) of cases, intrafamily infection was noted, in 11.9% (n = 185) – infection in children's groups, in 26.9% (n = 418) of cases the source of infection was not identified. The course of the disease was moderate in 74.3% of patients (1154 children), severe in 4.1% (64 children) and mild in 21.6% (336 children), whose hospitalization was justified by social reasons or serious comorbid pathology. The incidence of pneumonia was 21.4% (333 children). COVID-19 was diagnosed in 47 newborns, which proceeded in a severe (2.1% of cases, n = 1), moderate (66% of cases, n = 31) and mild (31.9% of cases, n = 15) form.

Conclusions. City Children's Hospital № 1 of Kazan, transformed into a temporary children's covid and provisional hospital, provided medical care to 7831 children, including 1554 patients with COVID-19 in the period from 04/08/2020 to 08/15/2021. This organizational decision made it possible to provide those in need with the necessary medical care, organize the routing of patients, and create a reserve of beds.

Keywords: coronavirus infection, COVID-19, epidemiology, children, covid hospital, newborns

For citation: Filatov V.S., Lutfullin I.Ya., Safina A.I., Potapova M.V., Sharipova O.V., Daminova M.A., Zakirov I.I., Volyanyuk E.V., Kuzmina E.A., Gimadutdinova G.F., Agliullina A.M. Experience of organizing a children's covid and provisory hospital on the basis of children's hospital # 1 in Kazan. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(19):153–161. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-19-153-161>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Пандемия коронавирусной инфекции, объявленная ВОЗ 11 марта 2020 г., оказала драматическое влияние на системы здравоохранения всех стран мира¹. Первые месяцы пандемии практически не затронули жителей Российской Федерации, что дало преимущество системе здравоохранения в виде временного лага, который мог быть использован для подготовки к массовому поступлению пациентов в инфекционные стационары.

Государственное автономное учреждение здравоохранения «Городская детская больница №1» города Казани – лечебно-профилактическое учреждение II уровня (согласно территориальной Программе государственных гарантий), включающее в себя стационар с 214 койками и 3 поликлиническими подразделениями. В стационар входят неонатальная служба (отделения реанимации и патологии новорожденных, служба катамнеза) и многопрофильная педиатрическая служба. Приказ Минздрава РТ № 601 от 06.04.2020 г., регламентирующий организацию временного детского ковидного и провизорного госпиталя на базе ГДБ №1 г. Казани, является примером организационной меры, предупреждающей развитие пандемии. Временный госпиталь начал функционировать 07.04.2020, за несколько недель до первого значительного подъема детской заболеваемости COVID-19. Кардинальное решение по преобразованию отдельного ЛПУ во временный ковидный госпиталь как единого целого позволило в краткие сроки обеспечить всех нуждающихся необходимой медицинской помощью, организовать маршрутизацию потоков пациентов, а также создать резерв коечного фонда на случай реализации неблагоприятного сценария.

Целесообразность такого решения обоснована рядом факторов:

■ Готовая команда врачей (в том числе – узкоспециализированных), медицинских сестер, младшего медицинского персонала и не медицинских работников, имеющих длительный опыт работы в единой команде с пациентами разной степени тяжести, в том числе нуждающихся в реанимационной помощи. При том что большинство сотрудников согласилось с новыми условиями работы, всем сотрудникам больницы была предоставлена возможность отказа без потери рабочего места (например, в виде перехода на аналогичную должность в амбулаторных подразделениях).

■ Особенность здания больницы, позволяющая быстро разделить стационар на «чистую» и «красную» зоны с учетом требований к вентиляции и организовать санитарные шлюзы.

■ Наличие автономной станции централизованного снабжения кислородом. Обеспеченность коек кислородом была следующей: реанимационные койки – 100%, койки для пациентов с подтвержденным COVID-19 – 60%, койки для пациентов провизорной части – 30%.

■ Местоположение больницы, которое обеспечило транспортную доступность больницы для жителей Казани, а также Центрального и Закамского медицинского округов Республики Татарстан.

■ Возможность быстро накопить необходимый опыт лечения и диагностики новой и малоизученной патологии за счет концентрации пациентов в одном учреждении.

Очевидным недостатком решения по перепрофилированию отдельного ЛПУ во временный ковидный госпиталь стала необходимость быстрого перевода в другие лечебные учреждения 212 пациентов, госпитализированных в ГДБ №1 г. Казани на тот момент. Пациенты были экстренно выписаны на амбулаторное звено или переведены в другие детские городские больницы и в республиканский стационар.

¹ World Health Organization (WHO). WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020. Available at: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020> (Accessed on May 01, 2022).

нар III уровня – Детскую республиканскую клиническую больницу Минздрава Республики Татарстан (ДРКБ МЗ РТ); в дальнейшем госпитализация пациентов с соматическими заболеваниями была продолжена в эти же ЛПУ.

Персонал госпиталя составил 183 человека, в том числе 27 врачей, 108 сотрудников среднего медицинского персонала, 27 сотрудников младшего медицинского персонала и 24 сотрудника прочего персонала. Клиническая работа проводилась в тесной связи с республиканским и федеральным консультативным центром, а также главным детским инфекционистом Республики Татарстан. Консультативная помощь также оказывалась сотрудниками профильной кафедры Казанской государственной медицинской академии, клиническим фармакологом, эпидемиологом. Все созданные врачебные и сестринские бригады проходили краткосрочные курсы обучения и тренинги по вопросам коронавирусной инфекции, с акцентом на практические навыки инфекционной безопасности.

Коечная мощность ковидного госпиталя составила 9 коек реанимационного отделения, 23 койки для больных с COVID-19, 10 терапевтических коек и 12 провизорных коек. Существенное снижение количества коек было обусловлено особыми требованиями к нахождению пациентов в инфекционном стационаре, работающем с опасными инфекциями. В зону обслуживания госпиталя входили город Казань, 18 районов Центрального медицинского округа, а также 7 районов Закамского медицинского округа Татарстана, с общим количеством детского населения 843 800 человек. Пациенты поступали самообращением, а также через другие лечебно-профилактические учреждения: станцию скорой помощи, амбулаторные учреждения, приемные покои стационаров, а также провизорные госпитали, организованные в центральных районных больницах.

Цель – раскрыть вопросы организации и работы детского ковидного и провизорного госпиталя на базе

отдельного лечебно-профилактического учреждения как единого целого образования, функционировавшего в течение 495 дней с 08.04.2020 по 15.08.2021 на базе Городской детской больницы №1 г. Казани.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Были проанализированы организационные меры по перепрофилированию стационара, схемы маршрутизации пациентов. Исследование было проведено с использованием статистического наблюдения, сводки и группировки материалов.

Провели описательный анализ основных клинических, эпидемиологических и прочих показателей 1554 пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19 в детском возрасте, получавших медицинскую помощь в ковидном госпитале на базе ГДБ №1 г. Казани в период его функционирования с 08.04.2020 по 15.08.2021 (495 дней) с помощью вычисления абсолютных и относительных статистических величин.

РЕЗУЛЬТАТЫ

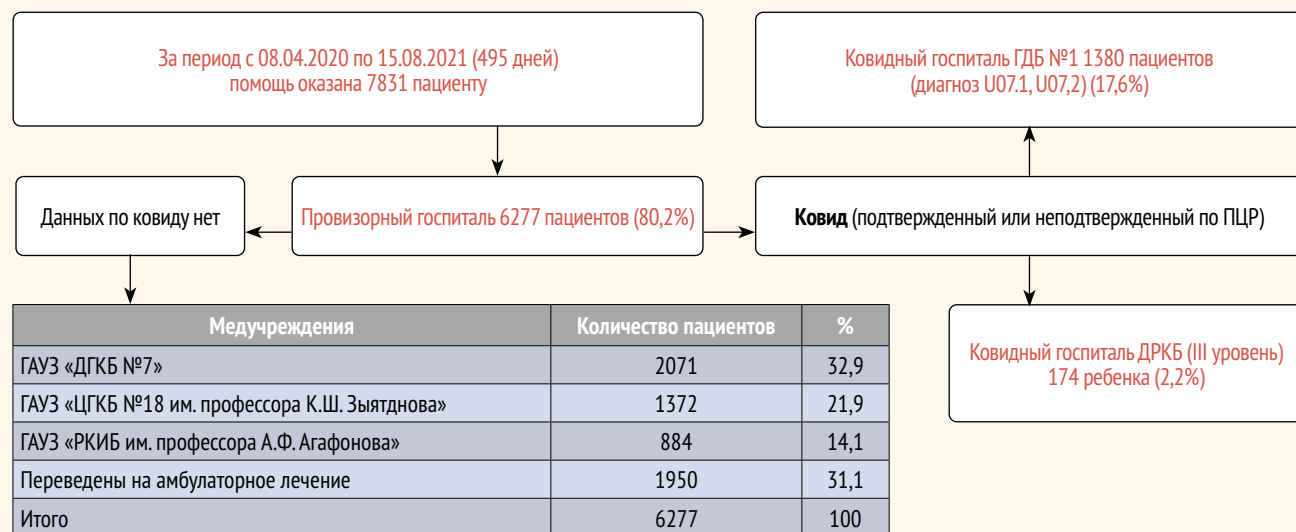
Согласно регламентирующим документам, целью работы госпиталя был «...прием детей с ОРВИ, внебольничными пневмониями, подозрением на новую коронавирусную инфекцию COVID-19 с проведением незамедлительных лечебно-диагностических процедур и дальнейшей госпитализацией в зависимости от результатов анализов на новую коронавирусную инфекцию COVID-19».

Первый пациент с COVID-19 поступил в госпиталь 10.04.2020, за все время работы госпиталя помощь была оказана 7 831 пациенту. Общая схема маршрутизации пациентов представлена на рис. 1.

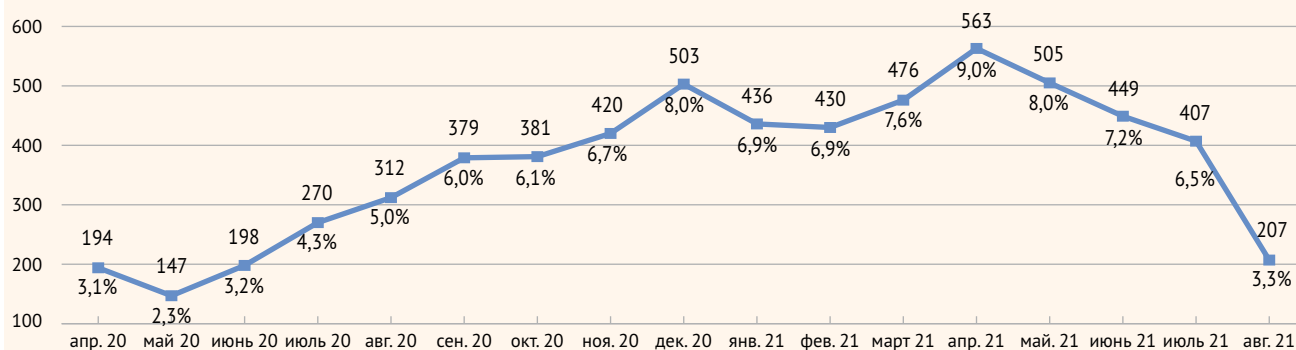
Провизорная часть госпиталя функционировала как место первичной диагностики. Большая часть пациентов,

● **Рисунок 1.** Маршрутизация 7 831 пациента, которым была оказана помощь в провизорном и ковидном госпитале ДГБ №1 г. Казани

● **Figure 1.** Routing of 7831 patients who received medical treatment in the provisional and Covid hospital based at City Children's Hospital No. 1 in Kazan

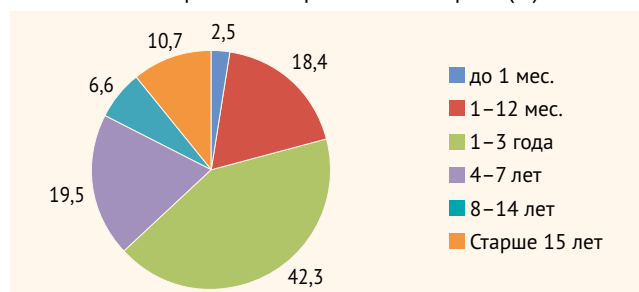


● **Рисунок 2.** Количество пациентов, получивших медицинскую помощь в провизорной части госпиталя по месяцам
 ● **Figure 2.** Number of patients who received medical treatment in the provisional part of the hospital by months



6277 человек (80,2%), получила помощь именно здесь. При обращении в приемный покой состояние этих пациентов было расценено как требующее госпитализации. В течение одних суток госпитализации (средний срок пребывания пациентов в провизорной части – 1,5 койко-дня) проводились необходимая терапия и стабилизация клинического состояния, выполнялись первичные рутинные обследования (клинический осмотр и сбор анамнеза, клинический анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, рентгенография органов грудной полости и ультразвуковое исследование легких, ПЦР мазка к РНК SARS-CoV-2 ребенку и ухаживающему родителю). По исходу суточного пребывания в госпитале, в зависимости от течения заболевания и установленного диагноза, пациенты переводились в город-

● **Рисунок 3.** Возрастная структура пациентов, получивших медицинскую помощь в провизорной части госпиталя (%)
 ● **Figure 3.** Age pattern of the patients who received medical treatment in the provisional part of the hospital (%)



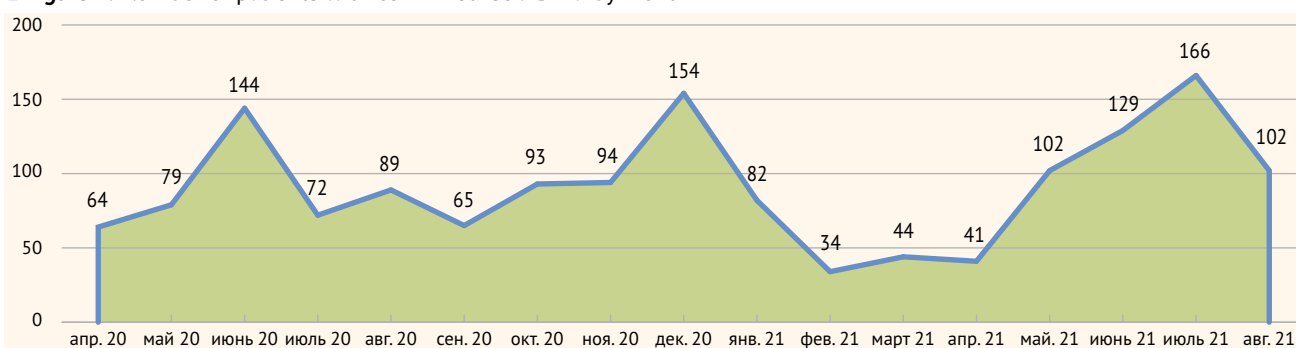
ские больницы города или выписывались домой для продолжения лечения амбулаторно. Количество пациентов, обратившихся в провизорный госпиталь, характеризовалось сезонными колебаниями (рис. 2).

В возрастной структуре пациентов провизорной части госпиталя преобладали дети в возрасте до 3 лет (63,2%, $n = 3965$), в том числе 2,5% ($n = 159$) от всех детей составили новорожденные дети (рис. 3). 72,7% ($n = 4563$) детей поступило в среднетяжелом состоянии, 3,5% ($n = 159$) детей – в тяжелом. В структуре диагнозов провизорной части госпиталя преобладали респираторные заболевания – ОРВИ (58,6%, $n = 3678$), бронхиты (16,4%, $n = 1029$), пневмонии (15,9%, $n = 998$). 9,1% детей ($n = 572$) имели прочую патологию, чаще всего инфекции мочевыводящих путей и заболевания лор-органов.

COVID-19 был диагностирован у 1554 пациентов. 88,8% из них (1380 детей) продолжили лечение в ковидной части госпиталя, однако 174 (11,2%) ребенка с подтвержденным COVID-19 были переведены в ковидный госпиталь при стационаре III уровня (ДРКБ МЗ РТ), который функционировал одновременно с ДГБ №1 г. Казани (рис. 1). Такой перевод осуществлялся в двух случаях: тяжелое состояние пациента, требующее перевод в стационар III уровня или отсутствие свободных коек в ковидной части госпиталя во время очередного подъема заболеваемости.

Анализ помесечного поступления пациентов с COVID-19 в госпиталь (рис. 4) показывает три волны эпидемиологиче-

● **Рисунок 4.** Количество пациентов с подтвержденным COVID-19 по месяцам
 ● **Figure 4.** Number of patients with confirmed COVID-19 by month



ского процесса. Рост детской заболеваемости COVID-19 происходил в июне 2020 г., декабре 2020 г. и июле 2021 г. В связи с прекращением работы госпиталя 15.08.2021, последующие подъемы заболеваемости (например, осенью 2021 г.) не отражены в доступной нам статистике. Анализ доступных данных анамнеза показал, что в 61,2% (n = 951) случаев предположительным источником инфекции являлось внутрисемейное заражение, в 11,9% (n = 185) – заражение в организованных детских коллективах, в 26,9% (n = 418) случаев предположительный источник инфекции не был выявлен.

Возрастная структура пациентов ковидной части госпиталя характеризовалась двумя пиками: дети в возрасте до 4 лет и в возрасте 15–17 лет (рис. 5).

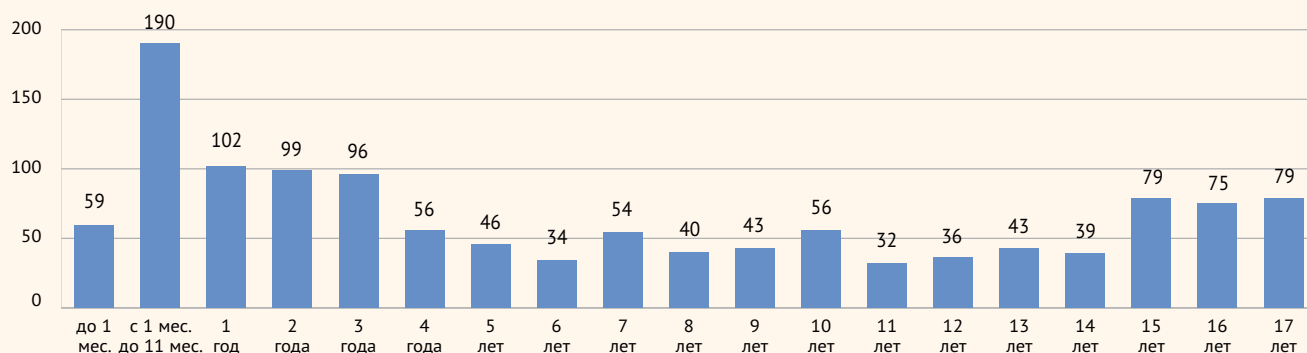
На момент установления диагноза среднетяжелое течение заболевания было диагностировано у 74,3% пациентов (1154 ребенка), тяжелое – у 4,1% (64 ребенка) согласно действующим критериям оценки степени тяжести COVID-19 на тот момент. У 21,6% пациентов (336 детей) состояние было удовлетворительное, а необходимость их госпитализации была связана либо с социальными причинами (отсутствие опекуна, невозможность пребывания в организованном детском коллективе и прочее), либо с серьезной коморбидной патологией, требующей наблюдения в динамике.

Большая часть госпитализированных детей с COVID-19 имели одно или более коморбидное состояние (рис. 6), вне зависимости от тяжести течения COVID-19. Это были хронические заболевания органов дыхания (n = 509, бронхолегочная дисплазия, астма, рецидивирующие пневмонии в анамнезе и прочее), неврологические заболевания (n = 335, детский церебральный паралич, резидуальное поражение головного мозга, эпилепсия и прочее), избыточная масса тела и ожирение (n = 129), сахарный диабет и нарушение толерантности к глюкозе (n = 111), эссенциальная артериальная гипертензия (n = 92), гематологические заболевания (n = 56, хронические анемии, нейтропении, коагулопатии и прочее), онкологические заболевания (n = 54, гемобласты и солидные опухоли в стадии полной или частичной неполной ремиссии).

Течение COVID-19 у детей характеризовалось следующими симптомами и синдромами: лихорадка (61%), кашель (59%), ринорея (22%), миалгии (19%), боль в горле (15%), цефалгия (5%), одышка (8%), диарея (15%), рвота и тошнота (4%), аносмия (7%), фебрильные судороги (1,6%), сыпь (0,4%). Частота развития пневмоний составила 21,4% (333 ребенка), диагноз был подтвержден по рентгенографии органов грудной полости, ультразвуковому исследованию или рентгеновской компьютерной томографии.

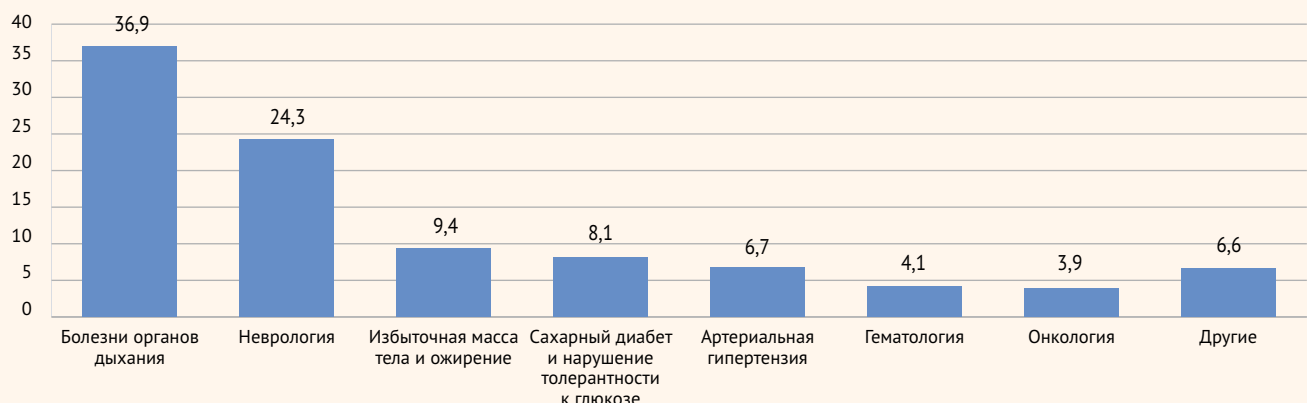
● Рисунок 5. Возрастная структура пациентов ковидной части госпиталя (n)

● Figure 5. Age pattern of the patients in the Covid part of the hospital (n)



● Рисунок 6. Коморбидная патология у детей с COVID-19 (в %, вне зависимости от тяжести)

● Figure 6. Comorbid pathology in children with COVID-19 (% regardless of disease severity)



Особый интерес представляет течение COVID-19 у новорожденных детей. За время работы госпиталя COVID-19 был подтвержден у 47 детей неонатального возраста. Степень тяжести болезни этих детей на момент диагностики инфекции была оценена как тяжелая в 2,1% случаев ($n = 1$), как среднетяжелая в 66% случаев ($n = 31$) и как легкая в 31,9% ($n = 15$) случаев. Течение COVID-19 у новорожденных детей сопровождалось лихорадкой (32%), субфебрилитетом (12,8%), слабостью (21,3%), кашлем (21,3%), одышкой (8,5%), ринореей (36,1%), гастроинтестинальными синдромами (12,8%). После установления диагноза 23 пациента были переведены в ковидный госпиталь ДРКБ РТ, а 24 продолжали лечение в госпитале при ДГБ №1 Казани. Пневмония по результату проведения рентгеновской компьютерной томографии (РКТ) была диагностирована только у 8% ($n = 2$) детей, продолживших получать лечение в нашей больнице. Согласно действующим рекомендациям, нами принимались меры по снижению радиационной нагрузки на новорожденного, РКТ выполнялась только по определенным показаниям.

Исходы госпитализации всех детей с COVID-19 были следующими: у 14,8% детей было констатировано улучшение состояния, у 64,9% – выздоровление, у 20,3% – без перемен (перевод в другие стационары). В нашем госпитале не было зафиксировано летальных исходов у детей с COVID-19.

ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ процесса перепрофилирования стационаров во временные ковидные госпитали, проводимый разными авторами, часто подчеркивает важность транспортной доступности, снабжения кислородом и архитектурных особенностей здания, позволяющих их быстрое перепланирование с разделением на «чистую» и «красную» зоны [1–3]. На наш взгляд, важнейшим условием успешного перепрофилирования ГДБ №1 г. Казани в короткие сроки явилось наличие подготовленного коллектива врачей, медсестер, фельдшеров, младшего медицинского персонала и немедицинских работников. Целесообразно создание резерва подготовленных специалистов из числа медицинских работников, имеющих опыт работы в пандемии.

Оптимальным организационным решением также является параллельное функционирование двух детских ковидных госпиталей в одном медицинском округе, один из которых оказывает помощь на II уровне, а другой – на III уровне. Это позволяет распределять пациентов согласно тяжести их заболевания, а также избежать переполнения госпиталей во время очередного подъема заболеваемости.

Большая часть пациентов нашего госпиталя не болела ковидом и получила медицинскую помощь в провизорной части больницы в рамках коротких госпитализаций длительностью до 1 сут. Считаем необходимым подчеркнуть важность провизорной части и приемного покоя ковидных госпиталей, куда поступают первичные,

«несортированные» пациенты. Несмотря на то что согласно регламентирующим документам во временный ковидный госпиталь должны поступать только пациенты с подозрением на инфицирование SARS-CoV-2, нами были зафиксированы многочисленные случаи непрофильной маршрутизации: алкогольная кома (1 ребенок, 4 года), спонтанный напряженный пневмоторакс (1 ребенок, 2 мес.), дебют диабета I типа (2 ребенка, 7 и 10 лет), синдром острого живота (4 ребенка), флегмона глазницы (1 ребенок, 19 дней), эпилептический статус (1 ребенок, 6 мес.) и прочие. Все вышеперечисленные случаи имели благоприятный исход и анамнез.

За время функционирования госпиталя нами было зафиксировано три подъема детской заболеваемости COVID-19: в июне 2020 г., декабре 2020 г. и июле 2021 г. Заражение детей старше 1 мес. чаще всего происходило в рамках семейного кластера. Как было показано ранее, это наиболее характерный путь трансмиссии инфекции [4, 5]. Примерно в четверти случаев источник инфекции остался неизвестным. Эпидемиология COVID-19 у новорожденных так же предполагает внутрисемейные контакты как основной путь заражения [6]. У наших новорожденных пациентов также преобладало заражение в семейном кластере: у 68% детей в семье был болеющий родственник, а в 32% случаев источник инфекции оставался неизвестным. У двоих пациентов этой возрастной группы COVID-19 был диагностирован в первые 48 ч жизни, что дает возможность предположить вертикальный путь передачи инфекции, однако на сегодняшний день этот путь трансмиссии COVID-19 считается не доказанным [7].

Анализ клинической картины заболевания у пациентов ГДБ №1 г. Казани еще раз подчеркивает основные аспекты детского COVID-19: мозаичность клинической картины (включая респираторный, гастроинтестинальный и сыпной синдромы) [8–10], а также в целом благоприятное течение заболевания [6, 11] и крайнюю редкость летальных случаев [12]. Тяжесть состояния детей с COVID-19 обуславливается не только поражением легких, но и прочими синдромами [13]. Так, в нашей выборке процент детей с диагностированной пневмонией составил 21,4% ($n = 333$), в то время как состояние было оценено как среднетяжелое или тяжелое в 78,4% случаев, в том числе за счет внелегочных проявлений инфекции. Невысокий процент диагностированных пневмоний также связан с выполнением РКТ только по показаниям, с целью снижения суммарной радиационной нагрузки.

Относительно неблагоприятное течение COVID-19 у детей может быть связано с коморбидной патологией [8, 14, 15], которая включает в себя комплексные медицинские проблемы (medical complexity), генетические синдромы, неврологические заболевания, метаболические заболевания, врожденные пороки сердца, ожирение (ИМТ более 95 перцентиля), диабет, астму и другие хронические заболевания легких, серповидноклеточную анемию, иммунную супрессию [16]. Приводимые в литературе наблюдения случаев детской летальности от COVID-19 ($n = 121$) подчеркивают боль-

шую частоту коморбидных состояний: у 75% было более одного сопутствующего заболевания, у 45% было более двух сопутствующих заболеваний, в том числе хронические заболевания легких, ожирение, неврологические заболевания и задержка развития, сердечно-сосудистые заболевания [17]. Наша выборка детей характеризуется высоким процентом коморбидной патологии, что указывает на то, что решение о необходимости госпитализации принималось с учетом факторов риска неблагоприятного течения ковид.

Согласно литературным данным, COVID-19 в неонатальном периоде чаще всего протекает благоприятно [18]. Случай тяжелого течения COVID-19 у новорожденного ребенка, зафиксированный нами, сочетался с коморбидной патологией (синдром Дауна) и имел благоприятный катамнез. Частота выявления пневмонии в нашей выборке составила 8% из госпитализированных новорожденных детей.

ВЫВОДЫ

ГАУЗ «ГДБ №1» г. Казани, преобразованное как единое целое во временный детский ковидный и провизорный госпиталь, оказало медицинскую помощь 7 831 ребенку, в том числе 1 554 пациентам с COVID-19

в период с 08.04.2020 по 15.08.2021. Это организационное решение позволило обеспечить нуждающихся необходимой медицинской помощью, организовать маршрутизацию пациентов, создать резерв коечного фонда. При выборе ЛПУ учитывалась транспортная доступность, обеспеченность кислородом, и важнее всего – возможность привлечь к новой работе сплоченный коллектив врачей, медсестер, младшего медицинского персонала и немедицинских сотрудников.

Поступление пациентов в госпиталь характеризовалось рядом подъемов, отражающих эпидемиологическую ситуацию в целом. COVID-19 в выборке госпитализированных детей в большинстве случаев имел среднетяжелое течение и мозаичную клиническую картину. Тяжелое течение заболевания отмечено у 4,1% детей. Большая часть наших пациентов имела коморбидные заболевания, что отражает специфику детей с COVID-19, нуждающихся в госпитализации. COVID-19 у госпитализированных новорожденных детей в большинстве случаев протекал среднетяжело или легко, единственный случай тяжелого течения заболевания в этом возрасте был ассоциирован с синдромом Дауна.



Поступила / Received 05.09.2022

Поступила после рецензирования / Revised 20.09.2022

Принята в печать / Accepted 25.09.2022

Список литературы / References

1. Переходов С.Н., Сакварелидзе Н.Ю., Цахилова С.Г., Лунина Е.В. Перепрофилирование родильного дома в инфекционный госпиталь в условиях пандемии коронавирусной инфекции. *Здоровье мегаполиса*. 2021;2(1):36–40. <http://doi.org/10.47619/2713-2617zm.2021.v2i1;36-40>. Perekhodov S.N., Sakvarelidze N.Yu., Tsakhilova S.G., Lunina Ye.V. Re-profiling a maternity hospital into an infectious diseases hospital during the coronavirus pandemic. *Zdorovye Megapolisa*. 2021;2(1):36–40. (In Russ.) <http://doi.org/10.47619/2713-2617zm.2021.v2i1;36-40>.
2. Калашников А.А., Телюпа В.Н., Сивораक्षा Г.А., Кирюхина Ю.Д., Громова Т.В. Опыт перепрофилирования крупной многопрофильной больницы в моноинфекционный госпиталь для лечения больных с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. *Вестник общественного здоровья и здравоохранения Дальнего Востока России*. 2021;2(43):5–14. <http://doi.org/10.35177/2226-2342-2021-2-1>. Kalashnikov A.A., Telyupa V.N., Sivoraksha G.A., Kiryukhina Yu.D., Gromova T.V. Experience in converting a large multidisciplinary hospital into a single-infection hospital for the treatment of patients with a new coronavirus infection COVID-19. *Vestnik Obshchestvennogo Zdorovya i Zdravookhraneniya Dalnego Vostoka Rossii*. 2021;2(43):5–14. (In Russ.) <http://doi.org/10.35177/2226-2342-2021-2-1>.
3. Вечорко В.И., Аверков О.В., Силаев Б.В., Женина Е.А., Горбачёва В.А., Шапсигова О.А. и др. Перепрофилирование многопрофильного стационара в инфекционный госпиталь и работа в условиях пандемии коронавирусной инфекции. В: Вечорко В. И. (ред.). *Диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции. Организация работы в условиях многопрофильного стационара*. М.: Практика; 2020. С. 25–40. http://doi.org/10.51833/9785898161804_25. Vechorko V.I., Averkov O.V., Silayev B.V., Zhenina Ye.A., Gorbachova V.A., Shapsigova O.A., Tanshina O.V., Gumenyuk S.A. Conversion of a multidisciplinary hospital into an infectious disease hospital and work in the context of a coronavirus pandemic. In: Vechorko V.I. (ed.). *Diagnosis and treatment of novel coronavirus infection. Organization of workflow in a multidisciplinary hospital*. Moscow: Praktika; 2020. pp. 25–40. (In Russ.) http://doi.org/10.51833/9785898161804_25.
4. CDC COVID-19 Response Team. Coronavirus Disease 2019 in Children – United States, February 12–April 2, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69:422. Available at: https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6914e4.htm?_s_cid=mm6914e4_w#contribAff.
5. Posfay-Barbe K.M., Wagner N., Gauthey M., Moussaoui D., Loevy N., Diana A., L'Huillier A.G. COVID-19 in Children and the Dynamics of Infection in Families. *Pediatrics*. 2020;146(2):e20201576. <https://doi.org/10.1542/peds.2020-1576>.
6. Liguoro I., Pilotto C., Bonanni M., Ferrari M.E., Pusiolo A., Nocerino A. et al. SARS-CoV-2 infection in children and newborns: a systematic review. *Eur J Pediatr*. 2020;179:1029–1046. <https://doi.org/10.1007/s00431-020-03684-7>.
7. Kotlyar A., Grechukhina O., Chen A., Popkhadze S., Grimshaw A., Tal O. et al. Vertical Transmission of COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis [published online ahead of print, 2020 Jul 30]. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;224(1):35–53. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.07.049>.
8. Stokes E.K., Zambrano L.D., Anderson K.N., Marder E.P., Raz K.M., Felix S.E.I.B. et al. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance – United States, January 22–May 30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(24):759–765. <http://doi.org/10.15585/mmwr.mm6924e2>.
9. Poletti P., Tirani M., Cereda D., Trentini F., Guzzetta G., Sabatino G. et al. Association of Age With Likelihood of Developing Symptoms and Critical Disease Among Close Contacts Exposed to Patients With Confirmed SARS-CoV-2 Infection in Italy. *JAMA Netw Open*. 2021;4:e211085. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.1085>.
10. Сафина А.И., Закиров И.И., Лутфуллин И.Я., Волянюк Е.В., Даминова М.А. COVID-9 в детском возрасте: о чем говорит накопленный опыт? *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2020;65(5):193–197. <http://doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-5-193-197>. Safina A.I., Zakirov I.I., Lutfullin I.Ya., Volyanyuk Ye.V., Daminova M.A. COVID-9 in childhood: what is the experience? *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2020;65(5):193–197. (In Russ.) <http://doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-5-193-197>.
11. Mehta N.S., Mytton O.T., Mullins E.W.S., Fowler T.A., Falconer C.L., Murphy O.B. et al. SARS-CoV-2 (COVID-19): What Do We Know About Children? A Systematic Review. *Clin Infect Dis*. 2020;71(9):2469–2479. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa556>.
12. Smith C., Odd D., Harwood R., Ward J., Linney M., Clark M. et al. Deaths in children and young people in England after SARS-CoV-2 infection during the first pandemic year. *Nat Med*. 2022;(28):185–192. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01578-1>.
13. Hoang A., Chorath K., Moreira A., Evans M., Burmeister-Morton F., Burmeister F. et al. COVID-19 in 7780 pediatric patients: A systematic review. *EClinicalMedicine*. 2020;(24):100433. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100433>.
14. McCormick D.W., Richardson L.C., Young P.R., Viens L.J., Gould C.V., Kimball A. et al. Deaths in Children and Adolescents Associated With COVID-19 and MIS-C in the United States. *Pediatrics*. 2021;148(5). Available at: <https://pesquisa.bvsalud.org/global-literature-on-novel-coronavirus-2019-ncov/resource/pt/covidwho-1357451>.

15. Swann O.V., Holden K.A., Turtle L., Pollock L., Fairfield C.J., Drake T.M. et al. Clinical characteristics of children and young people admitted to hospital with COVID-19 in United Kingdom: prospective multicentre observational cohort study. *BMJ*. 2020;370:m3249. <https://doi.org/10.1136/bmj.m3249>.
16. Deville J., Song E., Ouellette Ch. COVID-19: *Clinical manifestations and diagnosis in children*. 2022. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/COVID-19-clinical-manifestations-and-diagnosis-in-children>.
17. Bixler D., Miller A.D., Mattison C.P., Taylor B., Komatsu K., Pompa X.P. et al. SARS-CoV-2-Associated Deaths Among Persons Aged <21 Years - United States, February 12-July 31, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(37):1324-1329. [http://doi.org/10.15585/mmwr.mm6937e4external icon](http://doi.org/10.15585/mmwr.mm6937e4external%20icon).
18. Trevisanuto D., Cavallin F., Cavicchiolo M.E., Borellini M., Calgaro S., Baraldi E. Coronavirus infection in neonates: a systematic review. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2021;106(3):330-335. <http://doi.org/10.1136/archdischild-2020-319837>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Филатов В.С., Лутфуллин И.Я., Сафина А.И., Потапова М.В., Шарипова О.В.

Написание текста – Лутфуллин И.Я., Даминова М.А.

Сбор и обработка материала – Лутфуллин И.Я., Даминова М.А., Волянюк Е.В., Кузьмина Е.А., Гимадутдинова Г.Ф., Шарипова О.В.

Обзор литературы – Закиров И.И.

Перевод на английский язык – Аглиуллина А.М.

Анализ материала – Лутфуллин И.Я., Сафина А.И., Кузьмина Е.А., Гимадутдинова Г.Ф.

Статистическая обработка – Лутфуллин И.Я., Сафина А.И., Кузьмина Е.А., Гимадутдинова Г.Ф.

Редактирование – Даминова М.А.

Утверждение окончательного варианта статьи – Филатов В.С., Сафина А.И., Потапова М.В., Шарипова О.В.

Contribution of authors:

Concept of the article – Vladimir S. Filatov, Ildus Ya. Lutfullin, Asiya I. Safina, Marina V. Potapova, Olga V. Sharipova

Text development – Ildus Ya. Lutfullin, Maria A. Daminova

Collection and processing of material – Ildus Ya. Lutfullin, Maria A. Daminova, Elena V. Volyanyuk, Elena A. Kuzmina, Gulnara F. Gimadutdinova, Olga V. Sharipova

Literature review – Ilnur I. Zakirov

Translation into English – Aliia M. Agliullina

Material analysis – Ildus Ya. Lutfullin, Asiya I. Safina, Elena A. Kuzmina, Gulnara F. Gimadutdinova

Statistical processing – Ildus Ya. Lutfullin, Asiya I. Safina, Elena A. Kuzmina, Gulnara F. Gimadutdinova

Editing – Maria A. Daminova

Approval of the final version of the article – Vladimir S. Filatov, Asiya I. Safina, Marina V. Potapova, Olga V. Sharipova

Информация об авторах:

Филатов Владимир Сергеевич, к.м.н., главный врач, Детская городская больница №1; 420034, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Декабристов, д. 125а; ассистент кафедры педиатрии и неонатологии имени профессора Е.М. Лепского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 420012, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Бултерова, д. 36; <https://orcid.org/0000-0003-3049-3881>; fvlad06@mail.ru

Лутфуллин Ильдус Яудатович, к.м.н., доцент кафедры педиатрии и неонатологии имени профессора Е.М. Лепского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 420012, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Бултерова, д. 36; врач-педиатр, Детская городская больница №1; 420034, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Декабристов, д. 125а; <https://orcid.org/0000-0002-0224-2746>; lutfullin@list.ru

Сафина Асия Ильдусовна, д.м.н., профессор, заслуженный врач Республики Татарстан, заведующий кафедрой педиатрии и неонатологии имени профессора Е.М. Лепского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 420012, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Бултерова, д. 36; <https://orcid.org/0000-0002-3261-1143>; safina_asia@mail.ru

Потапова Марина Вадимовна, к.м.н., заслуженный врач Республики Татарстан, заместитель главного врача по клинико-экспертной работе, Верхнеуслонский центральная районная больница; 422570, Россия, Республика Татарстан, Верхнеуслонский район, село Верхний Услон, ул. Медицинский городок, д. 21; marina-potapova-13@mail.ru

Шарипова Ольга Васильевна, заместитель главного врача по медицинской части, Детская городская больница №1; 420034, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Декабристов, д. 125а; <https://orcid.org/0000-0002-8050-5070>; olga.sharipova2014@gmail.com

Даминова Мария Анатольевна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии и неонатологии имени профессора Е.М. Лепского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 420012, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Бултерова, д. 36; врач-нефролог, Детская городская больница №1; 420034, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Декабристов, д. 125а; <https://orcid.org/0000-0001-6445-0893>; damanova-maria@yandex.ru

Закиров Ильнур Илгизович, к.м.н., доцент кафедры педиатрии и неонатологии имени профессора Е.М. Лепского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 420012, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Бултерова, д. 36; <https://orcid.org/0000-0002-2611-1580>; zakirov.ilnur@inbox.ru

Волянюк Елена Валерьевна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии и неонатологии имени профессора Е.М. Лепского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 420012, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Бултерова, д. 36; врач-неонатолог, Детская городская больница №1; 420034, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Декабристов, д. 125а; <https://orcid.org/0000-0003-2342-3092>; evolanuk@mail.ru

Кузьмина Елена Александровна, заместитель главного врача по организационно-методической работе, Детская городская больница №1; 420034, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Декабристов, д. 125а; kuzminaelena09@mail.ru

Гимадутдинова Гульнара Фарсатовна, заместитель главного врача по клинико-экспертной работе, Детская городская больница №1; 420034, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Декабристов, д. 125а; gulya.gimadi@yandex.ru

Аглиуллина Алия Мансуровна, врач-педиатр, Медицинский центр «Семейная клиника»; 420064, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Баки Урманче, д. 5; <https://orcid.org/0000-0003-1275-8436>; aliyaagliullina111@gmail.com

Information about the authors:

Vladimir S. Filatov, Cand. Sci. (Med.), Chief Physician, Children's City Hospital № 1; 125a, Dekabristov St., Kazan, Republic of Tatarstan, 420034, Russia; Assistant Professor of the Department of Pediatrics and Neonatology named after Professor E.M. Lepsky, Kazan State Medical Academy – the Branch of Russian Medical Academy of Postgraduate Education; 36, Butlerov St., Kazan, Republic of Tatarstan, 420012, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3049-3881>; fvlad06@mail.ru

Ildus Y. Lutfullin, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatrics and Neonatology named after Professor E.M. Lepsky, Kazan State Medical Academy – the Branch of Russian Medical Academy of Postgraduate Education; 36, Butlerov St., Kazan, Republic of Tatarstan, 420012, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0224-2746>; lutfullin@list.ru

Asiya I. Safina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatrics and Neonatology named after Professor E.M. Lepsky, Kazan State Medical Academy – the Branch of Russian Medical Academy of Postgraduate Education; 36, Butlerov St., Kazan, 420012, Republic of Tatarstan, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3261-1143>; Safina_asya@mail.ru

Marina V. Potapova, Cand. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Clinical and Expert Work, Verkhneuslonskaya Central District Hospital; 21, Meditsinskiy Gorodok St., Verkhniy Uslo Village, Verkhneuslonsky District, Republic of Tatarstan, 422570, Russia; marina-potapova-13@mail.ru

Olga V. Sharipova, Deputy Chief Physician for Medical Affairs, Children's City Hospital № 1; 125a, Dekabristov St., Kazan, 420034, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8050-5070>; olga.sharipova2014@gmail.com

Maria A. Daminova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatrics and Neonatology named after Professor E.M. Lepsky, Kazan State Medical Academy – the Branch of Russian Medical Academy of Postgraduate Education; 36, Butlerov St., Kazan, Republic of Tatarstan, 420012, Russia; Nephrologist, Children's City Hospital № 1; 125a, Dekabristov St., Kazan, Republic of Tatarstan, 420034, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6445-0893>; damanova-maria@yandex.ru

Ilnur I. Zakirov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatrics and Neonatology named after Professor E.M. Lepsky, Kazan State Medical Academy – the Branch of Russian Medical Academy of Postgraduate Education; 36, Butlerov St., Kazan, Republic of Tatarstan, 420012, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2611-1580>; zakirov.ilnur@inbox.ru

Elena V. Volyanyuk, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatrics and Neonatology named after Professor E.M. Lepsky, Kazan State Medical Academy – the Branch of Russian Medical Academy of Postgraduate Education; 36, Butlerov St., Kazan, Republic of Tatarstan, 420012, Russia; Neonatologist, Children's City Hospital № 1; 125a, Dekabristov St., Kazan, Republic of Tatarstan, 420034, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2342-3092>; evolanuk@mail.ru

Elena A. Kuzmina, Deputy Chief Physician for Organizational and Methodological Work, Children's City Hospital № 1; 125a, Dekabristov St., Kazan, Republic of Tatarstan, 420034, Russia; kuzminaelena09@mail.ru

Gulnara F. Gimadutdinova, Deputy Chief Physician for Clinical and Expert Work, Children's City Hospital № 1; 125a, Dekabristov St., Kazan, Republic of Tatarstan, 420034, Russia; gulya.gimadi@yandex.ru

Aliia M. Agliullina, Pediatrician, Medical Center "Family Clinic"; 5, Baki Urmanche St., Kazan, Republic of Tatarstan, 420064, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1275-8436>; aliyaagliullina111@gmail.com

Сравнительная характеристика показателей гуморального иммунитета и их взаимосвязь с хелаторной терапией при талассемии

У.У. Рахманова, rahmanovaumidahon@gmail.com

Ургенчский филиал Ташкентской медицинской академии; 220100, Узбекистан, Хорезмская область, Ургенч, ул. Аль-Хорезмий, д. 28

Резюме

Введение. Данные о повышенной восприимчивости больных талассемией к инфекциям вызывают большой интерес к изучению различных аспектов иммунного статуса больных.

Цель. Изучить показатели гуморального звена иммунитета и их взаимосвязь с хелаторной терапией у больных талассемией.

Материалы и методы. Настоящее исследование проведено в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре гематологии с 2015 по 2020 г. Материалом исследования явилась периферическая венозная кровь больных талассемией. При определении иммунологического статуса больных β -талассемией нами были исследованы 74 школьника в возрасте 8–12 лет. Статистическая обработка клинического материала была произведена при помощи статистического пакета прикладных программ «STATISTICA 10.0».

Результаты и обсуждение. Результаты изучения содержания сывороточных иммуноглобулинов в крови больных детей показали сниженный синтез IgA ($p < 0,001$). При этом уровень IgM был достоверно повышен у больных β -талассемией по сравнению с контролем ($p < 0,001$), что говорит о наличии острого воспаления в организме. Также результаты наших исследований показали, что наблюдается некоторая тенденция к повышению уровня IgG ($11,2 \pm 0,41$ г/мл в контроле против $16,13 \pm 0,58$ г/мл), наблюдалось достоверное повышение синтеза этого иммуноглобулина ($p < 0,001$), это позволяет утверждать об аутоиммунном процессе. В группе больных β -талассемией детей уровень С-реактивного белка был в 4 раза выше значений контрольной группы ($3,8 \pm 0,1$ нг/мл в контроле против $15,33 \pm 0,17$ нг/мл, $p < 0,001$). Уровень лактоферрина у больных детей был снижен в 4,2 раза по сравнению с данными контрольной группы. Наблюдается дисрегуляция факторов белков острой фазы: С-реактивного белка и лактоферрина. Для β -талассемии характерно резкое повышение уровня провоспалительных цитокинов – уровень IL-6 повышен в 2,9 раза, а уровень IL-18 – в 8,7 раза.

Выводы. Выявлена взаимосвязь между показателями иммунного статуса и показателями гемосидероза, имеется достоверная разница во всех изученных показателях, применение хелаторной терапии способствует положительной динамике.

Ключевые слова: гемотрансфузии, гемосидероз, лактоферрин, пояс талассемии, хелаторная терапия

Для цитирования: Рахманова У.У. Сравнительная характеристика показателей гуморального иммунитета и их взаимосвязь с хелаторной терапией при талассемии. *Медицинский совет*. 2022;16(19):162–166. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-19-162-166>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Comparative characteristics of humoral immunity indicators and their relationship with chelation therapy in thalassemia

Umida U. Rakhmanova, rahmanovaumidahon@gmail.com

Urgench Branch of Tashkent Medical Academy; 28, Al-Khorezmiy St., Urgench, Khorezm Region, 220100, Uzbekistan

Abstract

Introduction. Data on the increased susceptibility of patients with thalassemia to infections are of great interest to the study of various aspects of the immune status of patients.

Aim. The aim of the study was to study the parameters of the humoral immunity and their relationship with chelation therapy in patients with thalassemia.

Materials and methods. This study was carried out at the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Hematology from 2015 to 2020. The material of the study was the peripheral venous blood of patients with thalassemia. When determining the immunological status of patients with β -thalassemia, we examined 74 schoolchildren, aged 8–12 years. Statistical processing of clinical material was carried out using the statistical package of application programs STATISTICA 10.0.

Results and discussion. The results of the study of the content of serum immunoglobulins in the blood of sick children showed a reduced synthesis of IgA ($p < 0.001$). At the same time, the level of IgM was significantly increased in patients with β -thalassemia, compared with the control ($p < 0.001$), which indicates the presence of acute inflammation in the body. Also, the results of our studies showed that there is a certain tendency to increase the level of IgG (11.2 ± 0.41 pg/ml in control versus

16.13 ± 0.58 pg/ml), there was a significant increase in the synthesis of this immunoglobulin ($p < 0.001$), this allows us to state about the autoimmune process. In the group of children with β -thalassemia, the level of C-reactive protein (CRP) was 4 times higher than the values of the control group (3.8 ± 0.1 ng/mg in the control versus 15.33 ± 0.17 ng/mg, $p < 0.001$). The level of lactoferrin in sick children was reduced by 4.2 times compared with the data of the control group. There is a dysregulation of acute phase protein factors – C-reactive protein and lactoferrin. β -thalassemia is characterized by a sharp increase in the level of pro-inflammatory cytokines – the level of IL-6 is increased by 2.9 times, and the level of IL-18 – by 8.7 times.

Conclusion. The relationship between the indicators of the immune status and indicators of hemosiderosis was revealed, there is a significant difference in all the studied indicators, the use of chelation therapy contributes to positive dynamics.

Keywords: hemotransfusion, hemosiderosis, lactoferrin, thalassemia belt, chelation therapy

For citation: Rakhmanova U.U. Comparative characteristics of humoral immunity indicators and their relationship with chelation therapy in thalassemia. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(19):162–166. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-19-162-166>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Талассемия является наследственным генетическим заболеванием, которое связано с патологическими изменениями в гене гемоглобина. Всего насчитывается более 100 вариантов мутаций гена гемоглобина, которые могут привести к β -талассемии: в мире насчитывается 60–70 тыс. больных большой формой этой наследственной аномалии [1–6]. Зарубежные научные исследования, посвященные изучению механизмов развития талассемии, проводятся в основном в тех странах, где данная проблема является актуальной и имеется высокая распространенность, т. е. «пояс талассемии» – это страны Средиземноморья (Турция, Греция, Кипр и др.), Юго-Восточной Азии (Индонезия, Китай, Таиланд и др.), а также Азербайджан и Узбекистан [7–9].

Данные о повышенной восприимчивости больных талассемией к инфекциям вызывают большой интерес к изучению различных аспектов иммунного статуса больных. Существуют исследования, доказывающие, что пациенты с талассемией имеют повышенную восприимчивость организма к ОРЗ, пневмонии, гепатиту, ОКЗ и др. [10–12]. Многочисленные гемотрансфузии, перегрузка организма железом, частые инфекционные осложнения приводят к образованию в крови больных талассемией циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) «антиген – антитело» [13–15]. Множественные гемотрансфузии на протяжении всей жизни больных талассемией являются причиной перегрузки организма железом, и при отсутствии эффективной хелаторной терапии (ХТ) больные погибают от гемосидероза внутренних органов. Процесс эритропоэза жестко регулируется целым рядом событий, которые включают сигнализацию цитокинов и клеточных взаимодействий, в основном в контексте эритробластических островков, специализированной ниши для созревания предшественников эритроида [16, 17].

В связи с этим сохраняется важность дальнейшего изучения механизмов развития болезни и поиска патогенетически обоснованных подходов лечения.

Цель исследования: изучить показатели гуморального звена иммунитета и их взаимосвязь с ХТ у больных талассемией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалом исследования явилась периферическая венозная кровь больных талассемией. Настоящее исследование проведено в РСНПМЦГ в период с 2015 по 2020 г. На диспансерном учете в поликлинике Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра гематологии состояли больные со всех областей Республики Узбекистан, Республики Каракалпакстан и г. Ташкента. Так как первичный диагноз талассемии выставлялся непосредственно в данной поликлинике, больные приезжали ежеквартально в поликлинику для бесплатного получения препарата деферазирокс (для ХТ).

При определении иммунологического статуса больных β -талассемией нами были исследованы 74 школьника 8–12 лет, т. к. они составили самую большую группу исследования. Группу контроля составили 20 практически здоровых детей соответствующего возраста. Статистическая обработка клинического материала была произведена при помощи статистического пакета прикладных программ «STATISTICA 10.0»

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Учитывая немногочисленные и противоречивые данные о гуморальном иммунитете больных талассемией, нами были изучены некоторые параметры гуморального иммунитета: IgA, IgM, IgG (табл. 1).

Установлена достоверная разница иммуноглобулинов между контрольной группой и больными β -талассемией, получающими ХТ. Результаты изучения содержания сывороточных иммуноглобулинов в крови больных детей показали сниженный синтез IgA ($p < 0,001$).

● **Таблица 1.** Сравнительная характеристика иммуноглобулинов
● **Table 1.** Comparative analysis of immunoglobulins

№	Показатели (г/л)	Контроль (n = 20)	Больные ТА (n = 74)	p < 0,05
1	IgA	1,48 ± 0,05	1,01 ± 0,04	0,001
2	IgM	1,26 ± 0,04	1,78 ± 0,10	0,001
3	IgG	11,2 ± 0,41	16,13 ± 0,58	0,001

При этом уровень IgM был достоверно повышен у больных β -талассемией по сравнению с контролем ($p < 0,001$), что говорит о наличии острого воспаления в организме. Также результаты наших исследований показали, что наблюдается некоторая тенденция к повышению уровня IgG ($11,2 \pm 0,41$ пг/мл в контроле против $16,13 \pm 0,58$ пг/мл), а также достоверное повышение синтеза этого иммуноглобулина ($p < 0,001$), это позволяет утверждать о ауто-иммунном процессе.

Характер гуморального звена иммунитета заключается в разнонаправленном изменении уровня иммуноглобулинов А, М и G, очень значимых в борьбе с различными агентами. Они обладают высокой способностью связывать комплемент, агглютинировать и лизировать клетки-мишени. Приведенные данные свидетельствуют об изменениях изученных параметров иммунной системы у больных детей, которые нельзя недооценивать, когда речь идет о формировании иммунодефицитного состояния (табл. 2).

Результаты исследований гуморального иммунитета показали, что наблюдается повышение IgA, а в показателях IgM и IgG – тенденция к снижению, от начальных высоких значений в зависимости от длительности ХТ.

Наши данные совпадают с данными литературы. Так, в работах по изучению показателей гуморального иммунитета установлено нарушение секреции иммуноглобулинов, авторы отметили значительное увеличение уровня IgG, IgM и снижение IgA [18–22].

В изученной нами литературе имеется ряд работ, посвященных вопросам изучения интерлейкинов у больных β -талассемией [23–28]. В основном эти работы выполнены в восьмидесятых годах прошлого столетия. Уровни цитокинов отражают наличие воспалительных реакций в организме [29–32].

IL-18 – это цитокин, обладающий плейотропным и про-воспалительным действием, который непосредственно стимулирует продукцию факторов апоптоза и молекул адгезии, увеличивает литическую активность НК-клеток, повышает пролиферативную активность Т-лимфоцитов. Важной ролью IL-18 является активное участие в формировании клеточного и гуморального иммунитета, в выработке врожденного и приобретенного иммунитета.

Указанные выше эффекты этого цитокина доказывают, что он играет ведущую роль в осуществлении противомикробной защиты организма. IL-18 является патогенетическим фактором в развитии некоторых заболеваний, характеризующихся острым и хроническим воспалением. Учитывая важную роль цитокинов, нами было изучено их содержание в крови больных β -талассемией до и после ХТ. Данных по этому вопросу в литературе не найдено.

Наши результаты показали, что в показателях интерлейкина-6 и -18 у больных β -талассемией выявлено достоверное различие, все показатели отклонялись от нормы, разница достоверна (табл. 3).

Изучение взаимосвязи показателей интерлейкинов с ХТ показало, что имеется достоверная разница до и после ХТ в показателях интерлейкина-6 и -18. Учитывая важность роли интерлейкина-18, можно заклю-

чить, что ХТ положительно влияет на иммунный статус больных талассемией, способствует снижению их восприимчивости к различным инфекциям (табл. 4).

Максимальный уровень IL-18 наблюдается у детей с β -талассемией до ХТ, который был в сотни раз выше контрольных значений ($797,56 \pm 87,99$ пг/мл против $68,6 \pm 3,7$ пг/мл в контроле, $p < 0,001$). Уровень IL-6 у больных детей по сравнению с группой контроля был достоверно выше в 4 раза ($p < 0,05$). Уровень концентрации

● **Таблица 2.** Показатели иммуноглобулинов больных детей школьного возраста в зависимости от срока получения хелатотерапии

● **Table 2.** Immunoglobulin levels in school age paediatric patients, depending on the duration of chelation therapy

Показатели	IgA ($1,48 \pm 0,05$ г/л)	IgM ($1,26 \pm 0,04$ г/л)	IgG ($11,2 \pm 0,41$ г/л)
До ХТ	$0,98 \pm 0,08$	$1,75 \pm 0,14$	$18,28 \pm 1,27$
ХТ 1 год	$1,01 \pm 0,09$	$1,61 \pm 0,39$	$17,16 \pm 1,73$
ХТ 2 года	$1,06 \pm 0,07$	$1,57 \pm 0,21$	$16,56 \pm 2,22$
ХТ 3 года	$1,13 \pm 0,11$	$1,42 \pm 0,13$	$15,21 \pm 2,21$
ХТ 4 года	$1,39 \pm 0,17$	$1,31 \pm 0,15$	$15,01 \pm 2,52$
ХТ 5 лет	$1,41 \pm 0,13$	$1,29 \pm 0,28$	$12,98 \pm 1,54$

● **Таблица 3.** Сравнительная характеристика цитокинов

● **Table 3.** Comparative analysis of cytokines

№	Показатели	Контроль (n =)	Больные ТА (n = 74)	p < 0,05
1	IL-6 (пг/мл)	$19,9 \pm 2,0$	$57,96 \pm 2,35$	0,001
2	IL-18 (пг/мл)	$68,6 \pm 3,7$	$595,73 \pm 43,28$	0,001

● **Таблица 4.** Показатели интерлейкинов-6 и -18 в зависимости от длительности хелатотерапии

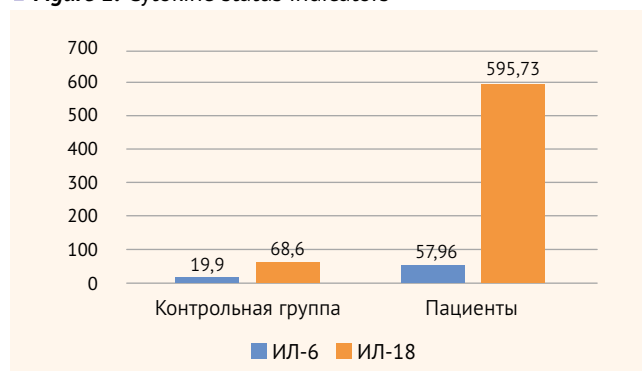
● **Table 4.** IL-6 and IL-18 levels, depending on the duration of chelation therapy

№	Сроки ХТ	IL-6 ($19,9 \pm 2,0$ пг/мл)	IL-18 ($68,6 \pm 3,7$ пг/мл)
1	До ХТ	$77,50 \pm 7,99$	$797,56 \pm 87,99$
2	ХТ 1 год	$57,22 \pm 7,57$	$709,8 \pm 90,54$
3	ХТ 2 года	$56,76 \pm 5,73$	$668,60 \pm 95,34$
4	ХТ 3 года	$53,01 \pm 5,43$	$651,5 \pm 104,67$
5	ХТ 4 года	$50,16 \pm 6,60$	$542,97 \pm 85,90$
6	ХТ 5 лет	$47,92 \pm 3,29$	$404,81 \pm 63,87$

чить, что ХТ положительно влияет на иммунный статус больных талассемией, способствует снижению их восприимчивости к различным инфекциям (табл. 4).

Максимальный уровень IL-18 наблюдается у детей с β -талассемией до ХТ, который был в сотни раз выше контрольных значений ($797,56 \pm 87,99$ пг/мл против $68,6 \pm 3,7$ пг/мл в контроле, $p < 0,001$). Уровень IL-6 у больных детей по сравнению с группой контроля был достоверно выше в 4 раза ($p < 0,05$). Уровень концентрации

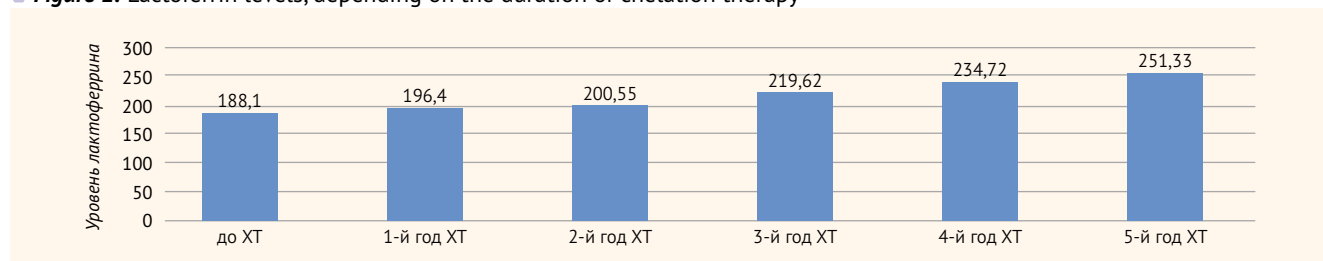
● **Рисунок 1.** Показатели цитокинового статуса
● **Figure 1.** Cytokine status indicators



● **Таблица 5.** Показатели белков острой фазы воспаления
● **Table 5.** Acute phase protein levels

№	Показатели	Контроль (n = 20)	Больные ТА (n = 74)	p < 0,05
1	Lactoferrin (нг/мл)	890 ± 21,8	211,42 ± 9,63	0,001
2	CRB (нг/мл)	3,8 ± 0,1	15,33 ± 0,17	0,001

● **Рисунок 2.** Уровень лактоферрина в зависимости от длительности хелатотерапии
● **Figure 2.** Lactoferrin levels, depending on the duration of chelation therapy



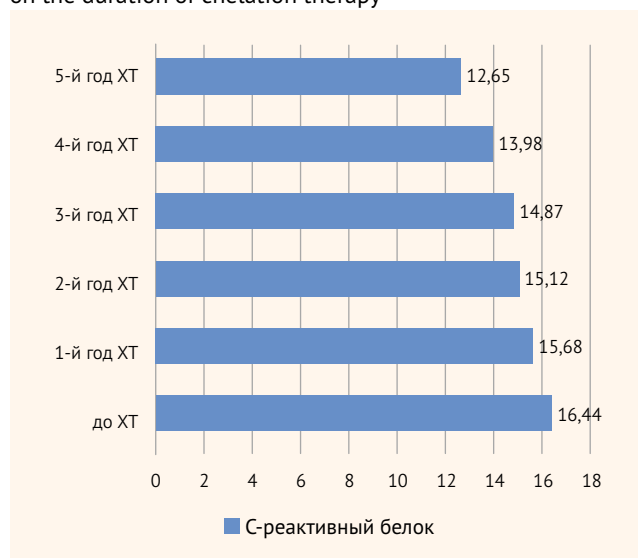
IL-18 и IL-6 был достоверно выше, что отражает повышенную активность макрофагов, участвующих в поддержании воспалительного процесса (рис. 1).

В работах зарубежных ученых убедительно доказано стимулирующее влияние IL-18 на гуморальный иммунитет, что проявляется высоким уровнем в крови пациентов.

В группе больных β -талассемией детей уровень С-реактивного белка (СРБ) был в 4 раза выше значений контрольной группы ($3,8 \pm 0,1$ нг/мл в контроле против $15,33 \pm 0,17$ нг/мл, $p < 0,001$). Уровень лактоферрина у больных детей был снижен в 4,2 раза по сравнению с данными контрольной группы (табл. 5). Основная функция системы белков острой фазы – выведение (элиминация) чужеродных клеток и регуляция иммунного ответа.

Изучены также показатели лактоферрина до и после применения ХТ: результаты показали значительное отклонение от нормы в сторону снижения показателей лактоферрина (рис. 2). Полученные результаты позволяют полагать, что сниженный уровень сывороточного лактоферрина прямо отражает степень выраженности деструктивных процессов во внутренних органах, активности воспаления, выраженности эндогенной интоксикации на фоне иммунной недостаточности и нарушений процессов гомеостаза. Показатели лактоферрина у больных указывают на несостоятельность иммунной системы при талассемии.

● **Рисунок 3.** Уровень С-реактивного белка в зависимости от длительности хелатотерапии
● **Figure 3.** C-reactive protein levels, depending on the duration of chelation therapy



Изучение сравнительных данных показателей С-реактивного белка у больных β -талассемией в зависимости от сроков ХТ показывает увеличение показателей до и снижение после применения ХТ, что свидетельствует о положительном влиянии ХТ на показатели С-реактивного белка у наших больных (рис. 3). Следовательно, проведение ХТ положительно влияет на показатели СРБ.

ВЫВОДЫ

Выявлена взаимосвязь между показателями иммунного статуса и гемосидероза, имеется достоверная разница во всех показателях: уровень IgA снижен, IgG и IgM повышен. Наблюдается дисрегуляция факторов белков острой фазы: С-реактивного белка и лактоферрина. Для β -талассемии характерно резкое повышение уровня провоспалительных цитокинов: IL-6 повышен в 2,9 раза, а IL-18 – в 8,7 раза. Применение ХТ способствует положительной динамике изученных параметров: ниже становится уровень ферритина, выше – уровень лактоферрина и IgA, снижается уровень IL-6, IL-18 и С-реактивного белка.

Поступила / Received 22.08.2022
Поступила после рецензирования / Revised 27.09.2022
Принята в печать / Accepted 10.10.2022

Список литературы / References

- Asadov C., Alimirzoeva Z., Hasanova M., Mammadova T., Shirinova A. Clinical News. Application of recombinant erythropoietin in beta-thalassemia intermedia. *Georgian Med.* 2016;255(6):86–92. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27441542>.
- Abraham A., Sindhuvi E., Korula A., Fouzia N.A., Srivastava A., George B. et al. Donor Lymphocyte Infusion in Patients with Thalassemia Major Who Have Mixed Chimerism Following Allogeneic Stem Cell Transplant. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016;22:S19E5481. Available at: [https://www.aastctjournal.org/article/S1083-8791\(15\)01232-X/pdf](https://www.aastctjournal.org/article/S1083-8791(15)01232-X/pdf).
- Aleem A., Shakoor Z., Alsaleh K., Algahtani F., Iqbal Z., Al-Momen A. Immunological evaluation of β -thalassemia major patients receiving oral iron chelator deferasirox. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2014;24(7):467–471. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25052967>.
- Angelucci E., Santini V., Di Tucci A.A., Quaresmini G., Finelli C., Volpe A. et al. Deferasirox for transfusion-dependent patients with myelodysplastic syndromes: safety, efficacy, and beyond (GIMEMA MDS 0306 Trial). *Eur J Haematol.* 2014;92(6):527–536. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24580147>.
- Andreani M., Testi M., Gaziev J., Condello R., Bontadini A., Tazzari P.L. et al. Quantitatively different red cell/nucleated cell chimerism in patients with long-term, persistent hematopoietic mixed chimerism after bone marrow transplantation for thalassemia major or sickle cell disease. *Haematologica.* 2011;96(1):128–133. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20935000>.
- Ansari S., Rashid N., Hanifa A., Siddiqui S., Kaleem B., Naz A. et al. Laboratory diagnosis for thalassemia intermedia: Are we there yet? *J Clin Lab Anal.* 2019;33(1):e22647. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30221402>.
- Asadov C., Alimirzoeva Z., Mammadova T., Aliyeva G., Gafarova S., Mammadov J. β -Thalassemia intermedia: a comprehensive overview and novel approaches. *Int J Hematol.* 2018;108(1):5–21. Available at: <https://www.researchgate.net/publication/322763987>.
- Ahluwalia J., Datta U., Marwaha R.K., Sehgal S. Immune functions in splenectomized thalassaemic children. *Indian J Pediatr.* 2000;67:871–876. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11262984>.
- Bollig C., Schell L.K., Rucker G., Allert R., Motschall E., Niemeyer C.M. et al. Deferasirox for managing iron overload in people with thalassemia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;2017(8). Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28809446>.
- Bordbar E., Taghipour M., Zucconi B. Reliability of Different RBC Indices and Formulas in Discriminating between β -Thalassemia Minor and other Microcytic Hypochromic Cases. *Mediterr. J Hematol Infect Dis.* 2015;7(1):e2015022. Available at: <https://www.researchgate.net/publication/348430068>.
- Brancaleoni V., Di Pierro E., Motta I., Cappellini M.D. Laboratory diagnosis of thalassemia. *Int J Lab Hematol.* 2016;38(Suppl. 1):32–40. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ijlh.12527>.
- Borgna-Pignatti C., Rugolotto S., De Stefano P., Zhao H., Cappellini M.D., Del Vecchio G.C. et al. Survival and complications in patients with thalassemia major treated with transfusion and deferoxamine. *Haematologica.* 2004;89:1187–1193. Available at: <https://www.haematologica.org/article/download/3248/11747>.
- Galanello R., Origa R. Beta-thalassemia. *Orphanet J Rare Dis.* 2010;5:11. Available at: <https://orjrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/1750-1172-5-11>.
- Cantiniaux B., Hariga C., Ferster A., De Maertelaere E., Toppet M., Fondu P. Neutrophil dysfunction in thalassaemia major: The role of iron overload. *Eur J Haematol.* 1987;39:28–34. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0006497121029268>.
- Ghanavat M., Haybar H., Pezeshki S.M.S., Shahjehani M., Jodat H., Elyasi M., Saki N. Cardiomyopathy in Thalassemia: Quick Review from Cellular Aspects to Diagnosis and Current Treatments. *Lab Med.* 2020;51(2):143–150. Available at: <https://academic.oup.com/labmed/article/51/2/143/5542818>.
- Consolini R., Calleri A., Legitimo A., Massei F. Immunological evaluation of patients with beta-thalassemia major. *Acta Haematol.* 2001;105:7–12. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25052967>.
- Capellini M., Cohen A., Eleftheriou A., Piga A., Porter J., Taher A. Guidelines for the clinical management of thalassemia (2nd ed.). Nicosia (CY): Thalassaemia International Federation; 2008. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK173968>.
- De Dreuzey E., Bhukhai K., Lebouch P., Payen E. Current and future alternative therapies for beta-thalassemia major. *Biom J.* 2016;39(1):24–38. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27105596>.
- Daher A.M., Al-Momen H., Jasim S.K. Deferasirox in thalassemia: a comparative study between an innovator drug and its copy among a sample of Iraqi patients. *Ther Adv Drug Saf.* 2019;10:2042098619880123. Available at: <https://www.researchgate.net/publication/336388499>.
- Dussiot M., Maciel T.T., Fricot A., Chartier C., Negre O., Veiga J. et al. An activin receptor IIA ligand trap corrects ineffective erythropoiesis in beta-thalassemia. *Nat Med.* 2014;20:398–407. Available at: <https://www.nature.com/articles/nm.3468>.
- El-Beshlawy A., El-Ghamrawy M. Recent trends in treatment of thalassemia. *Blood Cells Mol Dis.* 2019;76:53–58. Available at: <https://www.researchgate.net/publication/330860612>.
- Giardine B., Borg J., Viennas E., Pavlidis C.P., Moradkhani K., Joly P. et al. Updates of the Hb Var database of human hemoglobin variants and thalassemia mutations. *Nucleic Acids Res.* 2014;42(Database issue):D1063–D1069. <https://doi.org/10.1093/nar/gkt911>.
- Haghpanah S., Zarei T., Zahedi Z., Karimi M. Compliance and satisfaction with deferasirox (Exjade®) compared with deferoxamine in patients with transfusion-dependent beta-thalassemia. *Hematology.* 2014;19(4):187–191. Available at: <https://www.researchgate.net/publication/257202367>.
- Huang C.W., Jiang H. Research advances in transplantation for thalassemia major. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2020;22(1):77–81. Available at: https://www.researchgate.net/publication/338675330_Research_advances_in_transplantation_for_thalassemia_major.
- Jang J.H., Lee J.H., Yoon S.S., Jo D.Y., Kim H.J., Chung J., Lee J.W. Korean guideline for iron chelator therapy in transfusion-induced iron overload. *J Korean Med Sci.* 2013;28:1563–1572. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3835496>.
- Karimi M., Arandi N., Haghpanah S., Ansari S., Azarkeyvan A., Bordbar M., Safaei S. Efficacy of Deferasirox (Exjade®) in Modulation of Iron Overload in Patients with β -Thalassemia Intermedia. *Hemoglobin.* 2015;39(5):327–329. Available at: <https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.3109/03630269.2015.1057735>.
- Khera R., Singh T., Khuana N., Gupta N., Dubey A.P. HPLC in characterization of hemoglobin profile in thalassemia syndromes and hemoglobinopathies: a clinic hematological correlation. *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2015;31(1):110–115. Available at: <https://www.hindawi.com/journals/isrn/2014/257805>.
- Kontoghiorghe C.N., Kontoghiorghe G.J. Efficacy and safety of iron-chelation therapy with deferoxamine, deferiprone, and deferasirox for the treatment of iron-loaded patients with non-transfusion-dependent thalassemia syndromes. *Drug Des Dev Ther.* 2016;10:465–481. Available at: <https://www.semanticscholar.org>.
- Langlois S., Ford J.C., Chitayat D.; CCMG prenatal diagnosis committee; SOGC genetics committee. Carrier screening for thalassemia and hemoglobinopathies in Canada. *J Obstet Gynaecol Can.* 2008;30(10):950–959. Available at: [https://www.jogc.com/article/S1701-2163\(16\)32975-9/fulltext](https://www.jogc.com/article/S1701-2163(16)32975-9/fulltext).
- Lombardi G., Matera R., Minervini M., Cascavilla N., D'Arcangelo P., Carotenuto M. et al. Serum levels of cytokines and soluble antigens in polytransfused patients with beta thalassemia major: relationship to immune status. *Haematologica.* 1994;79(5):406–412. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7843626>.
- Pattanapanyasat K., Thepthai C., Lamchiagdhase P. et al. Lymphocyte subsets and specific T-cell immune response in thalassemia. *Cytometry.* 2000;42:11–17. Available at: <https://www.researchgate.net/publication/12635205>.
- Risoluti R., Materazzi S., Sorrentino F., Bozzi C., Caprari P. Update on thalassemia diagnosis: New insights and methods. *Talanta.* 2018;183:216–222. Available at: <https://www.researchgate.net/publication/323283581>.

Информация об авторе:

Рахманова Умида Улугбековна, к.м.н., доцент кафедры военно-полевой терапии и гематологии, Ургенчский филиал Ташкентской медицинской академии; 220100, Узбекистан, Хорезмская область, Ургенч, ул. Аль-Хорезмий, д. 28; rahmanovaumidahon@gmail.com

Information about the author:

Umida U. Rakhmanova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Military Field Therapy and Hematology, Urgench Branch of Tashkent Medical Academy; 28, Al-Khorezmii St., Urgench, Khorezm Region, 220100, Uzbekistan; rahmanovaumidahon@gmail.com

Многоликость проблем школьной медицины: состояние здоровья и организация питания школьников

В.А. Шульдайс¹, Г.Р. Сагитова^{2✉}, sagitova-gulnara04@yandex.ru, Е.А. Торопыгина¹, М.В. Столыпина¹, Н.В. Ключева¹, Е.М. Шафоростова², И.А. Темерев²

¹ Детская городская поликлиника № 4; 414024, Россия, Астрахань, ул. Н. Островского, д. 66, корп. 2

² Астраханский государственный медицинский университет; 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, д. 121

Резюме

Ведение. В последние годы отмечается рост количества школьников с хроническими заболеваниями. Сотрудниками Астраханского ГМУ совместно с коллегами из ГБУЗ АО «ДГП № 4» была проведена работа по исследованию влияния питания на рост случаев заболеваний в образовательных учреждениях.

Цель. Изучить влияние питания в образовательных учреждениях на состояние здоровья современных школьников г. Астрахани, а также понимание детьми и их родителями принципов здорового питания детей.

Материалы и методы. Проведен мониторинг состояния здоровья 9 063 школьников общеобразовательных учреждений, находящихся на территории обслуживания ГБУЗ АО «Детской городской поликлиники № 4». Были использованы данные профилактических осмотров 2018–2020 гг. Осуществлялось анкетирование школьников (579 человек) 8–11 классов и родителей (591 человек) на предмет состояния здоровья ребенка и отношения к здоровому питанию в школах.

Результаты. По результатам мониторинга Управления Роспотребнадзора по Астраханской области в области ни в одном образовательном учреждении не осуществляется сбалансированное питание. Профилактические осмотры школьников показали, что в 1-е классы поступило лишь 7% детей с I группой здоровья. У значительной части школьников отмечались различные функциональные нарушения (57%). В структуре таких нарушений на 1-м месте заболевания костно-мышечной системы, на 2-м месте – патологии органов пищеварения, на 3-м месте – нарушения нервно-психического здоровья. Отмечался высокий уровень аллергопатологии, заболеваний глаза. У 3% детей была выявлена тугоухость. При обследовании сердечно-сосудистой системы (скрининг ЭКГ) только у 63% школьников показатели не имели существенных отклонений.

Заключение. Нерациональное питание школьников является одной из причин высокого уровня заболеваемости школьников, распространенности хронических заболеваний, нарушений физического развития. Требуется внедрение в школах здоровьесберегающих технологий и контроль организации питания школьников.

Ключевые слова: школьник, питание, группа здоровья, физическое развитие, профилактический осмотр

Для цитирования: Шульдайс В.А., Сагитова Г.Р., Торопыгина Е.А., Столыпина М.В., Ключева Н.В., Шафоростова Е.М., Темерев И.А. Многоликость проблем школьной медицины: состояние здоровья и организация питания школьников. *Медицинский совет.* 2022;16(19):167–173. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-19-167-173>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Multiple problems of school medicine: state of health and organization of nutrition for schoolchildren

Vladimir A. Shuldais¹, Gulnara R. Sagitova^{2✉}, sagitova-gulnara04@yandex.ru, Elena A. Toropygina¹, Marina V. Stolypina¹, Nonna V. Klyueva¹, Elena M. Shaforostova², Igor A. Temerev²

¹ City Clinic for Children №4; 66, Bldg. 2, N. Ostrovsky St., Astrakhan, 414024, Russia

² Astrakhan State Medical University; 121, Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia

Abstract

Introduction. In recent years, there has been an increase in the number of schoolchildren with chronic diseases. Employees of the Astrakhan State Medical University, together with colleagues from Children's City Polyclinic №4, worked to study the impact of nutrition on the growth of disease cases in educational institutions.

Aim. Study of the impact of nutrition in educational institutions on the state of health of modern schoolchildren in the city of Astrakhan, as well as the understanding of children and their parents of the principles of healthy nutrition of children.

Materials and methods. The health status of 9063 schoolchildren was monitored in general education institutions located in the service area of Children's City Polyclinic No. 4. Data from preventive examinations 2018–2020 were used. Schoolchildren (579 people) in grades 8–11 and parents (591 people) were surveyed for the state of the child's health and attitude to healthy nutrition in schools.

Results. According to the results of monitoring by the Office of Rosпотребнадзор in the Astrakhan region in the region, no educational institution has a balanced diet. Preventive examinations of schoolchildren showed that only 7% of children with health

group I entered the first grades. In a significant part of schoolchildren, various functional violations were noted (57%). In the structure of such disorders, the first place is diseases of the musculoskeletal system, the second place is the pathology of the digestive organs, and the third place is the violation of neuropsychiatric health. There was a high level of allergopathology, eye diseases. 3% of children showed hearing loss. When examining the cardiovascular system (ECG screening), only 63% of schoolchildren had no significant abnormalities.

Conclusion. Unsustainable nutrition of schoolchildren is one of the reasons for the high level of incidence of schoolchildren, the prevalence of chronic diseases, and physical disorders. It is necessary to introduce healthy-saving technologies in schools and control the organization of nutrition for schoolchildren.

Keywords: schoolboy, nutrition, health group, physical development, preventive examination

For citation: Shuldais V.A., Sagitova G.R., Toropygina E.A., Stolygina M.V., Klyueva N.V., Shaforostova E.M., Temerev I.A. Multiple problems of school medicine: state of health and organization of nutrition for schoolchildren. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(19):167–173. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-19-167-173>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Указом Президента РФ от 29 мая 2017 г. № 240 период 2018–2027 гг. объявлен «Десятилетием детства». Сохранение и укрепление здоровья ребенка несомненно важны на всех этапах его развития. От момента рождения до 18 лет в его организме происходят физиологические и метаболические изменения, определяющие формирование его здоровья, так же как и влияние социальных факторов [1–3].

Ярким примером сочетания данных факторов является весь период обучения в школе. Ребенку приходится подстраиваться под социальную среду и распорядок дня, что в свою очередь сказывается на качестве и распорядке питания. Перекусы всухомятку, фаст-фуд, быстрый прием пищи или даже пропуски приема пищи – все это негативно сказывается на растущем организме ребенка, которому в силу своего возраста, образа жизни, учебной нагрузки нужна энергия для роста и развития.

Здоровое питание, или правильное питание, – это питание, которое обеспечивает не только рост и нормальное развитие человека, но и его жизнедеятельность, способствует укреплению его здоровья и профилактику заболеваний.

В Указе Президента Российской Федерации от 25.10.2010 № 1873-р «Основы государственной политики в области здорового питания населения РФ до 2020 г.» определены понятие «здоровое питание» и его роль в формировании здоровья детей и других возрастных групп населения России. Таким образом, можно сказать, что обязательным компонентом системы мероприятий по сохранению и укреплению здоровья детей является организация их питания¹.

Особенно важно правильное питание в школьном возрасте для обеспечения роста и развития, формирования физиологических функций и защиты, а также для поддержания эффективности обучения. Но не стоит забывать, что правильное питание формирует в ребенке еще и понятие здорового образа жизни [4].

В конце XIX и начале XX в. особое внимание начали уделять питанию в организованных детских коллективах [5]. В связи с развитием пищевой промышленности, увеличением ассортимента продуктов питания и ухудшением качества в погоне за ценой, актуальности данная проблема не потеряла. Продукты, поступающие в организм ребенка, оказывают существенное влияние на метаболические и структурно-функциональные взаимоотношения, поэтому несбалансированное питание ведет к риску возникновения заболеваний [6–8].

Если взглянуть на средние результаты социальных опросов в части качества и режима питания у школьников, то мы увидим, что у большинства ($69,7 \pm 3,4\%$) нарушен режим питания. Сюда входят быстрый перекус или перекус всухомятку ($33,1 \pm 2,9\%$), отказ от посещения столовой или буфета ($20,8 \pm 2,6\%$), переедание ($16,6 \pm 2,7\%$). Напрашивается вывод, что в организованных детских коллективах не делают упор на предоставление информации о здоровом питании. Этот вывод подтверждается ответом учащихся, что порядка $60,6 \pm 3,4\%$ не получали такую информацию [9, 10].

Также не стоит забывать, что на режим и качество питания школьников негативно повлияло введение дистанционного обучения в связи с пандемией, вызванной вирусом SARS-CoV-2, когда детям пришлось подстраиваться под новый режим и способы приготовления пищи.

Среди наиболее значимых негативных особенностей пищевого поведения детей в первую очередь следует назвать такие, как избыточное потребление соли, сахара, насыщенных жиров, недостаток микронутриентов в рационе питания, недостаточное потребление рыбы, молочных продуктов, овощей и других продуктов, являющихся источником пищевых волокон.

Кроме того, рост популярности и доступности предприятий фаст-фуда приводит к увеличенному спросу на продукты и блюда, не рекомендованные к употреблению детьми (блюда, жаренные во фритюре, газированные напитки) [11, 12].

За прошедшее не одно десятилетие отмечается ухудшение состояния здоровья учащихся по результатам

¹ О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2021:57–73. Режим доступа: https://www.rosпотребнадзор.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=18266.

профилактических осмотров. К сожалению, специалистам все чаще приходится определять III–IV группу здоровья и все реже ставить I и II группу [13–16].

Не исключено, что именно несоблюдение здорового питания среди школьников привело к увеличению хронических заболеваний (рост на 84%) и распространению функциональных нарушений здоровья (рост на 85%)².

В большинстве развитых стран, в том числе и в России, контроль качественного питания учащихся в школах находится на одном уровне с национальной безопасностью государства, поскольку отчетливо прослеживается зависимость состояния здоровья детей от их питания, а от состояния здоровья детей – здоровье и благосостояние нации в целом [17].

Все мы понимаем, что важность здоровья детей переоценить невозможно, а значит, не должен снижаться контроль и мониторинг за качеством питания в общеобразовательных организациях.

Цель – изучение влияния питания в образовательных учреждениях на состояние здоровья современных школьников г. Астрахани, а также понимания детьми и их родителями принципов здорового питания детей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен мониторинг состояния здоровья школьников 6 общеобразовательных учреждений, находящихся на территории обслуживания ГБУЗ АО «Детской городской поликлиники № 4» (9 063 человека). Были использованы данные профилактических осмотров 2018–2020 гг. Осуществлялось анкетирование школьников (579 человек) 8–11 классов и родителей (591 человек) на предмет информированности о состоянии здоровья ребенка, а также их отношения к здоровому питанию в школах.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Профилактические осмотры школьников проводились ежегодно в одно и то же время года (в апреле) непосредственно в школах в соответствии с приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 10 августа 2017 г. № 514н «О порядке проведения профилактических медицинских осмотров несовершеннолетних». Осмотр включал в себя скрининговые программы, клинические осмотры, лабораторно-инструментальные и диагностические исследования.

Общее количество осмотренных – 9 063 ребенка. За 3 года существенных сдвигов в распределении детей по группам здоровья не выявлено (табл. 1).

Из представленных в табл. 1 данных видно, что число учеников с I группой здоровья снижается, при этом отмечается увеличение детей с III–V группой.

● **Таблица 1.** Распределение школьников по группам здоровья за 2018–2020 гг. (%)

● **Table 1.** Distribution of schoolchildren by health group for 2018–2020 (%)

Группы	Годы		
	2018	2019	2020
I	7,8	8,3	7,1
II	70,29	71,9	72,0
III–V	19,3	19,8	20,8

● **Таблица 2.** Распределение школьников по физическому развитию за 2018–2020 гг. (%)

● **Table 2.** Distribution of students by physical development for 2018–2020 (%)

Физическое развитие	Годы		
	2018	2019	2020
По росту			
Среднее	92,9	90,7	90,1
Высокое	4,5	4,9	4,7
Низкое	2,6	4,4	5,2
По массе тела			
Нормальное	90,5	93,1	91,1
Дефицит массы	5,3	5,6	5,9
Избыток массы	4,2	1,2	3,0

В процессе проведения профилактического осмотра детям проводилась антропометрия с последующей оценкой физического развития. По результатам видно, что снижается доля школьников со средним физическим развитием (табл. 2): в 2020 г. у детей существенно изменились показатели роста, а именно увеличилась доля детей с низким показателем (5,2%), в то время как по весу отмечен рост показателей избыточного веса (3,0 в 2020 г. в сравнении с 2019 г. – 1,2), так же как и рост детей с дефицитом массы тела.

Наиболее значимые изменения параметров физического развития выражены у старшеклассников. Как следствие этого, только 65–70% школьников могут посещать занятия в основной физкультурной группе (табл. 3). В 8–11 классах в 1,5 раза увеличилось количество детей, освобожденных от уроков физкультуры.

Распространенность заболеваний школьников за исследуемый период выросла на 8,3% и составила в 2020 г. 1 586,9 на 1 000 осмотренных. Отмечается низкое число здоровых детей, при этом фиксируется рост детей с хроническими заболеваниями и функциональными нарушениями (23% от обследованных детей). В школах с углубленным изучением предметов, в связи с интенсивными педагогическими нагрузками, прослеживается рост числа детей с хронической патологией.

² О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2016 году: государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2017. 220 с. Режим доступа: https://www.rosotrebнадзор.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=8345; Оценка влияния факторов среды обитания на здоровье Кемеровской области (информационно-аналитический обзор). Кемерово: Кузбассвуиздат; 2013. 182 с. Режим доступа: <http://f.kemirs.ru/book/ocenka-vliyaniya-faktorov-sredy-obitaniya-na-zdorove-naseleniya-keмеровskoy-oblasti-informacionno-analiticheskiy-obzor/>.

● **Таблица 3.** Распределение школьников по медицинским группам по физкультуре за 2018–2020 гг. (%)

● **Table 3.** Distribution of students by medical groups in physical education for 2018–2020 (%)

Группы	Годы		
	2018	2019	2020
Основная	74,6	72,8	69,5
Подготовительная	21,3	22,5	23,0
Специальная	3,0	4,1	6,2
Освобождение (группа ЛФК)	1,1	0,6	1,3

В структуре хронических заболеваний школьников на 1-м месте болезни костно-мышечной системы (247,3); на 2-м – болезни органов пищеварения (149,3); на 3-м – болезни глаза и его придаточного аппарата (121,1) (табл. 4).

Анализ распространенности хронических заболеваний школьников с 1-го по 11-й класс показал значительный рост заболеваний у выпускников – в 1,6 раза (табл. 5). По сравнению с учениками 1-х классов, у 11-классников в 3 раза больше отмечен уровень распространенности заболеваний органов пищеварения, на 2-м месте – болезни нервной системы (в 2,7 раза), возможно, это связано с большими нагрузками учебного процесса и предстоящими выпускными экзаменами. Также отмечается рост случаев заболевания глаза и его придаточного аппарата (2,6 раза).

Отклонения в физическом развитии у школьников, а также развитие патологических и функциональных состояний в большей степени формируются за счет дефицита нутриентов (пищевых веществ) в пищевом рационе детей. Доказано, что недостаток в питании белка приводит к изменениям в полноценном функционировании зрительного анализатора; дефицит в питании микроэлементов (кальций, белок) приводит к структурным нарушениям костной ткани, а ограничения пищевого рациона по аминокислотам (триптофан и т. п.) и простым углеводам (лактоза, фруктоза и т. п.) приводят к проблемам формирования химических связей, отвечающих за память у ребенка.

Таким образом, состояние здоровья школьников, а именно его ухудшение, во многом зависит от неудовлетворительной организации питания и сформированных в школах агрессивных факторов (высокие педагогические нагрузки с 1-х классов, интенсификация процессов обучения, дефицит времени для усвоения информации и т. п.).

Для изучения отношения к школьному питанию детей и родителей было проведено анонимное анкетирование 579 детей (средний возраст $15,3 \pm 1,7$ года) и 591 родителя. По результату заочного опроса выяснено, что 84% родителей не знают полных сведений о болезнях детей; частично ориентированы в заболеваемости школьников 7% родителей; владеют ошибочными знаниями 9%.

На вопрос «Как вы оцениваете значение питания для здоровья вашего ребенка?» 43,6% родителей согласны с тем, что питание имеет высокое значение для здоровья ребенка; 32,7% признают, что физическое состоя-

● **Таблица 4.** Распространенность заболеваний среди школьников за 2018–2020 гг. (на 1 000 осмотренных)

● **Table 4.** Prevalence of diseases among schoolchildren for 2018–2020 (per 1000 examined)

Наименование болезни	Годы			Рост за 3 года в %
	2018	2019	2020	
Все классы заболеваний	1465,5	1517,3	1586,9	+8,3
Болезни крови, кроветворных органов	9,8	10,3	9,5	-7,7
Болезни эндокринной системы	62,6	63,4	74,1	+18,3
Болезни нервной системы	44,1	49,7	54,1	+22,6
Болезни глаза и его придаточного аппарата	110,2	112,3	121,1	+9,9
Болезни системы кровообращения	89,7	95,8	97,9	+9,1
Болезни органов дыхания	750,8	742,1	719,7	-4,1
Болезни органов пищеварения	135,6	141,8	149,3	+10,1
Болезни костно-мышечной системы	219,8	216,8	247,3	+14
Болезни мочеполовой системы	32,7	38,9	39,1	+19,6

● **Таблица 5.** Распространенность заболеваний среди школьников 1-х и 11-х классов в 2020 г. (на 1 000 осмотренных)

● **Table 5.** Prevalence of diseases among pupils in grades 1 and 11 in 2020 (per 1000 examined)

Класс заболевания	1-й класс	11-й класс	Рост уровня распространенности заболеваний
Болезни крови, кроветворных органов	13,8	10,9	- в 1,2 раза
Болезни эндокринной системы	60,3	117,2	+ в 2 раза
Болезни нервной системы	39,7	97,8	+ в 2,7 раза
Болезни глаза и его придаточного аппарата	80,2	194,1	+ в 2,6 раза
Болезни системы кровообращения	81,5	167,3	+ в 2 раза
Болезни органов дыхания	783,1	727,0	- в 1,07 раза
Болезни органов пищеварения	85,7	241,2	+ в 3 раза
Болезни костно-мышечной системы	155,4	298,9	+ в 2 раза
Болезни мочеполовой системы	30,9	71,3	+ в 2,4 раза
Всего	1168,7	1871,1	+ в 1,6 раза

ние их ребенка сильно зависит от его питания; 20,8% считают, что здоровье ребенка скорее зависит от питания, и лишь 0,7% уверены в том, что здоровье их детей не зависит от питания.

Большая часть родителей (72%) утверждают, что дети в школе питаются в одно и то же время, это достаточно хорошие показатели, поскольку соблюдение режима питания является важным фактором правильного питания ребенка. Однако почти треть школьников (37,3%) сообщили, что они питаются в разное время. 49,1% детей сообщили, что едят быстро, проглатывая большие куски. У 83% школьников не сформированы правильные навыки приема пищи.

Среди проблем, связанных с питанием школьников, 32,3% респондентов родителей указывают на отсутствие условий для полного контроля питания ребенка в течение дня; 5,4% отмечают, что в школе ребенок заменяет основные приемы пищи перекусами; 15,7% родителей признают, что их дети увлекаются сладким; 11,4% родителей отметили отказ детей от полезных продуктов; 12,8% родителей отметили недостаточное выделение средств, чтобы обеспечить рациональное питание детей.

В 11,5% случаев отсутствует единое понимание у всех членов семьи, каким должно быть правильное питание школьников, 27% родителей не ориентированы, какие продукты необходимы ребенку школьного возраста. Беседы с детьми о пользе пищи, о витаминах, о вреде фастфуда проводят 39,8% родителей, в свою очередь 19,7% родителей не разговаривают с детьми о питании, т.к. им не хватает знаний о здоровом питании и времени. 22% родителей считают свое участие в рациональном питании недостаточным, 14,2% придерживаются позиции «дают кушать, что есть дома». 66,8% детей отметили, что едят супы (первые блюда), 43,9% детей едят ежедневно фрукты и 26,6% – овощи. 38% школьников фрукты употребляют 1 раз в нед. 31,1% родителей заменяют мясо в рационе школьника колбасой, сосисками. По итогам проведенного опроса сформирован список любимых продуктов школьников: шоколад, конфеты (61%); пирожные, кондитерские изделия (46%); сладкая газированная вода (31%); чипсы (25,5%); сухарики (22%); бутерброды (21,1%).

Опрошенные дети мало едят важные для здоровья продукты, в частности белковые – молоко, рыбные блюда, кисломолочные продукты, а также свежие фрукты, мясные блюда.

Результаты анкетирования позволяют увидеть реальную картину под названием «Чем мы кормим школьников». Родители признаются, что у них отсутствует единое понимание, каким должно быть правильное питание у школьников.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Общее число здоровых детей в школах остается низким, отмечается рост детей с функциональными нарушениями, с хроническими заболеваниями. Фиксируется значительный рост заболеваний, сформированных в школах: рост числа заболеваний органов пищеварения в 1,1 раза, заболеваний нервной системы и глаза – в 1,2 раза.

Низкий уровень организации питания школьников формирует нутритивные дефициты пищевых рационов детей. Анкетирование школьников и их родителей выявило глубинные причины формирования у детей функциональных нарушений здоровья. Дефектное питание детей приводит к нарушению обмена веществ всех классов болезней с устойчивыми признаками функциональных нарушений.

Высокая распространенность астеновегетативных нарушений, возрастающих с возрастом школьника, требует оптимизации образовательного процесса и изменения системы медицинского наблюдения в образовательных учреждениях.

Нерациональное питание школьников является одной из причин высокого уровня заболеваемости школьников, распространенности хронических заболеваний, нарушений физического развития и т. п. Требуется внедрение в школах здоровьесберегающих технологий, которое будет проводиться совместно специалистами различных ведомств по вопросам организации рационального питания, пересмотру учебных нагрузок, доступности к профилактическим мероприятиям, вовлечению педагогов и родителей к восстановлению здоровья школьников, внедрению в коллективах здорового образа жизни и т. п.

Главная задача перед руководством – это восстановить правильное питание в школах и семьях. Недостаточная грамотность в области здорового питания, избыточная эмоциональная нагрузка в течение дня приводят к формированию отклонений в состоянии здоровья у детей, в результате которых формируются различные хронические заболевания. Все это требует оптимизации существующей системы охраны здоровья детей, обучающихся в образовательных учреждениях.

Полученные результаты позволяют определить приоритеты в разработке профилактических, лечебно-оздоровительных технологий и программ при работе в образовательных учреждениях.



Поступила / Received 24.08.2022
Поступила после рецензирования / Revised 26.09.2022
Принята в печать / Accepted 28.09.2022

Список литературы / References

1. Баранова А.А., Шеплягиной Л.А. (ред.). *Физиология роста и развития детей и подростков (теоретические и клинические вопросы)*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2006. 414 с.
Baranova A.A., Sheplyagina L.A. (eds.). *Physiology of growth and development of children and adolescents: theoretical and practical issues*. Moscow: GEOTAR-Media; 2006. 414 p. (In Russ.)
2. Кучма В.Р. Охрана здоровья детей и подростков в национальной стратегии действий в интересах детей на 2012–2017 гг. *Гигиена и санитария*. 2013;92(6): 26–29. Режим доступа: http://schoolshealth.ru/docs/1-2013/Kuchma_V.R.pdf.
Kuchma V.R. Healthcare of children and adolescents in national strategy for action for children for 2012–2017. *Gigiena i Sanitariia*. 2013;92(6):26–29. (In Russ.) Available at: http://schoolshealth.ru/docs/1-2013/Kuchma_V.R.pdf.
3. Милушкина О.Ю., Пивоваров Ю.П., Скоблина Н.А., Бокарева Н.А. Ведущие факторы риска нарушения морфофункционального состояния детей и подростков. *Профилактическая и клиническая медицина*. 2014;51(2):26–31. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22027327>.
Milushkina O.Yu., Pivovarov Yu.P., Skoblina N.A., Bokareva N.A. Leading risk factors for disorders of the morphofunctional status in children and adolescents. *Preventive and Clinical Medicine*. 2014;51(2):26–31. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22027327>.
4. Шеметова Е.В., Бойцова Т.М. Питание школьников Приморского края: современное состояние, качество и мониторинг. *Техника и технология пищевых производств*. 2017;45(2):112–118. Режим доступа:

- <https://cyberleninka.ru/article/n/pitanie-shkolnikov-primorskogo-kraia-sovremennoe-sostoyanie-kachestvo-i-monitoring>. Shemetova, E.V., Boytsova T.M. Nutrition of schoolchildren of Primorsky Krai: modern condition, quality and monitoring. *Technique and technology of food production*. 2017;45(2):112–118. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/pitanie-shkolnikov-primorskogo-kraia-sovremennoe-sostoyanie-kachestvo-i-monitoring>.
5. Баранов А.А., Кучма В.Р., Сухарева Л.М., Ляпин В.А., Новикова И.И., Оглезнев Г.А. и др. *Здоровье, обучение и воспитание детей: история и современность (1904–1959–2004)*. М.: Династия; 2006. 312 с. Baranov A.A., Kuchma V.R., Sukhareva L.M., Lyapin V.A., Novikova I.I., Ogлезnev G.A., et al. *Health, education and upbringing of children: history and modernity (1904-1959-2004)*. Moscow: Dinastiya; 2006. 312 p. (In Russ.)
 6. Сагитова Г.Р., Нураденов Х.П., Елисеев Ф.И. Медико-социальный портрет несовершеннолетнего пациента в современных условиях. *Фундаментальные исследования*. 2014;(2):156–158. Режим доступа: <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=33566>. Sagitova G.R., Nuradenov H.P., Eliseev F.I. Medical and social portrait of a minor patient in modern conditions. *Basic Research*. 2014;(2):156–158. (In Russ.) Available at: <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=33566>.
 7. Васильева З.А., Любинская С.М. *Резервы здоровья*. Л.: Медицина; 1982. 319 с. Vasilyeva Z.A., Lyubinskaya S.M. *Health reserves*. Leningrad: Meditsina; 1982. 319 p. (In Russ.)
 8. Лучкевич В.С., Самодова И.Л., Мариничева Г.Н., Абуmuslimova E.A., Шакиров А.М. Влияние медицинской и социальной реабилитации на качество жизни детей группы медико-социального риска. *Российский педиатрический журнал*. 2013;(1):60–63. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=18818225&ysclid=l8x-4gymf66402103080>. Luchkevich V.S., Samodova I.L., Marinicheva G.N., Abumuslimova E.A., Shakirov A.M. Influence of medical and social rehabilitation on quality of life of children in the group of medical and social risk. *Russian Pediatric Journal*. 2013;(1):60–63. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=18818225&ysclid=l8x-4gymf66402103080>.
 9. Хребтова А.Ю., Горева Е.А., Петренко А.В. Стереотипы питания детей в школьных коллективах. *Ученые записки университета имени П.Ф. Лесгафта*. 2015;122(4):190–195. <https://doi.org/0.5930/issn.1994-4683.2015.04.122>. Hrebtova A.Yu., Goreva E.A., Petrenko A.V. Stereotypes of the children nutrition at school associations. *Lesgaft University Research Notes*. 2015;4(122):190–195. (In Russ.) <https://doi.org/0.5930/issn.1994-4683.2015.04.122>.
 10. Талешкина Н.В., Почуева Л.П., Власова О.П. Организация питания школьников: проблемы и пути решения. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2019;4(2):120–128. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-2-120-128>. Tapeskina N.V., Pochueva L.P., Vlasova O.P. Organization of nutrition for schoolchildren: problems and solutions. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2019;4(2):120–128. (In Russ.) <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-2-120-128>.
 11. Маркова А.И., Ляхович А.В., Гутман М.Р. Образ жизни родителей как детерминанта здоровья детей. *Гигиена и санитария*. 2012;91(2):55–61. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/obraz-zhizni-roditeley-kak-determinanta-zdorovya-detey>. Markova A.I., Lyakhovich A.V., Gutman M.R. Parental quality of life as a determinant of children's health. *Gigiena i Sanitariia*. 2012;91(2):55–61. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/obraz-zhizni-roditeley-kak-determinanta-zdorovya-detey>.
 12. Конь И.Я., Волкова Л.Ю., Санникова Н.Е., Джумагазиев А.А., Алешина И.В., Тоболева М.А. и др. Связь между избыточной массой тела и фактическое потребление кондитерских изделий, продуктов быстрого приготовления (fast food) и сладких газированных напитков. Мультицентровое исследование российских школьников. *Вопросы питания*. 2010;79(1):52–55. Режим доступа: https://www.researchgate.net/profile/Vladimir-Bessonov-2/publication/251881729_The_system_of_control_over_the_use_of_dyes_in_the_manufacture_of_food_products_in_Russia_The_order_of_selecting_objects_of_research/links/00b7d51f-26ca095eb6000000/The-system-of-control-over-the-use-of-dyes-in-the-manufacture-of-food-products-in-Russia-The-order-of-selecting-objects-of-research.pdf. Kon' I.Ya., Volkova L.Yu., Sannikova N.E., Dzhumagaziev A.A., Aleshina I.V., Toboleva M.A. et al. Connection between of overweight and consumption confectionary, fast food stuffs and soft drinks. Widespread investigation Russian schoolchildren. *Voprosy Pitaniia*. 2010;79(1):52–55. (In Russ.) Available at: https://www.researchgate.net/profile/Vladimir-Bessonov-2/publication/251881729_The_system_of_control_over_the_use_of_dyes_in_the_manufacture_of_food_products_in_Russia_The_order_of_selecting_objects_of_research/links/00b7d51f-26ca095eb6000000/The-system-of-control-over-the-use-of-dyes-in-the-manufacture-of-food-products-in-Russia-The-order-of-selecting-objects-of-research.pdf.
 13. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Терлецкая Р.Н., Антонова Е.В., Устинова Н.В., Байбарина Е.Н., Чумакова О.В. Итоги профилактических медицинских осмотров детского населения российской федерации в 2014 году. *Педиатрия*. 2017;8(1):33–39. <https://doi.org/10.17816/PED8133-39>. Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Terletskaia R.N., Antonova E.V., Ustinova N.V., Baybarina E.N., Chumakova O.V. Results of preventive medical examinations of the children's population of the Russian Federation in 2014. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2017;8(1):33–39. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/PED8133-39>.
 14. Кучма В.Р., Соколова С.Б., Рапопорт И.К., Макарова А.Ю. Организация профилактической работы в образовательных учреждениях: проблемы и пути решения. *Гигиена и санитария*. 2015;94(1):5–8. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/organizatsiya-profilakticheskoy-raboty-v-obrazovatelnykh-uchrezhdeniyah-problemy-i-puti-resheniya>. Kuchma V.R., Sokolova S.B., Rapoport I.K., Makarova A.Yu. Organization of preventive work in educational institutions: problems and solutions. *Gigiena i Sanitariia*. 2015;94(1):5–8. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/organizatsiya-profilakticheskoy-raboty-v-obrazovatelnykh-uchrezhdeniyah-problemy-i-puti-resheniya>.
 15. Намазова-Баранова Л.С., Кучма В.Р., Ильин А.Г., Сухарева Л.М., Рапопорт И.К. Заболеваемость детей в возрасте от 5 до 15 лет в Российской Федерации. *Медицинский совет*. 2014;(1):6–10. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2014-1-6-10>. Namazova-Baranova L.S., Kuchma V.R., Ilyin A.G., Sukhareva L.M., Rapoport I.K. Incidence of children aged 5 to 15 years in the Russian Federation. *Meditsinskiy Sovet*. 2014;(1):6–10. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2014-1-6-10>.
 16. Акишкин В.Г., Сагитова Г.Р., Афанасьева Е.В., Абдрашитова А.В. Сравнительный анализ состояния здоровья детей в специализированных домах ребенка астраханской области. *Астраханский медицинский журнал*. 2009;4(4):41–45. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/sravnitelnyy-analiz-sostoyaniya-zdorovya-detey-v-spetsializirovannykh-domah-rebenka-astrahanskoy-oblasti>. Akishkin V.G., Sagitova G.R., Afanasyeva E.V., Abdrashitova A.V. Comparative analysis of the state of health of children in specialized homes of a child in the Astrakhan region. *Astrakhan Medical Journal*. 2009;4(4):41–45. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/sravnitelnyy-analiz-sostoyaniya-zdorovya-detey-v-spetsializirovannykh-domah-rebenka-astrahanskoy-oblasti>.
 17. Мясникова Е.Н., Жубрева Т.В., Васильева И.В. Региональные особенности организации питания школьников Воронежской области. *Вестник Российского экономического университета имени Г.Б. Плеханова*. 2018;99(3):166–172. <https://doi.org/10.21686/2413-2829-2018-3-166-172>. Myasnikova E.N., Zhubreva T.V., Vasilyeva I.V. Regional peculiarities of school children nutrition in the voronezh region. *Vestnik of the Plekhanov Russian University of Economics*. 2018;99(3):166–172. (In Russ.) <https://doi.org/10.21686/2413-2829-2018-3-166-172>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Шульдайс В.А., Сагитова Г.Р., Шафоростова Е.М.

Концепция и дизайн исследования – Сагитова Г.Р., Торопыгина Е.А., Столыпина М.В., Ключева Н.В., Шафоростова Е.М.

Написание текста – Шафоростова Е.М., Сагитова Г.Р., Ключева Н.В., Столыпина М.В.

Сбор и обработка материала – Ключева Н.В., Шафоростова Е.М., Столыпина М.В., Темерев И.А.

Обзор литературы – Сагитова Г.Р., Шафоростова Е.М., Темерев И.А.

Перевод на английский язык – Шафоростова Е.М., Темерев И.А.

Анализ материала – Шульдайс В.А., Сагитова Г.Р., Торопыгина Е.А., Столыпина М.В., Ключева Н.В., Шафоростова Е.М., Темерев И.А.

Статистическая обработка – Ключева Н.В., Шафоростова Е.М., Темерев И.А.

Редактирование – Шульдайс В.А., Сагитова Г.Р., Торопыгина Е.А., Шафоростова Е.М.

Утверждение окончательного варианта статьи – Шульдайс В.А., Сагитова Г.Р.

Contribution of authors:

Concept of the article – Vladimir A. Shuldais, Gulnara R. Sagitova, Elena M. Shaforostova

Study concept and design – Gulnara R. Sagitova, Elena A. Toropygina, Marina V. Stolypina, Nonna V. Klyueva, Elena M. Shaforostova

Text development – Elena M. Shaforostova, Gulnara R. Sagitova, Nonna V. Klyueva, Marina V. Stolypina

Collection and processing of material – Nonna V. Klyueva, E.M. Shaforostova, M.V. Stolypina, Igor A. Temerev

Literature review – Gulnara R. Sagitova, Elena M. Shaforostova, Igor A. Temerev

Translation into English – Elena M. Shaforostova, Igor A. Temerev

Material analysis – Vladimir A. Shuldais, Gulnara R. Sagitova, Elena A. Toropygina, Marina V. Stolypina, Nonna V. Klyueva, Elena M. Shaforostova, Igor A. Temerev

Statistical processing – Nonna V. Klyueva, Elena M. Shaforostova, Igor A. Temerev

Editing – Vladimir A. Shuldais, Gulnara R. Sagitova, Elena A. Toropygina, Elena M. Shaforostova

Approval of the final version of the article – Vladimir A. Shuldais, Gulnara R. Sagitova

Информация об авторах:

Шульдайс Владимир Александрович, главный врач поликлиники, главный внештатный специалист по диетологии Минздрава по Астраханской области, Детская городская поликлиника №4; 414024, Россия, Астрахань, ул. Н. Островского, д. 66, корп. 2; shuldais@inbox.ru

Сagitova Гульнара Рафиковна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной педиатрии с курсом последипломного образования, Астраханский государственный медицинский университет; 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, д. 121; <https://orcid.org/0000-0002-8377-6212>; sagitova-gulnara04@yandex.ru

Торопыгина Елена Анатольевна, заместитель главного врача поликлиники, Детская городская поликлиника №4; 414024, Россия, Астрахань, ул. Н. Островского, д. 66, корп. 2; elena_7525@mail.ru

Столпына Марина Владимировна, заведующий педиатрическим отделением поликлиники, Детская городская поликлиника №4; 414024, Россия, Астрахань, ул. Н. Островского, д. 66, корп. 2; shuldais@inbox.ru

Клюева Nonna Владимировна, руководитель Центра по грудному вскармливанию поликлиники, Детская городская поликлиника №4; 414024, Россия, Астрахань, ул. Н. Островского, д. 66, корп. 2; shuldais@inbox.ru

Шафоростова Елена Михайловна, ассистент кафедры госпитальной педиатрии с курсом последипломного образования, Астраханский государственный медицинский университет; 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, д. 121; <https://orcid.org/0000-0002-0696-4690>; lenchiknew@mail.ru

Темев Игорь Андреевич, студент 4-го курса педиатрического факультета, Астраханский государственный медицинский университет; 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, д. 121; <https://orcid.org/0000-0002-1523-9204>; shuldais@inbox.ru

Information about the authors:

Vladimir A. Shuldais, Chief Doctor of the Clinic, Chief Freelance Specialist in dietetics of the Ministry of Health in the Astrakhan region, Children's City Clinic №4; 66, Bldg. 2, N. Ostrovsky St., Astrakhan, 414024, Russia; shuldais@inbox.ru

Gulnara R. Sagitova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Hospital Pediatric department with a Postgraduate Course, Astrakhan State Medical University; 121, Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8377-6212>; sagitova-gulnara04@yandex.ru

Elena A. Toropygina, Deputy Chief Physician of the Clinic, Children's City Clinic №4; 66, Bldg. 2, N. Ostrovsky St., Astrakhan, 414024, Russia; elena_7525@mail.ru

Marina V. Stolypina, Head of the Pediatric Department of the Clinic, Children's City Clinic №4; 66, Bldg. 2, N. Ostrovsky St., Astrakhan, 414024, Russia; shuldais@inbox.ru

Nonna V. Klyueva, Head of the Center for Breastfeeding of the Clinic, Children's City Clinic №4; 66, Bldg. 2, N. Ostrovsky St., Astrakhan, 414024, Russia; shuldais@inbox.ru

Elena M. Shaforostova, Teaching Assistant of the Department of Hospital Pediatric Department with a Postgraduate Course, Astrakhan State Medical University; 121, Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0696-4690>; lenchiknew@mail.ru

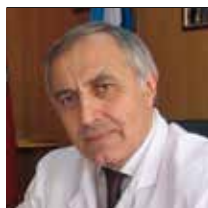
Igor A. Temerev, 4th year Student of the Faculty of Pediatrics, Astrakhan State Medical University; 121, Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1523-9204>; shuldais@inbox.ru



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 эзофагии, 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 «Арабик» – 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.



Вялкova 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 «РНМУ 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 (AMTN).



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 редколлегии 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». Область 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.



Сусеков 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 (EAS, IAS); 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 пульмонологов, 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».