



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

МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

2023 | Том 17 | № 1

MEDICAL COUNCIL | MEDITSINSKIY SOVET



П Е Д И А Т Р И Я

для непрерывного медицинского образования педиатров

PEDIATRICS НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ • SCIENTIFIC AND PRACTICAL PEER-REVIEWED JOURNAL



Учредитель и издатель:
ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»

Главный редактор:

Айдар Ишмухаметов, академик РАН,
д.м.н., профессор

Редакция:

Ответственный за выпуск: Юлия Чередниченко

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

Ответственный секретарь: Мария Панарина

Корректоры: 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 28 февраля 2023 г.

Тираж 40 000 экз.

Цена свободная.

Тираж сертифицирован Бюро тиражного

аудита АВС

© Медицинский совет, 2023

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, клинко-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	28.02.2023
№2	«Дерматология/косметология» гл. ред. вып. Жукова Ольга Владимировна	28.02.2023
№3	«Неврология/ревматология» гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	31.03.2023
№4	«Пульмонология» гл. ред. вып. Авдеев Сергей Николаевич	31.03.2023
№5	«Гинекология» гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович	31.03.2023
№6	«Терапия» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	31.03.2023
№7	«Оториноларингология» гл. ред. вып. Свистушкин Валерий Михайлович	30.04.2023
№8	«Гастроэнтерология» гл. ред. вып. Маев Игорь Вениаминович	30.04.2023
№9	«Эндокринология» гл. ред. вып. Демидова Татьяна Юльевна	30.05.2023
№10	«Неврология/ревматология» гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	30.06.2023
№11	«Онкология/Онкогематология» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина	30.06.2023
№12	«Педиатрия» гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна	30.06.2023
№13	«Поликлиника» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	31.07.2023
№14	«Дерматология/косметология» гл. ред. вып. Жукова Ольга Владимировна	31.08.2023
№15	«Гинекология» гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович	30.09.2023
№16	«Кардиология» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	30.09.2023
№17	«Педиатрия» гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна	31.10.2023
№18	«Гастроэнтерология» гл. ред. вып. Минускин Олег Николаевич	31.10.2023
№19	«Оториноларингология» гл. ред. вып. Рязанцев Сергей Валентинович	31.10.2023
№20	«Пульмонология» гл. ред. вып. Авдеев Сергей Николаевич	31.10.2023
№21	«Неврология/ревматология» гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	31.10.2023
№22	«Онкология/Онкогематология» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина	30.11.2023
№23	«Поликлиника» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	30.12.2023



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 February 28, 2023.
The circulation is 40,000 copies. Free market price.
The circulation is certified by the Bureau of
Circulation Audit ABC

Year of journal foundation: 2007

Publication frequency: 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>	28.02.2023
№2	Dermatology / Cosmetology <i>Issue chief editor Ol'ga V. Zhukova</i>	28.02.2023
№3	Neurology/Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	31.03.2023
№4	Pulmonology <i>Issue chief editor Sergey N. Avdeyev</i>	31.03.2023
№5	Obstetrics and Gynecology <i>Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh</i>	31.03.2023
№6	Therapy <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	31.03.2023
№7	Otorhinolaryngology <i>Issue chief editor Valeriy M. Svistushkin</i>	30.04.2023
№8	Gastroenterology <i>Issue chief editor Igor V. Maev</i>	30.04.2023
№9	Endocrinology <i>Issue chief editor Tatiana Yu. Demidova</i>	30.05.2023
№10	Neurology/Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	30.06.2023
№11	Oncology/Oncohematology <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i> with the support of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology	30.06.2023
№12	Pediatrics <i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	30.06.2023
№13	Polyclinic <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	31.07.2023
№14	Dermatology / Cosmetology <i>Issue chief editor Ol'ga V. Zhukova</i>	31.08.2023
№15	Obstetrics and Gynecology <i>Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh</i>	30.09.2023
№16	Cardiology <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	30.09.2023
№17	Pediatrics <i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	31.10.2023
№18	Gastroenterology <i>Issue chief editor Oleg N. Minushkin</i>	31.10.2023
№19	Otorhinolaryngology <i>Issue chief editor Sergey V. Ryazantsev</i>	31.10.2023
№20	Pulmonology <i>Issue chief editor Sergey N. Avdeyev</i>	31.10.2023
№21	Neurology/Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	31.10.2023
№22	Oncology/Oncohematology <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i> with the support of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology	30.11.2023
№23	Polyclinic <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	30.12.2023

Главный редактор журнала:

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

Главный редактор номера:

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

Редакционный совет:

Авдеев С.Н., академик РАН, д.м.н., профессор, Научно-исследовательский институт пульмонологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*пульмонология*)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Колачек Саня (Sanja Kolacek, Kolacek, 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 фармакологии (Казань, Россия) (*аллергология, иммунология*)

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

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

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

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

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



Editor in Chief of the Journal:

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

Editor in Chief of the Issue:

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

Editorial review board:

S.N. Avdeev, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Pulmonology Research Institute, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Pulmonology*)

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

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

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

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

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

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

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

A.F. Verbovoy, RAS expert, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Endocrinology, Samara State Medical University (Samara, Russia) (*Endocrinology*)

A.A. Vîzel, 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., Sverzhetskiy 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. Svislushkin, 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. Sushkov, 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

- Дружинина Н.А., Мерзлякова Д.Р., Вахитова Г.А., Гилязова Г.Г., Шакирова Л.Г., Хайретдинова Т.Б.
Прогнозирование нарушений костного метаболизма у недоношенных детей 8

Здоровый ребенок

- Галактионов М.Ю., Грицинская В.Л.
Терапевтическая эффективность и безопасность применения гомеопатического препарата в период прорезывания зубов у детей 15

Бронхопульмонология и отоларингология

- Потапова Н.Л., Марковская А.И.
Опыт применения фитотерапии в лечении бронхита у детей 20
- Толстова Е.М., Зайцева О.В., Беседина М.В., Хаспеков Д.В., Беляева Т.Ю.
Современный взгляд на проблему деструктивных пневмоний у детей 28
- Делягин В.М.
Местная терапия острого среднего отита у детей 34
- Зайцева О.В., Рычкова Т.И., Локшина Э.Э., Шумейко Н.К., Куликова Е.В.
Изменчивые и коварные респираторные инфекции: можно ли их предупредить? 39
- Попадюк В.И., Кастыро И.В., Коршунова И.А., Чернолев А.И., Кириченко И.М., Михальская П.В., Спирин Е.А., Гусев К.С., Дубова В.В., Долгоновская А.С., Шаламов К.П.
Вирус герпеса человека и полиморфизм G-1082A IL-10 при гипертрофии глоточной миндалины у детей 46
- Закиров И.И., Генералова Е.В., Ризванова Ф.Ф.
Тактика применения отхаркивающих лекарственных средств в педиатрической практике 55
- Зайцева С.В., Зайцева О.В., Локшина Э.Э.
Рациональный выбор антибактериальной терапии у детей с острыми респираторными инфекциями верхних дыхательных путей 63
- Цыганков А.Е., Овсянников Д.Ю., Иванова А.Г., Солодовникова О.Н., Гостева О.М., Дягилева А.Ю., Носов С.А., Николишин А.Н., Горев В.В.
Тяжелый острый бронхит у детей: этиология, терапия, эффективность 3%-ного гипертонического раствора натрия хлорида с гиалуронатом натрия 74

Эндокринология

- Самойлова Ю.Г., Кошмелева М.В., Олейник О.А., Трифонова Е.И., Качанов Д.А., Муталими В.Э.
Осознанный самоконтроль гликемии в реальной клинической практике как доступный инструмент для достижения компенсации сахарного диабета: пилотное исследование 82

Гастроэнтерология

- Захарова И.Н., Бережная И.В., Дмитриева Д.К., Оробинская Я.В.
Адаптированные смеси на основе козьего молока в питании детей раннего возраста: когда, кому и как долго 90
- Закирова А.М., Файзуллина Р.А., Кадриев А.Г., Шаяпова Д.Т., Рашитова Э.Л., Зарипов И.Р., Кадриев А.А., Киселев Р.П.
Нутритивная поддержка при различных состояниях, сопровождающихся белково-энергетической недостаточностью у детей 96

Нефрология / урология

- Никитин С.С., Гусева Н.Б., Никитин В.С.
Сохранит ли *E. coli* свои лидирующие позиции как возбудитель инфекции мочевых путей у детей? 110
- Ромашин М.А., Гусева Н.Б., Никитин С.С., Гаткин Е.Я.
Актуальность изучения состояния кровообращения нейрогенного мочевого пузыря у детей 118

Дерматология

- Хобейш М.М., Соколовский Е.В.
Генно-инженерные биологические препараты в лечении псориаза. Опыт применения устекинумаба у подростка с тяжелым течением псориаза 123
- Маланичева Т.Г., Зиятдинова Н.В., Сердинская И.Н., Баширова Г.Р.
Эффективность наружной противовоспалительной терапии при контактном дерматите у детей грудного возраста 131

Аллергология и иммунология

- Суровенко Т.Н., Жукалина Е.Ф., Краснова Ю.Н.
Особенности лечения детей с легкой астмой в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции 138
- Казимирский А.Н., Салмаси Ж.М., Кулес И.В., Порядин Г.В., Семенова Л.Ю., Панина М.И.
Влияние интерферон-альфа-содержащих препаратов на реакции врожденного иммунитета и популяционный и субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови 148

Клинический случай / практика

- Кузнецова Н.Е., Вешкурцева И.М.
Распространенность паратонзиллярных абсцессов у детей Тюменского региона 160
- Федорова Е.П., Кузьмин В.Н., Гончарова Л.А., Танюшева Н.Ю., Куркин А.М., Алимусаева М.Р.
Анализ соматометрических показателей детей с рецидивирующими подвывихами С1–С2 позвонков 166
- Быстрова С.Г., Симонова О.И., Ахмедова Э.Э., Кустова О.В.
Исследование диффузионной способности легких методом однократного вдоха монооксида углерода с задержкой дыхания (DLCO-SB) при муковисцидозе у детей: методы интерпретации результатов 172

Трудный диагноз

- Гудков Р.А., Дмитриев А.В., Федина Н.В., Петрова В.И., Заплатников А.Л.
Мукополисахаридоз III типа: обзор литературы и клиническое наблюдение 182

Школа педиатра

- Пилат Т.Л., Ханферьян Р.А.
Лечебное питание – важнейший фактор в лечении и реабилитации детей раннего возраста с инфекционными заболеваниями 189
- Исаева Е.П., Зайцева О.В., Локшина Э.Э., Муртазаева О.А., Зайцева С.В., Сирота Н.А., Понкратов Д.А., Зябкин И.В.
Качество жизни детей после перенесенной новой коронавирусной инфекции 198
- Сафина А.И.
Острые респираторные вирусные инфекция у детей: как улучшить качество лечения 206
- Махкамова Г.Т., Турдиева Ш.Т.
Показатель тиреоидных гормонов у новорожденных от матерей с диффузно-эндемическим зобом 212
- Голюкова Е.В., Кондратьева Е.И., Шемякин Т.А., Кривоногова Т.С., Тютева Е.Ю., Желев В.А., Солнышко А.Л.
Ритмологические особенности функционирования назальной мукоцилиарной системы у здоровых детей и детей с бронхиальной астмой 218
- Вахитов Х.М., Ситдикова Г.Ф., Лоскутова Е.В., Вахитова Л.Ф., Сердинская И.Н.
Индукторы интерферона: клиническая эффективность и регуляция воспалительных реакций при респираторных инфекциях у детей 225
- Камилова А.Т., Геллер С.И., Дустихамедова Д.Х., Насирова Л.Х.
Синдром дистальной интестинальной обструкции у ребенка с муковисцидозом 233

Content

News, discoveries and events 7

Neonatology

- Druzhinina N.A., Merzlyakova D.R., Vakhitova G.A., Gilyazova G.G., Shakirova L.G., Khayretdinova T.B.
Prediction of bone metabolism disorders in premature babies 8

Healthy child

- Galaktionova M.Yu., Gritsinskaya V.L.
Therapeutic efficacy and safety of the use of the homeopathic preparation during teething in children 15

Bronchopulmonology, otorhinolaryngology

- Potapova N.L., Markovskaya A.I.
Experience in the use of phytotherapy in the treatment of bronchitis in children 20

- Tolstova E.M., Zaytseva O.V., Besedina M.V., Khaspekov D.V., Belyaeva T.Yu.
A contemporary view of the problem of destructive pneumonia in children 28

- Delyagin V.M.
Local therapy of acute otitis media in children 34

- Zaytseva O.V., Rychkova T.I., Lokshina E.E., Shumeiko N.K., Kulikova E.V.
Variable and insidious respiratory infections: can they be prevented? 39

- Popadyuk V.I., Kastyro I.V., Korshunova I.A., Chernolev A.I., Kirichenko I.M., Mikhalskaia P.V., Spirin E.A., Gusev K.S., Dubova V.V., Dolgonovskaya A.S., Shalamov K.P.
G-1082A IL-10 polymorphism as a predictor of adenoid hypertrophy in children with human herpes virus 46

- Zakirov I.I., Generalova E.V., Rizvanova F.F.
Tactics of expectorant medicine use in pediatric practice 55

- Zaytseva S.V., Zaytseva O.V., Lokshina E.E.
Rational choice of antibiotic therapy in children with acute respiratory infections of the upper respiratory tract 63

- Tsygankov A.E., Ovsyannikov D.Yu., Ivanova A.G., Solodovnikova O.N., Gosteva O.M., Dyagileva A.Yu., Nosov S.A., Nikolishin A.N., Gorev V.V.
Severe acute bronchiolitis in children: etiology, therapy, effectiveness of 3% hypertonic saline containing sodium hyaluronate 74

Endocrinology

- Samoilova Iu.G., Koshmeleva M.V., Oleynik O.A., Trifonova E.I., Kachanov D.A., Mutalimi V.E.
Self-monitoring with a home glucometer is a reliable method for controlling for diabetes mellitus type 1: pilot study 82

Gastroenterology

- Zakharova I.N., Berezhnaya I.V., Dmitrieva D.K., Orobinskaya Ya.V.
Adapted goat milk formulas in infant nutrition: when, to whom and for how long 90

- Zakirova A.M., Faizullina R.A., Kadriev A.G., Shayapova D.T., Palmova L.Yu., Rashitova E.L., Zaripov I.R., Kadriev A.A., Kiselev R.P.
Nutritional support for various conditions accompanied by protein-energy malnutrition in children 96

Nephrology / Urology

- Nikitin S.S., Guseva N.B., Nikitin V.S.
Will *E. coli* retain its leading position as a causative agent of urinary tract infection in children? 110

- Romashin M.A., Guseva N.B., Nikitin S.S., Gatkin E.Ya.
The relevance of studying the state of blood circulation of the neurogenic bladder in children 118

Dermatology

- Khobeysh M.M., Sokolovskiy E.V.
Genetically engineered biologics to treat psoriasis. Experience with ustekinumab in an adolescent with severe psoriasis 123

- Malanicheva T.G., Ziatdinova N.V., Serdinskaya I.N., Bashirova G.R.
The effectiveness of external anti-inflammatory therapy for contact dermatitis in infants 131

Allergology and immunology

- Surovenko T.N., Zhukalina E.F., Krasnova Iu.N.
Features of the treatment of children with mild asthma in the context of the COVID-19 pandemic 138

- Kazimirskii A.N., Salmasi J.M., Kukes I.V., Poryadin G.V., Semenova L.Y., Panina M.I.
Effect of interferon-alpha-containing drugs on innate immunity reactions and population and subpopulation composition of peripheral blood lymphocytes 148

Clinical case / practice

- Kuznetsova N.E., Veshkurtseva I.M.
Prevalence of peritonsillar abscesses in children of the Tyumen region 160

- Fedorova E.P., Kuzmin V.N., Goncharova L.A., Tanyushcheva N.Yu., Kurkin A.M., Alimusaeva M.R.
Analysis of somatometric parameters of children with recurrent subluxations of C1–C2 vertebrae 166

- Bystrova S.G., Simonova O.I., Akhmedova E.E., Kustova O.V.
Single-breath diffusion capacity of the lungs for carbon monoxide in children with cystic fibrosis: methods of interpreting results 172

Difficult diagnosis

- Gudkov R.A., Dmitriev A.V., Fedina N.V., Petrova V.I., Zaplatnikov A.L.
Type III mucopolysaccharidosis: literature review and clinical observation 182

Pediatrician school

- Pilat T.L., Khanferyan R.A.
Therapeutic nutrition is the most important factor in the treatment and rehabilitation of young children with infectious diseases 189

- Isaeva E.P., Zaytseva O.V., Lokshina E.E., Murtazaeva O.A., Zaytseva S.V., Sirota N.A., Ponkratov D.A., Zyabkin I.V.
Quality of life in children after a new coronavirus infection 198

- Safina A.I.
A cute respiratory viral infection in children: how to improve the quality of treatment 206

- Makhkamova G.T., Turdieva S.T.
Indicator of thyroid hormones in newborns from mothers with diffuse-endemic goiter 212

- Golikova E.V., Kondratyeva E.I., Shemyakina T.A., Krivonogova T.S., Tyuteva E.Yu., Zhelev V.A., Solnyshko A.L.
Rhythmological features of the nasal mucociliary system functioning in healthy children and children with bronchial asthma 218

- Vakhitov K.M., Sitdikova G.F., Loskutova E.V., Vakhitova L.F., Serdinskaya I.N.
Interferon inducers: clinical efficacy and regulation of inflammatory responses in paediatric respiratory infections 225

- Kamilova A.T., Geller S.I., Dustmukhamedova D.Kh., Nasirova L.Kh.
Distal intestinal obstruction syndrome in a child with cystic fibrosis 233

Прогнозирование нарушений костного метаболизма у недоношенных детей

Н.А. Дружинина¹, Д.Р. Мерзлякова^{1,2✉}, dinara-merzlykova@mail.ru, Г.А. Вахитова¹, Г.Г. Гилязова², Л.Г. Шакирова², Т.Б. Хайретдинова¹

¹ Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3

² Республиканская детская клиническая больница; 450106, Россия, Уфа, ул. Степана Кувыкина, д. 98

Резюме

Введение. Недоношенные новорожденные страдают остеопенией, которую ученые связывают с недостаточностью витамина D. Его дефицит приводит к нарушению развития, успешность которого зависит от первых лет жизни. С учетом роста числа рожденных после экстракорпорального оплодотворения недоношенных детей возникает вопрос риска возникновения у них недостаточности витамина D.

Цель. Установить факторы риска и разработать прогностические таблицы по недостаточности витамина D у недоношенных новорожденных первых 3 лет жизни, родившихся методом экстракорпорального оплодотворения и естественным путем.

Материалы и методы. Нами изучены недоношенные новорожденные (n = 189), которых мы распределили на 2 группы, рожденные методом экстракорпорального оплодотворения и естественным путем (группа сравнения). В каждой группе выделяли 2 подгруппы младенцев. В основной группе экстракорпорального оплодотворения в 1-ю подгруппу включены новорожденные с весом 1000–1500 г (n = 52), а во 2-ю – весом менее 1000 г (n = 49). Группа сравнения включала младенцев, рожденных естественным путем с массой тела 1000–1500 г (n = 46) и с массой тела меньше 1000 г (n = 42).

Результаты. Недостаточность витамина D выявлена у $67,7 \pm 4,8\%$ недоношенных новорожденных на первом году жизни. Анализ в 2 года показал, что при постоянном приеме витамина D в дозе 1000 МЕ/сут уровень кальцидиола стабилизировался до нормальных показателей. Наиболее чувствительной группой в отношении недостаточности витамина D считаются недоношенные дети на искусственном и смешанном вскармливании. Факторы, связанные с экстракорпоральным оплодотворением, не показали статистически достоверного воздействия на возникновение дефицита витамина D у недоношенных детей.

Выводы. Для семейных врачей, участковых педиатров и неонатологов предложены практические прогностические таблицы для индивидуальной оценки риска возникновения нарушений костного метаболизма у недоношенных детей.

Ключевые слова: недоношенные дети, экстракорпоральное оплодотворение, витамин D, недостаточность, дефицит

Для цитирования: Дружинина Н.А., Мерзлякова Д.Р., Вахитова Г.А., Гилязова Г.Г., Шакирова Л.Г., Хайретдинова Т.Б. Прогнозирование нарушений костного метаболизма у недоношенных детей. *Медицинский совет.* 2023;17(1):8–14. <https://doi.org/10.21518/ms2022-018>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Prediction of bone metabolism disorders in premature babies

Natalya A. Druzhinina¹, Dinara R. Merzlyakova^{1,2✉}, dinara-merzlykova@mail.ru, Gulnaz A. Vakhitova¹, Gulnara G. Gilyazova², Liliya G. Shakirova², Tatyana B. Khayretdinova¹

¹ Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia

² Republican Children's Clinical Hospital; 98, Stepan Kuvykin St., Ufa, 450106, Russia

Abstract

Introduction. Premature newborns suffer from osteopenia, which scientists attribute to vitamin D deficiency. Its deficiency leads to impaired development, the success of which depends on the first years of life. Given the increase in the number of premature babies born after in vitro fertilization, the question arises regarding the risk of them developing vitamin D deficiency.

Aim to establish risk factors and develop prognostic tables for vitamin D deficiency in premature infants of the first three years of life born by in vitro fertilization and naturally.

Materials and methods. We studied premature newborns (n = 189), which we divided into two groups, born by in vitro fertilization and naturally (comparison group). In each group, two subgroups of infants were identified. In the main in vitro fertilization group, the 1st subgroup included newborns weighing 1,000–1,500 g (n = 52), and the 2nd – weighing less than 1,000 g (n = 49). The comparison group included infants born naturally with a body weight of 1,000–1,500 g (n = 46) and those with a body weight of less than 1,000 g (n = 42).

Results. Vitamin D deficiency was established in $67.7 \pm 4.8\%$ premature babies during the first year of life. In the second year of life, with intake of vitamin D 1000 IU/day, the level of calcidiol stabilized to normal value. The most sensitive group concerning vitamin D insufficiency is the group of babies with breast-milk substitutes. Factors associated with in vitro fertilization had not shown statistically significant influence on the vitamin D insufficiency in premature babies.

Conclusion. We have proposed beneficial predictive tables for an individual risk evaluation of possible bone metabolic conditions in premature babies.

Keywords: premature babies, in vitro fertilization, vitamin D, insufficiency, deficiency

For citation: Druzhinina N.A., Merzlyakova D.R., Vakhitova G.A., Gilyazova G.G., Shakirova L.G., Khayretdinova T.B. Prediction of bone metabolism disorders in premature babies. *Meditinskiy Sovet.* 2023;17(1):8–14. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2022-018>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Характеристики метаболизма витамина D у младенцев в период новорожденности и, в частности, у недоношенных новорожденных в литературе представлены недостаточно [1–5]. Нет единого мнения касательно оптимального уровня метаболита витамина D кальцидиола (25(OH)D) у детей с достаточным весом при рождении и у недоношенных детей, однако представлено сравнение уровней витамина D у недоношенных детей и взрослых [6–9]. Ученые указывают, что именно недостаточный гестационный возраст, перенесенная асфиксия / гипоксия и продолжительное парентеральное питание являются факторами возникновения остеопении (рахита или метаболической болезни костей) у детей. Наличие у недоношенных детей недостаточности витамина D в неонатальном периоде коррелирует с развитием остеопении в последующем. Ряд исследователей указывают на неблагоприятное воздействие недостаточности витамина D на формирование центральной нервной и других систем [1, 8–11]. Назначение витамина D при остеопении в дозе больше чем 1000 ЕД/сут многие авторы считают нецелесообразным. В первую очередь специалисты рекомендуют определять уровни 25(OH)D в крови для установления остеопении недоношенных [11–14] и в связи с уровнями рекомендовать соответствующее лечение. Для установления уровней 25(OH)D служат следующие показания:

- присутствие у младенца признаков клинически значимой гипокальциемии, симптомов врожденного рахита и метаболического заболевания костей;
- случаи возможного риска развития дефицита витамина D;
- получение витамина D в дозе выше профилактической [9, 10, 15–17];
- вес новорожденных менее 1000 г [11, 16, 18–20].

Недостаточность витамина D является важным фактором для изучения костного метаболизма у недоношенных детей, в том числе рожденных методом экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). При сравнении состояния здоровья детей после одноплодной беременности и зачатия естественным путем и после ЭКО отмечено, что у последних на первом году жизни достоверно чаще выявлялись признаки неблагоприятного соматического здоровья, в частности болезни органов дыхания, эндокринной системы, нарушения метаболизма / пищеварения, состава крови, функции кроветворных органов,

кожи / подкожной клетчатки, пищеварения, мочеполовой системы. Необходимо дальнейшее выявление факторов риска формирования нарушений здоровья детей, рожденных после ЭКО [21]. Ранняя диагностика, в том числе посредством анализа уровня 25(OH)D, нарушений костного метаболизма у детей раннего возраста, особенно у рожденных методом ЭКО, изучена недостаточно [22].

Цель исследования – установить факторы риска и разработать прогностические таблицы по недостаточности и дефициту витамина D у недоношенных новорожденных первых трех лет жизни, родившихся методом экстракорпорального оплодотворения и естественным путем.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами изучены недоношенные дети первых трех лет жизни, родившиеся преимущественно от одноплодной беременности (или многоплодной с количеством плодов не более трех) после ЭКО (n = 189). Новорожденные основной группы были подразделены на 2 подгруппы с учетом веса при рождении (табл. 1). В подгруппу 1 и 2 вошли дети (n = 52 и n = 49), рожденные посредством ЭКО с весом 1000–1500 г (очень низкая масса тела – ОНМТ) и менее 1000 г (экстремально низкая масса тела – ЭНМТ) соответственно. Группа сравнения включала детей, рожденных естественным путем с аналогичной массой тела – с ОНМТ / ЭНМТ (n = 46 и n = 42 соответственно).

Исследования были проведены с ноября 2017 г. по март 2020 г. В процессе проведения научной работы осуществлялось детальное исследование клинических и анамнестических данных матерей и их детей с применением метода анкетирования родителей, ретроспективного анализа

- **Таблица 1.** Распределение детей по группам наблюдения
- **Table 1.** Distribution of children by observation groups

Группы детей, n	Основная (после ЭКО)		Контрольная (зачатие естественным путем)	
	1-я подгруппа: ОНМТ	2-я подгруппа: ЭНМТ	3-я подгруппа: ОНМТ	4-я подгруппа: ЭНМТ
Общее количество	52	49	46	42
Девочки	36	27	31	23
Мальчики	16	22	15	19
Всего	101		88	

медицинской документации касательно развития недоношенных детей (амбулаторная карта – форма 112/у, история развития новорожденного – форма 097/у). На этапе опроса матерей применяли авторскую разработанную анкету, направленную на выявление биологических факторов риска.

Забор крови осуществлялся 3 раза (в 3, 12 и 24 мес.). Анализ 25(ОН) выполняли с учетом норм (нг/мл): 30–80 (норма), 20–30 (пограничное состояние), 10–20 (дефицитное состояние), менее 10 нг/мл (тяжелый дефицит).

Согласно собранному анамнезу, мамы недоношенных детей принимали поливитамины, в которых содержание витамина D составляло 400–500 МЕ. Доза назначаемых нами препаратов холекальциферола недоношенным детям в проведенном исследовании составила 1500 МЕ до года и 1000 МЕ в последующем.

Критерии включения в исследование: возраст 3–36 мес., недоношенность детей (срок гестации 24–34 нед.), в целом удовлетворительность состояния здоровья, согласие родителей на забор крови, рождение с помощью ЭКО и естественным путем (группа сравнения), масса тела при рождении менее 1500 г. Исследуемые дети наблюдались в кабинете катамнеза ГБУЗ «Республиканская детская клиническая больница» г. Уфа. Из исследования исключались: доношенные дети, с тяжелыми пороками развития, дети старше 3 лет, рожденные при многоплодной беременности (более трех плодов), с активным рахитом и при отказе родителей.

Определение уровня 25(ОН)D сыворотки крови выполнялось методом хемилюминесцентного иммуноанализа (Chemiluminescent Immunoassay – CLIA) при помощи аппарата Liason Dia Sorin Pleutschland GmbH (Германия). Лабораторные методы биохимического анализа крови (паратиреоидного гормона – ПТГ, кальцитонина, щелочной фосфатазы – ЩФ) проводились с помощью реактивов «Human» посредством аппарата «BS-300». Исследование кальция осуществлялось на газоанализаторе фирмы «RADIOMETER» с помощью реактивов «RADIOMETER».

Для определения костной резорбции исследовали содержание С-концевых телопептидов (С-КТП) в крови иммуноферментным методом (тест «Serum CrossLaps One Step ELIS» фирмы «Osteometr Bio Tech», Дания). Интерпретация показателей проводилась в соответствии с рекомендациями авторов (Ивашкина Т.М., Котова Т.Н., Омарова П.Ш. и др.) [23–25].

Статистическую обработку осуществляли при помощи программы Statistica 6.0. При $p < 0,05$ различия считали статистически значимыми. При помощи коэффициента корреляции Спирмена (R) устанавливали корреляционные связи. Расчет относительного риска (ОР) и относительных шансов (ОШ) факторов риска осуществляли в программе OpenEpi с определением 95% доверительного интервала (ДИ). Применяли математический анализ Вальда [3] с расчетом прогностических коэффициентов (ПК) для каждой градации фактора. ПК определяли по формуле 1 при наличии фактора и по формуле 2 при отсутствии фактора:

$$\text{ПК} = 10 \lg (P1 / P2) \text{ (1)},$$

$$\text{ПК} = 10 \lg (1 - P1 / 1 - P2) \text{ (2)},$$

где P1 и P2 – частота встречаемости фактора в группах.

Положительный знак полученного показателя свидетельствовал о наличии неблагоприятного влияния фактора.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Обеспеченность витамином D недоношенных детей и детей, рожденных методом ЭКО, является важным элементом для роста [26–29]. Мы сравнили группы детей по лабораторным показателям костного метаболизма (табл. 2).

В результате сравнения данных, представленных в табл. 2, не выявлено достоверных различий между результатами показателей костного метаболизма у недоношенных детей, рожденных посредством ЭКО (подгруппы 1 и 2) и естественным путем (подгруппы 3 и 4) с ОНМТ и ЭНМТ соответственно. При этом видно, что анализ 25(ОН)D в 3 мес. у всех исследованных групп

● **Таблица 2.** Лабораторные показатели костного метаболизма недоношенных детей, зачатых естественным путем и посредством ЭКО, абс. (%)

● **Table 2.** Laboratory parameters of bone metabolism in premature infants conceived naturally and through IVF, absolute values (%)

Показатели	Основная группа		Контрольная группа	
	1-я подгруппа: ОНМТ, n = 52	2-я подгруппа: ЭНМТ, n = 49	3-я подгруппа: ОНМТ, n = 46	4-я подгруппа: ЭНМТ, n = 42
25(ОН)D в 3 мес., нг/мл	20,6 ± 8,22	19,5 ± 5,91	18,1 ± 5,78	19,6 ± 9,46
25(ОН)D в год, нг/мл	29,7 ± 5,03	26,10 ± 5,52	29,2 ± 5,92	27,07 ± 5,91
25(ОН)D в 2 года, нг/мл	42,57 ± 6,81	40,51 ± 7,53	42,82 ± 6,89	40,81 ± 7,66
ПТГ в год, пг/мл	18,03 ± 3,39	21,56 ± 4,01	18,34 ± 3,47	21,16 ± 3,99
ЩФ в год, ЕД/мл	346,61 ± 109,21	376,04 ± 141,45	353,76 ± 113,08	362,92 ± 119,77
Кальцитонин в год, пг/мл	3,83 ± 0,83	3,35 ± 0,94	3,74 ± 0,84	3,37 ± 0,97
С-концевые телопептиды коллагена I типа в год, нг/мл	0,79 ± 0,07	0,73 ± 0,07	0,77 ± 0,05	0,79 ± 0,09
Кальций в год, ммоль/л	2,36 ± 0,18	2,26 ± 0,20	2,35 ± 0,18	2,29 ± 0,20

Примечание. ЩФ – щелочная фосфатаза, ПТГ – паратиреоидный гормон, $p > 0,05$.

в среднем показал дефицитное состояние, кроме 1-й (дети с ОНМТ после ЭКО), где отмечено пограничное состояние. Исследование годовалых детей показало, что уровень 25(OH)D у всех повысился до пограничного состояния, а в 2 года выявлена нормализация уровня исследованного биомаркера. Анализ содержания витамина D у всех исследованных детей в целом представлен на рис.

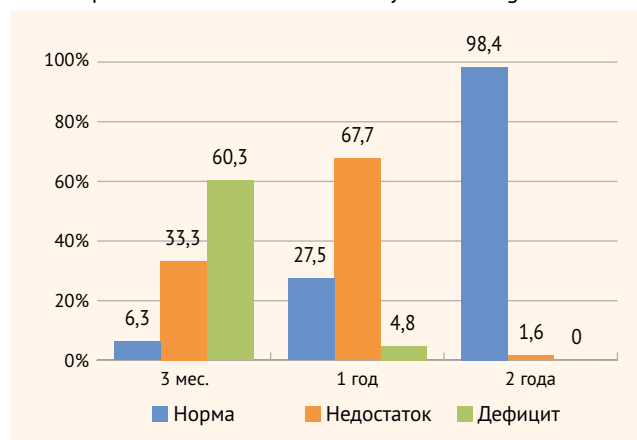
Анализ уровня 25(OH)D в сыворотке крови недоношенных детей, рожденных методом ЭКО и естественным путем, проведен с учетом сопоставимости исследованных групп по весу и росту между собой. В связи с полученными данными, что в 3 мес. у исследованных детей в целом выявлено преобладание дефицита (60,3%) витамина D, в возрасте до одного года им был назначен витамин D в дозе 1500 МЕ в сут. В соответствии с лечением можно наблюдать изменение уровня витамина D с возрастом ребенка. В возрасте 1 год количество детей с выраженным дефицитом 25(OH)D значительно (в 12,6 раза) уменьшилось, при этом отмечен рост доли детей с нормальным и недостаточным содержанием метаболита витамина D. Небольшой недостаток 25(OH)D у некоторых исследованных детей показал незначительное снижение уровня маркера, что свидетельствует об улучшении показателей по сравнению с результатами в 3 мес. Дефицит витамина D на первом году жизни у исследованных недоношенных детей, по-видимому, связан с интенсивным набором веса и недостаточностью витамина в период интенсивного роста и развития детей.

В связи с полученными данными по наличию дефицита витамина D посредством анализа его метаболита (25(OH)D) были дополнительно исследованы лабораторные показатели костного метаболизма, которые характеризовались сниженными значениями, а именно С-концевые телопептиды коллагена I типа, уровень кальцитонина и кальция у всех исследованных групп в год (см. табл. 2). Показатели достоверно отличались друг от друга, однако у недоношенных детей с ЭНМТ, рожденных методом ЭКО (подгруппа 2), результаты находились на уровне $0,73 \pm 0,07$; $3,35 \pm 0,94$; $2,26 \pm 0,20$ соответственно, т. е. были наиболее низкими по сравнению с группами детей, зачатых естественным путем и детей с ОНМТ после ЭКО. При этом уровни паратиреоидного гормона и щелочной фосфатазы в этой же группе недоношенных детей были повышены – $21,56 \pm 4,01$; $376,04 \pm 141,45$ соответственно (см. табл. 2). Несмотря на недостоверность различий, следует учитывать тот факт, что у глубоко недоношенных детей могут формироваться костные метаболические нарушения (остеоопения недоношенных), что было подтверждено ранее другими авторами [30–33].

Из 58 изучаемых нами параметров статистическая программа выбрала 7 значимых факторов, влияющих на уровень витамина D, к которым относились: уровень кальцитонина и паратиреоидного гормона, характер питания детей, гестационный возраст на момент рождения, размер окружности грудной клетки (ОГК), головы (ОГ), вес и рост при рождении. Итак, именно эти

● **Рисунок.** Уровень содержания 25(OH)D в крови в целом у исследованных недоношенных детей, рожденных естественным путем и посредством ЭКО

● **Figure.** The level of 25(OH)D in the blood in general in the studied preterm infants born naturally and through IVF



Примечание. По оси абсцисс – этапы наблюдения, по оси ординат – доля в % от общего числа детей.

параметры отражают различные аспекты состояния детского организма до года и являются пригодными для анализа факторов риска и построения прогностических таблиц. Для этих показателей осуществлялся расчет ОР и определялся 95% ДИ этого параметра, а также расчет ПК при наличии фактора (ПК₊) и его отсутствии (ПК₋).

В целом не было выявлено достоверных отличий влияния метода зачатия на лабораторные показатели костного метаболизма недоношенных детей и поэтому далее указаны факторы риска и результаты устранения недостаточности / дефицита витамина D для недоношенных детей во всех исследованных группах.

Питание смешанное или искусственное. $\chi^2 = 38,2$, $p < 0,0001$. ОР = 8,8, ДИ 5,3 ÷ 11. ПК₊ = 3. ПК₋ = -6,7. У исследованных недоношенных детей, находившихся на искусственном вскармливании, частота возникновения недостаточности и дефицита витамина D примерно в 9 раз выше, чем у недоношенных детей с грудным вскармливанием. Указанное соответствует литературе, поскольку F.R. Greer в 2012 г. также определил неблагоприятное влияние несбалансированного и нерационального питания на недоношенных детей [19].

Уровень содержания кальцитонина менее 3 пг/мл. $\chi^2 = 22,9$, $p < 0,0001$. ОР = 7,3, ДИ 3 ÷ 17. ПК₊ = 10. ПК₋ = -3.

Уровень содержания паратиреоидного гормона более 22 пг/мл. $\chi^2 = 9,3$, $p < 0,003$. ОР = 4,5, ДИ 1,6 ÷ 11,7. ПК₊ = 5,18. ПК₋ = -1,28.

Гестационный возраст менее 27 нед. $\chi^2 = 13,8$, $p < 0,0002$. ОР = 4,3, ДИ 2 ÷ 9. ПК₊ = 4,2. ПК₋ = -2,1.

Физическая активность (гиподинамия). $\chi^2 = 10,1$, $p < 0,001$. ОР = 5,5, ДИ 1,8 ÷ 16. ПК₊ = 5,9. ПК₋ = -1,6.

Рост при рождении менее 34 см. $\chi^2 = 8,5$, $p < 0,004$. ОР = 5,8, ДИ 4,5 ÷ 7,0. ПК₊ = 6,37. ПК₋ = -0,94.

Вес при рождении меньше чем 850 г. $\chi^2 = 4,2$, $p < 0,04$. ОР = 4,3, ДИ 2,75 ÷ 5,7. ПК₊ = 5,6. ПК₋ = -0,52.

На основании этих данных была составлена прогностическая табл. 3 для выявления склонности к недостаточности витамина D у недоношенных новорожденных детей.

Установлено также, что уровень 25(OH)D прямо пропорционально коррелировал с увеличением назначаемой дозы витамина D. Назначение препаратов холекальциферола недоношенным новорожденным, родившимся с ОНМТ (менее 1500 г), на первом году жизни в профилактической дозе 1500–2000 МЕ/сут, а с года до 3 лет – 1000 МЕ/сут статистически значимо улучшает обеспеченность витамином D без возникновения передозировки. Величина прогностического порога по методу Вальда [34] для 95% ДИ составляла +13 до -13 баллов по отрицательной и положительной шкале (см. табл. 3). Следовательно, если при суммации положительных баллов ребенок получал значение суммы от +13 и более, то с высокой вероятностью можно было прогнозировать у него развитие недостаточности витамина D к первому году жизни. Если сумма отрицательных баллов достигала значения -13 и менее, можно достаточно уверенно прогнозировать отсутствие недостаточности витамина D к этому периоду.

В дополнительных исследованиях выявлены признаки, коррелирующие с недостаточным уровнем витамина D, которые расположены ниже в порядке убывания по степени корреляции (коэффициент «С»):

- Функциональные нарушения нервной системы, проявляющиеся в начальных симптомах заболевания (в виде беспокойства, плаксивости, нарушений со стороны сна, вздрагиваний во сне, выраженной потливости). С = 0,49.
- Рост в 3 мес. менее 40 см. С = 0,42.
- Искусственная вентиляция легких после рождения более 4 сут. С = 0,42.
- Костные изменения (в виде деформации головы, килевидной деформации грудной клетки). С = 0,35.
- Вес в 6 мес. жизни ребенка от 4800 до 5000 г. С = 0,30.
- Объем груди в 6 мес. от 36 до 40 см. С = 0,10.

В отношении дополнительных характеристик недоношенных детей рассмотрен только коэффициент корреляции, не предпринимались попытки исследования их прогностического значения, однако в перспективе можно исследовать ряд признаков как факторов следствия недостатка витамина D более детально.

● **Таблица 3.** Прогностическая таблица для выявления склонности к недостаточности витамина D недоношенных детей

● **Table 3.** Predictive table for identifying the tendency to deficiency of vitamin D in premature babies

Показатели	Факторы риска	Баллы ответов	
		«ДА»	«НЕТ»
Гестационный возраст	Родился до 27-й нед.	+4,2	-2,1
Лабораторные показатели	Кальцитонин <3 пг/мл	+10,0	-3,0
	Паратиреоидный гормон >22 пг/мл	+5,18	-1,28
Антропометрия	Рост <34 см	+6,37	-0,94
	Масса тела <850 г	+5,6	-0,52
	Объем грудной клетки <21 см	+5,9	-1,6
Вскармливание	Искусственное вскармливание	+3	-6,7

ВЫВОДЫ

Недостаточность витамина D определена у $67,7 \pm 4,8\%$ недоношенных младенцев на первом году жизни. На втором году жизни при постоянном приеме витамина D в дозе 1000 МЕ/сут уровень 25(OH)D стабилизировался до нормальных показателей (1-я подгруппа – $42,57 \pm 6,81$; 2-я подгруппа – $40,51 \pm 7,53$; 3-я подгруппа – $42,82 \pm 6,89$ и 4-я подгруппа – $40,81 \pm 7,66$). Наиболее чувствительной группой в отношении формирования недостаточности витамина D считаются недоношенные дети на искусственном и смешанном вскармливании. Факторы, связанные с ЭКО, не показали статистически достоверного воздействия на возникновение дефицита витамина D у недоношенных детей. Для семейных врачей, участковых педиатров и неонатологов предложена практическая в применении прогностическая таблица (табл. 3), направленная на индивидуальную оценку риска возникновения нарушений костного метаболизма у недоношенных младенцев, рожденных с ОНМТ (до 1500 г).

Поступила / Received 14.06.2022
Поступила после рецензирования / Revised 27.09.2022
Принята в печать / Accepted 18.12.2022

Список литературы / References

- Hartl C., Obermeier V., Gerdes L.A., Brugel M., von Kries R., Kumpf T. Seasonal variations of 25-OH vitamin D serum levels are associated with clinical disease activity in multiple sclerosis patients. *J Neurol Sci.* 2017;(375):160–164. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2017.01.059>.
- Di Spigna G., Del Puente A., Covelli B., Abete E., Varriale E., Salzano S., Postiglione L. Vitamin D receptor polymorphisms as tool for early screening of severe bone loss in women patients with rheumatoid arthritis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2016;20(22):4664–4669. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27906437/>.
- Sahin O.A., Goksen D., Ozpinar A., Serdar M., Onay H. Association of vitamin D receptor polymorphisms and type 1 diabetes susceptibility in children: A meta-analysis. *Endocr Connect.* 2017;6(3):159–171. <https://doi.org/10.1530/EC-16-0110>.
- Zhao D.D., Yu D.D., Ren Q.Q., Dong B., Zhao F., Sun Y.H. Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with susceptibility to childhood asthma: A meta-analysis. *Pediatr Pulmonol.* 2017;52(4):423–429. <https://doi.org/10.1002/ppul.23548>.
- Gubatan J., Mitsuhashi S., Zenlea T., Rosenberg L., Robson S., Moss A.C. Low serum vitamin D during remission increases risk of clinical relapse in patients with ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017;15(2):240–246. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2016.05.035>.
- Elidrisy A.T. The return of congenital rickets: are we missing occult cases? *Calcif Tissue Int.* 2016;99(3):227–236. <https://doi.org/10.1007/s00223-016-0146-2>.
- Karpen H.E. Mineral homeostasis and effects on bone mineralization in the preterm neonate. *Clin Perinatol.* 2018;45(1):129–141. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2017.11.005>.
- Proceedings of the Global Neonatal Consensus Symposium: *Feeding The Preterm Infant*, 2010, Chicago, Illinois. Guest Ed. R. Uauy. *J Pediatr.* 2013;162(3):S1–116. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23620879/>.
- Eichenwald E.C., Hansen A.R., Stark A.R., Martin C.R. *Cloherly and Stark's manual of neonatal care.* 8th ed. Wolters Kluwer; 2016. 1124 p. Available at: <http://infinity.wecabrio.com/1496343611-cloherly-and-stark-s-manual-of-neonatal-care-8%2C2%AA-e.pdf>.
- Onwuneme C., Martin F., McCarthy R., Carroll A., Segurado R. et al. The association of vitamin D status with acute respiratory morbidity in preterm infants. *J Pediatr.* 2015;166(5):1175–1180. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.01.055>.
- Lai S.H., Liao S.L., Tsai M.H., Hua M.C., Chiu C.Y., Yeh K.W. et al. Low cord serum 25-hydroxyvitamin D levels are associated with poor lung function performance and increased respiratory infection in infancy. *PLoS ONE.* 2017;12(3):e0173268. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0173268>.
- Abrams S.A. Calcium and vitamin D requirements of enterally fed preterm infants. *Pediatrics.* 2013;131(5):e1676–1683. <https://doi.org/10.1542/peds>.

13. Faienza M.F., D'Amato E., Natale M.P., Grano M., Chiarito M., Brunetti G., D'Amato G. Metabolic bone disease of prematurity: diagnosis and treatment. *Front Pediatr.* 2019;(7):143. <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00143>.
14. Климов Л.Я., Захарова И.Н., Курьянинова В.А., Долбня С.В., Арутюнян Т.М., Касьянова А.Н. и др. Статус витамина D у детей Юга России в осенне-зимнем периоде года. *Медицинский совет.* 2015;(14):14–19. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2015-14-14-19>.
15. Klimov L.Y., Zakharova I.N., Kuryaninova V.A., Dolbnya S.V., Arutyunyan T.M., Kasyanova A.N. et al. Vitamin D status in children in the south of Russia in the autumn-winter period. *Meditsinskiy Sovet.* 2015;(14):14–19. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2015-14-14-19>.
16. Uauy R., Koletzko B. Defining the nutritional needs of preterm infants. *World Rev Nutr Diet.* 2014;(110):4–10. <https://doi.org/10.1159/000358453>.
17. Munns C.F., Shaw N., Kiely M., Specker B.L., Thacher T.D., Ozono K. et al. Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets. *Horm Res Paediatr.* 2016;85(2):83–106. <https://doi.org/10.1159/000443136>.
18. Pfothenhauer K.M., Shubbrook J.H. Vitamin D deficiency, its role in health and disease, and current supplementation recommendations. *J Am Osteopath Assoc.* 2017;117(5):301–305. <https://doi.org/10.7556/jaoa.2017.055>.
19. Greer F.R. Controversies in neonatal nutrition: macronutrients and micronutrients. *Gastroenterology and Nutrition: Neonatology Question and Controversies.* 2nd ed. Ed. J. Neu. Philadelphia: Elsevier, Saunders, 2012, pp. 129–155. Available at: <https://cpncampus.com/biblioteca/files/original/ed135abeea5b0420d489cdf72fbf7a7.pdf>.
20. Adamkin D.H., Radmacher P.G. Current trends and future challenges in neonatal parenteral nutrition. *J Neonatal Perinatal Med.* 2014;7(3):157–164. <https://doi.org/10.3233/NPM-14814008>.
21. Mimouni F.B. Vitamin D in the newborn, part I: Assessment of status and deficiency risk factors. *NeoReviews.* 2014;15(5):e187–e192. <https://doi.org/10.1542/neo.15-5-e187>.
22. Гаджимурадова Н.Д., Пыхтина Л.А., Филькина О.М., Шанина Т.Г., Назаров С.Б., Писарева С.Е. Особенности состояния здоровья детей первого года жизни, родившихся после экстракорпорального оплодотворения от одноплодной беременности. *Современные проблемы науки и образования.* 2016;(2). Режим доступа: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=24320>.
23. Gadzhimuradova N.D., Pykhtina L.A., Filkina O.M., Shanina T.G., Nazarov S.B., Pisareva S.E. Features of the state of health of children of the first year of life born after in vitro fertilization from a singleton pregnancy. *Modern Problems of Science and Education.* 2016;(2). (In Russ.) Available at: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=24320>.
24. Дружинина Н.А., Мерзлякова Д.Р. Особенности здоровья и костного метаболизма детей, рожденных методом ЭКО. *Медицинский совет.* 2019;(2):231–238. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-2-231-239>.
25. Druzhinina N.A., Merzlyakova D.R. Peculiarities of health and bone metabolism of children born through IVF. *Meditsinskiy Sovet.* 2019;(2):231–239. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-2-231-239>.
26. Ивашкина Т.М., Котова Т.Н., Омарова П.Ш., Хлеплина Ю.В., Берестовская В.С., Понкратова Т.С. Возрастная динамика уровня сыровоточных костных маркеров у здоровых детей. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2010;(11):7–10. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=15514857>.
27. Ivashikina T.M., Kotova T.N., Omarova P.Sh., Khlekhlin Yu. V., Berestovskaya V.S., Ponkratova T.S. Age-related changes in the level of serum bone markers in healthy children. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika.* 2010;(11):7–10. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=15514857>.
28. Кишкун А.А. *Руководство по лабораторным методам диагностики.* М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014. 760 с. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970431023.html>.
29. Kishkun A.A. *Rukovodstvo po laboratornyim metodam diagnostiki.* Moscow: GEOTAR-Media; 2014. 760 p. (In Russ.) Available at: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970431023.html>.
30. Forst T., Kunt T., Pohlmann K., Engelbach M., Beyer J., Pfutzner A. Biological activity of C-peptide on the skin microcirculation in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest.* 1998;101(10):2036–2041. <https://doi.org/10.1172/JCI2147>.
31. Lee J., Park H.K., Kim J.H., Choi Y.Y., Lee H.J. Bone mineral density according to dual energy X-ray absorptiometry is associated with serial serum alkaline phosphatase level in extremely low birth weight infants at discharge. *Pediatr Neonatol.* 2017;58(3):251–257. <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2016.05.005>.
32. Chang S.W., Lee H.C. Vitamin D and health-The missing vitamin in humans. *Pediatr Neonatol.* 2019;60(3):237–244. <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2019.04.007>.
33. Yılmaz B., Aygün Ç., Çetinoğlu E. Vitamin D levels in newborns and association with neonatal hypocalcemia. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018;31(14):1889–1893. <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1331430>.
34. Elson D.H., Hammoud M.S. Vitamin D deficiency in mothers, neonates and children. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2018;(175):195–199. <https://doi.org/10.1016/j.jsmb.2017.01.023>.
35. Avila-Alvarez A., Urisarri A., Fuentes-Carballal J., Mandiá N., Sucasas-Alonso A., Couce M.L. Metabolic Bone Disease of Prematurity: Risk Factors and Associated Short-Term Outcomes. *Nutrients.* 2020;12(12):3786. <https://doi.org/10.3390/nu12123786>.
36. Liu X., Zhang W., Xu Y., Chu Y., Wang X., Li Q. et al. Effect of vitamin D status on normal fertilization rate following in vitro fertilization. *Reprod Biol Endocrinol.* 2019;17(1):59. <https://doi.org/10.1186/s12958-019-0500-0>.
37. Chinoy A., Mughal M.Z., Padidela R. Metabolic bone disease of prematurity: causes, recognition, prevention, treatment and long-term consequences. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2019;104(5):F560–6. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2018-316330>.
38. Khadilkar A., Khadilkar V., Chinnappa J., Rath N., Khadgawat R., Balasubramanian S. et al. Prevention and treatment of vitamin D and calcium deficiency in children and adolescents: Indian Academy of Pediatrics (IAP) Guidelines. *Indian Pediatr.* 2017;54(7):567–573. <https://doi.org/10.1007/s13312-017-1070-x>.
39. Гублер Е.В. *Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов.* Ленинград: Медицина. Ленингр. отделение; 1978. 294 с. Режим доступа: <https://search.rsl.ru/record/01007621409>.
40. Gubler E.V. *Computational methods for the analysis and recognition of pathological processes.* Leningrad: Meditsina. Leningr. otdelenie; 1978. 294 p. (In Russ.) Available at: <https://search.rsl.ru/record/01007621409>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Д.Р. Мерзлякова

Концепция и дизайн исследования – Д.Р. Мерзлякова, Н.А. Дружинина

Написание текста – Д.Р. Мерзлякова, Т.Б. Хайретдинова

Сбор и обработка материала – Д.Р. Мерзлякова

Обзор литературы – Л.Г. Шакирова

Перевод на английский язык – Г.Г. Гилязова

Анализ материала – Д.Р. Мерзлякова, Г.Г. Гилязова

Статистическая обработка – Г.А. Вахитова

Редактирование – Н.А. Дружинина

Утверждение окончательного варианта статьи – Д.Р. Мерзлякова, Н.А. Дружинина

Contribution of authors:

Concept of the article – Dinara R. Merzlyakova

Study concept and design – Dinara R. Merzlyakova, Natalya A. Druzhinina

Text development – Dinara R. Merzlyakova, Tatyana B. Khayretdinova

Collection and processing of material – Dinara R. Merzlyakova

Literature review – Liliya G. Shakirova

Translation into English – Gulnara G. Gilyazova

Material analysis – Dinara R. Merzlyakova, Gulnara G. Gilyazova

Statistical processing – Gulnaz A. Vakhitova

Editing – Natalya A. Druzhinina

Approval of the final version of the article – Dinara R. Merzlyakova, Natalya A. Druzhinina

Информация об авторах:

Дружинина Наталья Анатольевна, д.м.н., профессор кафедры педиатрии с курсом института дополнительного профессионального образования, Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-1890-2470>; druzh51@mail.ru

Мерзлякова Динара Рафкатовна, аспирант кафедры педиатрии с курсом института дополнительного профессионального образования, Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3; врач-педиатр кабинета катамнеза, Республиканская детская клиническая больница; 450106, Россия, Уфа, ул. Степана Кувыкина, д. 98; <https://orcid.org/0000-0001-9037-7124>; Dinara-merzlykova@mail.ru

Вахитова Гульназ Абрековна, к.м.н., ассистент кафедры педиатрии с курсом института дополнительного профессионального образования, Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3; <https://orcid.org/0000-0001-9452-0901>; vgafn@bk.ru

Гилязова Гульнара Газимовна, заведующая отделением лабораторной диагностики, Республиканская детская клиническая больница; 450106, Россия, Уфа, ул. Степана Кувыкина, д. 98; <https://orcid.org/0000-0002-1210-6588>; grandufa347@bk.ru

Шакирова Лилия Гаязовна, врач иммунолог-аллерголог, Республиканская детская клиническая больница; 450106, Россия, Уфа, ул. Степана Кувыкина, д. 98; <https://orcid.org/0000-0002-8094-9608>; lilechka08@mail.ru

Хайретдинова Татьяна Борисовна, д.м.н., профессор кафедры педиатрии с курсом института дополнительного профессионального образования, Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-0460-2602>; doctor-76@mail.ru

Information about authors:

Natalya A. Druzhinina, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Paediatrics with an Institute of Continuing Professional Education Course, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1890-2470>; druzh51@mail.ru

Dinara R. Merzlyakova, Postgraduate Student of the Department of Paediatrics with an Institute of Continuing Professional Education Course, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia; Paediatrician of the Catamnesis Office, Republican Children's Clinical Hospital; 98, Stepan Kuvykin St., Ufa, 450106, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9037-7124>; Dinara-merzlyakova@mail.ru

Gulnaz A. Vakhitova, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Pediatrics with an Institute of Continuing Professional Education Course, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9452-0901>; vgafn@bk.ru

Gulnara G. Gilyazova, Head of the Department of Laboratory Diagnostics, Republican Children's Clinical Hospital; 98, Stepan Kuvykin St., Ufa, 450106, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1210-6588>; doctor-76@mail.ru

Liliya G. Shakirova, Doctor of the Department of Immunology and Allergology, Republican Children's Clinical Hospital; 98, Stepan Kuvykin St., Ufa, 450106, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8094-9608>; lilechka08@mail.ru

Tatyana B. Khayretdinova, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Paediatrics with an Institute of Continuing Professional Education Course, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0460-2602>; doctor-76@mail.ru

Терапевтическая эффективность и безопасность применения гомеопатического препарата в период прорезывания зубов у детей

М.Ю. Галактионова^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-7437-0512>, myugal@mail.ru

В.Л. Грицинская², <https://orcid.org/0000-0002-8290-8674>, tryfive@mail.ru

¹ Псковский государственный университет; 180000, Россия, Псков, ул. Ленина, д. 2

² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

Резюме

Введение. Вариабельность сроков дентации обусловлена многочисленными факторами: возрастом и здоровьем родителей, паритетом родов и др. У детей могут отмечаться неприятные ощущения, для их облегчения применяются различные фармакологические и нефармакологические методы.

Цель. Изучить влияние факторов на прорезывание временных зубов у детей, выраженность симптомов дискомфорта и терапевтическую эффективность гомеопатического средства в период дентации.

Материалы и методы. В исследование включены 415 детей в возрасте от 4 мес. до 2 лет. Все дети были разделены на две группы. I группа – 97 практически здоровых детей, II группа – 318 детей с верифицированной соматической патологией, имеющих остаточные явления перинатального поражения нервной системы гипоксического генеза.

Результаты и обсуждение. При анализе корреляционных взаимосвязей между сроками прорезывания зубов и медико-биологическими факторами периода беременности и родов у детей выявлены выраженные зависимости: в I группе между сроками прорезывания 53-го зуба и возрастом матери, заболеванием матери во время беременности, угрозой выкидыша ($r = 0,98$; $p < 0,05$); во II группе – высокий коэффициент корреляции между сроками прорезывания 65-го зуба и острыми инфекциями, перенесенными матерью во время беременности ($r = 0,76$; $p < 0,05$). Симптомы, которые ассоциируются с прорезыванием зубов, наблюдались у 61% детей I группы; во II группе – 72% ($p < 0,05$). Учитывая низкую информированность родителей о гомеопатическом средстве (8,5%), мы проводили беседу и предлагали использовать гомеопатический препарат при прорезывании следующего зуба у ребенка.

Выводы. Влияние на сроки прорезывания временных зубов оказывают течение антенатального периода, возраст матери и остаточные явления перинатального поражения нервной системы гипоксического генеза. Для купирования симптомов дискомфорта в период дентации на первом году жизни показано назначение гомеопатического средства.

Ключевые слова: медико-социальные факторы риска, сроки дентации, временные зубы, терапевтическая эффективность, гомеопатические средства

Для цитирования: Галактионова М.Ю., Грицинская В.Л. Терапевтическая эффективность и безопасность применения гомеопатического препарата в период прорезывания зубов у детей. *Медицинский совет.* 2023;17(1):15–19. <https://doi.org/10.21518/ms2022-038>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Therapeutic efficacy and safety of the use of the homeopathic preparation during teething in children

Marina Yu. Galaktionova^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-7437-0512>, myugal@mail.ru

Vera L. Gritsinskaya², <https://orcid.org/0000-0002-8290-8674>, tryfive@mail.ru

¹ Pskov State University; 2, Lenin St., Pskov, 180000, Russia

² St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia

Abstract

Introduction. The variability of the dentition terms is caused by numerous factors: the age and health of the parents, the parity, etc. Children may experience discomfort, which may be relieved by various pharmacological and non-pharmacological methods.

Aim. To study the effect of factors on the temporary teeth eruption in children, the severity of discomfort symptoms and the therapeutic efficacy of a homeopathic medicine during the period of dentition.

Materials and methods. The study included patients aged 4 months to 2 years. All children were divided into two groups. Group I included 97 apparently healthy children, Group II included 318 children with verified somatic pathology, who had residual effects of the perinatal hypoxic nervous system injury.

Results and discussion. The analyses of correlation relationship between the dentition terms and medical and biological factors during pregnancy and childbirth in children showed the pronounced relationships: in group I – between the 53rd tooth eruption

timing and the age of the mother, the mother's disease during pregnancy, the threat of miscarriage ($r = 0.98$, $p < 0.05$); in group II – a high correlation coefficient between the 65th tooth eruption timing and acute infections suffered by the mother during pregnancy ($r = 0.76$; $p < 0.05$). Symptoms associated with teething were observed in 61% of children in group I and 72% ($p < 0.05$) in group II. Given the low awareness of parents about the homeopathic medicine (8.5%), we gave a talk and suggested using a homeopathic medicine during the next tooth eruption in a child.

Conclusions. The temporary teeth eruption timetable is influenced by the course of the antenatal period, the mother's age and the residual effects of the perinatal hypoxic nervous system injury. The homeopathic medicine is indicated to relieve symptoms of discomfort during the dentition period in the first year of life.

Keywords: factors of medical and social risk, timing of dental treatment, temporary teeth, therapeutic effectiveness, homeopathic remedies

For citation: Galaktionova M.Yu., Gritskinskaya V.L. Therapeutic efficacy and safety of the use of the homeopathic preparation during teething in children. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(1):15–19. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2022-038>.

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

ВВЕДЕНИЕ

К значимым событиям в течение первых двух лет жизни детей относится прорезывание временных зубов. Вариабельность сроков начала и окончания дентации обусловлена многочисленными факторами: возрастом и уровнем здоровья родителей, паритетом родов, течением ante- и перинатального периодов; гестационным возрастом и массой тела младенца при рождении, генотипом, конституцией, состоянием здоровья и особенностями вскармливания ребенка [1, 2].

Появление молочных зубов – процесс физиологический, однако у детей могут отмечаться неприятные ощущения, обусловленные набуханием и болезненностью десен, избыточная саливация, повышение температуры, катаральные проявления, повышенное беспокойство и нарушения сна, снижение аппетита и др. [3, 4]. Несмотря на то что «синдром прорезывания зубов» имеет свой шифр (K00.7) в МКБ-10 и включен в новую версию МКБ-11, симптомы прорезывания зубов не являются специфичными. Аналогичные клинические проявления могут наблюдаться при острой респираторной или кишечной инфекции, дисфункции пищеварительного тракта при переводе ребенка на смешанное/искусственное вскармливание или введение новых блюд прикорма [5].

Проведенные исследования показывают, что вышеизложенные симптомы, ассоциирующиеся с прорезыванием зубов, наблюдаются у 35–70% младенцев [1, 6]. По мнению ряда авторов, ведущую роль в развитии этих симптомов играют провоспалительные цитокины (интерлейкин-1, интерлейкин-2, интерлейкин-8 и фактор некроза опухоли α), концентрация которых значительно увеличивается в десневой жидкости при прорезывании зубов [5]. Самым ранним симптомом обычно является слюнотечение, т. к. растущие зубы раздражают рецепторы слюнных желез, вызывая гиперсаливацию. Повышение температуры тела (обычно до субфебрильных значений в течение 1–2 дней) проходит самостоятельно накануне или в день прорезывания зубов. Ринорея и редкий, чаще продуктивный кашель отмечаются не более 3–5 дней и обусловлены повышенным выделением слюны

и скоплением слизи в верхних дыхательных путях. Появление более частого и/или разжиженного стула при прорезывании зубов также связано с увеличением объема выделяющейся слюны, которая усиливает перистальтику кишечника [2, 4, 7].

Одновременно с продолжающейся дискуссией о влиянии симптомов периода дентации на состояние здоровья детей у родителей и медицинских работников сформировано устойчивое мнение о возможности и необходимости контроля этих симптомов [8]. Для облегчения проявлений прорезывания зубов у младенцев применяются различные фармакологические и нефармакологические методы. Немедикаментозными методами, уменьшающими болевой синдром при прорезывании временных зубов, являются массаж десневых валиков специальными силиконовыми щетками, жевание прохладных гелевых или силиконовых прорезывателей («грызунков»). Широко распространена практика аппликаций на десны местных обезболивающих гелей, однако избыточно частое их использование может привести к побочным и даже токсическим реакциям, не оказывая существенного влияния на самочувствие ребенка [2, 8]. Имеются данные, что гели, содержащие бензокаин, при частом нанесении могут вызвать метгемоглобинемию [9]. По мнению A.K.L. Tsang, гели, содержащие лидокаин, вызывают непродолжительную анестезию (10–15 мин), и риск побочных эффектов может перевешивать потенциальную пользу [10], а гели, в состав которых входят производные салициловой кислоты, могут вызвать у детей синдром Рейе [11]¹.

В последнее время в педиатрическую практику внедряются лекарственные гомеопатические препараты, которые обладают терапевтической эффективностью, не усиливая фармакологическую нагрузку на растущий организм [12, 13]. Одним из таких лекарственных средств является гомеопатический препарат, в состав которого входят лекарственные растения:

■ *Chamomilla vulgaris* (ромашка аптечная) – уменьшает раздражительность, оказывает антисептическое действие, понижает температуру тела;

¹ Food and Drug Administration. Raeye's syndrome warning. Federal Register. 2003. Available at: <https://www.govinfo.gov/content/pkg/FR-2003-04-17/pdf/03-9506.pdf>.

■ *Phytolacca decandra* (индийский плющ) – уменьшает боль и припухлость десен;

■ *Rheum officinale* (ревень лекарственный) – тормозит перистальтику кишечника и улучшает пищеварение [14].

Практика применения данного средства оказывает положительное влияние, снижая дискомфорт у детей при прорезывании зубов, однако данных о результатах клинических исследованиях в доступной литературе недостаточно. Показано, что у 35,5% детей, принимавших гомеопатическое средство с данным составом, уже на 3–4-й день терапии отмечено полное купирование симптомов; еще у 64,5% выявлено статистически достоверное снижение выраженности клинических признаков прорезывания [6]. Учитывая отсутствие специфических симптомов дентации, недостаточную разработку фармакологического сопровождения, проблема прорезывания зубов у младенцев является актуальной для широкой клинической практики.

Цель и задачи: изучить влияние медико-биологических факторов на прорезывание временных зубов у детей, выраженность симптомов дискомфорта и терапевтическую эффективность гомеопатического препарата в период дентации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 415 детей в возрасте от 4 мес. до 2 лет. Обследование детей проводилось на базах муниципальных учреждений здравоохранения в рамках диспансеризации детского населения. Данные анамнеза жизни ребенка и сведения о течении беременности, состоянии здоровья ближайших родственников были собраны путем заполнения разработанной нами анкеты во время беседы с родителями. Данные о заболеваемости детей получены путем выкопировки из форм №112/у. Все дети были разделены на две группы. I группу составили 97 практически здоровых детей, родившихся в срок и не состоящих на диспансерном учете у врачей-специалистов. II группу составили 318 детей с верифицированной соматической патологией и/или имеющие остаточные явления перинатального поражения нервной системы гипоксического генеза.

При клиническом осмотре оценивали соответствие физического развития ребенка возрасту, состояние кожных покровов, наличие или отсутствие краниофациальных деформаций. При осмотре полости рта отмечали состояние слизистой оболочки, расположение и форму уздечек верхней и нижней губы, языка. Оценку временного прикуса проводили в соответствии с международной двухцифровой системой Виола. Фиксировали наличие прорезавшихся временных зубов; зуб считался прорезавшимся, если у резца полностью прорезался режущий край, у клыка – режущий бугор, у моляра – два бугра. Отмечали состояние твердых тканей зубов.

Статистическая обработка полученных данных выполнялась при помощи программы SPSS, версия 19.0. При

подтверждении нормального распределения значений признака в исследуемых группах проверку статистической значимости различий проводили при помощи t-критерия Стьюдента для независимых выборок. Различия во всех случаях оценивали как статистически значимые при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Нами проанализировано влияние на прорезывание временных зубов наличия хронических заболеваний у родителей, течения беременности и родов, особенностей вскармливания, заболеваний ребенка на первом году жизни. При анализе корреляционных взаимосвязей между сроками прорезывания отдельных групп зубов и медико-биологическими факторами периода беременности и родов у детей I группы выявлено несколько ярко выраженных зависимостей, которые характеризуются наибольшей теснотой связи между сроками прорезывания 53-го зуба и возрастом матери, заболеванием матери во время беременности, угрозой выкидыша ($r = 0,98$; $p < 0,05$). На втором месте располагается влияние на сроки прорезывания 54, 74, 84-го зубов возраста матери ($r = 0,82$, $r = 0,94$ и $r = 0,93$ соответственно; $p < 0,05$). Третье место занимает взаимосвязь между сроками прорезывания боковых резцов нижней челюсти и угрозой прерывания беременности ($r = 0,47 \div 0,42$; $p < 0,05$).

У детей II группы нами выявлен достаточно высокий коэффициент корреляции между сроками прорезывания 65-го зуба и острыми инфекциями, перенесенными матерью во время беременности ($r = 0,76$; $p < 0,05$). Корреляционный анализ между сроками прорезывания 54, 64, 74, 84-го зубов и острыми инфекциями позволил установить слабо выраженную отрицательную корреляционную взаимосвязь. Наиболее активное влияние на сроки прорезывания 55-го и 65-го зубов оказывает наличие у ребенка перинатального поражения ЦНС ($r = 0,76$; $p < 0,05$). Между сроками прорезывания 53, 63, 73 и 54, 64, 74, 84-го зубов и перинатальным поражением ЦНС обнаружены слабые корреляционные связи ($r = 0,56 \div 0,31$; $p < 0,05$). Среднефакторный коэффициент составил $r = 0,43$ ($p < 0,05$).

В обеих группах выявлена слабая корреляционная связь между сроками прорезывания отдельных групп зубов и длительностью грудного вскармливания ребенка: для 54-го зуба ($r = 0,43$; $p < 0,05$); 64 и 84-го ($r = 0,40$; $p < 0,05$); 74-го ($r = 0,39$; $p < 0,05$) и 82-го ($r = 0,26$; $p < 0,05$). При обследовании полости рта нами было зафиксировано наличие короткой уздечки верхней губы и языка у 5,5 и 0,9% детей I группы; у детей II группы такая же патология встречалась у 4,8 и 1,3% обследуемых соответственно ($p > 0,05$). В I группе детей нами выявлена диплопия 81, 82-го зубов. Во II группе отмечено нарушение сроков прорезывания временных зубов, неонатальное прорезывание резцов нижней челюсти – 71-й зуб прорезался на 9-й день после рождения, 81-й зуб – на 20-й день.

Симптомы, которые ассоциируются с прорезыванием зубов, наблюдались у 61% детей I группы; во II группе таких младенцев было 72% ($p < 0,05$). Нами проанализированы методы, применяемые родителями для уменьшения дискомфорта у младенцев во время прорезывания зубов. Большинство родителей в обеих группах (87,3%) использовали только жевание прорезывателей; 12,7% респондентов при выраженном дискомфорте у ребенка применяли гель с содержанием 5%-ного лидокаина. Учитывая низкую информированность родителей о гомеопатических препаратах (8,5%), мы проводили беседу и предлагали использовать гомеопатический препарат при прорезывании следующего зуба у ребенка. В данной статье мы решили опубликовать клинические примеры применения данного препарата у детей I и II группы.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 1

Девочка М., возраст 5,5 мес. Беременность у матери протекала без особенностей, в первом триместре отмечалась тошнота и редкая рвота. Роды вагинальные, самостоятельные, на сроке гестации 39 нед. Девочка родилась с массой тела 3 200 г, длиной тела 51 см, с оценкой по Апгар 8–9 баллов. Ранний анамнез без особенностей. К груди девочка приложена в родильном зале; находится на естественном вскармливании, в качестве прикорма начали вводить овощное пюре (кабачок). Вакцинация проведена в соответствии с Национальным календарем прививок. Физическое и нервно-психическое развитие ребенка соответствует возрасту.

При обращении родители сообщили, что в течение 5 нед. отмечали у ребенка выраженное слюнотечение, а последние две недели отмечается повышенная раздражительность, беспокойный сон. Девочка часто беспричинно плачет, предпочитает находиться на руках у родителей, тянет в рот пальцы, игрушки, прикусывает сосок при кормлении грудью. Изменение характера стула (учащение до 3–4 раз в сутки, разжижение без патологических примесей) родители связывают с изменением питания ребенка. Поводом для обращения к педиатру было повышение температуры тела до 37,5 °C, затруднение носового дыхания.

При осмотре ребенка патологических изменений со стороны внутренних органов не выявлено. Кожа чистая, но вокруг рта отмечается незначительная мацерация. Слизистая полости рта чистая, отмечается припухлость и гиперемия десневого валика в центральной части нижней челюсти. Состояние ребенка расценено как синдром прорезывания зубов. Было назначено применение гомеопатического препарата в форме капель (состав: *Chamomilla vulgaris*, *Phytolacca decandra*, *Rheum officinale*) по одной дозе (1,0 мл) три раза в сутки между кормлениями в течение трех дней; массаж десен, использование охлажденного гелевого прорезывателя.

При повторном осмотре через неделю состояние ребенка удовлетворительное, прорезался нижний центральный резец. Родители отметили положительный

эффект от применения гомеопатического средства и настроены применять его в дальнейшем при прорезывании зубов у ребенка.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 2

Мальчик С., паспортный возраст 8 мес., скорректированный возраст – 6,5 мес. Ребенок от 6-й беременности, протекавшей с угрозой прерывания в первом триместре на фоне гестационного диабета. Предыдущие беременности закончились двумя срочными родами и тремя медицинскими абортами. Данные роды на сроке гестации 30 нед., вагинальные, стремительные. Ребенок родился с массой тела 2 050 г, длиной тела 44 см; отмечалось двукратное обвитие пуповины вокруг туловища, оценка по Апгар 7–8 баллов. Из роддома был переведен в отделение патологии новорожденных, где получал лечение по поводу перинатального поражения ЦНС гипоксического генеза. В настоящее время находится под наблюдением невролога, вакцинируется по индивидуальному календарю. Физическое и нервно-психическое развитие соответствует скорректированному возрасту. С рождения получает адаптированные молочные смеси, с 5 мес. введены прикормы. Ребенок перенес острые респираторные инфекции в возрасте 3 и 6 мес.

У мальчика два прорезавшихся центральных нижних резца. Прорезывание зубов сопровождалось выраженным беспокойством, нарушением сна, повышением температуры тела (до 38,2 °C в течение 2–3 дней), катаральными явлениями, разжижением и учащением стула до 4 раз в сутки. Проводилось дифференцирование симптоматики между синдромом прорезывания зубов и острой респираторной инфекцией. Ребенок получал ибупрофен, ирригационную терапию носовой полости, коррекцию вскармливания. Местно родители использовали прорезыватели, аппликации геля с лидокаином (со слов родителей, эффект был кратковременным).


При осмотре ребенка патологических изменений со стороны внутренних органов не выявлено, слабо выраженные рахитические костные деформации. Слизистая полости рта чистая, отмечается незначительная припухлость десневого валика в центральной части верхней челюсти. Родителям было рекомендовано при появлении симптомов прорезывания зубов применение гомеопатического препарата в форме капель по одной дозе (1,0 мл) три раза в сутки между кормлениями в течение трех дней; массаж десен, использование охлажденного гелевого прорезывателя. При повторном общении с родителями через три недели выяснилось, что у ребенка за это время прорезался центральный верхний резец слева. Прорезывание зуба дебютировало повышением температуры тела до 37,8 °C, ребенку начали давать гомеопатические капли в рекомендованной дозе в течение пяти дней, повышения температуры тела больше не фиксировалось, изменения стула не было. Однако родители отмечали в эти дни усиление беспокойства, капризность, прерывистый сон, что послужило поводом коррекции терапии, назначенной неврологом.

ВЫВОДЫ

Медико-биологические факторы играют важную роль в формировании здоровья ребенка, также значимо влияют на формирование временного прикуса.

Наиболее сильное влияние на сроки прорезывания временных зубов оказывают отягощенное течение антенатального периода, возраст матери на момент беременности (средний коэффициент корреляции 0,98)

и остаточные явления перинатального поражения нервной системы гипоксического генеза.

В период дентации для купирования симптомов дискомфорта у детей первого года жизни показано назначение гомеопатического препарата, имеющего хорошую переносимость и терапевтическую эффективность. 

Поступила / Received 29.08.2022

Поступила после рецензирования / Revised 20.09.2022

Принята в печать / Accepted 20.11.2022

Список литературы / References

1. Заплатников А.Л., Касьянова А.Н., Майкова И.Д. Синдром прорезывания зубов у младенцев: новый взгляд на старую проблему. *PMJ*. 2018;(5):68–71. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Sindrom_prorazyvaniya_zubov_u_mladencev_novyy_vzglyad_na_staruyu_problemu. Zaplatnikov A.L., Kas'yanova A.N., Maykova I.D. Teething syndrome in infants: a new look at an old problem. *RMJ*. 2018;(5):68–71. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Sindrom_prorazyvaniya_zubov_u_mladencev_novyy_vzglyad_na_staruyu_problemu.
2. Ковалев Д.В., Ковалева И.В. Как облегчить синдром прорезывания молочных зубов у младенцев. *Лечащий врач*. 2021;(6):9–12. <https://doi.org/10.51793/OS.2021.24.6.002>. Kovalev D.V., Kovaleva I.V. How to relieve teething syndrome in babies. *Lechaschi Vrach*. 2021;(6):9–12. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2021.24.6.002>.
3. Nemezio M.A., De Oliveira K.M.H., Romualdo P.C., Queiroz A.M., Paula-e-Silva F.W.G., Silva R.A.B., Kuchler E.C. Association between Fever and Primary Tooth Eruption: A Systematic Review and Meta-analysis. *Int J Clin Pediatr Dent*. 2017;(10):293–298. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29104392>.
4. Захарова И.Н., Холодова И.Н., Дмитриева Ю.А., Морозова Н.В., Мозжухина М.В., Холодов Д.И. Может ли физиологический процесс прорезывания зубов у младенцев быть патологическим? *Медицинский совет*. 2016;(1):30–35. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-1-30-35>. Zakharova I.N., Kholodova I.N., Dmitrieva Yu.A., Morozova N.V., Mozhukhina M.V., Kholodov D.I. Can the physiological process of teething in infants be pathological? *Meditsinskiy Sovet*. 2016;(1):30–35. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-1-30-35>.
5. Казюкова Т.В., Ильенко Л.И., Котлюков В.К. Длительность и эффективность воздействия различных лекарственных средств при симптомах патологической дентации у младенцев. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2019;(2):133–140. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-2-133-140>. Kazuyukova T.V., Ilyenko L.I., Kotlukov V.K. Duration and Effectiveness of Exposure of Various Drugs for Pathological Teething Symptoms in Infants. *Pediatriya – Zhurnal im G.N. Speranskogo*. 2019;(2):133–140. (In Russ.) <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-2-133-140>.
6. Казюкова Т.В., Радциг Е.Ю., Панкратов И.В., Алеев А.С. Сравнение клинической эффективности и безопасности двух лекарственных препаратов в терапии симптомов прорезывания молочных зубов у детей раннего возраста («Дантинорм Бэби®» VS «Калгель®»). *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2018;(1):122–130. Режим доступа: <https://pediatriajournal.ru/archive?show=362§ion=5150>.
7. Дроботко Л.Н., Зуева Т.Е. Прорезывание временных зубов у детей. *Медицинский совет*. 2022;(12):21–27. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-12-21-27>. Drobotko L.N., Zueva T.E. Eruption of temporary teeth in children. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;(12):21–27. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-12-21-27>.
8. Клещенко Е.И., Жданова И.А., Лукиша А.Н., Краковец И.В., Смычкова Е.В., Картавцева А.В. Симптомы прорезывания зубов у младенцев: состояние или болезнь? *Кубанский научный медицинский вестник*. 2017;(4):78–81. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2017-24-4-78-81>. Kleschenko E.I., Zhdanova I.A., Lukisha A.N., Krakovets I.V., Smychkova E.V., Kartavtseva A.V. Symptoms of infants tooth germination: condition or disease? *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2017;(4):78–81. (In Russ.) <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2017-24-4-78-81>.
9. Bousquet J., Fiocchi A. Prevention of recurrent respiratory tract infections in children using a ribosomal immunotherapeutic agent. A clinical review. *Paediatr Drugs*. 2006;8(4):235–243. <https://doi.org/10.2165/00148581-200608040-00003>.
10. Tsang A.K.L. Teething, teething pain and teething remedies. *Int Dent (Aus Ed)*. 2010;(5):14–28.
11. Nguyen T., Cranswick N., Rosenbaum J., Gelbart B., Tosif S. Chronic use of teething gel causing salicylate toxicity. *J Paediatr Child Health*. 2018;54(5):576–578. <https://doi.org/10.1111/jpc.13861>.
12. Сорокина А.В., Алексеева С.В., Мирошкина И.А., Качалов К.С., Захаров А.Д., Алексеев И.В., Лапизкая А.С. Исследование субхронической токсичности препарата Дантинорм Бэби. *Фармакокинетика и Фармакодинамика*. 2020;(3):52–60. <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2020-3-52-60>. Sorokina A.V., Alekseeva S.V., Miroshkina I.A., Kachalov K.S., Zaharov A.D., Alekseev I.V., Lapizkaya A.S. Study of the subchronic toxicity of the drug Dantinorm Baby. *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. 2020;(3):52–60. (In Russ.) <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2020-3-52-60>.
13. Taneja D., Khurana A., Vichitra A., Sarkar S., Gupta A.K., Mittal R. et al. An assessment of a public health initiative of homeopathy for primary teething. *Homeopathy*. 2019;108(1):2–11. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1673650>.
14. Ekins-Daukes S., Helms P.J., Taylor M.W., Simpson C.R., McLay J.S. Paediatric homeopathy in general practice: where, when and why? *Br J Clin Pharmacol*. 2005;59(6):743–749. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2004.02213.x>.

Информация об авторах:

Галактионова Марина Юрьевна, д.м.н., доцент, профессор кафедры клинической медицины Института медицины и экспериментальной биологии, декан медицинского факультета, Псковский государственный университет; 181000, Россия, Псков, ул. Ленина, д. 2; myugal@mail.ru

Грицинская Вера Львовна, д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории медико-социальных проблем в педиатрии, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская д. 2; SPIN-код: 7966-9470; tryfive@mail.ru

Information about the authors:

Marina Yu. Galaktionova, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Clinical Medicine of the Institute of Medicine and Experimental Biology, Dean of the Faculty of Medicine, Pskov State University; 2, Lenin St., Pskov, 181000, Russia; myugal@mail.ru

Vera L. Gritinskaya, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Laboratory of Medical and Social Problems in Pediatrics, St Petersburg State Pediatric Medical University, 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia; tryfive@mail.ru

Опыт применения фитотерапии в лечении бронхита у детей

Н.Л. Потапова[✉], <https://orcid.org/0000-0002-9670-9211>, nataliapotap@yandex.ru

А.И. Марковская, <https://orcid.org/0000-0002-1796-2711>, anzhelika_petrova_1992@mail.ru

Читинская государственная медицинская академия; 672000, Россия, Чита, ул. Горького, д. 39а

Резюме

Введение. Кашель является одним из наиболее распространенных симптомов, с которым сталкивается врач-педиатр в клинической практике. Наиболее частой причиной острого кашля у детей является вирусная инфекция. Растущее количество научных данных свидетельствует о том, что фитотерапия является эффективной и безопасной формой вспомогательного лечения острых и хронических воспалительных заболеваний дыхательных путей, сопровождающихся кашлем и образованием мокроты (трахеит, трахеобронхит, бронхит).

Цель. Провести оценку эффективности применения растительного лекарственного средства с отхаркивающим и секретолитическим действием на основе комбинации жидких экстрактов тимьяна и листьев плюща (фитопрепарат) при остром бронхите, в т. ч. у детей с бронхитом атипичной этиологии.

Материалы и методы. Проведено сравнительное проспективное наблюдение 60 амбулаторных пациентов в возрасте 3–12 лет с диагнозом «Острый бронхит». Пациенты были распределены на группы: группа 1 (n = 28) получала фитопрепарат, 8 детей с микоплазменным бронхитом из этой группы – комбинацию «фитопрепарат + кларитромицин»; группа 2 (n = 32) получала амброксол, 10 пациентов с микоплазменным бронхитом из этой группы – комбинацию «амброксол + кларитромицин». Пациенты включались в исследование на 2–3-й день заболевания, контрольные точки осмотров – 6–7-й день и 10–12-е дни. Временной промежуток исследования – 2019–2021 гг.

Результаты. На фоне приема фитопрепарата отмечалось более быстрое, в сравнении с амброксолом, уменьшение эпизодов кашля – до 3 раз в сутки (с 85,7 до 10,7% пациентов), переход сухого кашля во влажный, а также нормализация повседневной деятельности (92,8%). Максимальный эффект достигался к 10-му дню наблюдения. При атипичном бронхите получены результаты, подтверждающие эффективность и безопасность использования фитопрепарата в комбинации с антибиотиком.

Выводы. Результаты исследования свидетельствуют о целесообразности применения фитопрепарата при остром бронхите, в т. ч. в комбинации с антибиотиком при бронхите атипичной этиологии.

Ключевые слова: кашель, дети, острый бронхит, фитотерапия, фитониринг

Для цитирования: Потапова Н.Л., Марковская А.И. Опыт применения фитотерапии в лечении бронхита у детей. *Медицинский совет.* 2023;17(1):20–27. <https://doi.org/10.21518/ms2023-005>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Experience in the use of phytotherapy in the treatment of bronchitis in children

Natalya L. Potapova[✉], <https://orcid.org/0000-0002-9670-9211>, nataliapotap@yandex.ru

Anzhelika I. Markovskaya, <https://orcid.org/0000-0002-1796-2711>, anzhelika_petrova_1992@mail.ru

Chita State Medical Academy; 39a, Gorky St., Chita, 672000, Russia

Abstract

Introduction. Cough is one of the most common symptoms faced by a pediatrician in clinical practice. The most common cause of acute cough in children is a viral infection. A growing amount of scientific data indicates that phytotherapy is an effective and safe form of auxiliary treatment of acute and chronic inflammatory diseases of the respiratory tract, accompanied by cough and sputum formation (tracheitis, tracheobronchitis, bronchitis).

Aim. To evaluate the effectiveness of the use of herbal medicinal product (extract combination of thyme herb and Hedera helix leaves) in acute bronchitis, including in children with bronchitis of atypical etiology.

Materials and methods. A comparative prospective follow-up of 60 outpatient patients aged 3–12 years with a diagnosis of Acute bronchitis was carried out. The patients were divided into groups: group 1 (n = 28) – receiving the phytopreparation, of which 8 children with mycoplasma bronchitis – a combination of herbal medicinal product + clarithromycin; group 2 (n = 32) – receiving ambroxol, of which 10 patients with mycoplasma bronchitis – a combination of ambroxol + clarithromycin. Patients were included in the study for 2–3 days of the disease, control points of examinations – 6–7 days and 10–12 days. The time period of the study is 2019–2021.

Results. Against the background of taking the drug herbal medicinal product, there was a faster decrease in cough episodes (from 85 to 10% of patients), the transfer of dry cough to wet, as well as normalization of daily activities (95%), compared with ambroxol. The maximum effect was achieved by the 10th day of observation. In atypical bronchitis, results were obtained confirming the effectiveness and safety of using the drug herbal medicinal product with an antibiotic.

Conclusions. The results obtained indicate the expediency of using the drug herbal medicinal product in acute bronchitis, including in combination with an antibiotic for bronchitis of atypical etiology.

Keywords: cough, children, acute bronchitis, phytotherapy, phytoneering

For citation: Potapova N.L., Markovskaya A.I. Experience in the use of phytotherapy in the treatment of bronchitis in children. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(1):20–27. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-005>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Кашель является одним из наиболее распространенных симптомов, при которых пациенты обращаются за медицинской помощью к врачам первичной медико-санитарной помощи и пульмонологам [1–3]. У детей это второй симптом респираторного заболевания после насморка с 46–56%-ной представленностью в зависимости от возраста ребенка. Зачастую нерациональный подход к терапии кашля приводит к неэффективному лечению и бывает обусловлен длительным чередующимся или сочетанным применением различных средств, влияющих на кашель, а также ранним и необоснованным назначением антибиотиков с формированием антибиотикорезистентности [4].

Кашель представляет собой защитный рефлекс, который стремится освободить дыхательные пути от патологического инородного содержимого, от раздражающих веществ, бронхиального секрета, продуктов воспаления. Таким образом, кашель является не только физиологической защитной реакцией, но и симптомом заболевания [5].

С точки зрения патофизиологии острые воспалительные изменения респираторного тракта развиваются в ходе адгезии респираторных вирусов, запускающих воспалительную реакцию в инфицированных дыхательных путях. Это часто связано с образованием большого количества вязкой и трудно отхаркиваемой слизи. В развитии дисбаланса функции трахеобронхиальной мукоцилиарной системы и инициации воспалительного процесса в бронхах имеют значение следующие факторы:

- Нарушение соотношения содержания воды и муцинов, что способствует повышению вязкости мокроты.
- Снижение концентрации иммуноглобулина А, интерферона, лактоферрина, лизоцима.
- Блокирование работы реснитчатого аппарата.
- Оседание и адгезия микробных тел в вязкой мокроте.

Вязкость слизи определяется ее осмотическим давлением, на которое влияет относительное содержание муцинов [6, 7]. Муцины представляют собой крупные гликозилированные белки. Муцин MUC5AC обеспечивает барьерную функцию и клиренс в проксимальных дыхательных путях, а муцин MUC5B – в дистальных. При заболеваниях дыхательных путей их соотношение может меняться [8]. Гелеобразующий муцин 5ac (gel-forming mucin 5ac, MUC5AC), высвобождаемый из бокаловидных клеток, обычно активируется после воспалительных событий в дыхательных путях посредством активации рецепторов IL-4/IL-13 и передачи сигналов рецепторам

эпидермального фактора роста (epidermal growth factor receptor, EGFR) [8–10]. Считается, что чрезмерное образование вязкой слизи, наряду со сниженной способностью реснитчатых эпителиальных клеток нижних дыхательных путей к экспекторации мокроты, способствует патогенезу заболевания у пациентов с трахеитом, трахеобронхитом, бронхитом [11, 12].

Терапевтический акцент делается на симптоматическом лечении, когда хорошо переносимые терапевтические варианты оправданы из-за самоограниченного характера заболевания. Учитывая его ключевую роль в патофизиологии острого бронхита, нацеливание на вызванную воспалением метаплазию бокаловидных клеток и гиперсекрецию вязкой слизи представляет собой многообещающий терапевтический подход для ослабления кашля и облегчения отхаркивания [13].

Фитотерапия – это использование экстрактов природного происхождения в качестве лекарств или средств, способствующих укреплению здоровья. Фитотерапевтические средства крайне разнообразны – от банальных сборов трав до растительных лекарственных препаратов, являющихся, по сути, стандартизованными фитопрепаратами. Основное отличие фитопрепаратов от химико-фармацевтических заключается в том, что фитопрепарат стремится сохранить весь комплекс полезных веществ в лекарственном средстве, а химико-фармацевтика выделяет, как правило, одно активное соединение [14, 15]. Качество растительных лекарственных средств зависит от множества факторов, включая вариативность используемых видов растений, условия выращивания растения, плодородность земельного ареала, сроки сбора урожая, послеуборочную обработку и условия хранения. Современная фитотерапия может использовать традиционные методы оценки качества растительных лекарственных средств, но чаще всего полагается на современные методы, такие как высокоэффективная жидкостная хроматография, газовая хроматография, ультрафиолетово-видимая спектрофотометрия или атомно-абсорбционная спектроскопия [16–18].

Концепция фитонинга (phytoneering; от латинского *phytos* – растение и *engineering* – инжиниринг, инновационные технологии) включает три этапа: сначала экстракты анализируются методом масс-спектрометрии для определения составляющих ингредиентов и их относительных количеств; затем собранные экстракты исследуются для поиска особенно перспективных кандидатов путем систематического и автоматического тестирования всех экстрактов на предмет их воздействия на системы

культивирования клеток, имеющие отношение к заболеванию. Наконец, эти результаты позволяют оптимизировать экстракты для усиления их действия. Используя сложные технологии разделения и щадящего низкотемпературного экстрагирования, получают частичные экстракты, которые содержат особенно эффективные ингредиенты в более высоких концентрациях по сравнению с оригинальным экстрактом [19–23].

Преимуществами использования современных фитосредств являются:

- Умеренный эффект.
- Комбинация целого ряда фармакологических механизмов действия.
- Низкая токсичность и низкая частота побочных эффектов.
- Возможность использования в разных возрастных группах.
- Содержание комплекса нативных протеинов, эфирных масел, микроэлементов и витаминов.
- Целенаправленная селекция, унификация районов и условий произрастания растений [3, 24].

Бионорика СЕ (Bionorica SE) – одна из ведущих мировых компаний в области фитотерапии, производящая лекарства на основе растений с доказанной эффективностью, безопасностью и качеством. Бронхипрет® сироп содержит фиксированную комбинацию жидких экстрактов травы тимьяна (*Thymus vulgaris*) и листьев плюща (*Hedera helix*). Фармакологическое действие – отхаркивающее, секретолитическое, противовоспалительное, противовирусное, умеренное антибактериальное бронхолитическое. Плющ выходящий (*Hedera helix*) с давних времен известен как источник сапонинов, в т.ч. гедерина, обладающего секретолитическим, муколитическим и бронхолитическим действием [25, 26]. Биологически активные вещества тимьяна и плюща улучшают мукоцилиарный клиренс благодаря разжижению вязкого бронхиального секрета и улучшению транспортной функции реснитчатого эпителия, способствуя эффективному откашливанию [25–28]. Форма выпуска в виде сиропа разрешена к применению у пациентов старше 1 года.

Бронхипрет® ТП таблетки, покрытые пленочной оболочкой, – лекарственное средство растительного происхождения, содержащее фиксированную комбинацию сухих экстрактов травы тимьяна (*Thymus vulgaris*) и корней первоцвета (*Primula veris*), уже более 20 лет используется для лечения кашля с обильным выделением слизи во время инфекций/воспалений нижних дыхательных путей у детей старше 12 лет и взрослых [26].

Особенностью состава всех форм препарата является содержание большого количества эфирных масел. Выведение эфирных масел тимьяна осуществляется преимущественно через легкие, что усиливает терапевтический эффект [29]. Одно из самых интересных свойств эфирных масел – противовирусная и антимикробная активность. Ингибирующее действие на рост и размножение бактерий, вирусов и грибов эфирных масел тимьяна обыкновенного и листьев плюща чрезвычайно широко:

- Противовирусное действие: доказано ингибирующее влияние в тесте нейтрализации вирусного бляшкообразо-

вания на вирусы гриппа, парагриппа, РС-вирус; влияние на спайковый белок коронавируса SARS-CoV-2 [10, 30].

- Противовоспалительный эффект: ингибирование активности простагландина Е2 и лейкотриена D4 [5, 29].
- Антибактериальный эффект: выработка α -дефензинов, ингибирующее влияние на образование биопленки метициллинрезистентным стафилококком, *Staphylococcus epidermidis*, *Pseudomonas aeruginosa* и др. [10, 31–35].
- Противогрибковый эффект: высокая активность на клеточных мембранах *Candida*, а также *Cryptococcus* [10].

Потенциальным показанием для использования данных свойств могут быть бронхит, в т.ч. атипичной этиологии, трахеит, трахеобронхит, а также в составе комплексной терапии – пневмонии [36, 37].

Цель исследования – провести оценку эффективности применения препарата Бронхипрет® при остром бронхите, в т.ч. у детей с бронхитом атипичной этиологии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В рамках сравнительного проспективного клинического исследования нами проведена оценка эффективности растительного лекарственного препарата Бронхипрет® сироп и препарата, содержащего амброксол, в форме сиропа у 60 амбулаторных пациентов в возрасте от 3 до 12 лет с диагнозом «Острый бронхит». Временной промежуток исследования – 2019–2021 гг.

Критерии включения:

- Пациенты в возрасте 3–12 лет, получавшие терапию по поводу острого бронхита на уровне первичной медико-санитарной помощи.
- Выполнение рекомендаций врача.

К критериям исключения отнесли наличие хронических заболеваний органов дыхания, лор-органов, острой пневмонии, декомпенсацию со стороны других органов и систем, прием бронходилататоров, противосудорожных препаратов и других средств, влияющих на кашель, но не рекомендованных врачом.

Пациенты распределились по группам:

- Группа 1 – пациенты, принимавшие фитопрепарат Бронхипрет® сироп в возрастной дозе (n = 28).
- Группа 2 – пациенты, принимавшие амброксол в возрастной дозе (n = 32).

Особенностью исследования явилось включение пациентов с подтвержденным диагнозом атипичного бронхита: в группе 1 – 8 пациентов с бронхитом микоплазменной этиологии (подгруппа 1А), в группе 2 – 10 детей с бронхитом микоплазменной этиологии (подгруппа 2А). Диагноз бронхита микоплазменной этиологии выставлялся на основании случаев эпидконтакта с больными в очаге микоплазменной инфекции. Все пациенты с атипичной формой бронхита получили дополнительно курс кларитромицина в дозе 15 мг/кг/сут в течение 10 дней.

Характеристика исходных показателей пациентов представлена в *табл. 1*.

Оценка безопасности проведена у всех пациентов, случаев аллергических реакций, непереносимости не выявлено.

Определены сроки осмотров:

■ Визит 1: 2–3-й день заболевания, контрольная точка: осмотр, постановка диагноза.

■ Визит 2: 6–7-й день, контрольная точка: урежение приступов кашля, уменьшение выраженности симптомов интоксикации, перевод сухого и малопродуктивного кашля во влажный.

■ Визит 3: 10–12-й день, контрольная точка – урежение приступов кашля, продуктивный кашель.

Продолжительность исследования: 14 дней.

Конечная точка: выздоровление.

К критериям эффективности на 1, 2 и 3-м визитах к врачу относили:

■ Динамика кашля – длительность выраженности кашля три и более баллов (%) у пациентов (табл. 2).

■ Восстановление повседневной активности – нарушена/не нарушена, % пациентов.

■ Нормализация температуры тела, % пациентов.

■ Купирование катаральных явлений, % пациентов.

Статистический анализ данных

Проверку нормальности распределения количественных признаков выполняли с применением критерия Колмогорова – Смирнова. Парные тесты для сравнения групп терапии проводили методом Вилкоксона, сравнение групп независимых переменных – при помощи U-критерия. Сравнение относительных показателей проводили методом χ^2 Пирсона. Рассчитывали относительный уровень значимости (p), критический уровень значимости принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведен анализ исходных клинических данных пациентов. Повышение температуры в первые 3 дня регистрировалось у 53,6% (15) пациентов на цифрах 37,3 °C (Me) в группе 1; 37,4 °C (Me) у 43,8% (14) детей в группе 2. Клиническая характеристика пациентов при включении в исследование отражена в табл. 3.

При сравнительной оценке эффективности использования препаратов Бронхипрет® и амброксол у пациентов с типичным бронхитом было установлено, что наиболее существенно показатели пациентов меняются к 3-му визиту (рис. 1). Значительная динамика отмечена в расширении повседневной активности: на фоне приема препарата Бронхипрет® проводили повседневное время в обычном режиме 28,6% детей при исходном опросе и 71,4% и 92,8% пациентов ко 2-му и 3-му визитам соответственно ($p = 0,041$ между 1-м и 3-м посещением). На фоне терапии препаратом Амброксол к 3-му визиту более 80% пациентов не имели ограничений деятельности, связанной с кашлем и другими симптомами бронхита ($p = 0,8$ между группами 1 и 2).

Симптомы кашля в дневное и ночное время, нарушающие жизнедеятельность ребенка и сон, по шкале симптомов соответствуют 3 баллам и более. Данный показатель был взят нами за пороговый при оценке динамики течения заболевания. Удельный вес пациентов с выраженностью кашля более 3 баллов сократился в 1,5 раза

● **Таблица 1.** Распределение пациентов по исходным показателям

● **Table 1.** Distribution of patients by baseline indicators

Группы	Пол, абс/%		Возраст, Ме [25; 75]	Комбинация с кларитромицином, абс/%
Группа 1, n = 28	М	12/42,9	6 [5,1–7,4]	8 /28,6
	Д	16/57,1		
Группа 2, n = 32	М	15/46,9	5 [4,3–7,4]	10/31,3
	Д	17/53,1		

Примечание: М – мальчики, Д – девочки.

● **Таблица 2.** Шкала выраженности симптомов кашля, баллы

● **Table 2.** Cough symptom severity scale, points

Дневные симптомы	Баллы
Отсутствие симптомов в течение дня	0
Единичные эпизоды продуктивного кашля в течение дня	1
Три и более эпизодов влажного кашля в течение дня, единичные ночные, не приводящие к пробуждению	2
Симптомы отмечаются большую часть дня; единичные ночные симптомы с пробуждением	3
Сухой кашель отмечается большую часть дня (более 10 эпизодов приступообразного кашля), нарушение сна	4
Симптомы кашля настолько тяжелы, что не позволяют посещать школу или заниматься повседневной деятельностью, ночной сон нарушен	5

● **Таблица 3.** Клиническая характеристика пациентов, абс/%

● **Table 3.** Clinical characteristics of patients, abs/%

Признаки	Группа 1, n = 28	Группа 2, n = 32
Катаральный синдром: • Гиперемия зева • Насморк	22/78,6 21/75,0	24/75,0 24/75,0
Кашель	28/100,0	32/100,0
Сухие хрипы в легких	14/50,0	17/53,1
Изменения в гемограмме: • Нейтрофилез • Лимфоцитоз	6/21,4 15/53,6	10/31,3 16/50,0
Ускорение СОЭ более 15 мм/ч	4/14,3	4/12,5

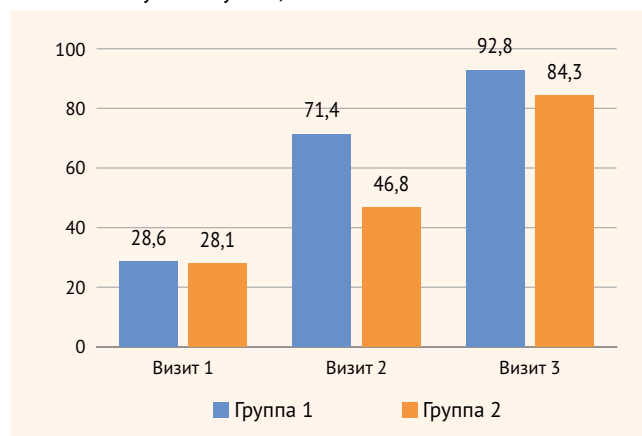
ко 2-му визиту, к концу исследования сохранение дневных и ночных симптомов отмечалось у 18,8% пациентов, получавших амброксол, и у 10,7% детей, находившихся на фитотерапии ($p < 0,05$) (рис. 2).

Статистически значимой разницы между продолжительностью лихорадочного и катарального синдромов не зарегистрировано, субфебрильная лихорадка ко 2-му визиту сохранялась у каждого десятого пациента, катаральные изменения слизистой ротоглотки у каждого четвертого в группах 1 и 2 ($p > 0,05$).

Пациенты с бронхитом микоплазменной этиологии, получавшие комбинацию фитотерапии с антибактериальной терапией, продемонстрировали статистически значимое купирование лихорадочного синдрома на 2-м визите

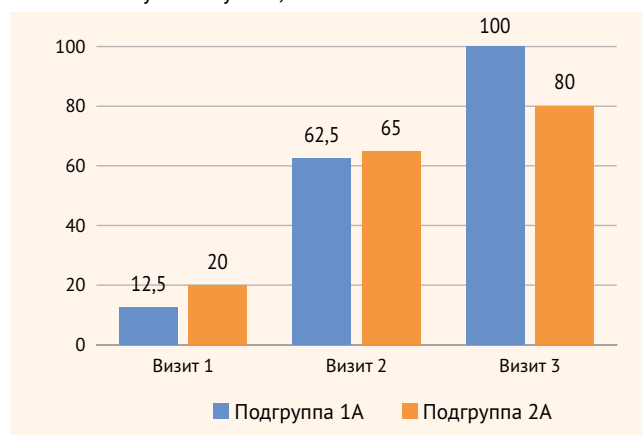
● **Рисунок 1.** Удельный вес пациентов с восстановлением повседневной активности на 1, 2 и 3-м визитах

● **Figure 1.** Dynamics of the proportion of patients with restoration of daily activity at 1, 2 and 3 visits



● **Рисунок 3.** Удельный вес пациентов с восстановлением повседневной активности на 1, 2 и 3-м визитах

● **Figure 3.** Dynamics of the proportion of patients with restoration of daily activity at 1, 2 and 3 visits



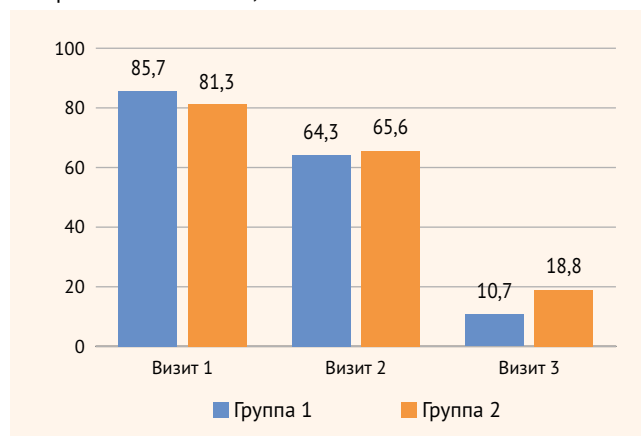
к врачу по сравнению с исходным уровнем, субфебрильная температура сохранялась у 37,5% (3) пациентов против 50,0% (5) больных с комбинацией амброксола и кларитромицина ($p = 0,048$). Следует отметить, что катаральные проявления сохранялись дольше, чем у пациентов с типичным бронхитом, и к 3-му визиту умеренная гиперемия слизистых зева была отмечена у трети пациентов обеих групп ($p < 0,05$).

Более 80% пациентов с атипичным бронхитом имели нарушение повседневной активности в связи с частым сухим кашлем при включении в исследование. Ко 2-му визиту улучшение самочувствия отметили более 2/3 детей, но к 3-му визиту полное восстановление жизнедеятельности отмечено только у пациентов подгруппы 1А ($p = 0,74$ между группами 1А и 2А) (рис. 3).

Сухой приступообразный кашель (3 балла и более) исходно выявлен у всех пациентов, к 3-му визиту в подгруппе 1А доля пациентов с редким влажным кашлем составила более 80%, тогда как среди пациентов подгруппы 2А треть имели непродуктивный кашель как в дневное, так и ночное время ($p < 0,05$ между 1-м и 3-м посещениями в группах 1А и 2А) (рис. 4).

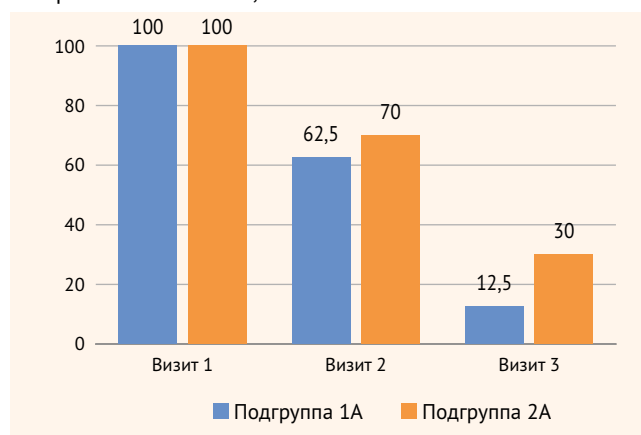
● **Рисунок 2.** Удельный вес пациентов с интенсивностью кашля 3 балла и более на 1, 2 и 3-м визитах

● **Figure 2.** Proportion of patients with cough intensity of 3 points or more to 1, 2 and 3 visits



● **Рисунок 4.** Удельный вес пациентов с интенсивностью кашля 3 балла и более на 1, 2 и 3-м визитах

● **Figure 4.** Proportion of patients with cough intensity of 3 points or more to 1, 2 and 3 visits



ОБСУЖДЕНИЕ

Хорошая переносимость и высокая эффективность растительного лекарственного препарата Бронхипрет® подтверждена с помощью крупных исследований, в т. ч. многоцентровых (табл. 4).

Данные исследований, проведенные на широкой популяции пациентов, свидетельствуют о положительных результатах применения препарата Бронхипрет®. Наше исследование также подтвердило высокую эффективность и целесообразность использования фитопрепарата Бронхипрет® с муколитической, противовоспалительной и секретолитической активностью в терапии острого бронхита. Согласно мнению родителей, препарат Бронхипрет® отличается хорошей переносимостью и безопасностью и может использоваться у детей наряду с традиционной терапией, например амброксолом. Максимальный эффект достигается к 10-му дню заболевания, что позволяет определить эффективную длительность приема препарата и совпадает с литературными данными [38, 39].

Согласно полученным результатам при атипичном бронхите пациенты имеют более выраженные симптомы,

● **Таблица 4.** Исследования эффективности фитотерапии у пациентов с острым бронхитом
 ● **Table 4.** Studies of the effectiveness of phytotherapy in patients with acute bronchitis

Исследование	Дизайн исследования	Размер выборки	Дни	Препарат	Полученные результаты
Ismail C., 2005 [24]	Проспективное мультицентровое сравнительное когортное исследование	7041	В среднем 10 дней	Бронхипрет® Ацетилцистеин Амброксол	Бронхипрет® продемонстрировал лучшие результаты в отношении аускультативных данных; частоты эпизодов кашля; количества и вязкости мокроты
Kemmerich B., 2007 [13]	Рандомизированное плацебо-контролируемое двойное слепое исследование	361	В среднем 11 дней	Сироп Бронхипрет®	Снижение тяжести заболевания по шкале Bronchitis Severity Score (BSS) (6,6 против 5,0 балла в группе контроля), более выраженное снижение частоты кашля и хорошая переносимость у пациентов, получавших Бронхипрет®
Marzian O., 2010 [27]	Проспективное многоцентровое	1234	В среднем 10 дней	Сироп Бронхипрет®	Уменьшение тяжести заболевания по шкале BSS до 7,5 балла. Снижение частоты кашля на 10-е сут. у 81,3% больных. Хорошая переносимость в 96,5% случаев
Якупова Р.Ш., 2011 [28]	Рандомизированное открытое сравнительное	102	от 8 до 13 дней	Бронхипрет® Бромгексин® Лазолван®	Равная эффективность препарата Бронхипрет®, отсутствие побочного действия и его совместимость с другими лекарственными средствами
Промыслова Е.А., 2013 [38]	Рандомизированное открытое сравнительное	50	10 дней	Сироп Бронхипрет®, физиологический раствор NaCl 0,9% через небулайзер	У детей, принимавших Бронхипрет®, среднее количество эпизодов кашля сократилось в 10,5 раза (против 2,1 раза в группе контроля), у 34% детей приступы кашля прекратились. Улучшение самочувствия детей (по опросу родителей) при приеме препарата Бронхипрет® отмечалось к 4-му дню от начала приема, а в группе контроля – к 8-му дню
Намазова-Баранова Л.С., 2014 [39]	Рандомизированное плацебо-контролируемое многоцентровое двойное слепое исследование	182	10 дней	Сироп Бронхипрет®, антибактериальная терапия, комбинированная (антибиотик и Бронхипрет®)	Доказано, что пациенты с острым вирусным бронхитом получают наибольшую пользу от лечения препаратом на растительной основе в чистом виде, тогда как комбинированная терапия с применением фитотерапии и антибиотиков наиболее эффективна у пациентов с острым бактериальным бронхитом

при этом доля частых эпизодов кашля (более 10 в сутки), а также наличие ночной симптоматики к концу исследования сохранялись у пациентов, получавших комбинацию амброксола и кларитромицина.

ВЫВОДЫ

Таким образом, проанализированные исследования показали, что растительный препарат Бронхипрет® обладает высокой терапевтической активностью у пациентов с острым бронхитом. Также было продемонстрировано, что фитотерапия эффективна в уменьшении катаральных симптомов у детей, имеет высокий уровень переносимости и безопасности. Растительные продукты, разработанные с использованием методов фитониринга, обладают высокой

эффективностью, вероятно, потому, что концепция позволяет сохранять и концентрировать активные компоненты, содержащиеся в растительных экстрактах, тем самым усиливая основные фармакологические эффекты.

Слабая сторона нашего исследования заключается в небольшом объеме выборки пациентов с атипичной формой бронхита, вследствие чего результаты обладают невысокой убедительностью. Это требует продолжения работы в данном аспекте, т. к. изучение рациональности и эффективности использования растительных компонентов при атипичных формах бронхита представляет существенный интерес.



Поступила / Received 16.01.2023
 Поступила после рецензирования / Revised 30.01.2023
 Принята в печать / Accepted 03.02.2023

Список литературы / References

- Мизерницкий Ю.Л., Сулайманов Ш.А. Современные комбинированные растительные препараты в практике пульмонолога. *Медицинский совет.* 2019;(11):82–88. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-11-82-88>.
 Mysernitsky Yu.L., Sulaimanov Sh.A. Modern combined plant remedies in pulmonologist's practice. *Meditsinskiy Sovet.* 2019;(11):82–88. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-11-82-88>.
- Begic E., Begic Z., Dobraca A., Hasanbegovic E. Productive Cough in Children and Adolescents – View from Primary Health Care System. *Med Arch.* 2017;71(1):66–68. <https://doi.org/10.5455/medarch.2017.71.66-68>.
- Зайцева О.В. Кашель у детей: рациональный выбор терапии. *Медицинский совет.* 2016;(16):68–72. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-16-68-72>.
 Zaitseva O.V. Cough in children: rational choice of therapy. *Meditsinskiy Sovet.* 2016;(16):68–72. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-16-68-72>.
- Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet.* 2022;399(10325):629–655. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02724-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02724-0).

5. Seibel J., Pergola C., Werz O., Kryshen K., Wosikowski K., Lehner M.D., Haunschild J. Bronchipret® syrup containing thyme and ivy extracts suppresses bronchoalveolar inflammation and goblet cell hyperplasia in experimental bronchoalveolitis. *Phytomedicine*. 2015;22(13):1172–1177. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2015.09.001>.
6. Mastalerz-Migas A., Donicz Z., Plusa T. Bronchipret TE® in therapy of acute infections of the respiratory tract. *Pol Merkuriusz Lekarski*. 2017;43(258):255–257. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29298963>.
7. Schönknecht K., Krauss H., Jambor J., Fal A.M. Treatment of cough in respiratory tract infections - the effect of combining the natural active compounds with thymol. *Wiad Lek*. 2016;69(6):791–798. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28214817>.
8. Чикина С.Ю., Белевский А.С. Мукоцилиарный клиренс в норме и при патологии. *Практическая пульмонология*. 2012;(1):2–5. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/mukotsiliarnyy-klirens-v-norme-i-pri-patologii>.
9. Мельникова И.М., Мизерницкий Ю.Л. Применение отхаркивающих препаратов растительного происхождения в педиатрической практике. *Медицинский совет*. 2018;(2):93–97. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-2-93-97>.
Melnikova I.M., Mizernitskiy Yu.L. Combination herbal expectorants in pediatric practice. *Meditsinskiy Sovet*. 2018;(2):93–97. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-2-93-97>.
10. Kowalczyk A., Przygodna M., Sopata S., Bodalska A., Fecka I. Thymol and Thyme Essential Oil-New Insights into Selected Therapeutic Applications. *Molecules*. 2020;25(18):4125. <https://doi.org/10.3390/molecules25184125>.
11. Passali D., Cambi J., Passali F.M., Bellussi L.M. Phytoneering: a new way of therapy for rhinosinusitis. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2015;35(1):1–8. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26015644>.
12. Cwientek U., Ottillinger B., Arenberger P. Acute bronchitis therapy with ivy leaves extracts in a two-arm study. A double-blind, randomised study vs. another ivy leaves extract. *Phytomedicine*. 2011;18(13):1105–1109. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2011.06.014>.
13. Kemmerich B., Eberhardt R., Stammer H. Efficacy and tolerability of a fluid extract combination of thyme herb and ivy leaves and matched placebo in adults suffering from acute bronchitis with productive cough. A prospective, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Arzneimittelforschung*. 2006;56(9):652–660. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1296767>.
14. Schulte-Michels J., Kessel C., Häberlein H., Franken S. Anti-inflammatory effects of ivy leaves dry extract: influence on transcriptional activity of NF-κB. *Inflammopharmacology*. 2019;27(2):339–347. <https://doi.org/10.1007/s10787-018-0494-9>.
15. Машковский М.Д. *Лекарственные средства*. М.: Новая волна; 2019. 1216 с. Mashkovskiy M.D. *Medicinal products*. Moscow: Novaya volna; 2019. 1216 p. (In Russ.).
16. Brendler T., van Wyk B.E. A historical, scientific and commercial perspective on the medicinal use of Pelargonium sidoides (Geraniaceae). *J Ethnopharmacol*. 2008;119(3):420–433. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2008.07.037>.
17. Barnes L.A., Leach M., Anheyer D., Brown D., Caré J., Lauche R. et al. The effects of Hederia helix on viral respiratory infections in humans: A rapid review. *Adv Integr Med*. 2020;(7):222–226. <https://doi.org/10.1016/j.aimed.2020.07.012>.
18. Oriola A.O., Oyediji A.O. Plant-Derived Natural Products as Lead Agents against Common Respiratory Diseases. *Molecules*. 2022;27(10):3054. <https://doi.org/10.3390/molecules27103054>.
19. Oriola A.O., Oyediji A.O. Essential Oils and Their Compounds as Potential Anti-Influenza Agents. *Molecules*. 2022;27(22):7797. <https://doi.org/10.3390/molecules27227797>.
20. Salehi B., Mishra A.P., Shukla I., Sharifi-Rad M., Contreras M.D.M., Segura-Carretero A. et al. Thymol, thyme, and other plant sources: Health and potential uses. *Phytother Res*. 2018;32(9):1688–1706. <https://doi.org/10.1002/ptr.6109>.
21. Begrow F., Engelbertz J., Feistel B., Lehnfeld R., Bauer K., Verspohl E.J. Impact of thymol in thyme extracts on their antispasmodic action and ciliary clearance. *Planta Med*. 2010;76(4):311–318. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1186179>.
22. Diniz do Nascimento L., Moraes A.A.B., Costa K.S.D., Pereira Galúcio J.M., Taube P.S., Costa C.M.L. et al. Bioactive Natural Compounds and Antioxidant Activity of Essential Oils from Spice Plants: New Findings and Potential Applications. *Biomolecules*. 2020;10(7):988. <https://doi.org/10.3390/biom10070988>.
23. Yao J., Zhang Y., Wang X.Z., Zhao J., Yang Z.J., Lin Y.P. et al. Flavonoids for Treating Viral Acute Respiratory Tract Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis of 30 Randomized Controlled Trials. *Front Public Health*. 2022;10:814669. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.814669>.
24. Ismail H., Viller G., Steindl H. Bronchipret и синтетические муколитики при остром бронхите: сравнительное когортное исследование. *Фарматека*. 2005;19(114):86–90. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/6365?ysclid=Idel28cqh604172683>.
Ismail H., Viller G., Steindl H. Bronchipret and synthetic mucolytics in acute bronchitis: a comparative cohort study. *Pharmateka*. 2005;19(114):86–90. (In Russ.) Available at: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/6365?ysclid=Idel28cqh604172683>.
25. Sierocinski E., Holzinger F., Chenot J. Ivy leaf (*Hedera helix*) for acute upper respiratory tract infections: an updated systematic review. *Eur J Clin Pharmacol*. 2021;77(8):1113–1122. <https://doi.org/10.1007/s00228-021-03090-4>.
26. Кладова О.В., Анджел' А.Е., Компаниец Ю.В. Роль растительного лекарственного препарата с противовоспалительным и секретолитическим действием в лечении кашля при ОРВИ. *Медицинский совет*. 2020;(1):92–99. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-1-92-99>.
Kladova O.V., Andzhel' A.E., Kompaniets Yu.V. The role of a herbal medicine having anti-inflammatory and secretolytic effects in the treatment of cough during ARVI. *Meditsinskiy Sovet*. 2020;(1):92–99. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-1-92-99>.
27. Марциан О. Лечение острого бронхита у детей и подростков. *РМЖ*. 2010;(21):1269. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/pediatrica/Lechenie_ostrogo_bronhita_u_detey_i_podrostkov/?ysclid=Idel7t2yn1252868656.
Martsiyan O. Treatment of acute bronchitis in children and adolescents. *RMJ*. 2010;(21):1269. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/pediatrica/Lechenie_ostrogo_bronhita_u_detey_i_podrostkov/?ysclid=Idel7t2yn1252868656.
28. Якупова Р.Ш. Опыт использования растительного секретолитика Бронхипрет при лечении бронхолегочных заболеваний у детей. *Вестник Оренбургского государственного университета*. 2011;(16):383–384. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/opyt-ispolzovaniya-rastitelnogo-sekretolitika-bronhipret-pri-lechenii-bronholegochnykh-zabolevaniy-u-detey>.
Yakupova R.S. The experience of using the herbal secretolytic Bronchipret in the treatment of bronchopulmonary diseases in children. *Vestnik of Orenburg State Pedagogical University*. 2011;(16):383–384. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/opyt-ispolzovaniya-rastitelnogo-sekretolitika-bronhipret-pri-lechenii-bronholegochnykh-zabolevaniy-u-detey>.
29. Княжеская Н.П., Бобков Е.В. Фитопрепараты в терапии респираторных заболеваний. *Медицинский совет*. 2019;(15):70–76. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-15-70-76>.
Knyazheskaya N.P., Bobkov E.V. Phytopreparations in respiratory therapy. *Meditsinskiy Sovet*. 2019;(15):70–76. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-15-70-76>.
30. Akermi S., Smaoui S., Fourati M., Elhadef Kh., Chaari M., Mtibaa A., Mellouli L. In-Depth Study of *Thymus vulgaris* Essential Oil: Towards Understanding the Antibacterial Target Mechanism and Toxicological and Pharmacological Aspects. *Biomed Res Int*. 2022;2022:3368883. <https://doi.org/10.1155/2022/3368883>.
31. Xiao Sh., Cui P., Shi W., Zhang Y. Identification of essential oils with activity against stationary phase *Staphylococcus aureus*. *BMC Complement Med Ther*. 2020;20(1):99. <https://doi.org/10.1186/s12906-020-02898-4>.
32. Wińska K., Mączka W., Łyczko J., Grabarczyk M., Czubaszek A., Szumny A. Essential Oils as Antimicrobial Agents-Myth or Real Alternative? *Molecules*. 2019;24(11):2130. <https://doi.org/10.3390/molecules24112130>.
33. Mollea Ch., Bosco F., Fissore D. Agar Plate Methods for Assessing the Antibacterial Activity of Thyme and Oregano Essential Oils against *S. epidermidis* and *E. coli*. *Antibiotics (Basel)*. 2022;11(12):1809. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11121809>.
34. Van L., Hagi I., Popovici A., Marinescu F., Gheorghe I., Curutiu C. et al. Antimicrobial Efficiency of Some Essential Oils in Antibiotic-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Isolates. *Plants (Basel)*. 2022;11(15):2003. <https://doi.org/10.3390/plants11152003>.
35. Brożyna M., Paleczny J., Kozłowska W., Ciecholewska-Juśko D., Parfienieć A., Grzegorz Chodaczek G., Junka A. Chemical Composition and Antibacterial Activity of Liquid and Volatile Phase of Essential Oils against Planktonic and Biofilm-Forming Cells of *Pseudomonas aeruginosa*. *Molecules*. 2022;27(13):4096. <https://doi.org/10.3390/molecules27134096>.
36. Малахов А.Б., Шахназарова М.Д., Фарбер И.М., Великорецкая М.Д., Шишов А.Я. Современные фитопрепараты в комплексном лечении респираторных заболеваний у детей. *Лечебное дело*. 2016;(2):22–27. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=26536617>.
Malakhov A.B., Shakhnazarova M.D., Farber I.M., Velikoretskaya M.D., Shishov A.Ya. Modern Herbal Remedies for the Treatment of Acute Respiratory Infections in Children. *Lechebnoe Delo*. 2016;(2):22–27. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=26536617>.
37. Колосова Н.Г., Гребенева И.В., Денисова В.Д., Максимова Е.М. Место комбинированных препаратов в терапии острого бронхита у детей.

- Медицинский совет.* 2020;(10):42–47. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-10-42-47>.
- Kolosova N.G., Grebeneva I.V., Denisova V.D., Maksimova E.M. Place of combination drugs in the therapy of acute bronchitis in children. *Meditsinskiy Sovet.* 2020;(10):42–47. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-10-42-47>.
38. Промыслова Е.А., Селимзянова Л.Р., Вишнёва 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>.
39. Намазова-Баранова Л.С., Котлярова М.С., Ровенская Ю.В., Вавилова В.П., Новик Г.А., Ковтун О.П. и др. Эффективность и безопасность фито- и антибиотикотерапии при лечении острого бронхита у детей: результаты многоцентрового двойного слепого рандомизированного клинического исследования. *Педиатрическая фармакология.* 2014;(5):22–29. <https://doi.org/10.15690/pf.v11i5.1161>.
- Namazova-Baranova L.S., Kotlyarova M.S., Rovenskaya Y.V., Vavilova V.P., Novik G.A., Kovtun O.P. et al. Comparative Analysis of Effectiveness and Safety of Phyto- and Antibiotic Therapy of Acute Bronchitis in Children: Results of a Multicenter Double Blind Randomized Clinical Trial. *Pediatric Pharmacology.* 2014;(5):22–29. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/pf.v11i5.1161>.

Информация об авторах:

Потапова Наталья Леонидовна, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой поликлинической педиатрии с курсом медицинской реабилитации, Читинская государственная медицинская академия; 672000, Россия, Чита, ул. Горького, д. 39а; nataliapotap@yandex.ru

Марковская Анжелика Игоревна, к.м.н., ассистент кафедры педиатрии, Читинская государственная медицинская академия; 672000, Россия, Чита, ул. Горького, д. 39а; anzhelika_petrova_1992@mail.ru

Information about the authors:

Natalya L. Potapova, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Outpatient Pediatrics with Medical Rehabilitation Course, Chita State Medical Academy; 39a, Gorkiy St., Chita, 672000, Russia; nataliapotap@yandex.ru

Anzhelika I. Markovskaya, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Pediatrics, Chita State Medical Academy; 39a, Gorkiy St., Chita, 672000, Russia; anzhelika_petrova_1992@mail.ru

Современный взгляд на проблему деструктивных пневмоний у детей

Е.М. Толстова^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-8340-3064>, tepec@yandex.ru
 О.В. Зайцева¹, <https://orcid.org/0000-0003-3426-3426>, olga6505963@yandex.ru
 М.В. Беседина¹, <https://orcid.org/0000-0003-1160-7855>, mari-bese@yandex.ru
 Д.В. Хаспекhov², <https://orcid.org/0000-0002-6808-7670>, khaspekov@mail.ru
 Т.Ю. Беляева², <https://orcid.org/0000-0002-5277-9808>, dgkbsv@zdrav.mos.ru

¹ Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

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

Резюме

Проблема внебольничных пневмоний у детей остается актуальной в настоящее время. Осложненных форм, к которым относят эмпиему плевры, абсцесс, некротизирующую или деструктивную пневмонию, бронхоплевральную фистулу и острый респираторный дистресс-синдром, не становится меньше, несмотря на современную антибактериальную терапию и доступность вакцинации против пневмококка. Основными возбудителями, ассоциированными с деструкцией легких у детей, остаются *S. pneumoniae* и *S. aureus*, нередко *MRSA*. Значительно реже сообщается о роли других возбудителей при некротизирующих пневмониях: *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Fusobacterium nucleatum*, *Legionella pneumophila*, *Klebsiella pneumoniae*, анаэробов. Однако в патогенезе заболевания имеют значение не только патогенные факторы возбудителя. Зачастую вирусная продрома, нередко ассоциированная с вирусом гриппа А (H1N1), предшествует развитию осложненной пневмонии. В период эпидемии новой коронавирусной инфекции эндотелиальное повреждение с высокой долей вероятности явилось предрасполагающим фактором к развитию вторичной бактериальной инфекции с некрозом легочной ткани. До настоящего времени патогенез деструктивных пневмоний отчетливо не описан. Значительное разрушение и разжижение легочной ткани может развиваться несмотря на адекватную антибактериальную терапию. Большое значение в развитии деструкции придается активации гемостаза и тромбообразованию в сосудах легких. Преобладание общих симптомов над местными, особенно у детей раннего возраста, наличие клинических синдромов, маскирующих легочный процесс, усложняют своевременную диагностику. Рентгенография органов грудной клетки является стандартом диагностики пневмонии. Однако диагностические возможности этого метода при деструктивных пневмониях ограничены. Для оценки ряда параметров состояния плевральной полости и легочной ткани предпочтительно ультразвуковое исследование. Необходим анализ современных особенностей течения деструктивных пневмоний у детей и разработка клинических рекомендаций по ведению пациентов в остром периоде и реабилитации.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, дети, некротизирующая пневмония, антикоагулянты, деструктивная пневмония

Для цитирования: Толстова Е.М., Зайцева О.В., Беседина М.В., Хаспекhov Д.В., Беляева Т.Ю. Современный взгляд на проблему деструктивных пневмоний у детей. *Медицинский совет*. 2023;17(1):28–33. <https://doi.org/10.21518/ms2023-025>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

A contemporary view of the problem of destructive pneumonia in children

Evgeniya M. Tolstova^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-8340-3064>, tepec@yandex.ru
 Olga V. Zaytseva¹, <https://orcid.org/0000-0003-3426-3426>, olga6505963@yandex.ru
 Marina V. Besedina¹, <https://orcid.org/0000-0003-1160-7855>, mari-bese@yandex.ru
 Dmitry V. Khaspekov², <https://orcid.org/0000-0002-6808-7670>, khaspekov@mail.ru
 Tatiana Yu. Belyaeva², <https://orcid.org/0000-0002-5277-9808>, dgkbsv@zdrav.mos.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, Rubtsovsko-Dvortsovaya St., Moscow, 107014, Russia

Abstract

The problem of community-acquired pneumonia in children remains relevant at the present time. Complicated forms, which include pleural empyema, abscess, necrotizing pneumonia, bronchopleural fistulas and acute respiratory distress syndrome do not decrease, despite modern antibacterial therapy and the availability of vaccination against pneumococcus. The main pathogens associated with lung destruction in children are *S. pneumoniae* and *S. aureus*, often *MRSA*. The role of other pathogens in necrotizing pneumonia is much less frequently reported: *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas*

aeruginosa, *Fusobacterium nucleatum*, *Legionella pneumophila*, *Klebsiella pneumoniae*, anaerobes. However not only pathogenic factors of the pathogen are important for necrotizing pneumonia development. Often, a viral prodrome, often associated with the influenza A (H1N1) virus, precedes complicated pneumonia. During the epidemic of COVID-19, endothelial damage with a high degree of probability was a predisposing factor for the development of a secondary bacterial infection with lung tissue necrosis. Significant destruction and liquefaction of the lung tissue may develop despite adequate antibiotic therapy. Great importance in the development of necrosis is attached to the activation of hemostasis and thrombus formation in the vessels of the lungs. Timely diagnosis often is difficult due to the predominance of general symptoms over local ones, especially in young children. Chest x-ray is the standard for diagnosing. However, the diagnostic capabilities of this method in necrotizing pneumonia are limited. To assess a number of parameters of the state of the pleural cavity and lung tissue, ultrasound is preferred. It is necessary to analyze the current features of the course of necrotizing pneumonia in children and develop clinical guidelines for the management of patients in the acute period and rehabilitation.

Keywords: community-acquired pneumonia, children, necrotizing pneumonia, anticoagulants

For citation: Tolstova E.M., Zaytseva O.V., Besedina M.V., Khaspekov D.V., Belyaeva T.Yu. A contemporary view of the problem of destructive pneumonia in children. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(1):28–33. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-025>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Проблема внебольничных пневмоний у детей остается актуальной в настоящее время в первую очередь из-за сохраняющегося высокого уровня заболеваемости [1]. К легочным осложнениям внебольничной пневмонии относят эмпиему плевры, абсцессы, некротизирующую или деструктивную пневмонию, формирование бронхоплевральной фистулы и острый респираторный дистресс-синдром [2]. Частота гнойно-деструктивных осложнений при внебольничных пневмониях, по данным разных авторов, составляет от 7 до 15%. Летальность в таких случаях составляет 8,7–18,5%, являясь одной из самых высоких среди всех гнойно-септических заболеваний [3].

Интересно, что в последние два десятилетия во всем мире частота встречаемости осложненных пневмоний возрастает и, несмотря на введение вакцинации, *Streptococcus pneumoniae* остается одним из основных возбудителей деструкции легких в детском возрасте. Деструктивная (некротизирующая) пневмония характеризуется некротическим расплавлением легочной ткани и может быть вызвана различными штаммами микроорганизмов [4]. В иностранной литературе для обозначения этой нозологии используется термин *necrotizing pneumonia*, реже – *cavitary pneumonia*.

В клинической практике деструктивные пневмонии обычно встречаются у ранее здоровых детей с отсутствиемотягощенного анамнеза. Осложненную пневмонию следует заподозрить в любом случае внебольничной терапии при отсутствии ответа на адекватную антибактериальную терапию в течение 48–72 ч. При ретроспективных исследованиях факторами риска, ассоциированными с осложненными пневмониями у детей, явились возраст до 2 лет, длительное догоспитальное течение лихорадки, асимметричная боль в груди, высокий уровень биохимических острофазовых показателей, низкий уровень лейкоцитов, железодефицитная анемия. Точная характеристика факторов риска сложна из-за отсутствия унифицированных показателей в исследованиях [5]. Нельзя забывать о возможности развития деструктивной пневмонии при

иммунодефицитах, нарушениях белково-энергетического обмена, хронических заболеваниях легких и врожденных кистозных пороках развития, а также инородных телах дыхательных путей.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

По данным литературы, в случаях деструктивных пневмоний этиологический фактор удается выявить не более чем в 50% случаев. Это связано с рядом причин. У детей часто сложно получить материал из нижних дыхательных путей, подходящий для проведения бактериологического исследования. Интерпретация микробиологических данных сложна, т. к. причинно-значимые возбудители нередко являются частью микробиома здоровых людей. Так, *S. pneumoniae* находят в верхних дыхательных путях у 40–50% детей и 20–30% взрослых [6]. Бактериологические исследования зачастую проводятся в поздние сроки заболевания на фоне антибактериальной терапии. В ряде случаев отрицательный результат исследования связан с особенностями возбудителя, например *S. pneumoniae* обладает способностью к аутолизису.

Данные исследований свидетельствуют о лидирующей роли *S. pneumoniae* в развитии пневмоний у детей. Введение рутинной вакцинации способствовало снижению заболеваемости пневмококковой инфекцией, получены доказательства сокращения частоты эмпиемы плевры, ассоциированной с этим возбудителем. В то же время *S. pneumoniae* все так же занимает лидирующие позиции в этиологической структуре тяжелых респираторных инфекций в детском возрасте [7]. Деструктивные изменения в легких наиболее часто ассоциированы с 1, 3, 7F и 19A серотипами пневмококка. Они включены в 13-валентную полисахаридную противопневмококковую вакцину. Однако показано, что эффективность вакцинации в отношении разных серотипов неодинакова. Так, заболеваемость 1-м штаммом пневмококка на фоне массовой вакцинации снижается на 92%, в то время как для серотипа 3 показатель заболеваемости снижается

на 38% [8]. Для профилактики пневмонии и ее осложнений требуются достаточно высокие уровни концентрации антител к капсульным полисахаридам, что может быть недостижимо для некоторых серотипов при стандартном протоколе вакцинации [9].

S. aureus также остается значимым фактором в реализации деструктивных пневмоний, нередко его метициллин-резистентные штаммы. Порообразующий токсин стафилококка – лейкоцидин Пантона – Валентайна (ПВЛ) обладает мощной литической активностью в отношении привлеченных в очаг воспаления гранулоцитов, вызывая некроз легочной паренхимы. Кроме того, ПВЛ может быть прямой причиной лейкопении, наблюдаемой у пациентов с некротизирующей пневмонией [10]. Другой токсин *S. aureus*, образующий поры, альфа-гемолизин, активирует инфламмосому NLRP3 и также может играть роль в патогенезе некротизирующей пневмонии [11].

Значительно реже сообщается о роли других возбудителей при некротизирующих пневмониях: *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Fusobacterium nucleatum*, *Legionella pneumophila*, *Klebsiella pneumoniae*, анаэробов [12]. Интересны сообщения из Китая о связи деструктивной пневмонии и *Mycoplasma pneumoniae* [13].

Вирусы изолированно крайне редко могут быть причиной деструктивной пневмонии. Однако нельзя не учитывать их важной роли в патогенезе этого состояния. Доказательством тому служат описания тяжелых осложненных пневмоний у детей в период эпидемий гриппа с подтверждением вирусной этиологии и последующее выявление бактериальных возбудителей при посеве плевральной полости или бронхоскопического материала. У большинства пациентов гриппоподобная продрома предшествует развитию деструкции легких. В ряде случаев подтверждается пневмококковая или стафилококковая этиология деструктивного процесса на фоне гриппа H1N1.

В настоящее время существует четкое представление о том, что вирус гриппа повышает восприимчивость организма к бактериальным инфекциям [14]. Вирус нарушает опосредованный макрофагами бактериальный клиренс за счет повреждения эпителия. Последующее накопление дебриса и нарушение эвакуации приводит к закупорке мелких дыхательных путей, препятствуя удалению бактерий. Нейраминидаза разрушает сиаловую кислоту респираторного эпителия, увеличивает адгезию бактерий, эпителиальные клетки разрушаются, нарушается мукоцилиарный клиренс, снижается количество легочных альвеолярных макрофагов [15]. Все это способствует реализации бактериальной коинфекции, а при определенных характеристиках возбудителя – развитию быстро прогрессирующей некротизирующей пневмонии. Большое количество воспалительных клеток в дыхательных путях на фоне гриппа быстро активируются даже небольшой дозой токсинов *S. pneumoniae* и *S. aureus*, вызывая массовую гибель клеток и некроз [16].

В пандемию COVID-19 в результате тропности вируса SARS-CoV-2 к рецептору ангиотензин-превращающего фермента и способности вызывать гиперактивацию

цитокинового ответа мы столкнулись с принципиально новым заболеванием. Основную роль в патогенезе новой коронавирусной инфекции и ее осложнений играл сосудистый эндотелиит с системным воспалением и коагулопатией. Повреждение эндотелия служило основным фактором патогенеза острого респираторного дистресс-синдрома, полиорганной недостаточности и ДВС-синдрома [17]. Мультисистемный воспалительный синдром у детей после перенесенной коронавирусной инфекции также относят к воспалительной васкулопатии [18]. Клинический портрет деструктивных пневмоний в период эпидемии COVID-19 и ранний постковидный период изменился. Особенности развития полостей деструкции по типу некротических полостей дают основание рассматривать эндотелиопатию сосудов легких как одну из причин осложненного течения пневмонии с развитием деструктивных процессов [19, 20].

До настоящего времени патогенез деструктивных пневмоний отчетливо не описан. Значительное разрушение и разжижение легочной ткани может развиваться несмотря на адекватную антибактериальную терапию. Единичные летальные случаи с проведением аутопсии демонстрировали тромбоз сосудов легких [21]. Подтверждением активации свертывающей системы служат высокие значения D-димера и растворимых фибрин-мономерных комплексов у детей при деструктивных пневмониях. Рассматривается и возможность генетической предрасположенности. По современным представлениям в развитии деструкции ткани легких имеет значение, с одной стороны, состояние сосудистой системы легких. Пневмония всегда сопровождается микроциркуляторными нарушениями. Это ограничивает распространение инфекционного процесса. В то же время эндотелиопатия предрасполагает к тромбозам в условиях воспаления и активации свертывающей системы, что приводит к необратимым нарушениям микроциркуляции. С другой стороны, патогенные факторы микробов участвуют в лизисе эпителиальных и интерстициальных клеток. Нарушение проходимости бронхов в очаге воспаления ограничивает доступ кислорода, способствует некрозу.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

В большинстве случаев деструктивная (некротизирующая) пневмония – диагноз детей до 5 лет. Заболевание, как правило, начинается с вирусоподобной продромы. Длительность высокой лихорадки, плохо контролируемой стандартными методами, слабость и вялость ребенка, отказ от еды служат причиной госпитализации. Кашель может начинаться не в первые дни болезни. Нередко преобладание общих симптомов над местными, особенно у детей раннего возраста, наличие клинических синдромов, маскирующих легочный процесс, усложняют своевременную диагностику. Присоединение болевого синдрома позволяет предположить развитие плевральных осложнений. Дыхательная недостаточность может присоединяться позже. Отсутствие аускультативных

данных не исключает развитие некротизирующей пневмонии. Таким образом, неспецифическая симптоматика в начале заболевания затрудняет раннюю постановку диагноза. Поэтому в период подъема респираторно-вирусной заболеваемости необходимо помнить о возможности осложненной пневмонии у детей [22].

Если пневмония была диагностирована амбулаторно и адекватно назначенная антибактериальная терапия неэффективна в течение 48–72 ч, следует заподозрить осложненные формы [1].

По данным ряда исследований, факторами, указывающими на высокую вероятность некротизирующей пневмонии, являются длительная лихорадка (более 11 дней), высокие значения СРБ (выше 48 мг/л), высокие уровни D-димера (выше 4250 нг/мл) [23].

ДИАГНОСТИКА

Рентгенография органов грудной клетки является стандартом диагностики пневмонии. Однако диагностические возможности этого метода у пациентов с осложненной пневмонией ограничены. Выраженный выпот в плевральной полости не позволяет адекватно оценить состояние паренхимы [24]. В начальной фазе некротического процесса заполненные жидкостью полости имеют ту же плотность, что и прилежащее консолидированное легкое, их сложно дифференцировать на рентгенограмме грудной клетки. В двух сравнительных исследованиях полости были выявлены на рентгенограмме грудной клетки только у 33 (59%) из 56 и у 5 (22%) из 23 детей с некротизирующей пневмонией, выявленной на КТ грудной клетки [25].

Ультразвуковое исследование (УЗИ) в настоящее время позиционируется как основной метод визуализации для оценки плевральной полости [26]. Этот метод является более чувствительным для обнаружения небольшого выпота, позволяет различить характер выпота, выявить фибриновые перегородки. УЗИ позволяет с большей точностью определить стадию развития воспалительного процесса, сформулировать показания к инвазивным лечебным пособиям [27].

Компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки подтверждает наличие полостей деструкции. Однако, по мнению ряда авторов, в большинстве случаев для диагностики осложненной пневмонии достаточно обычной рентгенографии органов грудной клетки в сочетании с УЗИ. КТ же показано при необходимости исключения опухолей, пороков развития, определения плана хирургического вмешательства. Использование УЗИ легких вместо КТ грудной клетки снижает затраты без изменения исходов [28].

ЛЕЧЕНИЕ

Консенсус по ведению детей с деструктивными пневмониями в настоящее время отсутствует. Рекомендации во многом основываются на экспертном мнении, а не на качественных рандомизированных контролируемых

исследованиях. Госпитализация необходима в учреждения, обладающие опытом лечения осложненных пневмоний.

Основой лечения является антибактериальная терапия. Оправданно парентеральное назначение высоких доз ампициллина, амоксициллин-клавуланата или цефалоспоринов второго или третьего поколения. В регионах, где отмечается высокая распространенность метициллин-резистентного золотистого стафилококка, в качестве дополнительной терапии первой линии следует использовать ванкомицин до получения результатов посева. При выявлении маркеров инфицирования *M. pneumoniae* к терапии добавляют макролиды. Макролиды никогда не должны применяться изолированно при осложненной пневмонии [1].

В ряде случаев осложненная пневмония требует хирургического лечения, однако радикальные операции при острых гнойных деструктивных процессах у детей в настоящее время не применяются. Современная консервативная интенсивная и антибактериальная терапия сочетается с модифицированными хирургическими методами санации гнойно-деструктивных очагов. Отсутствие бронхиального дренирования очагов воспаления на ранних стадиях деструктивного процесса, подтверждающееся отсутствием воздушной бронхограммы при УЗИ легких, является показанием к проведению санационных бронхоскопий. Показаниями к дренированию плевральной полости являются обширная эмпиема, пневмоторакс и пиопневмоторакс. При сохраняющемся сбросе воздуха из-за формирования бронхоплеврального свища устанавливается бронхоблокатор. При фибринотораксе эффективна торакоскопия с закрытой декортикацией легкого и ультразвуковой санацией плевральной полости с раствором антибиотиков. Внутривнутриплевральные фибринолитики в настоящее время не используются из-за риска утечки воздуха из периферических некротизированных участков легкого [29, 30].


Учитывая особенности патогенеза деструктивной пневмонии в виде активации свертывающей системы, микротромбообразования, обоснованным является назначение антикоагулянтов детям с деструктивными пневмониями. В литературе представлены доказательства эффективности антикоагулянтов у таких пациентов. Продемонстрировано снижение риска возникновения легочного некроза при использовании низкомолекулярных гепаринов [31].

Исходы деструктивной пневмонии у детей обычно благоприятные. Практически во всех случаях отмечается полное выздоровление, нормализация рентгенологической картины по данным КТ через 6–9 мес. после выписки. Однако детям после перенесенной деструктивной пневмонии рекомендуется диспансерное наблюдение, т. к. остается риск повторного инфицирования остаточных полостных образований после некротизирующей пневмонии. Повторная рентгенография грудной клетки рекомендуется через 2–4 нед. после выписки.

Летальность при деструктивной пневмонии у детей низкая, <0,5%. Ретроспективные исследования показали, что функция легких обычно не нарушается [1].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, до настоящего времени остается много дискуссионных вопросов о деструктивных пневмониях у детей. Окончательно не ясен патогенез заболевания, существуют трудности раннего выявления, вопросы оптимального диагностического подхода, лечения и определения показаний к хирургическому вмешательству, не разработан протокол реабилитационных мероприятий.

В ведении таких пациентов должна принимать участие команда специалистов: педиатров, детских хирургов, лучевых диагностов, реабилитологов. Тщательный анализ случаев деструктивной пневмонии у детей, детальное всестороннее изучение этой проблемы позволят выработать оптимальный протокол ведения и реабилитации пациентов. 

Поступила / Received 02.02.2023

Поступила после рецензирования / Revised 17.02.2023

Принята в печать / Accepted 18.02.2023

Список литературы / References

- de Benedictis F.M., Kerem E., Chang A.B., Colin A.A., Zar H.J., Bush A. Complicated pneumonia in children. *Lancet*. 2020;396:786–798. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31550-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31550-6).
- Баранов А.А., Козлов Р.С., Намазова-Баранова Л.С., Андреева И.В., Бакрадзе М.Д., Вишнева Е.А. и др. *Внебольничная пневмония у детей: клинические рекомендации*. 2022. Режим доступа: <https://diseases.medelement.com/disease/внебольничная-пневмония-у-детей-кр-рф-2022/17036>. Baranov A.A., Kozlov R.S., Namazova-Baranova L.S., Andreeva I.V., Bakradze M.D., Vishneva E.A. et al. *Community-acquired pneumonia in children: clinical guidelines*. 2022. (In Russ.) Available at: <https://diseases.medelement.com/disease/внебольничная-пневмония-у-детей-кр-рф-2022/17036>.
- Машков А.Е., Елин Л.М., Слесарев В.В., Филюшкин Ю.Н. Роль суперинфекции в этиологической структуре острой гнойной деструктивной пневмонии у детей. *Детская хирургия*. 2018;22(5):241–245. <https://doi.org/10.18821/1560-9510-2018-22-5-241-245>. Mashkov A.E., Elin L.M., Slesarev V.V., Filyushkin Yu.N. The role of superinfection in the etiological structure of acute purulent destructive pneumonia in children. *Russian Journal of Pediatric Surgery*. 2018;22(5):241–245. (In Russ.) <https://doi.org/10.18821/1560-9510-2018-22-5-241-245>.
- Вечеркин В.А., Тома Д.А., Птицын В.А., Коряшкин П.В. Деструктивные пневмонии у детей. *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. 2019;9(4):108–115. <https://doi.org/10.30946/2219-4061-2019-9-3-108-115>. Vecherkin V.A., Toma D.A., Ptityn V.A., Koryashkin P.V. Destructive pneumonias in children. *Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care*. 2019;9(4):108–115. (In Russ.) <https://doi.org/10.30946/2219-4061-2019-9-3-108-115>.
- Elemraid M.A., Thomas M.F., Blain A.P., Rushton S.P., Spencer D.A., Gennery A.R. et al. Risk factors for the development of pleural empyema in children. *Pediatr Pulmonol*. 2015;50:721–726. <https://doi.org/10.1002/ppul.23041>.
- Dion C.F., Ashurst J.V. *Streptococcus Pneumoniae*. [Updated 2022 Aug 8]. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470537>.
- Azzari C., Serranti D., Nieddu F., Moriondo M., Casini A., Lodi L. et al. Significant impact of pneumococcal conjugate vaccination on pediatric parapneumonic effusion: Italy 2006–2018. *Vaccine*. 2019;37(20):2704–2711. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.04.012>.
- Lewnard J.A., Hanage W.P. Making sense of differences in pneumococcal serotype replacement. *Lancet Infect Dis*. 2019;19(6):213–220. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30660-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30660-1).
- Andrews N.J., Waight P.A., Burbidge P., Pearce E., Roale L., Zancoli M. et al. Serotype-specific effectiveness and correlates of protection for the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine: a postlicensure indirect cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2014;14(9):839–846. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)70822-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(14)70822-9).
- Gillet Y., Issartel B., Vanhems P., Fournet J.C., Lina G., Bes M. Association between *Staphylococcus aureus* strains carrying gene for Panton-Valentine leukocidin and highly lethal necrotizing pneumonia in young immunocompetent patients. *Lancet*. 2002;359(9308):753–759. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)07877-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)07877-7).
- Tong S.Y.C., Davis J.S., Eichenberger E., Holland T.L., Fowler V.G.Jr. *Staphylococcus aureus* infections: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Clin Microbiol Rev*. 2015;28:603–661. <https://doi.org/10.1128/CMR.00134-14>.
- Tsai Y.-F., Ku Y.-H. Necrotizing pneumonia: a rare complication of pneumonia requiring special consideration. *Curr Opin Pulm Med*. 2012;18:246–252. <https://doi.org/10.1097/MCP.0b013e3283521022>.
- Zheng B., Zhao J., Cao L. The clinical characteristics and risk factors for necrotizing pneumonia caused by *Mycoplasma pneumoniae* in children. *BMC Infect Dis*. 2020;20(1):391. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05110-7>.
- Krutikov M., Rahman A., Tiberi S. Necrotizing pneumonia (aetiology, clinical features and management). *Curr Opin Pulm Med*. 2019;25(3):225–232. <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000571>.
- McCullers J.A. The co-pathogenesis of influenza viruses with bacteria in the lung. *Nat Rev Microbiol*. 2014;12:252–262. <https://doi.org/10.1126/CMR.00134-14>.
- Löffler B., Niemann S., Ehrhardt C., Horn D., Lanckohr C., Lina G. et al. Pathogenesis of *Staphylococcus aureus* necrotizing pneumonia: the role of PVL and an influenza coinfection. *Exp Rev Antiinfect Ther*. 2013;11:1041–1051. <https://doi.org/10.1586/14787210.2013.827891>.
- McGonagle D., Bridgewood C., Ramanan A.V., Meaney J.F.M., Watad A. COVID-19 vasculitis and novel vasculitis mimics. *Lancet Rheumatol*. 2021;3(3):224–233. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30420-3](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30420-3).
- McMurray J.C., May J.W., Cunningham M.W., Jones O.Y. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C), a Post-viral Myocarditis and Systemic Vasculitis-A Critical Review of Its Pathogenesis and Treatment. *Front Pediatr*. 2020;16(8):626182. <https://doi.org/10.3389/fped.2020.626182>.
- Толстова Е.М., Зайцева О.В., Хаспеков Д.В., Шолохова Н.А. Роль системы гемостаза в развитии деструктивной пневмонии у детей: обзор литературы и клинические наблюдения. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2022;101(4):146–155. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2022-101-4-146-155>. Tolstova E.M., Zaitseva O.V., Khaspekov D.V., Sholokhov N.A. The role of the hemostasis system in the development of destructive pneumonia in children: a bibliographical review and clinical observations. *Pediatrics – Zhurnal im G.N. Speranskogo*. 2022;101(4):146–155. (In Russ.) <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2022-101-4-146-155>.
- Pachauri A., Singh S.N., Verma S.K., Awasthi S. Thrombocytosis, haemorrhagic pleural effusion and fibro-infiltrative patches with cavitory lung lesions in a child with COVID-19 pneumonia. *BMJ Case Rep*. 2022;23(15):e249466. <https://doi.org/10.1136/bcr-2022-249466>.
- Hsieh Y.-C., Hsiao C.-H., Tsao P.-N., Wang J.-Y., Hsueh P.-R., Chiang B.-L. et al. Necrotizing pneumococcal pneumonia in children: the role of pulmonary gangrene. *Pediatr Pulmonol*. 2006;41(7):623–629. <https://doi.org/10.1002/ppul.20411>.
- Chen K.C., Su Y.T., Lin W.L., Chiu K.C., Niu C.K. Clinical analysis of necrotizing pneumonia in children: three-year experience in a single medical center. *Acta Paediatr Taiwan*. 2003;44(6):343–348. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14983656>.
- Qian J., Wei Y.J., Cheng Y.J., Zhang Y., Peng B., Zhu C.M. Analysis of clinical features and risk factors of necrotizing pneumonia in children. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2022;18(54):541–547. <https://doi.org/10.19723/j.issn.1671-167X.2022.03.021>.
- Hallifax R.J., Talwar A., Wrightson J.M., Edey A., Gleeson F.V. State-of-the-art: radiological investigation of pleural disease. *Respir Med*. 2017;124:88–99. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2017.02.013>.
- Koşucu P., Ahmetoğlu A., Cay A., İmamoğlu M., Özdemir O., Dinç H. et al. Computed tomography evaluation of cavitory necrosis in complicated childhood pneumonia. *Australas Radiol*. 2004;48:318–323. <https://doi.org/10.1111/j.0004-8461.2004.01314.x>.
- Ольхова Е.Б., Хаспеков Д.В., Сар А.С., Кузнецова Е.В. Эхографическая оценка плеврального выпота у детей. *Радиология – практика*. 2020;(6):16–30. Режим доступа: <https://www.radp.ru/jour/article/view/122>. Olkhova E.B., Khaspekov D.V., Sar A.S., Kuznetsova E.V. Echographic Assessment of Pleural Effusion in Children. *Radiology – Practice*. 2020;(6):16–30. (In Russ.) Available at: <https://www.radp.ru/jour/article/view/122>.
- Зайцева О.В., Ольхова Е.Б., Хаспеков Д.В., Топилин О.Г., Сафин Д.А. Современные подходы к диагностике и лечебной тактике при лobarной пневмонии и ее осложнениях у детей и подростков. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2012;91(4):49–54. Режим доступа: https://pediatrajournal.ru/files/upload/mags/324/2012_4_3461.pdf?ysclid=lecgvx0ex666332700.
- Zaitseva O.V., Olkhova E.B., Khaspekov D.V., Topilin O.G., Safin D.A. Current concepts in diagnosis and management of lobar pneumonia and its complications in children and adolescents. *Pediatrics – Zhurnal im G.N. Speranskogo*.

- 2012;91(4):49–54. (In Russ.) Available at: https://pediatrjournal.ru/files/upload/mags/324/2012_4_3461.pdf?ysclid=lecgvvx0ex666332700.
28. Quick R.D., Auth M.J., Fernandez M., Meyer T., Merkel K.G., Thoreson L.M., Hauger S.B. Decreasing exposure to radiation, surgical risk, and costs for pediatric complicated pneumonia: a guideline evaluation. *Hosp Pediatr*. 2017;7:287–293. <https://doi.org/10.1542/hpeds.2016-0077>.
29. Meier A.H., Hess C.B., Cilley R.E. Complications and treatment failures of video-assisted thoracoscopic debridement for pediatric empyema. *Pediatr Surg Int*. 2010;26:367–371. <https://doi.org/10.1007/s00383-010-2562-0>.
30. Хаспеков Д.В., Ольхова Е.Б., Топилин О.Г., Сафин Д.А., Ткаченко Н.В., Соколов Ю.Ю. Современные методы диагностики и лечения деструктивной пневмонии у детей. *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. 2015;5(2):7–12. Режим доступа: <https://rps-journal.ru/jour/article/view/152>.
31. Zheng B., Zhao J., Cao L. The clinical characteristics and risk factors for necrotizing pneumonia caused by *Mycoplasma pneumoniae* in children. *BMC Infect Dis*. 2020;1;20(1):391. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05110-7>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Зайцева О.В.**

Концепция и дизайн исследования – **Толстова Е.М., Зайцева О.В., Беседина М.В., Хаспеков Д.В., Беляева Т.Ю.**

Написание текста – **Толстова Е.М., Беседина М.В.**

Сбор и обработка материала – **Толстова Е.М., Беседина М.В.**

Обзор литературы – **Толстова Е.М.**

Перевод на английский язык – **Толстова Е.М.**

Анализ материала – **Беседина М.В.**

Редактирование – **Зайцева О.В.**

Утверждение окончательного варианта статьи – **Беляева Т.Ю.**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Olga V. Zaytseva**

Study concept and design – **Evgeniya M. Tolstova, Olga V. Zaytseva, Marina V. Besedina, Dmitry V. Khaspekov, Tatiana Yu. Belyaeva**

Text development – **Evgeniya M. Tolstova, Marina V. Besedina**

Collection and processing of material – **Evgeniya M. Tolstova, Marina V. Besedina**

Literature review – **Evgeniya M. Tolstova**

Translation into English – **Evgeniya M. Tolstova**

Material analysis – **Marina V. Besedina**

Editing – **Olga V. Zaytseva**

Approval of the final version of the article – **Tatiana Yu. Belyaeva**

Информация об авторах:

Толстова Евгения Михайловна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; tepec@yandex.ru

Зайцева Ольга Витальевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; olga6505963@yandex.ru

Беседина Марина Валерьевна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; mari-bese@yandex.ru

Хаспеков Дмитрий Викторович, заведующий торакальным хирургическим отделением, Детская городская клиническая больница Святого Владимира; 107014, Россия, Москва, ул. Рубцовско-Дворцовая, д. 1/3; khaspekov@mail.ru

Беляева Татьяна Юрьевна, заместитель главного врача по лечебной работе, Детская городская клиническая больница Святого Владимира; 107014, Россия, Москва, ул. Рубцовско-Дворцовая, д. 1/3; dgkbsv@zdrav.mos.ru

Information about the authors:

Evgeniya M. Tolstova, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; tepec@yandex.ru

Olga V. Zaytseva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatrics, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; olga6505963@yandex.ru

Marina V. Besedina, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; mari-bese@yandex.ru

Dmitry V. Khaspekov, Chief of Department of Thoracal Surgery, Children's State Hospital of St. Vladimir; 1/3, Rubtsovsko-Dvortsovaya St., Moscow, 107014, Russia; khaspekov@mail.ru

Tatiana Yu. Belyaeva, Deputy Chief Physician for Clinical Work, Children's State Hospital of St. Vladimir; 1/3, Rubtsovsko-Dvortsovaya St., Moscow, 107014, Russia; dgkbsv@zdrav.mos.ru

Местная терапия острого среднего отита у детей

В.М. Делягин, <https://orcid.org/0000-0001-8149-7669>, delyagin-doktor@yandex.ru

Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева; 117997, Россия, Москва, ул. Саморы Машела, д. 1

Резюме

Острый средний отит, одно из наиболее частых инфекционно-воспалительных заболеваний детей младшего возраста, определяется как инфекционное воспаление среднего уха, обычно бактериальное, часто с болями в ухе, лихорадкой и, возможно, otorrhea. Практически все дети переносят отит, 80–90% – в дошкольном возрасте. Частота острого среднего отита у детей в мегаполисе составляет более 4 000 случаев на 100 000 популяции, однако, учитывая большую долю бессимптомных вариантов на фоне острых респираторных инфекций, недостаточное оснащение педиатров отоскопами, регистрацию острого среднего отита практически только лор-врачами, частота острого среднего отита может оказаться существенно выше. Клиническая картина может быть неспецифической. Решающими для диагноза являются боль в ухе и отоскопия. Выраженность воспаления хорошо коррелирует со шкалой визуальной оценки боли по мимике ребенка. Цели лечения – снять боль местными или системными анальгетиками, совместно с лор-специалистом решить вопрос о необходимости антибиотикотерапии, избежать непоказанного лечения антибиотиками, предупредить осложнения (перфорация барабанной перепонки, острый мастоидит, менингит). При невыраженном отите целесообразно применять симптоматическую терапию и топическую терапию – комбинированные капли (лидокаин, феназон), что обеспечивает быстрый терапевтический эффект. Местные анестетики блокируют передачу импульса боли от рецептора в центральную нервную систему, угнетая вольтаж-зависимые натриевые каналы. При симптоматическом лечении (анальгетики, антипиретики, топическая терапия) у 60% в ближайшие 24 ч регистрируется благоприятная динамика, у 80% – в ближайшие 3 сут. В целях профилактики возникновения отита необходимо предупреждение острых респираторных инфекций, вакцинация против гриппа и пневмококковой инфекции, избегать пребывания в атмосфере табачного дыма, сохранять грудное вскармливание.

Ключевые слова: инфекционное воспаление среднего уха, боль, анальгетики, амбулаторная терапия, комбинированные капли

Для цитирования: Делягин В.М. Местная терапия острого среднего отита у детей. *Медицинский совет*. 2023;17(1):34–38. <https://doi.org/10.21518/ms2022-041>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Local therapy of acute otitis media in children

Vassili M. Delyagin, <https://orcid.org/0000-0001-8149-7669>, delyagin-doktor@yandex.ru

National Medical Research Center for Children's Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev; 1, Samora Mashel St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Acute otitis media (AOM), one of the most common infectious and inflammatory diseases in infants, toddlers and young children, is defined as an infectious inflammation of the middle ear, usually bacterial, often with earache, fever, and possibly otorrhea. Almost all children suffer from otitis media, 80–90% – at preschool age. The frequency of acute otitis media in children in a megapolis is more than 4 000 cases per 100 000 population, however, given the large proportion of asymptomatic variants against the background of acute respiratory infections, insufficient equipment of pediatricians with otoscopes, registration of acute otitis media almost exclusively by ENT doctors, the frequency of acute otitis media may be significantly higher. The clinical picture may be nonspecific. Ear pain and otoscopy are decisive for the diagnosis. The severity of inflammation correlates well with the scale of visual assessment of pain according to the child's facial expressions. The aims of treatment are to relieve pain using topical or systemic analgesics, decide together with an ENT specialist on the need for antibiotic therapy, avoid not indicated antibiotic therapy, prevent complications (tympanic membrane perforation, acute mastoiditis, meningitis). With unexpressed otitis media, it is advisable to use symptomatic therapy and drops. A complex of compounds (lidocaine, phenazone) provides a quick therapeutic effect. Topical anaesthetics block the transmission of the pain signal from the receptor to the central nervous system through the inhibition of voltage-gated sodium channels. The symptomatic treatment (analgesics, antipyretics, topical therapy) results in improvement in 60% of patients within the next 24 hours, and in 80% within the next 3 days.

For prophylaxis of otitis, it is necessary to prevent acute respiratory infections, do vaccination against influenza and pneumococcal infections, avoid exposure to tobacco smoke, and keep babies breastfeeding.

Keywords: infectious inflammation of the middle ear, pain, analgesics, outpatient therapy, combination drops

For citation: Delyagin V.M. Local therapy of acute otitis media in children. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(1):34–38. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2022-041>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Острый средний отит (ОСО), одно из наиболее частых инфекционно-воспалительных заболеваний детей младшего возраста, определяется как инфекционное воспаление среднего уха, обычно бактериальное, часто с болями в ухе, лихорадкой и, возможно, отореей, длительностью не более 3 нед., после чего отит трактуется как подострый (3 нед. – 3 мес.) и хронический (более 3 мес.) [1]. До внедрения антибиотиков ОСО как причина смерти детей стоял на втором месте после менингита. Внедрение антибиотиков в широкую практику быстро и существенно снизило число гнойных осложнений ОСО. Среди всех заболеваний младшей возрастной группы, по поводу которых назначались антибиотики, отит оказался на 3-м месте [2]. В 80-х гг. прошлого века ситуация изменилась. Возникло твердое убеждение, что дети старше 2-го года жизни при неосложненном течении ОСО нуждаются только в консервативном лечении [3], тем более что со временем антимикробные препараты первой линии перестали оказывать выраженный положительный эффект как из-за небактериальной природы многих случаев ОСО, так и за счет устойчивости флоры к часто используемым антибиотикам [4].

Хотя граница между симптоматическим лечением и антибиотикотерапией может оказаться размытой или очень быстро смещаться в сторону системных противомикробных препаратов, это решение часто должен принимать педиатр поликлиники, при необходимости – с быстрым обращением к межпрофессиональной команде.

Эпидемиология. Распространенность отита, по мнению ряда авторов [5, 6], нарастает. ОСО может развиваться в любом возрасте, но чаще всего в первые два года жизни. Практически все дети переносят отит, 80–90% – в дошкольном возрасте [7, 8]. В неблагоприятных социально-экономических условиях до 40% детей переносят отит повторно: до 6 раз в первые 7 лет жизни. Если в Европе заболеваемость отитом составляет 3,6%, то в Африке – 43,4% [6]. Частота отита выше у мальчиков [9, 10], хотя это не общепризнано. Сезонная распространенность ОСО полностью соответствует сезонному распространению острой респираторной инфекции (ОРИ). В Москве отит у детей регистрируется с частотой 4 132,1–4 201,8 : 100 000 популяции, значительно чаще, чем в более старших возрастных группах (*табл.*).

Но представленные цифры (*табл.*) распространенности ОСО, особенно у детей, вряд ли могут считаться окончательными. Учитываются прежде всего случаи ОСО, диагностированные лор-врачами. Но у детей первых лет жизни до 46% ОСО в дебюте бессимптомны. Если у них не проводится регулярного отоскопического обследования, отит не диагностируется и может перейти в хронический. Следовательно, существенная часть детей с отитом остается под наблюдением педиатров и семейных врачей, оснащенность которых отоскопами недостаточна. В то же время 29–50% всех случаев ОРИ сопровождаются ОСО¹ [12–15].

● **Таблица.** Распространенность острого среднего отита (H65.0; H65.1; H66.0) и острых респираторных инфекций (J00-J06) у жителей г. Москвы (на 100 000 населения) [11]

● **Table.** Prevalence of acute otitis media (H65.0; H65.1; H66.0) and acute respiratory infections (J00-J06) in residents of Moscow (per 100,000 population) [11]

Возрастные группы	Годы	
	2016	2017
Дети до 14 лет	4 132,1	4 201,8
В том числе на диспансерном учете	11,8	11,7
Острые респираторные инфекции	122 248,0	117 376,4
Дети и подростки до 17 лет	1 576,2 (из них юноши – 1 537,5)	1 684,4 (из них юноши – 1 618,8)
В том числе на диспансерном учете	0,3	0,3
Острые респираторные инфекции	57 874,9	55 927,8
Взрослые	351,8 (в т. ч. старше трудоспособного возраста – 326,1)	338,7 (в т. ч. старше трудоспособного возраста – 328,3)
В том числе на диспансерном учете	0,1 (старше трудоспособного возраста – 0,3)	0,1 (старше трудоспособного возраста – 0,1)
Острые респираторные инфекции	12 532,5	12 151,1

Из *таблицы* видно, что за 2016–2017 гг. частота острых респираторных инфекций у детей составила 117 376,4–122 248,0 : 100 000. Исходя из возможного соотношения частоты ОРИ и ОСО, распространенность последнего (фактически заболеваемость) могла бы составлять 35 212,9–61 124 : 100 000, что существенно выше, чем показатели, представленные в *таблице*. Но статистические данные по заболеваемости, полученные при анкетировании, всегда отличаются от показателей поликлинических или стационарных. Совместно с М.А. Мельниковой мы изучили распространенность ОРИ среди детей первых 3 лет жизни по анкетированию родителей и официальным отчетам². Так, у детей 1 года частота ОРИ, по мнению родителей и статистическим данным, практически совпадает, в 2 года в 1,36 раза, а в 3 года – в 2,6 раза выше, чем официально зарегистрировано. По ответам родителей и нашему мнению, это расхождение объясняется их возросшим умением ухаживать за ребенком, выделять сложные состояния, требующие обращения за квалифицированной помощью, и способностью 3-летнего ребенка легче переносить инфекционное заболевание. При всей априорности и гипотетичности этих рассуждений они служат основанием для дальнейших эпидемиологических исследований, совершенствования амбулаторной службы и указывают, что большой контингент детей,

¹ Upper Respiratory Tract Infection in Children. Clinical overview Elsevier Point of Care Updated 2021. Available at: https://www.clinicalkey.com/#!/content/clinical_overview/67-s2.0-b022b765-0927-4b0e-9072-e6aeab82541e.

² Сборник основных показателей деятельности всех лечебно-профилактических учреждений Департамента здравоохранения города Москвы за 2007–2008 гг. Департамент здравоохранения г. Москвы. Бюро медицинской статистики. 2009. 87 с.

максимально благоприятный для консервативного лечения, может оказаться без достаточной помощи.

Этиопатогенетические факторы. Наиболее частыми бактериальными возбудителями ОСО являются *Str. pneumoniae* (частота возбудителя обратно пропорциональна доле вакцинированных от пневмококка), нетипируемые штаммы *Haem. influenzae* и *Moraxella catarrhalis*. Реже из среднего уха выделяют стрептококки группы А, *Staph. aureus* и грамотрицательные возбудители. Два последних вида возбудителей типичны для госпитализированных новорожденных и детей раннего и младшего возраста. У детей этих возрастных групп, обследованных амбулаторно, т. е. при сравнительно нетяжелых вариантах ОСО, спектр патогенной флоры не отличается от флоры детей старшего возраста. В последние годы нарастает частота ОСО, вызванного грамотрицательной флорой [16]. Среди некультивируемых бактерий наиболее значима *Alloicoccus otitidis*. В экссудате среднего уха обнаруживают вирусы, чаще всего – риновирус и респираторно синцитиальный. Обычно вирусы обнаруживают в сочетании с бактериями. Значимый бактериальный компонент возбудителей, частое сочетание вирусов и бактерий служат основанием для выбора препарата, который бы оказывал, наряду с обезболивающим эффектом, противовоспалительный и противомикробный. В отдельных случаях возбудителями ОСО являются грибки.

ОСО чаще развивается при аллергии, нарушениях глотания, рефлюксе, искусственном вскармливании (особенно в социально неблагополучных семьях и в развивающихся странах), изолированных коллективах, длительном лежачем положении ребенка, гипотрофии, врожденных и приобретенных дефицитах иммунитета. Конкордантность по ОСО выше у однояйцевых близнецов, чем у разнотельцевых [17]. Чем раньше возникает первый эпизод ОСО, тем выше вероятность рецидивирования. Если ОСО возник у ребенка 1 мес. жизни, вероятность его рецидивирования составляет 30% против 10% в контрольной группе. Рецидивирование возникает вне зависимости от атмосферы табачного дыма, числа сиблингов, ОСО у сиблингов, грудного вскармливания, пребывания в дошкольном учреждении или использования соски [18].

Клиническая картина ОСО зависит от возраста пациента, пре- и коморбидных состояний. У детей раннего возраста отит может маскироваться беспокойством, отказом от еды, плохим сном, рвотой, поносом. Маленькие дети хватаются за ухо, трясют его. Часто регистрируются ринорея, кашель, лихорадка. Состояние отягощается снижением слуха (при одностороннем отите и у детей раннего возраста клинически не манифестно), болью в ухе, простреливающей при глотании. У детей старшего возраста единственным симптомом может быть ощущение дискомфорта, тяжести в ухе, заполненности его.

При отоскопии характерно помутнение, покраснение, выбухание барабанной перепонки, снижение ее подвижности (последнее – по результатам пробы с инсуфлятором в сомнительных случаях). Выраженность боли, оцененная объективно, соответствует отоскопическим изменениям, что очень важно для педиатра и врача общей практики (рис.).

● **Рисунок.** Корреляция между тяжестью острого среднего отита и визуальной шкалой боли (по D. McCormick [19], с изм.)
 ● **Figure.** The correlation between the severity of acute otitis media and the visual analogue pain scale (as per McCormick [19], rev.)



0 – норма. Отоскопическая картина не изменена. Ребенок здоров. 1 – норма. Отоскопически – норма или небольшой выпот. Может обнаруживаться случайно или быть после перенесенного отита. 2 – отит. Ребенок может беспокоиться, но легко отвлекается. Играет. Спит. Отоскопически – гиперемия без выпота. 3 – ребенок беспокоится, чешет ухо. Можно отвлечь, особенно новой игрушкой, интересной книгой. Играет. Отоскопически – гиперемия, прозрачный выпот с границей воздуха/жидкость. 4 – беспокойство. Возможна простреливающая боль в ухе при глотании. Отоскопически – эритема, выпот мутный, уровень раздела «жидкость/воздух», возможны пузырьки воздуха в жидкости. Выбухания барабанной перепонки нет. 5 – явное неблагополучие. Боли. Лихорадка. Отоскопически – эритема, выпот мутный, нет границы «жидкость/воздух». Выбухания барабанной перепонки нет. 6 – состояние ребенка тяжелое. Лихорадка. Боль выраженная. Не спит, не ест. Выраженная эритема барабанной перепонки, ее выбухание. 7 – состояние неотложное. Боль усиливается. Ребенок неконтактен. Отоскопически – выбухание барабанной перепонки, возможны буллы

Около 30% рецидивирующих экссудативных отитов носят аллергический характер, но болевой синдром при этом минимален. Одним из самых серьезных осложнений ОСО является мастоидит. Он проявляется припуханием, гиперемией и резкой болезненностью кости позади ушной раковины, оттопыриванием ушной раковины, высокой лихорадкой, нередко – экссудатом в слуховом канале.

Группа риска. Дети с первым эпизодом отита в первый год жизни; недоношенные, мальчики, генетическая предрасположенность, аллергия, гастроэзофагеальный рефлюкс, иммунодефицит, аномалии челюстно-лицевой области, синдромы Дауна, DiGeorge, велокардиофациальный, CHARGE, анмалада Пьер – Робена, гипертрофия аденоидов, низкий социально-экономический статус, пассивное курение, закрытые коллективы, посещение детских яслей и садов, искусственное вскармливание, соска-пустышка после 1 года [20–22].

Лечение. Цели лечения – снять боль местными или системными анальгетиками. Совместно с лор-специалистом решить вопрос о необходимости антибиотикотерапии.

Избегать непоказанного лечения антибиотиками. Предупредить осложнения (перфорация барабанной перепонки, острый мастоидит, менингит).

Консультация и лечение лор-врача необходимы при тяжелом болевом синдроме, двустороннем отите, отите с выпотом, неуспехе терапии, оторее, наличии кохлеарного имплантата, подозрении на мастоидит, необходимости хирургического вмешательства, а также повторном отите у ребенка с первым эпизодом до 6-го мес. жизни, 3 и более эпизодах ОСО на протяжении полугода, 4 эпизодах за прошедший год плюс 1 эпизод в ближайшие 6 мес., ОСО у детей группы риска³.

В большинстве случаев ОСО разрешается благополучно и без антибиотиков. Антибиотики показаны при лихорадке более 39 °С, умеренной и тяжелой оталгии, если ребенок первых 6 мес. жизни, при двустороннем отите, оторее, иммунодефиците, если на фоне симптоматического лечения в ближайшие 48–72 ч нет улучшения или даже фиксируется ухудшение.

В подавляющем большинстве случаев можно ограничиться симптоматической терапией в виде анальгетиков, контроля температуры, капель в ухо. В качестве местного эффективного препарата, оказывающего обезболивающий и противовоспалительный эффект, достаточно давно применяются комбинированные капли на основе анальгетика лидокаин и нестероидного противовоспалительного препарата феназон (производное пиразолона, нестероидного противовоспалительного средства). Местные анестетики блокируют передачу импульса боли от рецептора в центральную нервную систему, угнетая вольтаж-зависимые натриевые каналы. Для этого препарат должен преодолеть липидный двуслой клеточной стенки, проникнуть в аксоплазму и заблокировать канал внутриклеточно. Длительность и интенсивность блокады достигаются объемом и концентрацией используемых препаратов [22, 23].

При закапывании комбинированных капель в ближайшие 5–10 мин. достигается выраженный положительный эффект: боль стихает, что определяется непосредственным попаданием препаратов на воспаленную барабанную перепонку [24]. В эксперименте доказано, что местная анестезия при совместном применении лидокаина и феназона более выражена и длится дольше, чем только при использовании лидокаина. Феназон усиливает

действие лидокаина, вероятнее всего, повышая его биоактивность [24, 25]. Можно предположить, что феназон, блокируя провоспалительные компоненты арахидонового каскада, снимает отек, облегчает тем самым проникновение лидокаина в ткани.

Наряду с лидокаином и феназолом, в состав капель входят тиосульфат натрия, спирт и глицерол. Тиосульфат натрия оказывает некоторое противовоспалительное и десенсибилизирующее действие, в кислой среде воспаления распадается с образованием серы и сернистого ангидрида, оказывающих противомикробное действие. Спирт является универсальным дезинфектором, действующим как противомикробно, так и противовирусно. Глицерол препятствует вытеканию раствора, оказывает дерматопротекторное и смягчающее действие. Таким образом, комплекс соединений, входящих в состав препарата, оказывает обезболивающее, противовоспалительное и противомикробное действие. При назначении препарата очень быстро снимается боль, улучшается самочувствие ребенка.

Прогноз. При симптоматическом лечении (анальгетики, анапиретики, комбинированные капли) у 60% в ближайшие 24 ч регистрируется благоприятная динамика, у 80% – в ближайшие 3 сут. Осложнения ОСО – снижение слуха, менингит, мастоидит, реже – внутричерепные осложнения [22].

Профилактика: предупреждение ОРИ, вакцинация против гриппа и пневмококковой инфекции, избегание пребывания в атмосфере табачного дыма, сохранение грудного вскармливания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ОСО – частое заболевание детей, особенно младшего возраста, нередко сопутствующее ОРИ и не всегда своевременно диагностируемое. Применение антибиотиков должно проводиться по специальным показаниям. При неосложненном течении ОСО показана симптоматическая терапия с применением комбинированных капель. Препарат комплексный, действует локально, оказывает противовоспалительное и обезболивающее действие. Вероятен противомикробный эффект. Безопасен для детей любого возраста.



Поступила / Received 10.04.2022

Поступила после рецензирования / Revised 15.05.2022

Принята в печать / Accepted 08.06.2022

³ Acute Otitis Media. Elsevier Point of Care. Updated October 8, 2021. Copyright Elsevier BV. All rights reserved. Synopsis. Available at: https://www.clinicalkey.com/#!/content/clinical_overview/67-s2.0-45be9d84-7a11-4658-931b-3f8ca04dec19.

Список литературы / References

- Hauashi T., Kitamura K., Hashimoto S., Hotomi M., Kojimae H., Kudof F. et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of acute otitis media in children – 2018 update. *Auris Nasus Larynx*. 2020;47(4):493–526. <https://doi.org/10.1016/j.anl.2020.05.019>.
- Holstiege J., Garbe E. Systemic antibiotic use among children and adolescents in Germany: a population-based study. *Eur J Pediatr*. 2013;172(6):787–795. <https://doi.org/10.1007/s00431-013-1958-y>.
- Buchem van F., Dunk J., van't Hof M. Therapy of acute otitis media: myringotomy, antibiotics, or neither? A double-blind study in children. *Lancet*. 1981;2(8252):883–887. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(81\)91388-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(81)91388-x).
- Mathera M., Drinnana M., Perry J., Powell B. St., Wilson J., Powell J. A systematic review and meta-analysis of antimicrobial resistance in paediatric acute otitis media International. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2019;123:102–109. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2019.04.041>.
- Qureishi A., Lee Y., Belfield K., Birchall J., Daniel M. Update on otitis media – prevention and treatment. *Infect Drug Resist*. 2014;7:15–24. <https://doi.org/10.2147/IDR.S39637>.
- Monasta L., Ronfani L., Marchetti F., Montico M., Brumatti V., Bavcar A. et al. Burden of disease caused by otitis media: systematic review and global estimates. *PLoS ONE*. 2012;7:e 36226. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0036226>.
- Meherali S., Campbell A., Hartling L., Scott S. Understanding Parents' Experiences and Information Needs on Pediatric Acute Otitis Media: A Qualitative Study. *J Patient Exp*. 2019;6(1):53–61. <https://doi.org/10.1177/2374373518771362>.

8. Danishyar A., Ashurst J.V. Acute Otitis Media. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470332>.
9. Rettig E., Tunkel D. Contemporary concepts in management of acute otitis media in children. *Otolaryngol Clin North Am*. 2014;47(5):651–672. <https://doi.org/10.1016/j.otc.2014.06.006>.
10. Donaldson J. Acute Otitis Media. *Medscape*. 2021. Available at: <https://emedicine.medscape.com/article/859316-overview>.
11. Альтфедер А.В., Арутюнова Н.Е., Белкина А.И., Берхамова С.Х., Боброва Н.Е., Боровая О.Ю. и др. Основные показатели здоровья населения города Москвы, деятельность медицинских организаций государственной системы здравоохранения города Москвы. М.: ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ»; 2018. 168 с.
Altfeder A.V., Arutyunova N.E., Belkina A.I., Berkhamova S.Kh., Bobrova N.E., Borovaya O.Yu. et al. *The key public health records of Moscow city, activities of healthcare organizations of the Moscow's public healthcare system*. Moscow: Moscow State Budgetary Healthcare Institution – Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management of Moscow Healthcare Department; 2018. 168 p. (In Russ.)
12. Marshant C., Shurin P., Turczyk V., Wasikowski D., Tutihasi M., Kinney S. Course and outcomes of otitis media in early infancy: A prospective study. *J Pediatr*. 1984;104(6):826–831. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(84\)80475-8](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(84)80475-8).
13. Heikkinen T., Ruuskanen O. Temporal development of acute otitis media during upper respiratory tract infection. *Pediatr Infect Dis J*. 1994;13(7):659–661. <https://doi.org/10.1097/00006454-199407000-00016>.
14. Koivunen P., Kontiokari T., Niemela M., Pokka T., Uhari M. Time to development of acute otitis media during an upper respiratory tract infection in children. *Pediatr Infect Dis J*. 1999;18(8):303–305. <https://doi.org/10.1097/00006454-199903000-00023>.
15. Revai K., Dobbs L., Nair S., Sangeeta N., Patel J., Grady J., Chonmaitree T. Incidence of acute otitis media and sinusitis complicating upper respiratory tract infection: the effect of age. *Pediatrics*. 2007;119(6):1408–1412. <https://doi.org/10.1542/peds.2006-2881>.
16. Ziva O., Krausa M., Holcberg R., Dinura A., Kordeluka S., Kaplana D. et al. Acute otitis media in infants younger than two months of age: Epidemiologic and microbiologic characteristics in the era of pneumococcal conjugate vaccines. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2019;119:123–130. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2019.01.031>.
17. Kerschner J., Preciado D. Otitis media. In: Kliegman R., Geme J., Blum N., Shah S., Tasker R., Wilson K. (eds.). *Nelson Textbook of Pediatrics*. 21st ed. Elsevier Inc.; 2021, pp. 3418–3431.e1. Available at: <https://www.clinicalkey.com#!/browse/book/3-s2.0-C20161017121>.
18. Megged O., Abdulgany S., Bar-Meir M. Does acute otitis media in the first month increase risk for recurrent otitis? *Clin Pediatr*. 2018;57:89–92. <https://doi.org/10.1177/0009922817691822>.
19. McCormick D. Otitis media: immediate antibiotics or watchful waiting? *Pediatric Health*. 2007;1(1). <https://doi.org/10.2217/17455111.1.1.107>.
20. Rosenfeld R., Schwartz S., Pynnonen M., Tunkel D., Hussey H., Fichera J. et al. Clinical practice guideline: tympanostomy tubes in children – executive summary. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013;149(1):8–16. <https://doi.org/10.1177/0194599813490141>.
21. Flint P., Francis H., Haughey B., Lesperance M., Lund V., Robbins Th., Regan Th. Acute Otitis media and Otitis media with Effusion. In: Schilder A., Rosenfeld R., Venekamp R. (eds.). *Cummings Otolaryngology: Head and Neck Surgery*. 7th ed. Elsevier; 2021, pp. 2956–2969.e4.
22. Venekamp R.P., Damoiseaux R.A., Schilder A.G. Acute Otitis Media in Children. *Am Fam Physician*. 2017;95(2):109–110. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28084706>.
23. Mumba J., Kabambi F., Tshebeleto Ch. Pharmacology of Local Anaesthetics and Commonly Used Recipes in Clinical Practice. In: Erbay R.H. (ed.). *Current Topics in Anesthesiology*. InTech; 2017, pp. 1–27. <http://doi.org/10.5772/67048>.
24. Foxlee R., Johansson A., Wejfkalk J., Dooley L., Del Mar C. Topical analgesia for acute otitis media. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(3):1–42. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005657.pub2>.
25. Verleye M., Heulard I., Gillardin J.-M. Phenazone potentiates the local anaesthetic effect of lidocaine in mice. *Pharmacol Res*. 2000;41(5):539–542. <https://doi.org/10.1006/phrs.1999.0619>.

Информация об авторе:

Делягин Василий Михайлович, д.м.н., профессор, кафедра педиатрии и организации здравоохранения, отдел междисциплинарной онкологии, Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева; 117997, Россия, Москва, ул. Саморы Машела, д. 1; delyagin-doktor@yandex.ru

Information about the author:

Vassili M. Delyagin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chair for Pediatrics and Healthcare Management, Department of Interdisciplinary Oncology, National Medical Research Center for Children's Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev; 1, Samora Mashel St., Moscow, 117997, Russia; delyagin-doktor@yandex.ru

Изменчивые и коварные респираторные инфекции: можно ли их предупредить?

О.В. Зайцева^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0003-3426-3426>, olga6505963@yandex.ru

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

Э.Э. Локшина¹, <https://orcid.org/0000-0001-6006-7846>, elokshina@yandex.ru

Н.К. Шумейко¹, <https://orcid.org/0000-0001-5115-6185>, shumnatalia@yandex.ru

Е.В. Куликова¹, <https://orcid.org/0000-0002-5141-0304>, ev_kulikova@mail.ru

¹ Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, 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

В практике педиатра среди всех выявляемых инфекционных заболеваний продолжают лидировать острые респираторные заболевания. Причины возникновения респираторных инфекций могут быть разнообразными. Важное значение имеет нормальная микрофлора как один из главных регуляторных факторов, способных обеспечить адаптацию детей к разным условиям жизни, которая является ответственной за поддержание гомеостаза и созревания иммунной системы. В настоящее время установлено, что здоровый микробиом ротовой полости является залогом соматического здоровья и одним из важных составляющих противоинфекционной защиты. Поэтому актуально и перспективно направление профилактики респираторных инфекций посредством применения пероральных пробиотиков. В статье приведен обзор результатов исследований эффективности и безопасности пробиотического штамма *Streptococcus salivarius* K12, обладающего ингибирующей активностью в отношении основных респираторных патогенов – *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*. *S. salivarius* K12 продуцирует бактериоциноподобную ингибиторную субстанцию BLIS K12 (Bacteriocin-Like Inhibitory Substance), которая играет важную роль в сохранении естественной микрофлоры верхних дыхательных путей. Доказано, что применение *S. salivarius* K12 приводит к снижению степени колонизации слизистой оболочки ротоглотки патогенами, быстрому уменьшению клинических симптомов острых и хронических заболеваний лор-органов, профилактике острых респираторных заболеваний. Это объясняется тем, что прием *S. salivarius* K12 увеличивает количество интерферона γ в слюне, стимулируя адаптивный иммунитет против многих вирусных инфекций. *S. salivarius* K12 внесен в клинические рекомендации «Острый тонзиллофарингит» для профилактики рецидивов, а также восстановления нормобиоты слизистой оболочки ротоглотки после перенесенного заболевания.

Ключевые слова: острое респираторное заболевание, дети, микробиом полости рта, профилактика, пробиотики, *Streptococcus salivarius* K12

Для цитирования: Зайцева О.В., Рычкова Т.И., Локшина Э.Э., Шумейко Н.К., Куликова Е.В. Изменчивые и коварные респираторные инфекции: можно ли их предупредить? *Медицинский совет*. 2023;17(1):39–45. <https://doi.org/10.21518/ms2022-127>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Variable and insidious respiratory infections: can they be prevented?

Olga V. Zaytseva^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0003-3426-3426>, olga6505963@yandex.ru

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

Evelina E. Lokshina¹, <https://orcid.org/0000-0001-6006-7846>, elokshina@yandex.ru

Natalia K. Shumeiko¹, <https://orcid.org/0000-0001-5115-6185>, shumnatalia@yandex.ru

Elena V. Kulikova¹, <https://orcid.org/0000-0002-5141-0304>, ev_kulikova@mail.ru

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

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

Abstract

In the practice of a pediatrician, among all detected infectious diseases, acute respiratory infections (ARI) continue to lead. The causes of respiratory infections can be varied. Great importance is attached to the normal microflora, as one of the main regulatory factors that can ensure the adaptation of children to different living conditions, and is responsible for maintaining homeostasis and maturation of the immune system. It has now been established that a healthy oral microbiome is the key to somatic health, and one of the important components of anti-infective protection. Therefore, one of the promising areas for the

prevention of respiratory infections is the use of oral probiotics. The article provides an overview of findings from the studies on the efficacy and safety of the probiotic strain *Streptococcus salivarius* K12 showing inhibitory activities against the main respiratory pathogens – *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*. *S. salivarius* K12 produces the bacteriocin-like inhibitory substance BLIS K12 (Bacteriocin-Like Inhibitory Substance), which plays an important role in maintaining the natural flora of the upper respiratory tract. It has been proven that the use of *S. salivarius* K12 results in a reduction of the level of pathogen colonization of the oropharyngeal mucosa, a rapid decline of the clinical symptoms of acute and chronic diseases of the ENT organs, and the prevention of acute respiratory diseases. The reason for this is that the intake of *S. salivarius* K12 increases the amount of interferon γ in saliva, stimulating the adaptive immunity against many viral infections. *S. salivarius* K12 is included in the clinical guideline on acute tonsillopharyngitis for the prevention of relapses, as well as the recovery of the normal biota of the oropharyngeal mucosa after disease.

Keywords: acute respiratory infections, children, oral microbiome, prevention, probiotics, *Streptococcus salivarius* K12

For citation: Zaytseva OV., Rychkova T.I., Lokshina E.E., Shumeiko N.K., Kulikova E.V. Variable and insidious respiratory infections: can they be prevented? *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(1):39–45. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2022-127>.

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

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время острые респираторные заболевания (ОРЗ) не потеряли своей актуальности, поскольку являются самой частой причиной обращения пациентов как к врачу-педиатру, так и к врачу общей практики. При этом дети болеют в 4 раза чаще, чем взрослые. Среди них чаще всего болеют острыми респираторными инфекциями дети дошкольного возраста, что может быть связано с началом посещений различных организованных коллективов и расширением инфекционных контактов. Частым и повторным ОРЗ у детей способствуют анатомо-физиологические особенности респираторного тракта в разные возрастные периоды, особенности формирования иммунной системы ребенка, в том числе наличие критических периодов, огромное разнообразие респираторных возбудителей, высокая трансмиссивность вирусных инфекций, отсутствие стойкого иммунитета после перенесенного заболевания, разнообразие серотипов пневмотропных бактерий (пневмококков, стафилококков, гемофильной палочки и др.).

Необходимо отметить, что проблема ОРЗ остается актуальной в ежедневной практике не только из-за их высокой частоты, но и, самое главное, из-за возможности развития тяжелых осложнений: вирусно-бактериальных (отиты, синуситы, пневмонии, менингиты), неотложных состояний (обструктивный ларингит, бронхообструктивный синдром), обострения хронических заболеваний. Кроме того, каждый эпизод ОРЗ наносит экономический ущерб как семьям, так и государству в целом. К прямым потерям относят средства, направленные на непосредственное оказание медицинской помощи пациенту (стоимость диагностики, лечения, госпитализации, заработная плата персонала), что может составлять до 25% от общих затрат. К косвенным потерям можно отнести утрату трудоспособности пациентов или их родителей, снижение производительности труда и некоторые другие факторы. Поэтому ОРЗ у детей, особенно с учетом продолжающейся пандемии новой коронавирусной инфекции, рассматривают более глобально – не только как медицинскую, но и как социально-экономическую проблему.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

К ОРЗ относят разнородные по этиологии и локализации поражения инфекционно-воспалительные заболевания с преимущественным поражением респираторного тракта, при этом имеющие схожие механизмы развития и общие клинические проявления, такие как кашель, насморк, боль в горле, лихорадка, симптомы интоксикации и некоторые другие.

Традиционно ОРЗ делят на заболевания верхних и нижних отделов респираторного тракта. К инфекционным заболеваниям верхних отделов дыхательных путей относят ринит, ринофарингит, фарингит, риносинусит и синусит, тонзиллит, отит, эпиглотит, к заболеваниям нижних отделов – трахеит, бронхит, пневмонию. Ларингит занимает промежуточное положение. Такое разделение не случайно, ведь лимфоидная ткань глотки и слизистые оболочки голосовых связок являются барьером на пути проникновения в нижние отделы дыхательных путей различных возбудителей, в норме колонизирующих носо- и ротоглотку.

Среди причин развития ОРЗ выделяют большое разнообразие патогенов: вирусы, бактерии, вирусно-бактериальные ассоциации, грибы. Однако основными возбудителями ОРЗ являются так называемые респираторные вирусы, которые составляют до 90% всех респираторных инфекций у детей. Вирусы имеют высокую тропность к эпителию дыхательных путей и способствуют их колонизации бактериями. Бактерии и атипичные микроорганизмы гораздо реже являются причиной развития ОРЗ, при этом некоторые из них относятся к представителям нормальной микрофлоры респираторного тракта. Значительная часть микробной флоры постоянно вегетирует в верхних отделах дыхательных путей, вызывая заболевание при попадании в их более глубокие отделы (чему чаще всего способствует вирусная инфекция) или при инфицировании новым для человека серотипом. Лишь в 10–15% случаев ОРЗ имеют бактериальную или вирусно-бактериальную природу.

РОЛЬ МИКРОБИОМА РОТОГЛОТКИ

У детей, особенно раннего возраста, микробиом, в том числе верхних дыхательных путей и ротоглотки, находится в процессе становления. Изучению формирования микробиома посвящено большое количество исследований [1].

В настоящее время выделяют два понятия – микробиота и микробиом. Микробиота – это сложная ассоциация всех микроорганизмов, населяющих тело человека, влияющих на жизнедеятельность друг друга и находящихся в постоянной ассоциации с организмом хозяина, в то время как микробиом – совокупность всех генов микроорганизмов.

Долгое время считалось, что первый акт микробной колонизации происходит при прохождении по родовым путям и при контакте с бактериями, находящимися во влагалище. Однако в настоящее время убедительно доказано, что первый контакт с бактериями начинается внутриутробно. Бактерии были выделены из плаценты, пуповины, амниотической жидкости, мекония и плодных оболочек [2].

В качестве дополнительного подтверждения пренатального бактериального контакта имеются данные о том, что бактериальная флора, выделенная из плаценты, генетически ближе к типам, присутствующим в ротоглотке матери (язык и миндалины), а не к типам бактерий, присутствующим во влагалище и кишечнике [3–5].

Попадание бактерий в плацентарную среду индуцирует иммунную толерантность в иммунной системе плода, способствуя развитию толерантности у младенца к материнской микробиоте, которая неизбежно переходит к новорожденному при родах и грудном вскармливании, играя важную роль в его здоровье. Эта иммунная толерантность должна сохраняться до взрослой жизни [6–8].

Таким образом, ребенок получает микрофлору матери в течение всей беременности, родов и грудного вскармливания. Доминирующий штамм микробиоты определяет метаболическое программирование спектра заболеваний в течение всей жизни. Важнейшая роль микрофлоры слизистых состоит в поддержании нормальной активности иммунной системы. Особое значение придается нормальной микрофлоре как одному из главных регуляторных факторов, способных обеспечить адаптацию детей к разным условиям жизни, и ответственной за поддержание гомеостаза и созревание иммунной системы, становление нейроэндокринной регуляции иммунного ответа. Дисбиотические нарушения в составе микробиоценозов основных биотопов организма (желудочно-кишечный тракт и носоглотка) являются предвестниками изменений в физиологическом статусе, связанных с хронической интоксикацией, развитием метаболических расстройств, аллергических воспалений, тканевой гипоксии, иммунных и нейрогуморальных нарушений [9, 10].

Лимфоэпителиальная глоточная система – важное звено противoinфекционной защиты и система формирования адекватных иммунных реакций. Микробиота носоглотки и полости рта играет важную роль в восприимчивости и тяжести инфекций дыхательных путей [11].

Раннее детство – это критический период для формирования микробиома и иммунных ответов ребенка, а ранняя колонизация патогенами предрасполагает к локальной и системной иммунной дисрегуляции [12]. В процессе роста и развития детей происходит активное изменение микробного биоценоза в разных локусах, при этом только к 5–8 годам микробиота по составу приближается к микробиоте взрослого человека. Однако если ребенок меняет место жительства (например, переезжает в другую климатическую зону) или начинает посещать детские организованные коллективы (сады, школы, группы развития) и т. п., то происходят существенные изменения в составе микробного пейзажа его носо- и ротоглотки, появляются и условно-патогенные микроорганизмы.

ПРОФИЛАКТИКА ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Профилактика респираторных инфекций включает комплекс мероприятий: снижение интенсивности антигенного воздействия вирулентной микрофлоры и повышение резистентности организма. Снизить вероятность заражения помогает ношение масок, частое мытье рук, ограничение посещений массовых мероприятий в эпидемический сезон. Эффективны методы элиминационно-ирригационной терапии физиологическим раствором NaCl или морской воды. Необычайно важна своевременная санация очагов хронической инфекции, которая проводится совместно с врачом-оториноларингологом и врачом-стоматологом.

Однако именно формирование собственного адекватного иммунного ответа считается самой лучшей профилактикой ОРЗ. Способствуют этому разнообразные программы закаливания, рациональный режим дня, вакцинация, грудное вскармливание на первом году жизни, полноценное питание, профилактика витамином D и оптимальный состав микробиоты, в том числе слизистых оболочек ротоглотки.

Пероральные пробиотики

Концепция применения пероральных пробиотиков в реальной клинической практике является перспективной [13–15], учитывая, что микрофлора, постоянно присутствующая в здоровом организме, – один из основных компонентов неспецифической защиты, в основе которой лежит конкурентное взаимодействие между родственными патогенными и непатогенными микроорганизмами. На сегодняшний день пробиотики, представляющие микрофлору кишечника и помогающие восстановить функции не только желудочно-кишечного тракта, но и других органов и систем, достаточно хорошо изучены и являются одними из основных препаратов в лечении антибиотик-ассоциированной диареи, синдрома раздраженного кишечника и т. д. [16]. В последнее время объектом пристального внимания становятся пробиотиколантибиотики, обладающие антимикробной активностью, в том числе в отношении резистентных к медикаментам микроорганизмов [17–21]. Лантибиотики – класс

пептидных антибиотиков, содержащих тиоэфирную аминокислоту лантионин и синтезируемых грамположительными бактериями (*Streptococcus*, *Streptomyces*) против других грамположительных бактерий – *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, грамотрицательных бактерий *Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis*, а также грибов рода *Candida*.

Streptococcus salivarius – резидентный микроорганизм полости рта и глотки, не имеющий патогенных свойств. Пробиотический штамм *S. salivarius* K12, первоначально выделенный J.R. Tagg из глотки здорового новозеландского ребенка, который в течение нескольких лет ни разу не заболел ОРВИ, продуцирует лантибиотики саливарицин A2 и саливарицин B, обладающие ингибирующей активностью в отношении основных респираторных патогенов *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis* у детей и взрослых, бактерицидными свойствами, безопасны для человека и не оказывают системного антибиотического действия [22–25].

S. salivarius – один из первых микроорганизмов, колонизирующий слизистые оболочки ротовой полости и носоглотки человека, передающиеся от матери путем заселения спинки языка и слизистой оболочки глотки новорожденных, в течение двух дней после рождения. Два наиболее хорошо изученных штамма – *S. salivarius* K12 и M18 – в настоящее время используются в качестве пробиотиков [26].

S. salivarius K12 как полезный микроорганизм обладает всеми необходимыми характеристиками пробиотика: отсутствие детерминант вирулентности, способность к колонизации, способность конкурентного вытеснения патогенного возбудителя [27].

Геном *S. salivarius* K12 и M18 был полностью секвенирован. Не было найдено какой-либо нуклеотидной последовательности, в которой содержалась бы информация о факторах патогенности и вирулентности [28].

S. salivarius K12 продуцирует бактериоциноподобную ингибиторную субстанцию BLIS K12 (Bacteriocin-Like Inhibitory Substance), которая играет важную роль в сохранении естественной микрофлоры верхних дыхательных путей, предупреждении роста респираторных патогенов и развитии бактериальных осложнений. После перорального приема пробиотический штамм *S. salivarius* K12 колонизирует полость рта, глотку и персистирует в течение 3 нед. после приема последней дозы [29, 30], также поддерживает микробный баланс полости рта, препятствуя размножению микроорганизмов, обуславливающих неприятный запах изо рта [31–37]. Штамм *S. salivarius* K12 обладает превосходным профилем чувствительности к антибиотикам и высокими характеристиками обеспечения безопасности, что было продемонстрировано в клинических и экспериментальных исследованиях [38–41].

Штамм *S. salivarius* K12 запатентован в 42 странах мира, включая США, страны Евросоюза, имеет международно признанный профиль безопасности GRAS (Generally Recognized As Safe) Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов

США (FDA), разрешающий его применение у детей с раннего возраста. В России пробиотик, содержащий штамм *S. salivarius* K12, известен под названием БактоБЛИС.

Применение *S. salivarius* K12 у пациентов с острыми респираторными инфекциями и рецидивирующими заболеваниями верхних дыхательных путей существенно снижает степень обсеменения слизистой оболочки ротоглотки патогенными микроорганизмами [39]. Отмечен выраженный профилактический эффект *S. salivarius* K12 у пациентов при рецидивирующей бактериальной инфекции – существенное уменьшение частоты стрептококковых тонзиллофарингитов, острых средних отитов на фоне его длительного применения [17, 18, 30, 40–42].

Основные показания для назначения пробиотического штамма *S. salivarius* K12 в составе препарата БактоБЛИС:

- восстановление функционального состояния микрофлоры ротовой полости (в том числе после окончания курса антибиотикотерапии);
- профилактика и снижение вероятности рецидивов бактериальных и вирусных осложнений инфекций дыхательных путей;
- облегчение симптомов острого фарингита, тонзиллита, острого среднего отита, хронического рецидивирующего тонзиллита/фарингита;
- профилактика острых респираторных инфекций;
- профилактика галитоза (запаха изо рта).

Сосательные таблетки БактоБЛИС эффективны в комплексном лечении дисбиоза полости рта и кандидоза, несмотря на то что BLIS штамма K12 не ингибирует рост *Candida* напрямую. Угнетение роста *Candida* происходит за счет создания препятствия адгезированию грибами эпителия полости рта.

БактоБЛИС производят в двух формах: таблетки для рассасывания (взрослым и детям с трехлетнего возраста) и саше (детям с полутора лет). Одна таблетка для рассасывания содержит не менее 1×10^9 колониеобразующих единиц *S. salivarius* K12. Кроме того, в состав БактоБЛИСа входят витамин D (200 ME) и фруктоолигосахариды – низкокалорийные углеводы, которые не усваиваются в верхнем отделе желудочно-кишечного тракта, но стимулируют работу толстого кишечника, действуют как естественные пребиотики, способствуют росту полезной микрофлоры в кишечнике, активизируют полезные бактерии (*Lactobacillus* и *Bifidobacterium*), обеспечивают защиту от патогенных бактерий.

У БактоБЛИСа простая схема приема: 1 таблетка или 1 саше в сутки (на ночь перед сном после чистки зубов). После приема БактоБЛИСа не следует пить и есть в течение как минимум 30 мин. Курс от 30 до 90 дней. Учитывая, что очень малое количество людей способны продуцировать *S. salivarius* с высокой активностью BLIS K12, то курсовое назначение ротового пробиотика БактоБЛИС обоснованно.

Доказанная эффективность *S. salivarius* K12

По данным европейских исследований, дети, принимавшие *S. salivarius* K12 в течение 3 мес., по итогам года на 90% реже болели бактериальными и на 80%

реже – вирусными инфекциями по сравнению с аналогичным периодом предыдущего года и по сравнению с контрольной группой [18]. Это объясняется тем, что прием *S. salivarius* K12 увеличивает количество интерферона γ в слюне, стимулируя адаптивный иммунитет против многих вирусных инфекций. Учитывая, что для большинства вирусов и бактерий основным путем проникновения и заражения организма является полость рта и носа, то *S. salivarius* K12 способствует угнетению патогенных бактерий и восстановлению нормальной микрофлоры, выстилая слизистую ротоглотки и создавая барьерную защиту [42, 43].

Механизм действия *S. salivarius* K12 основывается на том, что штамм, колонизировав эпителий ротовой полости, уменьшает воспаление и стимулирует клетки хозяина отвечать на вирусную инфекцию, ограничивая ее распространение [28].

Один из последних систематических обзоров эффективности пробиотика *S. salivarius* K12 в отношении профилактики и лечения острого тонзиллофарингита, в который были включены 4 исследования с участием 1846 пациентов, подтверждает, что применение пробиотика *S. salivarius* K12 безопасно и сопровождается хорошей переносимостью [44].

S. salivarius K12 внесен в клинические рекомендации «Острый тонзиллофарингит» (2021) [45] для профилактики рецидивов, а также восстановления нормобиоты слизистой оболочки ротоглотки после перенесенного заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ОРЗ являются серьезной медико-социальной проблемой, в том числе в педиатрии. Их профилактика включает комплекс мероприятий, в том числе нормализацию состава микробиомы слизистых оболочек ротоглотки.

Пробиотический штамм *S. salivarius* K12 (БактоБЛИС) снижает степень колонизации слизистой оболочки ротоглотки патогенными микроорганизмами, обеспечивает профилактику острых респираторных инфекций, способствует клинически значимому регрессу симптомов острых и хронических заболеваний лор-органов. Препарат отличается хорошей переносимостью, безопасностью, отсутствием токсического действия, подтверждает антимикробную активность в отношении патогенной и условно-патогенной микрофлоры. Применение *S. salivarius* K12 в амбулаторно-поликлинической практике способствует восстановлению нарушенного микробиоценоза глотки, в том числе у часто болеющих детей и после антибактериальной терапии. Использование респираторных пробиотиков, подавляющих рост патогенной микрофлоры, с целью профилактики частых ОРЗ и (или) вторичной инфекции верхних дыхательных путей, а также в качестве возможной альтернативы антибиотикам представляется перспективным направлением, требующим, однако, дополнительных, плацебо-контролируемых исследований.



Поступила / Received 16.12.2022

Поступила после рецензирования / Revised 14.01.2023

Принята в печать / Accepted 19.01.2023

Список литературы / References

- Walsh T., Macey R., Riley P., Glenny A.M., Schwendicke F., Worthington H.V. et al. Imaging modalities to inform the detection and diagnosis of early caries. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;3(3):CD014545. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd014545>.
- Pujia A.M., Costacurta M., Fortunato L., Merra G., Cascapera S., Calvani M., Gratteri S. The probiotics in dentistry: a narrative review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2017;21(6):1405–1412. Available at: <https://www.european-review.org/article/12422>.
- Aagaard K., Ma J., Antony K.M., Ganu R., Petrosino J., Versalovic J. The placenta harbors a unique microbiome. *Sci Transl Med.* 2014;6(237):237ra65. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3008599>.
- Bearfield C., Davenport E.S., Sivapathasundaram V., Allaker R.P. Possible association between amniotic fluid micro-organism infection and microflora in the mouth. *BJOG.* 2002;109(5):527–533. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2002.01349.x>.
- Jiménez E., Marín M.L., Martín R., Odriozola J.M., Olivares M., Xaus J. et al. Is meconium from healthy newborns actually sterile? *Res Microbiol.* 2008;159(3):187–193. <https://doi.org/10.1016/j.resmic.2007.12.007>.
- Rautava S., Collado M.C., Salminen S., Isolauri E. Probiotics modulate host-microbe interaction in the placenta and fetal gut: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neonatology.* 2012;102(3):178–184. <https://doi.org/10.1159/000339182>.
- Steel J.H., Malatos S., Kennea N., Edwards A.D., Miles L., Duggan P. et al. Bacteria and inflammatory cells in fetal membranes do not always cause preterm labor. *Pediatr Res.* 2005;57(3):404–411. <https://doi.org/10.1203/01.PDR.0000153869.96337.90>.
- Stout M.J., Conlon B., Landeau M., Lee I., Bower C., Zhao Q. et al. Identification of intracellular bacteria in the basal plate of the human placenta in term and preterm gestations. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;208(3):226.e1–7. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2013.01.018>.
- Walton G.E., Gibson G.R., Hunter K.A. Mechanisms linking the human gut microbiome to prophylactic and treatment strategies for COVID-19. *Br J Nutr.* 2021;126(2):219–227. <https://doi.org/10.1017/S0007114520003980>.
- Wang Y., Li X., Ge T., Xiao Y., Liao Y., Cui Y. et al. Probiotics for prevention and treatment of respiratory tract infections in children: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(31):e4509. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000004509>.
- Man W.H., van Houten M.A., Mérelle M.E., Vlieger A.M., Chu M.L.J.N., Jansen N.J.G. et al. Bacterial and viral respiratory tract microbiota and host characteristics in children with lower respiratory tract infections: a matched case-control study. *Lancet Respir Med.* 2019;7(5):417–426. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30449-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30449-1).
- Prescott S.L., Larcombe D.L., Logan A.C., West C., Burks W., Caraballo L. et al. The skin microbiome: impact of modern environments on skin ecology, barrier integrity, and systemic immune programming. *World Allergy Organ J.* 2017;10(1):29. <https://doi.org/10.1186/s40413-017-0160-5>.
- Овчинников А.Ю., Мирошниченко Н.А., Егиян С.С., Акопян Л.В. Возможности пробиотической терапии при хронических воспалительных заболеваниях ротоглотки. *Эффективная фармакотерапия.* 2022;18(4):24–28. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/vozmozhnosti_probioticheskoy_terapii_pri_khronicheskikh_vospalitelnykh_zabolevaniyakh_rotoglotki.html.
- Овчинников А.Ю., Мирошниченко Н.А., Егиян С.С., Акопян Л.В. Possibilities of probiotic therapy in chronic inflammatory diseases of the oropharynx. *Effective Pharmacotherapy.* 2022;18(4):24–28. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/vozmozhnosti_probioticheskoy_terapii_pri_khronicheskikh_vospalitelnykh_zabolevaniyakh_rotoglotki.html.
- Burton J.P., Cowley S., Simon R.R., McKinney J., Wescombe P.A., Tagg J.R. Evaluation of safety and human tolerance of the oral probiotic *Streptococcus salivarius* K12: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Food Chem Toxicol.* 2011;49(9):2356–2364. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2011.06.038>.
- Wescombe P.A., Hale J.D., Heng N.C., Tagg J.R. Developing oral probiotics from *Streptococcus salivarius*. *Future Microbiol.* 2012;7(12):1355–1371. <https://doi.org/10.2217/fmb.12.113>.
- Hod K., Ringel Y. Probiotics in functional bowel disorders. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2016;30(1):89–97. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2016.01.003>.
- Di Pierro F., Colombo M., Giuliani M.G., Danza M.L., Basile I., Bollani T. et al. Effect of administration of *Streptococcus salivarius* K12 on the occurrence of streptococcal pharyngo-tonsillitis, scarlet fever and acute otitis media

- in 3 years old children. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016;20(21):4601–4606. Available at: <https://www.europeanreview.org/article/11696>.
18. Di Piero F., Colombo M., Zanvit A., Rizzo P., Rottoli A.S. Use of Streptococcus salivarius K12 in the prevention of streptococcal and viral pharyngotonsillitis in children. *Drug Healthc Patient Saf*. 2014;6:15–20. <https://doi.org/10.2147/DHPS.S59665>.
 19. Di Piero F., Campana A., Panatta M.L., et al. The use of Streptococcus salivarius K12 in attenuating PFAPA syndrome, a pilot study. *Altern Integr Med*. 2016;5(4):222. <https://doi.org/10.4172/2327-5162.1000222>.
 20. Sahl H.G., Bierbaum G. Lantibiotics: biosynthesis and biological activities of uniquely modified peptides from gram-positive bacteria. *Annu Rev Microbiol*. 1998;52:41–79. <https://doi.org/10.1146/annurev.micro.52.1.41>.
 21. Крючко Т.О., Ткаченко О.Я. Можливості застосування лантібіотиків у профілактиці рекурентних інфекцій верхніх дихальних шляхів у дітей. *Здоров'я ребенка*. 2017;12(8):13–18. Режим доступа: <http://pediatric.mif-ua.com/archive/article/45461>.
 22. Kryuchko T.O., Tkachenko O.Ya. Possibilities of using lantibiotics to prevent recurrent upper respiratory tract infections in children. *Child's Health*. 2017;12(8):13–18. (In Ukrainian). Available at: <http://pediatric.mif-ua.com/archive/article/45461>.
 23. Tagg J.R. Prevention of streptococcal pharyngitis by anti-Streptococcus pyogenes bacteriocin-like inhibitory substances (BLIS) produced by Streptococcus salivarius. *Indian J Med Res*. 2004;119(Suppl.):13–16. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15232154/>.
 24. Hyink O., Wescombe P.A., Upton M., Ragland N., Burton J.P., Tagg J.R. Salivaricin A2 and the novel lantibiotic salivaricin B are encoded at adjacent loci on a 190-kilobase transmissible megaplasmid in the oral probiotic strain Streptococcus salivarius K12. *Appl Environ Microbiol*. 2007;73(4):1107–1113. <https://doi.org/10.1128/AEM.02265-06>.
 25. Sharma S., Verma K.K. Skin and soft tissue infection. *Indian J Pediatr*. 2001;68(Suppl. 3):S46–50. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11980459/>.
 26. Wescombe P.A., Burton J.P., Cadieux P.A., Klesse N.A., Hyink O., Heng N.C. et al. Megaplasms encode differing combinations of lantibiotics in Streptococcus salivarius. *Antonie Van Leeuwenhoek*. 2006;90(3):269–280. <https://doi.org/10.1007/s10482-006-9081-y>.
 27. Stowik T.A. Contribution of Probiotics Streptococcus salivarius Strains K12 and M18 to Oral Health in Humans: A Review. *Honors Scholar Theses*. 2016:488. Available at: https://opencommons.uconn.edu/srhonors_theses/488.
 28. Пальчун В.Т., Крюков А.И., Магомедов М.М. (ред.). *Руководство по очаговой инфекции в оториноларингологии*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015. 224 с.
 29. Palchun V.T., Kryukov A.I., Magomedov M.M. (eds.). *Guide to focal infection in otorhinolaryngology*. Moscow: GEOTAR-Media; 2015. 224 p. (In Russ.)
 30. Abt M.C., Osborne L.C., Monticelli L.A., Doering T.A., Alenghat T., Sonnenberg G.F. et al. Commensal bacteria calibrate the activation threshold of innate antiviral immunity. *Immunity*. 2012;37(1):158–170. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2012.04.011>.
 31. Wescombe P.A., Heng N.C., Burton J.P., Tagg J.R. Something Old and Something New: An Update on the Amazing Repertoire of Bacteriocins Produced by Streptococcus salivarius. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2010;2(1):37–45. <https://doi.org/10.1007/s12602-009-9026-7>.
 32. Venekamp R.P., Burton M.J., van Dongen T.M., van der Heijden G.J., van Zon A., Schilder A.G. Antibiotics for otitis media with effusion in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(6):CD009163. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009163.pub3>.
 33. Horz H.P., Meinelt A., Houben B., Conrads G. Distribution and persistence of probiotic Streptococcus salivarius K12 in the human oral cavity as determined by real-time quantitative polymerase chain reaction. *Oral Microbiol Immunol*. 2007;22(2):126–130. <https://doi.org/10.1111/j.1399-302X.2007.00334.x>.
 34. Power D.A., Burton J.P., Chilcott C.N., Dawes P.J., Tagg J.R. Preliminary investigations of the colonisation of upper respiratory tract tissues of infants using a paediatric formulation of the oral probiotic Streptococcus salivarius K12. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2008;27(12):1261–1273. <https://doi.org/10.1007/s10096-008-0569-4>.
 35. Савлевич Е.Л., Дорошенко Н.Э., Жарких М.А., Маркус П.В., Герасимов А.Н. Коррекция галитоза при хронических воспалительных заболеваниях ротоглотки у взрослых. *Вестник оториноларингологии*. 2021;86(6):41–46. <https://doi.org/10.17116/otorino20218606141>.
 36. Savlevich E.L., Doroshchenko N.E., Zharkikh M.A., Markus P.V., Gerasimov A.N. Correction of halitosis in chronic inflammatory diseases of the oropharynx in adults. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2021;86(6):41–46. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino20218606141>.
 37. Гострый А.В., Симонова А.В., Михайлова Н.А., Снимщикова И.А., Осипов Г.А., Агафонов Б.В. и др. Хронический фарингит: этиология, патогенез, лечение. Новые подходы к оценке этиопатогенеза. *Архив внутренней медицины*. 2019;9(1):32–43. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2019-9-1-32-43>.
 38. Gostry A.V., Simonova A.V., Mikhailova N.A., Snimshchikova I.A., Osipov G.A., Agafonov B.V. et al. Chronic pharyngitis: etiology, pathogenesis, treatment. New approaches to the estimation of etiopathogenesis. *Russian Archives of Internal Medicine*. 2019;9(1):32–43. (In Russ.) <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2019-9-1-32-43>.
 39. Kinberg S., Stein M., Zion N., Shaoul R. The gastrointestinal aspects of halitosis. *Can J Gastroenterol*. 2010;24(9):552–556. <https://doi.org/10.1155/2010/639704>.
 40. Kapoor U., Sharma G., Juneja M., Nagpal A. Halitosis: Current concepts on etiology, diagnosis and management. *Eur J Dent*. 2016;10(2):292–300. <https://doi.org/10.4103/1305-7456.178294>.
 41. Савлевич Е.Л., Симбирцев А.С., Чистякова Г.Н., Терехина К.Г., Баткалевич Н.А. Состояние системного и местного иммунитета при острых назофарингитах на фоне ОРВИ. *Терапия*. 2021;7(4):57–63. <https://doi.org/10.18565/therapy.2021.4.57-63>.
 42. Savlevich E.L., Simbirtsev A.S., Chistyakova G.N., Terekhina K.G., Batskalevich N.A. The state of systemic and local immunity in acute nasopharyngitis against the background of SARS. *Therapy*. 2021;7(4):57–63. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/therapy.2021.4.57-63>.
 43. Burton J.P., Cowley S., Simon R.R., McKinney J., Wescombe P.A., Tagg J.R. Evaluation of safety and human tolerance of the oral probiotic Streptococcus salivarius K12: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Food Chem Toxicol*. 2011;49(9):2356–2364. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2011.06.038>.
 44. Burton J.P., Wescombe P.A., Moore C.J., Chilcott C.N., Tagg J.R. Safety assessment of the oral cavity probiotic Streptococcus salivarius K12. *Appl Environ Microbiol*. 2006;72(4):3050–3053. <https://doi.org/10.1128/AEM.72.4.3050-3053.2006>.
 45. Gregori G., Righi O., Rizzo P., Boiardi G., Demuru G., Ferzetti A. et al. Reduction of group A beta-hemolytic streptococcus pharyngo-tonsillar infections associated with use of the oral probiotic Streptococcus salivarius K12: a retrospective observational study. *Ther Clin Risk Manag*. 2016;12:87–92. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S96134>.
 46. Di Piero F., Di Pasquale D., Di Cicco M. Oral use of Streptococcus salivarius K12 in children with secretory otitis media: preliminary results of a pilot, uncontrolled study. *Int J Gen Med*. 2015;8:303–308. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S92488>.
 47. Di Piero F., Adami T., Rapacioli G., Giardini N., Streitberger C. Clinical evaluation of the oral probiotic Streptococcus salivarius K12 in the prevention of recurrent pharyngitis and/or tonsillitis caused by Streptococcus pyogenes in adults. *Expert Opin Biol Ther*. 2013;13(3):339–343. <https://doi.org/10.1517/14712598.2013.758711>.
 48. Di Piero F., Donato G., Fomia F., Adami T., Careddu D., Cassandro C., Albera R. Preliminary pediatric clinical evaluation of the oral probiotic Streptococcus salivarius K12 in preventing recurrent pharyngitis and/or tonsillitis caused by Streptococcus pyogenes and recurrent acute otitis media. *Int J Gen Med*. 2012;5:991–997. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S38859>.
 49. Wilcox C.R., Stuart B., Leaver H., Lown M., Willcox M. et al. Effectiveness of the probiotic Streptococcus salivarius K12 for the treatment and/or prevention of sore throat: a systematic review. *Clin Microbiol Infect*. 2019;25(6):673–680. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.12.031>.
 50. Дайхес Н.А., Баранов А.А., Лобзин Ю.В., Намазова-Баранова Л.С., Козлов Р.С., Поляков Д.П. и др. *Острый тонзиллит и фарингит (Острый тонзиллофарингит): клинические рекомендации*. М.; 2021. 51 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/306_2.
 51. Daikhes N.A., Baranov A.A., Lobzin Yu.V., Namazova-Baranova L.S., Kozlov R.S., Polyakov D.P. et al. *Acute tonsillitis and pharyngitis (Acute tonsillopharyngitis): clinical guidelines*. Moscow; 2021. 51 p. (In Russ.) Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/306_2.

Информация об авторах:

Зайцева Ольга Витальевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; врач приемного отделения – врач-педиатр, Детская городская клиническая больница святого Владимира; 107014, Россия, Москва, ул. Рубцовско-Дворцовая, д. 1/3, корп. 1; olga6505963@yandex.ru

Рычкова Татьяна Ивановна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; tatyrychkova@gmail.com

Локшина Эвелина Эдуардовна, к.м.н., профессор кафедры педиатрии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; elokshina@yandex.ru

Шумейко Наталья Константиновна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии, заведующий учебной частью факультета дополнительного профессионального образования, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; shumnatalia@yandex.ru

Куликова Елена Вильевна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии, заведующий учебной частью, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; ev_kulikova@mail.ru

Information about the authors:

Olga V. Zaytseva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatrics, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegateskaya St., Moscow, 127473, Russia; Doctor of the Admission Department – Pediatrician, Children's City Clinical Hospital of St. Vladimir; 1/3, Bldg. 1, Rubtsovsko-Dvortsovaya St., Moscow, 107014, Russia; olga6505963@yandex.ru

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

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

Natalia K. Shumeiko, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatrics, Head of the Academic Department of the Faculty of Additional Professional Education, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegateskaya St., Moscow, 127473, Russia; shumnatalia@yandex.ru

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

Вирус герпеса человека и полиморфизм G-1082A IL-10 при гипертрофии глоточной миндалины у детей

В.И. Попадюк, И.В. Кастыро, И.А. Коршунова, А.И. Чернолев, И.М. Кириченко, П.В. Михальская[✉], polinamikhalskaia@gmail.com, Е.А. Спиринов, К.С. Гусев, В.В. Дубова, А.С. Долгоновская, К.П. Шаламов

Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8

Резюме

Введение. Гипертрофия глоточной миндалины (ГГМ) считается одним из наиболее распространенных заболеваний лор-органов. **Цель.** Изучить полиморфизм гена интерлейкина 10 (IL-10) и инфекции, вызванные герпесвирусами человека 6-го типа (ВГЧ-6), цитомегаловирусом (ЦМВ) и вирусом Эпштейна – Барр (ВЭБ), у детей с ГГМ.

Материалы и методы. В исследование включены 106 детей с ГГМ и 38 здоровых детей от 2 до 11 лет. Все дети с ГГМ были разделены на три подгруппы в зависимости от размеров глоточной миндалины. Вирусы определяли методом количественной полимеразной цепной реакции.

Результаты. У пациентов с ГГМ чаще выявлялся ВГЧ-6 по сравнению с ЦМВ и ВЭБ. Среди трех подгрупп детей с ГГМ инфекции ВГЧ-6 и ВЭБ преобладали у детей с максимальной степенью ГГМ. Частота генотипа GG была выше в контрольной группе детей. Была обнаружена достоверно более высокая частота аллеля G и генотипов GG и GA для IL-10 rs1800896 в подгруппе детей с наименьшим размером глоточной миндалины по сравнению с другими подгруппами. Мы предположили, что инфекция ВГЧ-6 и ВЭБ может способствовать увеличению размера глоточной миндалины. Генотип GG по IL-10 rs1800896 может способствовать устойчивости к ГГМ.

Обсуждение. Частота ВГЧ-6 и ЦМВ в контрольной и основной группе имела существенные различия. ВГЧ-6 был наиболее часто выявляемым вирусом у больных ГГМ по сравнению с ЦМВ и ВЭБ. Частота генотипа GG была выше в контрольной группе детей. Достоверно более высокая частота аллеля G и генотипов GG выявлена в первой подгруппе детей по сравнению со второй и третьей. Мы обнаружили достоверно более низкую частоту аллеля G и генотипов GG и GA в третьей подгруппе детей по сравнению со второй.

Заключение. Наличие инфекций ВГЧ-6 и ЦМВ влияет на развивающуюся ГГМ, а ВГЧ-6 и ВЭБ могут способствовать увеличению размера глоточной миндалины.

Ключевые слова: вирус герпеса человека 6-го типа, вирус герпеса человека 5-го типа, цитомегаловирус, вирус герпеса человека 4-го типа, вирус Эпштейна – Барр, rs1800896 IL-10

Для цитирования: Попадюк В.И., Кастыро И.В., Коршунова И.А., Чернолев А.И., Кириченко И.М., Михальская П.В., Спиринов Е.А., Гусев К.С., Дубова В.В., Долгоновская А.С., Шаламов К.П. Вирус герпеса человека и полиморфизм G-1082A IL-10 при гипертрофии глоточной миндалины у детей. *Медицинский совет.* 2023;17(1):46–54. <https://doi.org/10.21518/ms2022-025>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

G-1082A IL-10 polymorphism as a predictor of adenoid hypertrophy in children with human herpes virus

Valentin I. Popadyuk, Igor V. Kastyro, Irina A. Korshunova, Anna I. Chernolev, Irina M. Kirichenko, Polina V. Mikhalskaia[✉], polinamikhalskaia@gmail.com, Evgeny A. Spirin, Kirill S. Gusev, Valeriya V. Dubova, Anastasia S. Dolgonovskaya, Konstantin P. Shalamov

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

Abstract

Introduction. Adenoid hypertrophy (pharyngeal tonsil hypertrophy) is considered as one of the most common diseases of the ENT organs.

Aim. To study the polymorphism of the IL-10 gene (interleukin 10) and infections caused by human herpesvirus 6 (HHV6), cytomegalovirus (CMV) and Epstein-Barr virus (EBV) in children with AH.

Materials and methods. The study included 106 children with adenoid hypertrophy and 38 healthy children aged 2 to 11 years. All children with adenoid hypertrophy were divided into three subgroups depending on the size of the pharyngeal tonsil. Viruses were determined by real-time quantitative polymerase chain reaction (PCR).

Results. In patients with AH, HHV6 was detected more often than in CMV and EBV. Among the three subgroups of children with HGM, HHV6 and EBV infections prevailed in children with the maximum degree of pharyngeal tonsil hypertrophy. The frequency of the GG genotype was higher in the control group of children. Significantly higher frequencies of the G allele and GG and GA genotypes for IL-10 rs1800896 were found in the subgroup of children with the smallest size of the pharyngeal tonsil compared to other subgroups.

Discussions. The frequencies of HHV-6 and CMV in the control group are significantly different. HHV-6 was the most frequently detected virus in patients with HGM compared with CMV and EBV. The frequency of the GG genotype was in the control

group of children. A significantly higher frequency of the G allele and GG genotypes was found in the first subgroup of children compared to the second and exclusive subgroups. We found a lower frequency of the G allele and GG and GA genotypes in a significant subgroup of children compared to the second subgroup. Previous studies show a significant increase in the frequency of the A allele and the AA and IL-10 genotypes (rs1800896-1082G/A) in patients resistant to HHV-6 and CMV infections compared to those infected.

Conclusions. The presence of HHV-6 and CMV infections contributes to the development of pharyngeal tonsil hypertrophy, and HHV-6 and EBV may contribute to the size of the pharyngeal tonsil.

Keywords: human herpes viruses 6, human herpes virus 5, CMV, human herpes virus 4, EBV, rs1800896 IL-10

For citation: Popadyuk V.I., Kastyro I.V., Korshunova I.A., Chernolev A.I., Kirichenko I.M., Mikhalskaia P.V., Spirin E.A., Gusev K.S., Dubova V.V., Dolgonovskaya A.S., Shalamov K.P. G-1082A IL-10 polymorphism as a predictor of adenoid hypertrophy in children with human herpes virus. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(1):46–54. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2022-025>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Глоточная миндалина входит в состав лимфоидного глоточного кольца (кольца Пирогова – Вальдейера). Гипертрофия глоточной миндалины (ГГМ) физиологически возникает у детей в возрасте от 2 до 12 лет, но может вызывать различные коморбидные состояния, когда размер ткани становится чрезмерным для занимаемого ею пространства носоглотки [1, pp. 252–273]. Как правило, ГГМ исчезает к 16 годам [2]. Она может приводить к обструкции верхних дыхательных путей и, как следствие, затруднению носового дыхания, что может быть связано с нарушениями сна, гипоназальной речью, храпом [1]. ГГМ можно лечить как хирургическим способом (аденотомия), так и консервативно (топические назальные глюкокортикоиды) [3–6]. Правильная и своевременная диагностика патогенеза развития ГГМ необходима для верного выбора тактики лечения этого заболевания, так как хирургический метод не всегда необходим и в случае аллергической природы ГГМ может привести не только к викарной гипертрофии трубных миндалин, но и к развитию хирургического стресса, что было показано в ряде экспериментальных [7–10] и клинических исследований [11–14].

В силу анатомического расположения глоточной миндалины ее ткань связана с различными патогенными факторами и принимает участие в иммунной системе слизистой оболочки глотки [15] и гуморальном и клеточном ответе [16]. Секретируя антитела, В-клетки играют важную роль. В то же время их различные субпопуляции способны подавлять иммунный ответ [17]. Цитокины обладают способностью контролировать стимуляцию, активацию, пролиферацию и дифференцировку лимфоцитов [18]. Предыдущие исследования показали, что интерферон- γ , интерлейкин (IL) 2, IL-4, IL-10, IL-12 и фактор некроза опухоли- α могут контролировать и усиливать локальный иммунный ответ в глоточной миндалине [19]. Активируя CD8⁺ Т-клетки, IL-10 может оказывать иммуностимулирующее действие на В-клетки [20]. Некоторые результаты показали, что он оказывает прямое влияние на В-клетки, включая предотвращение апоптоза, усиление пролиферации и дифференцировки плазматических клеток [21]. Кроме того, у детей с хроническим тонзиллитом и ГГМ выявлено повышение уровня провоспалительных

цитокинов, в том числе IL-10 [22]. Цитокин IL-10 играет важную иммунорегуляторную и противовоспалительную роль и кодируется геном IL-10, который является высокополиморфным. Генетический полиморфизм IL-10 находится в проксимальной области, включая rs1800896, rs1800871 и rs1800872, образуя различные гаплотипы, связанные с продукцией IL-10 [23].

Некоторые данные свидетельствуют о том, что ткань глоточной миндалины может быть резервуаром бактерий и вирусов из-за специфического расположения глоточной миндалины [15]. Так, в небных и глоточных миндалинах детей были обнаружены цитомегаловирус (ЦМВ), вирус герпеса человека (ВГЧ) 6-го типа и вирус Эпштейна – Барр (ВЭБ) [24, 25]. Члены семейства Herpesviridae подразделяются на подсемейства Alphaherpesvirinae (α), Betaherpesvirinae (β) и Gammaherpesvirinae (γ) [26]. Вирусы простого герпеса 1-го и 2-го типа и ветряной оспы относятся к подсемейству Alphaherpesvirinae, тогда как ЦМВ, ВГЧ-6 и ВГЧ-7 относятся к подсемейству Betaherpesvirinae [27]. В то же время к подсемейству Gammaherpesvirinae относятся ВЭБ и ВГЧ-8. В течение жизни все люди инфицируются одним или несколькими герпесвирусами [28]. Характерно, что вирусы герпеса сохраняются в организме хозяина в виде пожизненной инфекции после первичного заражения. В то же время тяжелое течение заболевания и смертность, вызванные подсемействами Alphaherpesvirinae (α) и Betaherpesvirinae (β), встречаются редко [27].

До сих пор исследования в основном были сосредоточены на генетических полиморфизмах IL-10 и их связи с опухолевыми заболеваниями [29–32]. Поэтому в некоторых исследованиях поднимается вопрос о возможности полиморфизма IL-10 rs1800872 и IL-10 rs1800896 в качестве генетических биомаркеров рака желудка [29]. Другое исследование предполагает, что аллель IL-10 1082G может коррелировать с наличием плоскоклеточного рака [30]. По другим данным, полиморфизмы IL-10 могут играть существенную роль в развитии рака предстательной железы [30]. Сообщается о роли генетического полиморфизма IL-10 (rs1800896-1082G/A) в устойчивости к герпесвирусным инфекциям [33]. Кроме того, предполагалось, что восприимчивость к опоясывающему герпесу определяется генетически [34]. Была проведена предварительная

ограниченная работа для оценки роли генетического полиморфизма IL-10 и инфекции ВГЧ-6, ЦМВ и ВЭБ в ГГМ у детей.

Целью настоящего исследования является оценка роли полиморфизма IL-10 rs1800896 и инфекций ВГЧ-6, ЦМВ и ВЭБ у детей с ГГМ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 144 пациента, находившиеся на обследовании в отоларингологическом отделении клиники «ВиТерра» (Москва), с предварительным диагнозом ГГМ в период с декабря 2019 по апрель 2020 г. Из них 80 детей (55,5%) были мужского пола и 64 (45,5%) – женского в возрасте от 2 до 11 лет. По результатам эндоскопического исследования носа и боковых рентгенограмм дети были разделены на две группы. В основную группу вошли пациенты с ГГМ ($n = 106$), в группу сравнения – пациенты без ГГМ ($n = 38$).

Основная группа с ГГМ была разделена на три подгруппы в зависимости от размеров глоточной миндалины по расстоянию между сошником и тканью глоточной миндалины [35]. В первую подгруппу ($n = 28$) вошли пациенты с ГГМ 1-й степени, у которых аденоиды занимали только верхний сегмент в носоглотке. Во вторую подгруппу ($n = 39$) – пациенты с ГГМ 2-й степени, у которых аденоиды занимали верхнюю половину носоглотки. В третью подгруппу ($n = 32$) вошли пациенты с ГГМ 3-й степени (максимальная ГГМ), у которых ГГМ распространялась на носоглотку с обструкцией хоан [35]. Диагноз ГГМ устанавливался на основании эндоскопии полости носа и носоглотки и (или) результатов рентгенографии носоглотки в боковой проекции, а также характерного анамнеза (храп, хроническое дыхание через рот, апноэ во сне, средний отит). В общей сложности 104 пациентам была выполнена фибринозофарингоскопия, а 40 проведена рентгенография носоглотки в боковой проекции. Из исследования были исключены пациенты с острой инфекцией в полости носа и (или) носоглотке. Оценка каждого пациента включала анамнез заболевания и опросник по симптомам. Были получены информированные согласия родителей до проведения исследования.

Инструментальная диагностика. Боковое рентгенографическое исследование носоглотки

Предыдущее исследование показало, что использование рентгенографии носоглотки в боковой проекции остается очень надежным и достоверным диагностическим тестом для оценки ГГМ [36]. Кроме того, некоторые исследования выявили хорошее соответствие рентгенологических данных эндоскопическим [37]. Для оценки проходимости дыхательных путей выполнялась боковая рентгенография по стандартной методике. Рентгенограммы получены на цифровом рентгенографическом комплексе Sitec DigiRAD-FP (Sitec Medical Co., Ltd., Республика Корея). Соотношение ГГМ и носоглотки (коэффициент АН) выражает размер глоточной миндалины; эти отношения были получены с помощью простых линейных измерений по боковым рентгенограммам черепа [38]. Коэффициент АН рассчитывали как отношение расстояния между

крайней точкой передней выпуклости тени глоточной миндалины и прямой частью переднего края основного затылка к расстоянию между клиновидно-затылочным синхондрозом и задним концом твердого неба [39].

Фибринозофарингоскопия

Волоконно-оптическая эндоскопия чрезвычайно полезна для оценки размера глоточной миндалины [40]. Однако этот метод может подходить не всем пациентам в силу возраста или гипервозбудимости ребенка. Для получения полного изображения хоан одним и тем же оториноларингологом во всех оценках использовалась волоконно-оптическая видеориноскопия (PENTAX Europe GmbH, Гамбург, Германия). Перед выполнением назальной гибкой эндоскопии у всех пациентов использовали местную анестезию и вазоконстрикцию без какой-либо седации. Размеры глоточной миндалины были разделены на три категории в зависимости от расстояния между сошником и тканью глоточной миндалины, как описано ранее [35].

Опросник

В анкете родителям испытуемых задавался вопрос о наличии у детей аллергических заболеваний, лекарственной, пищевой аллергии, хронических заболеваний, как часто их дети болели в течение года, какова продолжительность заболевания и длительность грудного вскармливания.

Молекулярно-генетическое исследование

Был исследован полиморфизм G-1082A (rs1800896) гена IL-10 (местоположение – 1q32.1). Кроме того, определялось наличие в организме трех вирусов (таблица).

ВЭБ также известен как ВГЧ-4. Его клетки-мишени включают эпителиальные и В-клетки [41]. ЦМВ также называют ВГЧ-5. Его основными клетками-мишенями являются эпителиальные клетки, моноциты и лимфоциты [42]. ВГЧ-6 принадлежит к роду *Roseolovirus* подсемейства *Betaherpesvirinae*. Виды ВГЧ-6 делятся на два варианта – ВГЧ-6А и ВГЧ-6В [43], которые проявляют тропизм к CD4⁺ Т-лимфоцитам [44].

Извлечение ДНК

Для генотипирования геномную ДНК из периферической крови детей выделяли с помощью набора для ручного выделения геномной ДНК крови (НПК «Синтол», Москва, Россия) в соответствии с протоколом. Объем для выделения ДНК составлял 200 мкл, а выход ДНК – 10 мкг. Для оценки наличия вирусов были взяты образцы мазков из полости носа. Назальный секрет собирали стерильным стерильным мазком из носа, соблюдая правила асептики.

Полимеразная цепная реакция

Для изучения полиморфизма гена IL-10 G-1082A (rs1800896) использовали метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени с использованием

- **Таблица.** Типы исследованных вирусов герпеса человека
- **Table.** Types of known Human Herpesviruses

Тип вирусов герпеса человека	Эквивалент	Целевая клетка
ВГЧ-4	Вирус Эпштейна – Барр, лимфокриптовирус	Эпителиоциты, В-лимфоциты
ВГЧ-5	Цитомегаловирус	Эпителиоциты, моноциты
ВГЧ-6А и ВГЧ-6В	Розеоовирус	Т-клетки

коммерчески доступных наборов (НПК «Синтол», Москва, Россия). В каждом наборе используются два аллель-специфических зонда, которые позволяют обнаруживать два аллеля полиморфизма. Использование аллель-специфичной ПЦР в одной пробирке уменьшило количество реакций и конкуренцию аллель-специфичных праймеров при отжиге на матрице, а также позволило лучше разделить аллели гомозиготных генотипов. Рост флуоресценции наблюдали в канале красителя FAM для обнаружения нормального генотипа G/G образца дикого типа. Рост флуоресценции наблюдался в канале красителя FAM и R6G при выявлении гетерозиготного генотипа G/A. Рост флуоресценции наблюдался в канале красителя R6G при выявлении гомозигот мутантного типа генотипа A/A. Условия количественной ПЦР были следующими: 95 °C 3 мин, 95 °C 15 сек, 60 °C 40 сек, 40 циклов. Мы использовали термоциклер CFX96 Touch Real-Time PCR Detection System (Bio-Rad Laboratories, Inc., Hercules, CA, США) с программным обеспечением CFX Manager™.

Вирусы определяли количественной ПЦР в реальном времени в соответствии с протоколом (artus HHV-6 RG PCR Kit, QIAGEN, Hilden, Германия). Зонды, специфичные для ДНК ВГЧ-6А, были помечены флуорофором FAM™, а зонды, специфичные для ДНК ВГЧ-6В, – флуорофором, имеющим те же характеристики, что и Cy5. Зонд, специфичный для внутреннего контроля, был помечен флуорофором JOE. Вирусную нагрузку ЦМВ определяли в первых положительных образцах плазмы (мультиплексная ПЦР) с использованием набора для ПЦР artus CMV RG (QIAGEN, Hilden, Германия) и инструментов Rotor-Gene Q в соответствии с рекомендациями производителя. Выявление ДНК ВЭБ проводили с использованием набора для ПЦР artus EBV RG.

Статистическая обработка

Для анализа полученных данных были использованы R-language и статистическое программное обеспечение IBM SPSS Statistics 20.0. Сравнительный анализ частот генотипов и аллелей между группами проводили с помощью критерия χ^2 и точного критерия Фишера. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Рассчитывали отношение шансов и 95%-й доверительный интервал.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Пациенты

Фибринозофарингоскопия была выполнена 104 пациентам, а боковая рентгенография носоглотки – 40 пациентам. На рис. 1 представлены результаты боковой цефалометрической рентгенографии.

Аденоидно-назофарингеальное отношение рассчитывали как отношение расстояния между крайней точкой передней выпуклости тени глоточной миндалины (А) и прямым участком переднего края основного затылка (Р) к расстоянию между клиновидно-затылочной костью, синхондрозом и задним концом твердого неба (N).

Из 40 рентгенологических случаев у 10 пациентов была обнаружена ГМ с минимальной степенью (25%), в 16 случаях (40%) – с увеличением средней степени,

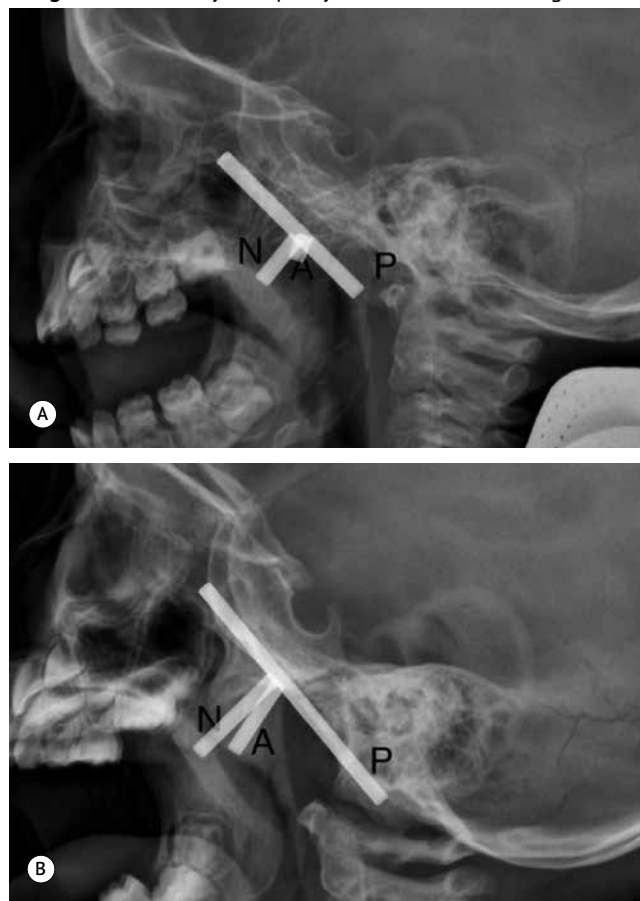
в 12 случаях (30%) – максимальной степени. ГМ не была обнаружена у двух пациентов с предшествующей аденомотомией в анамнезе (5%).

Из 104 случаев эндоскопии ГМ была обнаружена в 61 случае, в том числе у 18 пациентов (17%) с размером глоточной миндалины 1-й степени, у 23 пациентов (22%) с размером глоточной миндалины 2-й степени и у 20 пациентов (19%) с размером глоточной миндалины 3-й степени. ГМ не была обнаружена в 43 случаях (42%), в том числе у 38 пациентов группы сравнения и у 5 пациентов с предшествующей аденомотомией в анамнезе.

Опросник

Мы не обнаружили существенных различий между группами с ГМ и без нее по лекарственной аллергии, носовым кровотечениям и atopическому дерматиту (рис. 2). Значимые различия выявлены для аллергических заболеваний, включая аллергический ринит и пищевую аллергию, хронический отит и хронический тонзиллит. Аллергические заболевания чаще встречались у пациентов с ГМ (основная группа) по сравнению с пациентами без нее. Аллергическая болезнь преобладала в первой и второй подгруппе. Среди аллергических заболеваний частота только аллергического ринита была выше у детей с ГМ (основная группа), чем без нее (группа сравнения). Доля аллергического ринита была больше в первой подгруппе больных ГМ по сравнению со второй и третьей.

● **Рисунок 1.** Результаты боковой рентгенографии носоглотки
● **Figure 1.** The X-ray nasopharynx lateral view findings



А – без гипертрофии глоточной миндалины; В – с гипертрофией глоточной миндалины.

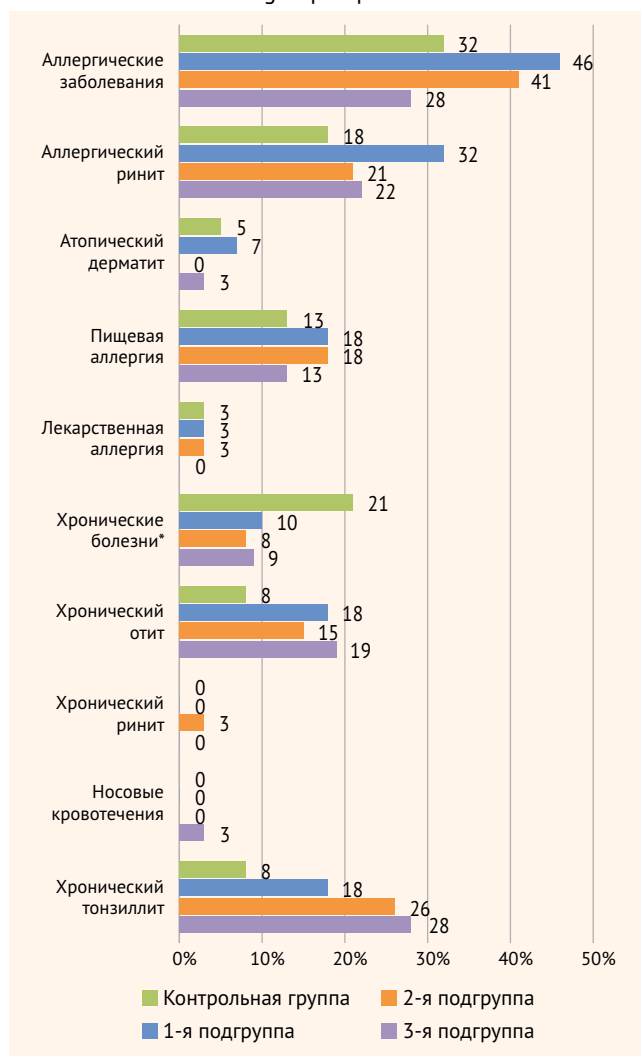
Анализ персистенции вирусной инфекции

Всего было собрано и исследовано 144 образца назального секрета для определения ВГЧ-6, ВЭБ и ЦМВ.

Было обнаружено, что у 81 (56%) пациента из 144 имелся хотя бы один вирус. Среди пациентов с положительными результатами на любой вирус герпеса (81 чел.) было выявлено, что у 31 (38,3%) имелось более одного вируса герпеса. Возраст этих пациентов составил менее 11 лет. Наиболее часто встречался ВГЧ-6 (80 пациентов, 55,6%), затем ВЭБ (22 пациента, 15,3%) и ЦМВ (21 пациент, 14,5%).

На *рис. 3* представлена частота заболеваемости инфекций ЦМВ, ВЭБ и ВГЧ-6 в группе сравнения и у детей, больных ГМ. Распределение частоты ВГЧ-6 между группами с ГМ и сравнения показало значительные различия ($\chi^2 = 3,92$, $p = 0,05$). При этом распределение частоты ЦМВ между детьми контрольной и основной группы также выявило достоверные различия ($\chi^2 = 8$, $p = 0,005$). Однако

- **Рисунок 2.** Клиническая характеристика исследуемых групп детей. Контрольная группа по сравнению с основной группой, включающей 1–3-ю подгруппу пациентов
- **Figure 2.** Clinical characteristics of the study groups of children. The control group vs the treatment group, which includes the 1st to 3rd subgroup of patients



* Хронические заболевания, кроме оториноларингологических.

для ВЭБ не было обнаружено существенных различий ($\chi^2 = 3,58$, $p = 0,06$).

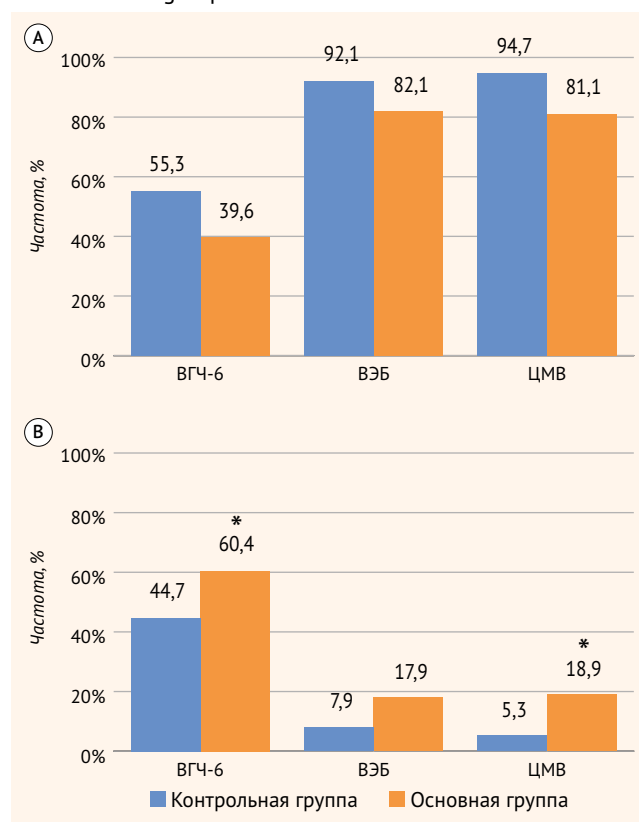
На *рис. 4* показана частота вирусотрицательных и вирус-положительных результатов между тремя подгруппами детей основной группы. В трех подгруппах пациентов достоверные различия показала частота ВГЧ-6 ($\chi^2 = 15,16$, $p = 0,0005$), а также ВЭБ ($\chi^2 = 20,818$, $p = 0,02$). В то же время мы не обнаружили существенных различий в распространении ЦМВ между этими подгруппами ($\chi^2 = 0,23$, $p = 0,86$).

Полиморфизм rs1800896 гена IL-10

Распределение генотипов IL-10 rs1800896 в контрольной группе и у детей с ГМ достоверно различалось ($\chi^2 = 6,71$, $p = 0,03$). Частота аллеля А не имела достоверных различий между контрольной группой и детьми с ГМ ($\chi^2 = 0,79$, $p = 0,37$). Частота генотипа GG имела тенденцию к увеличению в контрольной группе по сравнению с основной группой детей. Результаты обобщены на *рис. 5A*.

Частота аллелей и генотипов для полиморфизма rs1800896 гена IL-10 в трех подгруппах детей суммирована на *рис. 5B*. Распределение генотипов достоверно различалось между тремя подгруппами больных ГМ ($p \leq 0,002$). Частота двух аллелей показала достоверное различие между двумя подгруппами: второй и третьей ($\chi^2 = 6,04$, $p = 0,01$) и первой и второй ($\chi^2 = 7,87$, $p = 0,005$). Достоверно более высокая частота аллеля G и генотипов GG IL-10 (rs1800896-1082G/A) выявлена

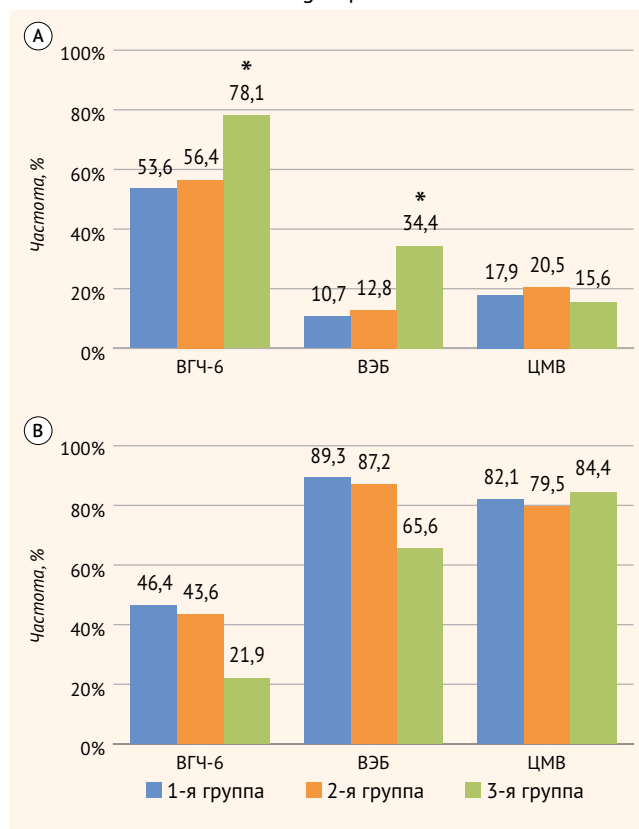
- **Рисунок 3.** Частота вирусной инфекции в контрольной и основной группе
- **Figure 3.** The frequencies of viral infection in the control and treatment groups



A – отрицательный результат; B – положительный результат.
У 31 пациента в основной и контрольной группе выявлено более одного вируса. ВГЧ-6 – вирус герпеса человека 6-го типа; ВЭБ – вирус Эпштейна – Барр; ЦМВ – цитомегаловирус.
* Различия между основной и контрольной группой достоверны ($p < 0,05$).

● **Рисунок 4.** Частота вирусной инфекции в трех подгруппах детей основной группы

● **Figure 4.** The frequency of viral infection in three subgroups of children of the treatment group



А – отрицательный результат; Б – положительный результат.
У 27 больных ГГМ выявлено более одного вируса. ВГЧ-6 – вирус герпеса человека 6-го типа; ВЭБ – вирус Эпштейна – Барр; ЦМВ – цитомегаловирус.
* Существенные различия между тремя подгруппами.

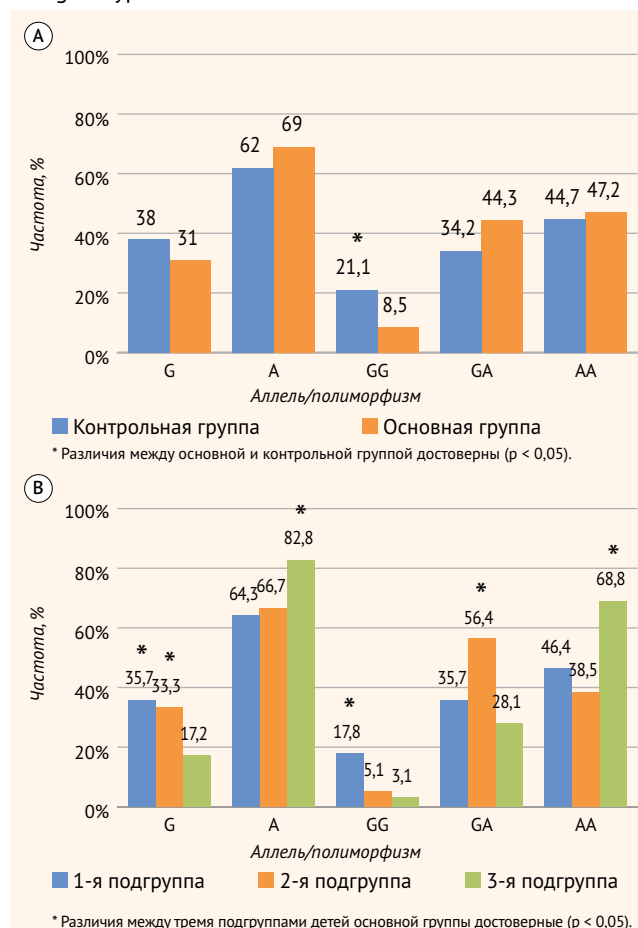
в первой подгруппе детей по сравнению с третьей. Достоверно более высокая частота генотипов ГГМ выявлена во второй подгруппе по сравнению с первой и третьей. Частота генотипов АА была выше в третьей подгруппе по сравнению с первой и второй.

ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование показало, что частота ВГЧ-6 и ЦМВ в контрольной и основной группе имела существенные различия. ВГЧ-6 был наиболее часто выявляемым вирусом у больных ГГМ по сравнению с ЦМВ и ВЭБ. Среди трех подгрупп детей с ГГМ ВГЧ-6 и ВЭБ чаще выявлялись в третьей подгруппе детей. В то же время мы не обнаружили существенных различий в распространении ЦМВ между тремя подгруппами. В некоторых исследованиях изучалось наличие ВПГ, ВЭБ и ЦМВ в тканях глоточной миндалины детей с ГГМ и хроническим аденоидитом [45–47]. ВГЧ-8 в небных и глоточной миндалинах у детей был обнаружен и показан в исследовании [24]. В то же время другое исследование показало, что ВЭБ обладает тропностью к носоглотке, и у детей старше 25 мес. больше шансов заразиться ВЭБ [48]. Герпесвирусы с высокой частотой обнаруживались в ткани глоточной миндалины у детей с ГГМ. Авторы статьи отмечают возможную связь между

● **Рисунок 5.** Частота аллелей и генотипов полиморфизма rs1800896 гена IL-10

● **Figure 5.** The frequencies of the IL-10 rs1800896 alleles and genotypes



А – контрольная и основная группа; Б – три подгруппы основной группы.
У 7 пациентов в анамнезе была аденоидит.

возникновением у пациентов ГГМ и наличием герпесвирусов [45]. Наши результаты также предполагают потенциальную связь между наличием ВГЧ-6 и ЦМВ и возникновением ГГМ. В проведенном исследовании мы показали, что ВГЧ-6 и ВЭБ могут влиять на развитие максимального размера ГГМ у детей.

Еще одним примечательным открытием этого исследования стало распределение генотипов IL-10 rs1800896 в контрольной и основной группе. Частота генотипа GG была выше в контрольной группе детей. Достоверно более высокая частота аллеля G и генотипов GG выявлена в первой подгруппе детей по сравнению со второй и третьей. Мы обнаружили достоверно более низкую частоту аллеля G и генотипов GG и GA в третьей подгруппе детей по сравнению со второй. Предыдущие исследования показали значительно более высокую частоту аллеля A и генотипов AA и AG IL-10 (rs1800896-1082G/A) у пациентов, устойчивых к инфекции ВГЧ-8 и ЦМВ, по сравнению с инфицированными [46]. Подобно этому отчету, другие исследования показали, что аллель IL-10 1082G был значительно выше у пациентов с опоясывающим герпесом [49]. Интересно, что другие исследования показали, что полиморфизм rs1800896 в гене IL-10 может быть

связан с заболеваемостью ВЭБ и вирусом, ассоциированным с гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом (ВЭБ-ГЛП) у детей, а генотип AA и аллель A могут быть чувствительными факторами риска для ВЭБ-ГЛП [50]. Кроме того, в предыдущих работах было показано, что полиморфизм гена *MBL2* (SNP 49 C/T rs5030737) [23], генотипы AG + GG и AG по *TLR4-D299G* [51], *Ugrp2* [52], генотипы 2R, 2R, IL-1Ra и T и T IL-1b [53] были связаны с повышенным риском развития ГМ. Наши результаты позволяют предположить, что генотип GG по IL-10 rs1800896 играет роль в устойчивости к ГМ и может предотвращать разрастание ткани глоточной миндалины до максимального размера.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Глоточная миндалина – это лимфоэпителиальная ткань, расположение которой представляет собой первую линию защиты от бактерий и вирусов. Мы предполагаем,

что наличие инфекций ВГЧ-6 и ЦМВ влияет на развивающуюся ГМ, а ВГЧ-6 и ЦМВ могут способствовать увеличению размера глоточной миндалины. Генотип GG для IL-10 *G-1082A* может играть роль в устойчивости к ГМ и увеличении ткани глоточной миндалины до максимальных размеров. Будущие исследования также должны подтвердить наши выводы и изучить возможную роль других полиморфизмов генов IL в ГМ. Поиск предикторов ГМ продолжается. Однако необходимы дополнительные исследования для оценки роли герпесвирусов в патогенезе ГМ, полиморфизма IL-10 rs1800896 как прогностического значения ГМ. Кроме того, патофизиология этого заболевания не до конца ясна. Выявление факторов, влияющих на иммунологический ответ, позволит получить важные данные для объяснения патогенеза ГМ [54].

Поступила / Received 08.11.2022

Поступила после рецензирования / Revised 18.01.2023

Принята в печать / Accepted 20.01.2023

Список литературы / References

- Schoem S.R., Darow D.H. (eds.). *Pediatric Otolaryngology*. Washington, DC: American Academy of Pediatrics; 2012. 486.
- Козлов В.С., Шиленкова В.В., Карпов В.А. *Аденоиды. Консервативное и хирургическое лечение*. М.: Полиграфист и издатель; 2010. 171 с. Kozlov V.S., Shilenkova V.V., Karpov V.A. *Adenoids. Conservative and surgical treatment*. Moscow: Poligrafist i izdatel'; 2010. 171 p. (In Russ.)
- Ким И.А., Носуля Е.В., Рагимова Д.Р. Особенности приверженности лечению больных хроническим риносинуситом с полипами носа. *Вестник оториноларингологии*. 2022;87(1):81–86. <https://doi.org/10.17116/otorino20228701181>. Kim I.A., Nosulya E.V., Ragimova D.R. Features of adherence to treatment of patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Vestnik Otorino-Laringologii*. 2022;87(1):81–86. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino20228701181>.
- Носуля Е.В., Ким И.А., Максимов В.А., Черных Н.М., Кравчук А.П. Частота и варианты пневматизации внутриносовых структур и их связь с хроническим синуситом. *Российская ринология*. 2021;29(3):155–160. <https://doi.org/10.17116/rosrino202129031155>. Nosulya E.V., Kim I.A., Maksimov V.A., Chernykh N.M., Kravchuk A.P. Frequency and variants of pneumatization of intranasal structures and their association with chronic sinusitis. *Russian Rhinology*. 2021;29(3):155–160. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/rosrino202129031155>.
- Носуля Е.В., Кунельская В.Я., Ким И.А., Лучшева Ю.В., Козулина И.Е. Эффективность и перспективы применения комбинированного назального спрея олопатадина и мометазона для лечения аллергического ринита. *Российская ринология*. 2021;29(3):167–172. <https://doi.org/10.17116/rosrino202129031167>. Nosulya E.V., Kunelskaya V.Ya., Kim I.A., Luchsheva Yu.V., Kozulina I.E. Efficacy and potential of olopatadine-mometasone combination nasal spray for the treatment of allergic rhinitis. *Russian Rhinology*. 2021;29(3):167–172. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/rosrino202129031167>.
- Егоров В.И., Голубева О.Б., Василенко И.А. Особенности динамики параметров носового дыхания у детей с аденоидитом. *Голова и шея. Российский журнал*. 2022;10(2):87–90. <https://doi.org/10.25792/HN.2022.10.2.S2.87-90>. Egorov V.I., Golubeva O.B., Vasilenko I.A. Features of the dynamics of nasal breathing parameters in children with adenoiditis. *Head and Neck. Russian Journal*. 2022;10(Suppl. 2):87–90. (In Russ.) <https://doi.org/10.25792/HN.2022.10.2.S2.87-90>.
- Кастыро И.В., Решетов И.В., Попадюк В.И., Торшин В.И., Ермакова Н.В., Карпухина О.В. и др. Изучение физиологических эффектов новой модели септопластики у крыс. *Голова и шея. Российский журнал*. 2020;8(2):33–38. Режим доступа: https://hnj.science/wp-content/uploads/2020/06/2_2020.pdf. Kastyro I.V., Reshetov I.V., Popadyuk V.I., Torshin V.I., Ermakova N.V., Karpukhina O.V. et al. Studying the physiological effects of a new model of septoplasty in rats. *Head and Neck. Russian Journal*. 2020;8(2):33–38. (In Russ.) Available at: https://hnj.science/wp-content/uploads/2020/06/2_2020.pdf.
- Кастыро И.В., Решетов И.В., Хамидулин Г.В., Шилин С.С., Торшин В.И., Костяева М.Г. и др. Влияние хирургической травматизации в полости носа на экспрессию белка p53 в гиппокампе крыс. *Доклады Российской академии наук. Науки о жизни*. 2021;497(1):194–198. <https://doi.org/10.31857/S2686738921020116>. Kastyro I.V., Reshetov I.V., Khamidulin G.V., Shilin S.S., Torshin V.I., Kostyaeva M.G. et al. Influence of surgical trauma in the nasal cavity on the expression of p53 Protein in the Hippocampus of Rats. *Doklady Biochemistry and Biophysics*. 2021;497(1):99–103. <https://doi.org/10.1134/S160767292102006X>.
- Драгунова С.Г., Решетов И.В., Косырева Т.Ф., Северин А.Е., Хамидулин Г.В., Шмаевский П.Е. и др. Сравнение эффектов моделирования септопластики и синус-лифтинга у крыс на изменение вариабельности сердечного ритма. *Доклады Российской академии наук. Науки о жизни*. 2021;498(1):227–232. <https://doi.org/10.31857/S2686738921030045>. Dragunova S.G., Reshetov I.V., Kosyeva T.F., Severin A.E., Khamidulin G.V., Shmaevsky P.E. et al. Comparison of the Effects of Septoplasty and Sinus Lifting Simulation in Rats on Changes in Heart Rate Variability. *Doklady Biochemistry and Biophysics*. 2021;498(1):165–169. <https://doi.org/10.1134/S1607672921030029>.
- Торшин В.И., Кастыро И.В., Решетов И.В., Костяева М.Г., Попадюк В.И. Взаимосвязь между p53-позитивными нейронами и темными нейронами в гиппокампе крыс после хирургических вмешательств на перерождение носа. *Доклады Российской академии наук. Науки о жизни*. 2022;502(1):37–42. <https://doi.org/10.31857/S2686738922010206>. Torshin V.I., Kastyro I.V., Reshetov I.V., Kostyaeva M.G., Popadyuk V.I. The Relationship between p53-Positive Neurons and Dark Neurons in the Hippocampus of Rats after Surgical Interventions on the Nasal Septum. *Doklady Biochemistry and Biophysics*. 2022;502(1):30–35. <https://doi.org/10.1134/S1607672922010094>.
- Демьяшкин Г.А., Кастыро И.В., Сидорин А.В., Борисов Я.С. Иммунофенотипические особенности назофарингеальной карциномы. *Вестник оториноларингологии*. 2018;83(5):40–44. <https://doi.org/10.17116/otorino20188305140>. Demyashkin G.A., Kastyro I.V., Sidorin A.V., Borisov Ya.S. The specific immunophenotypic features of nasopharyngeal carcinoma. *Vestnik Otorino-Laringologii*. 2018;83(5):40–44. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino20188305140>.
- Кастыро И.В., Романко Ю.С., Мурадов Г.М., Попадюк В.И., Калмыков И.К., Костяева М.Г. и др. Фотобиомодуляция острого болевого синдрома после септопластики. *Biomedical Photonics*. 2021;10(2):34–41. <https://doi.org/10.24931/2413-9432-2021-10-2-34-41>. Kastyro I.V., Romanko Yu.S., Muradov G.M., Popadyuk V.I., Kalmykov I.K., Kostyaeva M.G. et al. Photobiomodulation of acute pain syndrome after septoplasty. *Biomedical Photonics*. 2021;10(2):34–41. <https://doi.org/10.24931/2413-9432-2021-10-2-34-41>.
- Кастыро И.В., Попадюк В.И., Мурадов Г.М., Решетов И.В. Низкоинтенсивная лазерная терапия как метод снижения стрессовых реакций после септопластики. *Доклады Российской академии наук. Науки о жизни*. 2021;500(1):446–450. <https://doi.org/10.31857/S2686738921050176>. Kastyro I.V., Popadyuk V.I., Muradov G.M., Reshetov I.V. Low-Intensity Laser Therapy As a Method to Reduce Stress Responses after Septoplasty. *Doklady Biochemistry and Biophysics*. 2021;500(1):300–303. <https://doi.org/10.1134/S1607672921050112>.
- Попадюк В.И., Кастыро И.В., Ермакова Н.В., Торшин В.И. Септопластика и тонзиллэктомия: сравнение эффективности местных анестетиков с позиций острого стресс-ответа. *Вестник оториноларингологии*. 2016;81(3):7–11. <https://doi.org/10.17116/otorino20168137-11>.

- Popadyuk V.I., Kastyro I.V., Ermakova N.V., Torshin V.I. Septoplasty and tonsillectomy: acute stress response as a measure of effectiveness of local anesthetics. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2016;81(3):7–11. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino20168137-11>.
15. Marsiglia G.L., Caimmi D., Pagella F., Matti E., Labó E., Licari A. et al. Adenoids during childhood: the facts. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2011;24(Suppl. 4):1–5. <https://doi.org/10.1177/039463201102405401>.
 16. Boyaka P.N., Wright P.F., Marinaro M., Kiyono H., Johnson J.E., Gonzales R.A. et al. Human nasopharyngeal-associated lymphoreticular tissues. Functional analysis of subepithelial and intraepithelial B and T cells from adenoids and tonsils. *Am J Pathol*. 2000;157(6):2023–2035. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)64841-9](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)64841-9).
 17. Valsecchi C., Tagliacarne S.C., Brambilla I., Klersy C., Benazzo M., Montagna L. et al. Detection of IL10-producing B cell (B10) in adenoids of atopic children with adenoidal hypertrophy. *Ital J Pediatr*. 2018;44(1):30. <https://doi.org/10.1186/s13052-018-0471-3>.
 18. Diehl S., Rincón M. The two faces of IL-6 on Th1/Th2 differentiation. *Mol Immunol*. 2002;39(9):531–536. [https://doi.org/10.1016/S0161-5890\(02\)00210-9](https://doi.org/10.1016/S0161-5890(02)00210-9).
 19. Komorowska A., Komorowski J., Banasik M., Lewkowicz P., Tchórzewski H. Cytokines locally produced by lymphocytes removed from the hypertrophic nasopharyngeal and palatine tonsils. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2005;69(7):937–941. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2005.01.035>.
 20. Groux H., Cottrez F. The complex role of interleukin-10 in autoimmunity. *J Autoimmun*. 2003;20(4):281–285. [https://doi.org/10.1016/S0896-8411\(03\)00044-1](https://doi.org/10.1016/S0896-8411(03)00044-1).
 21. Levy Y., Brouet J.C. Interleukin-10 prevents spontaneous death of germinal center B cells by induction of the bcl-2 protein. *J Clin Invest*. 1994;93(1):424–428. <https://doi.org/10.1172/JCI116977>.
 22. Marciano-Acuña M.E., Carrasco-Llatas M., Tortajada-Girbés M., Dalmau-Galofre J., Codoñer-Franch P. Impact of adenotonsillectomy on the evolution of inflammatory markers. *Clin Otolaryngol*. 2019;44(6):983–988. <https://doi.org/10.1111/coa.13423>.
 23. Turner D.M., Williams D.M., Sankaran D., Lazarus M., Sinnott P.J., Hutchinson I.V. An investigation of polymorphism in the interleukin-10 gene promoter. *Eur J Immunogenet*. 1997;24(1):1–8. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2370.1997.tb00001.x>.
 24. Chagas C.A., Endo L.H., Sakano E., Pinto G.A., Brousset P., Vassallo J. Detection of herpesvirus type 8 (HHV8) in children's tonsils and adenoids by immunohistochemistry and in situ hybridization. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2006;70(1):65–72. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2005.04.030>.
 25. Silvoniemi A., Mikola E., Ivaska L., Jeskanen M., Löytyniemi E., Puhakka T. et al. Intratonsillar detection of 27 distinct viruses: A cross-sectional study. *J Med Virol*. 2020;92(12):3830–3838. <https://doi.org/10.1002/jmv.26245>.
 26. Davison A.J. Comparative analysis of the genomes. In: Arvin A., Campadelli-Fiume G., Mocarski E., Moore P.S., Roizman B., Whitley R., Yamanishi K. (eds.). *Human Herpesviruses: Biology, Therapy, and Immunoprophylaxis*. Cambridge: Cambridge University Press; 2007. Chapter 2. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK47439/>.
 27. Asyeha R., Murtaz-ul-Hasan, Kifayatullah, Akhtar N. Recent understanding of the classification and life cycle of herpesvirus: a review. *Science Letters*. 2017;5(2):195–207. Available at: http://thesciencepublishers.com/science_letters/files/v5i2-12-152017036-SL.pdf.
 28. Sehrawat S., Kumar D., Rouse B.T. Herpesviruses: Harmonious Pathogens but Relevant Cofactors in Other Diseases? *Front Cell Infect Microbiol*. 2018;8:177. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2018.00177>.
 29. Wang X., Yang F., Xu G., Zhong S. The roles of IL-6, IL-8 and IL-10 gene polymorphisms in gastric cancer: A meta-analysis. *Cytokine*. 2018;111:230–236. <https://doi.org/10.1016/j.cyt.2018.08.024>.
 30. Seifart C., Plagens A., Dempfle A., Clostermann U., Vogelmeier C., von Wichert P., Seifart U. TNF-alpha, TNF-beta, IL-6, and IL-10 polymorphisms in patients with lung cancer. *Dis Markers*. 2005;21(3):157–165. <https://doi.org/10.1155/2005/707131>.
 31. Bandil K., Singhal P., Dogra A., Rawal S.K., Doval D.C., Varshney A.K., Bharadwaj M. Association of SNPs/haplotypes in promoter of TNF A and IL-10 gene together with life style factors in prostate cancer progression in Indian population. *Inflamm Res*. 2017;66(12):1085–1097. <https://doi.org/10.1007/s00011-017-1088-5>.
 32. Hong P., Feng W.Y., Fu L.H., Jin J., Fu J.P. Associations between genetic polymorphisms in interleukin-10 and hematological oncology: evidence from a meta-analysis. *Cancer Biol Ther*. 2020;21(4):372–378. <https://doi.org/10.1080/15384047.2019.1702404>.
 33. Yaghobi R., Alizadeh F., Khodavandi A. Interaction between Herpes Virus Infections and IL10 and Risk of Bone Marrow Suppression. *Int J Organ Transplant Med*. 2018;9(3):119–125. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6252181/>.
 34. Haanpää M., Nurmikko T., Hurme M. Polymorphism of the IL-10 gene is associated with susceptibility to herpes zoster. *Scand J Infect Dis*. 2002;34(2):112–124. <https://doi.org/10.1080/00365540110077218>.
 35. Josephson G.D., Duckworth L., Hossain J. Proposed definitive grading system tool for the assessment of adenoid hyperplasia. *Laryngoscope*. 2011;121(1):187–193. <https://doi.org/10.1002/lary.21215>.
 36. Saedi B., Sadeghi M., Mojtahed M., Mahboubi H. Diagnostic efficacy of different methods in the assessment of adenoid hypertrophy. *Am J Otolaryngol*. 2011;32(2):147–151. <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2009.11.003>.
 37. Pathak K., Ankale N.R., Harugop A.S. Comparison Between Radiological Versus Endoscopic Assessment of Adenoid Tissue in Patients of Chronic Adenoiditis. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2019;71(Suppl. 1):981–985. <https://doi.org/10.1007/s12070-019-01669-z>.
 38. Fujioka M., Young L.W., Girdany B.R. Radiographic evaluation of adenoidal size in children: adenoidal-nasopharyngeal ratio. *AJR Am J Roentgenol*. 1979;133(3):401–404. <https://doi.org/10.2214/ajr.133.3.401>.
 39. Huang C.C., Wu P.W., Chen C.L., Wang C.H., Lee T.J., Tsai C.N., Chiu C.H. IL-17A expression in the adenoid tissue from children with sleep disordered breathing and its association with pneumococcal carriage. *Sci Rep*. 2018;8(1):16770. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-35169-x>.
 40. Mlynarek A., Tewfik M.A., Hagr A., Manoukian J.J., Schloss M.D., Tewfik T.L., Choi-Rosen J. Lateral neck radiography versus direct video rhinoscopy in assessing adenoid size. *J Otolaryngol*. 2004;33(6):360–365. <https://doi.org/10.2310/7070.2004.03074>.
 41. Chen J., Longnecker R. Epithelial cell infection by Epstein-Barr virus. *FEMS Microbiol Rev*. 2019;43(6):674–683. <https://doi.org/10.1093/femsre/fuz023>.
 42. Chen S.J., Wang S.C., Chen Y.C. Antiviral Agents as Therapeutic Strategies Against Cytomegalovirus Infections. *Viruses*. 2019;12(1):21. <https://doi.org/10.3390/v12010021>.
 43. Kondo K., Yamanishi K. HHV-6A, 6B, and 7: molecular basis of latency and reactivation. In: Arvin A., Campadelli-Fiume G., Mocarski E., Moore P.S., Roizman B., Whitley R., Yamanishi K. (eds.). *Human Herpesviruses: Biology, Therapy, and Immunoprophylaxis*. Cambridge: Cambridge University Press; 2007. Chapter 47. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK47366/>.
 44. Mori Y. Recent topics related to human herpesvirus 6 cell tropism. *Cell Microbiol*. 2009;11(7):1001–1006. <https://doi.org/10.1111/j.1462-5822.2009.01312.x>.
 45. Karlıdağ T., Bulut Y., Keleş E., Alpaz H.C., Seyrek A., Orhan İ. et al. Presence of herpesviruses in adenoid tissues of children with adenoid hypertrophy and chronic adenoiditis. *Kulak Burun Bogaz İhtis Derg*. 2012;22(1):32–37. <https://doi.org/10.5606/kbbihtisas.2012.006>.
 46. Покровская Е.М., Халиуллина С.В., Анохин В.А., Халиуллина К.Р., Хаертынов Х.С., Красножен В.Н. Оптимизация лечения гипертрофии органов лимфатического кольца глотки у детей, инфицированных вирусами герпеса. *Практическая медицина*. 2020;18(6):133–137. <https://doi.org/10.32000/2072-1757-2020-6-133-137>.
 47. Покровская Е.М., Халиуллина С.В., Анохин В.А., Халиуллина К.Р., Хаертынов Х.С., Красножен В.Н. Optimization of treatment of lymphopharyngeal ring organ hypertrophy in children infected with herpes viruses. *Practical Medicine*. 2020;18(6):133–137. (In Russ.) <https://doi.org/10.32000/2072-1757-2020-6-133-137>.
 48. Sato M., Li H., Ikizler M.R., Werkhaven J.A., Williams J.V., Chappell J.D. et al. Detection of viruses in human adenoid tissues by use of multiplex PCR. *J Clin Microbiol*. 2009;47(3):771–773. <https://doi.org/10.1128/JCM.02331-08>.
 49. Endo L.H., Sakano E., Camargo L.A., Ferreira D.R., Pinto G.A., Vassallo J. The EBV action in tonsils and adenoids. *Int Congr Ser*. 2003;1257:263–267. [https://doi.org/10.1016/S0531-5131\(03\)01161-0](https://doi.org/10.1016/S0531-5131(03)01161-0).
 50. Park S.J., Cho J.W., Lee K.S. Single Nucleotide Polymorphisms of Interleukin-10 Promoter Gene in Korean Herpes Zoster Patients. *Korean J Dermatol*. 2006;44(11):1325–1331. Available at: <https://koreamed.org/SearchBasic.php?RID=2087192>.
 51. Jiang L., Wu X.J., Huang J.B., Chen C., Xu H.G., Xue H.M. Relationship between Single Nucleotide Polymorphisms of IL2RA, IL-10 Gene and Epstein-Barr Virus Associated Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in children. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*. 2020;28(2):646–651. (In Chinese) <https://doi.org/10.19746/j.cnki.issn.1009-2137.2020.02.048>.
 52. Babademez M.A., Özdaş T., Özdaş S. The common genetic variants of toll-like receptor and susceptibility to adenoid hypertrophy: a hospital-based cohort study. *Turk J Med Sci*. 2016;46(5):1449–1458. <https://doi.org/10.3906/sag-1511-16>.
 53. Atilla M.H., Özdaş S., Özdaş T., Baştırmur S., Muz S.E., Öz İ. et al. Association of Ugrp2 gene polymorphisms with adenoid hypertrophy in the pediatric population. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2018;84(5):599–607. <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2017.07.004>.
 54. Шабалдина Е.В., Шабалдин А.В., Рязанцев С.В., Симбирцев А.С. Роль полиморфизма генов цитокинов в развитии у детей гипертрофии миндалин лимфоидного глоточного кольца и атопического марша. *Вестник оториноларингологии*. 2013;78(6):18–23. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2013/6/030042-4668201364>.
 55. Shabalina E.V., Shabaldin A.V., Riazantsev S.V., Simbirtsev A.S. The role of cytokine gene polymorphisms in the development of hypertrophy of the tonsils of the lymphoid pharyngeal ring and atopic march in the children. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2013;78(6):18–23. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2013/6/030042-4668201364>.
 56. Lomaeva I., Aghajanyan A., Dzhabaridze L., Gigani O.B., Tskhovrebova L.V., Gigani O.O., Popadyuk V.I. Adenoid Hypertrophy Risk in Children Carriers of G-1082A Polymorphism of IL-10 Infected with Human Herpes Virus (HHV6, EBV, CMV). *Life (Basel)*. 2022;12(2):266. <https://doi.org/10.3390/life12020266>.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – Кастыро И.В., Попадюк В.И., Кириченко И.М.

Написание текста – Попадюк В.И., Кастыро И.В., Михальская П.В.

Сбор и обработка материала – Михальская П.В., Кастыро И.В.

Анализ материала – Коршунова И.А., Черноев А.И.

Обзор литературы – Спирин Е.А., Гусев К.С., Дубова В.В., Долгоновская А.С., Шаламов К.П.

Contribution of authors:

Study concept and design – Igor V. Kastyro, Valentin I. Popadyuk, Irina M. Kirichenko

Text development – Polina V. Mikhalskaia, Igor V. Kastyro, Valentin I. Popadyuk

Collection and processing of material – Polina V. Mikhalskaia, V. Kastyro

Material analysis – Irina A. Korshunova, Anna I. Chernolev

Literature review – Evgeny A. Spirin, Kirill S. Gusev, Valeriya V. Dubova, Anastasia S. Dolgonovskaya, Konstantin P. Shalamov

Информация об авторах:

Попадюк Валентин Иванович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой оториноларингологии, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8; <https://orcid.org/0000-0003-3309-4683>; lorval04@mail.ru

Кастыро Игорь Владимирович, д.м.н., профессор кафедры пластической хирургии факультета непрерывного медицинского образования, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8; <https://orcid.org/0000-0001-6134-3080>; ikastyro@gmail.com

Коршунова Ирина Анатольевна, к.м.н., доцент кафедры оториноларингологии, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8; <https://orcid.org/0000-0003-3447-1866>; korshunova-ia@rudn.ru

Черноев Анна Ильинична, к.м.н., доцент кафедры оториноларингологии, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8; <https://orcid.org/0000-0003-3082-3182>; chernolev-ai@rudn.ru

Кириченко Ирина Михайловна, д.м.н., профессор кафедры оториноларингологии, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8; <https://orcid.org/0000-0001-6966-8656>; loririna@yandex.ru

Михальская Полина Васильевна, аспирант Медицинского института, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8; <https://orcid.org/0000-0002-8845-0529>; polinamikhalskaia@gmail.com

Спирин Евгений Андреевич, студент Медицинского института, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8; <https://orcid.org/0000-0002-6736-690X>; spirin.evgeny2018@gmail.com

Гусев Кирилл Сергеевич, студент Медицинского института, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8; <https://orcid.org/0000-0002-3755-028X>; Ya.gusevkiirill@yandex.ru

Дубова Валерия Валерьевна, студент Медицинского института, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8; <https://orcid.org/0000-0003-1318-5078>; dubova.valera@list.ru

Долгоновская Анастасия Сергеевна, студент Медицинского института, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8; <https://orcid.org/0000-0002-3678-325X>; 1032201747@pfur.ru

Шаламов Константин Павлович, студент Медицинского института, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8; <https://orcid.org/0000-0002-0563-2694>; Snailik2001@mail.ru

Information about the authors:

Valentin I. Popadyuk, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Otorhinolaryngology, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3309-4683>; lorval04@mail.ru

Igor V. Kastyro, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Plastic Surgery of the Faculty of Continuous Medical Education, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6134-3080>; ikastyro@gmail.com

Irina A. Korshunova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Otorhinolaryngology, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3447-1866>; korshunova-ia@rudn.ru

Anna I. Chernolev, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Otorhinolaryngology, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3082-3182>; chernolev-ai@rudn.ru

Irina M. Kirichenko, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Otorhinolaryngology, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6966-8656>; loririna@yandex.ru

Polina V. Mikhalskaia, Postgraduate Student of the Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8845-0529>; polinamikhalskaia@gmail.com

Evgeny A. Spirin, Student of the Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6736-690X>; spirin.evgeny2018@gmail.com

Kirill S. Gusev, Student of the Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3755-028X>; Ya.gusevkiirill@yandex.ru

Valeriya V. Dubova, Student of the Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1318-5078>; dubova.valera@list.ru

Anastasia S. Dolgonovskaya, Student of the Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3678-325X>; 1032201747@pfur.ru

Konstantin P. Shalamov, Student of the Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0563-2694>; Snailik2001@mail.ru

Тактика применения отхаркивающих лекарственных средств в педиатрической практике

И.И. Закиров¹, <https://orcid.org/0000-0002-2611-1580>, zakirov.ilnur@inbox.ru

Е.В. Генералова^{2,3}, <https://orcid.org/0000-0002-4577-2317>, elena_generalova@rambler.ru

Ф.Ф. Ризванова⁴, <https://orcid.org/0000-0001-6320-8034>, frizvanova@gmail.com

¹ Казанская государственная медицинская академия; 420012, Россия, Казань, ул. Муштары, д. 11

² Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49

³ St Joseph University in Tanzania; P.O. Box 11007, Dar es Salaam, Tanzania

⁴ Казанский (Приволжский) федеральный университет, Институт фундаментальной медицины и биологии; 420008, Россия, Казань, ул. Кремлевская, д. 18

Резюме

Введение. Кашель является одной из наиболее частых жалоб при обращении к педиатру. Одним из механизмов развития кашля является образование вязкой трудноотделяемой мокроты, поэтому определение тактики применения отхаркивающих средств и выбор наиболее эффективного и безопасного препарата является важной частью работы педиатра.

Цель. Изучить тактику применения отхаркивающих лекарственных средств в педиатрической практике.

Материалы и методы. В исследование было включено 84 пациента с острыми респираторно-вирусными инфекциями, которые сопровождались кашлем, из них 36 (42,85%) девочек и 48 (57,15%) мальчиков. Возраст детей варьировал от 4 до 7 лет и составил в среднем $5,57 \pm 0,88$ года. Растительный препарат на основе экстракта плюща в форме сиропа назначался детям в дозировке по 2,5 мл 4 раза в день в течение 7 дней. Эффективность препарата оценивалась по шкале улучшения/ухудшения симптомов кашля. Кроме того, оценивалась частота кашля, легкость отхождения мокроты и самочувствие пациентов по ВАШ. Безопасность препарата оценивалась путем выявления признаков развития нежелательных явлений. Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с помощью программы SPSS 12.0

Результаты и обсуждение. Через 7 дней применения препарата было зафиксировано достоверное уменьшение частоты и тяжести кашля, а также облегчение отхождения мокроты у большинства детей. У 84,52% детей после первой недели терапии кашель отсутствовал. В связи с этим их самочувствие значимо улучшилось. Нежелательные явления при применении препарата выявлены не были. Для детей младшего возраста производится очень небольшое количество фитопрепаратов, тогда как именно фитотерапия является наиболее подходящей для применения в этом возрасте. Перспективные результаты были получены при изучении эффектов растительных препаратов на основе экстрактов плюща, которые разрешены к применению у детей с рождения.

Выводы. Применение растительного препарата на основе плюща у детей дошкольного возраста способствует достоверному снижению частоты кашля, облегчению отхождения мокроты и улучшению самочувствия пациентов. Препарат безопасен – нежелательные явления при его применении отсутствовали.

Ключевые слова: дети, кашель, мукоцилиарный клиренс, отхаркивающие средства, экстракт листьев плюща

Для цитирования: Закиров И.И., Генералова Е.В., Ризванова Ф.Ф. Тактика применения отхаркивающих лекарственных средств в педиатрической практике. *Медицинский совет.* 2023;17(1):55–61. <https://doi.org/10.21518/ms2023-022>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Tactics of expectorant medicine use in pediatric practice

Ilnur I. Zakirov¹, <https://orcid.org/0000-0002-2611-1580>, zakirov.ilnur@inbox.ru

Elena V. Generalova^{2,3}, <https://orcid.org/0000-0002-4577-2317>, elena_generalova@rambler.ru

Farida F. Rizvanova⁴, <https://orcid.org/0000-0001-6320-8034>, frizvanova@gmail.com

¹ Kazan State Medical Academy; 11, Mushtari St., Kazan, 420012, Russia

² Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia

³ St Joseph University in Tanzania; P.O. Box 11007, Dar es Salaam, Tanzania

⁴ Kazan (Volga Region) Federal University, Institute of Fundamental Medicine and Biology; 18, Kremlevskaya St., Kazan, 420008, Russia

Abstract

Introduction. Cough is one of the most frequent complaint when contacting a pediatrician. One of the mechanisms of cough development is the formation of viscous difficult-to-separate sputum. Therefore, determining the tactics of using expectorants and choosing the most effective and safe drug is an important part of the pediatrician's work.

Aim. To study the tactics of expectorant medicines use in pediatric practice.

Materials and methods. The study included 84 patients with acute respiratory viral infections accompanied by cough, including 36 (42.85%) girls and 48 (57.15%) boys. The age of the children ranged from 4 to 7 years and averaged 5.57 ± 0.88 years.

The drug of herbal syrups based on ivy extract in the form of syrup was prescribed to children in a dosage of 2.5 ml 4 times a day for 7 days. The effectiveness of the drug was evaluated on a scale of improvement/worsening of cough symptoms. In addition, the frequency of coughing, the ease of sputum discharge and the well-being of patients according to VAS were evaluated. The safety of the drug was assessed by identifying signs of the development of adverse events. Statistical processing of the obtained data was carried out using the SPSS 12.0 program.

Results and discussion. After 7 days of the medicine using, a significant decrease in the frequency and severity of cough was recorded, as well as relief of sputum discharge in most children. 84.52% of children had no cough after the first week of therapy. In this regard, their well-being has significantly improved. No adverse events were detected during the use of the drug. Very few herbal medicinal products are manufactured for young children, whereas it is herbal therapy that is the most suitable for use at this age. The study of the effects of herbal medicinal products containing ivy leaf extracts approved for use in children from birth showed promising results.

Conclusions. The use of the drug of herbal syrups based on ivy extract in preschool children contributes to a significant reduction in the frequency of cough, relief of sputum discharge and improvement of patients' well-being. The drug is safe – there were no adverse events during its use.

Keywords: children, cough, mucociliary clearance, expectorants, ivy leaf extract

For citation: Zakirov I.I., Generalova E.V., Rizvanova F.F. Tactics of expectorant medicine use in pediatric practice. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(1):55–61. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-022>.

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

ВВЕДЕНИЕ

По данным статистики, наиболее часто встречающаяся инфекция респираторного тракта у детей – это острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ) [1]. В большинстве случаев ОРВИ сопровождается кашлем, который входит в число наиболее распространенных жалоб родителей при обращении к педиатру. Кашель может нарушать как дневную активность ребенка, так и его ночной сон, затруднять дыхание, сохраняться дольше других признаков воспаления и принимать затяжной характер [2]. При этом следует учитывать, что кашель представляет собой многофакторную проблему, в связи с чем тактика его лечения у детей может вызвать затруднения.

Одним из механизмов развития кашля является образование вязкой трудноотделяемой мокроты. Несмотря на то что секрет дыхательных путей на 90–95% состоит из воды, его физико-химические свойства определяются муцинами, плазменными белками, фосфолипидами сурфактанта, антипротеолитическими ферментами и др. Нарушение концентрации и баланса этих компонентов приводит к изменению реологических свойств мокроты, снижает эффективность мукоцилиарного клиренса [3, 4]. Если в физиологических условиях очищение происходит путем нормальной работы мукоцилиарного клиренса и перистальтики бронхов, то в условиях воспаления роль экстренного механизма очищения дыхательных путей выполняет кашель. Кроме того, необходимо учитывать, что при нарушении выведения бронхиального секрета ухудшается не только дренажная функция бронхов, но страдает и местная иммунная защита: снижается синтез интерферона, секреторного иммуноглобулина А, лизоцима, лактоферрина и других компонентов местного иммунитета, что также способствует повышению адгезии инфекционных агентов [3]. Именно поэтому терапия кашля нацелена не только на уменьшение

выраженности этого симптома, но и на профилактику развития осложнений и хронических заболеваний дыхательной системы.

Патогенетически обоснованными являются мероприятия по улучшению дренажной функции бронхов за счет нормализации реологических свойств бронхиального секрета и восстановления мукоцилиарного клиренса. Именно поэтому важной задачей педиатра является выбор препарата, который улучшает эвакуацию мокроты из дыхательных путей [5]. При этом выбор конкретного препарата должен основываться на знании механизма действия, фармакокинетики лекарственного средства, а также учитывать индивидуальные особенности ребенка и быть патогенетически обоснованным [6].

К препаратам, способным облегчить отхождение мокроты из дыхательных путей, относятся отхаркивающие. Многие лекарственные средства из данной группы способны изменять количественные и качественные характеристики бронхиального секрета, влиять на функцию мерцательного эпителия и легочный клиренс, улучшать бронхиальную проходимость [2]. В последние годы внимание педиатров привлекают отхаркивающие препараты, изготовленные из растительного сырья. Это обусловлено, с одной стороны, тем фактом, что выраженность отхаркивающих свойств у препаратов на растительной основе во многих случаях не уступает синтетическим препаратам, а с другой – сочетанием в них множества компонентов, оказывающих комплексное терапевтическое воздействие [7]. В частности, в России и странах СНГ одними из наиболее популярных растительных средств, применяемых при кашле у детей, являются препараты на основе экстракта листьев плюща. Их действующим началом являются сапонины, которые оказывают отхаркивающее, муколитическое и спазмолитическое действие [8].

Однако, поскольку приготовление домашних настоев и отваров не позволяет стандартизовать дозу

действующего вещества, предпочтительно использовать препараты с определенным содержанием действующего вещества, фабричного стандартизованного производства, удобные в применении и хранении [9].

Одним из таких препаратов является Геделикс®, основным действующим веществом которого является экстракт листьев плюща. Препарат обладает комплексным эффектом: отхаркивающим, обусловленным секретолитическим и муколитическим действием, а также спазмолитическим, основанным на повышении чувствительности β_2 -адренорецепторов клеток гладкой мускулатуры бронхов к эндогенной и экзогенной стимуляции, снижении уровня внутриклеточного кальция и релаксации бронхов [5, 10].

Препарат очень удобен для применения в педиатрической практике, поскольку выпускается в жидкой форме – сироп и капли для приема внутрь. Эффективность и хорошая переносимость отхаркивающих препаратов на основе листьев плюща доказаны в ряде клинических исследований [11–14]. Однако публикации об эффективности и безопасности препарата Геделикс® на сегодняшний день немногочисленны.

Цель исследования: изучить тактику применения отхаркивающих лекарственных средств в педиатрической практике на примере препарата Геделикс®.

Задачи исследования

- Проанализировать эффективность препарата Геделикс® в лечении кашля у детей дошкольного возраста.
- Изучить безопасность препарата Геделикс® у детей дошкольного возраста.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 84 пациента с острыми респираторно-вирусными инфекциями, которые сопровождались кашлем, в т. ч. 36 (42,85%) девочек и 48 (57,15%) мальчиков. Возраст детей варьировал от 4 до 7 лет и составил в среднем $5,57 \pm 0,88$ года.

Критерии включения: наличие малопродуктивного кашля, наблюдающегося не более чем за 2 дня до включения в исследование; подписанное родителями информированное согласие.

Критерии исключения: наличие синусита, гиперчувствительность к препаратам плюща в анамнезе, тяжелое состояние пациента, наличие хронического заболевания дыхательной системы, патологические клинические состояния (злокачественные заболевания, сердечно-сосудистые заболевания, заболевания печени, почек и т. д.).

Препарат Геделикс® в форме сиропа назначался детям в дозировке по 2,5 мл 4 раза в день (в соответствии с инструкцией к препарату).

Первичной конечной точкой исследования была оценка частоты кашля с помощью шкалы улучшения/ухудшения симптомов кашля (табл. 1).

Вторичные конечные точки исследования: оценка частоты кашля, а также легкости отхаркивания мокроты и самочувствия пациентов по 10-балльной визуально-аналоговой шкале (ВАШ), где 10 баллов соответствовало максимальной частоте кашля с вязкой трудноотделяемой мокротой и плохому самочувствию, а 0 баллов – отсутствию кашля и хорошему самочувствию. В соответствии с данной градацией частота кашля оценивалась следующим образом:

- 0–3 балла – нечастый кашель
- 4–7 баллов – частый кашель
- 8–10 баллов – очень частый кашель.

Легкость отхаркивания мокроты с помощью ВАШ оценивалась следующим образом:

- 0–3 балла – легко отделяемая мокрота
- 4–7 баллов – отделение мокроты затруднено
- 8–10 баллов – очень трудно отделяемая вязкая мокрота.

Самочувствие пациентов с помощью ВАШ оценивалось с помощью следующей градации:

- 0–3 балла – плохое самочувствие
- 4–7 баллов – удовлетворительное самочувствие
- 8–10 баллов – хорошее самочувствие.

Кроме того, в качестве вторичной конечной точки оценивалась переносимость препарата пациентами с помощью опроса и объективного обследования детей.

Оценка как эффективности, так и безопасности препарата Геделикс® проводилась через 7 дней от начала терапии, а затем на 14-й день дополнительно оценивалась безопасность.

- **Таблица 1.** Шкала улучшения/ухудшения симптомов кашля
- **Table 1.** Scale of improvement/worsening of cough symptoms

Категория	Балл
Полное исчезновение симптомов (в течение недели терапии или по окончании 1-й нед. терапии пациент получает 0–1 балл в конце лечения по шкале оценки частоты кашля в дневное время)	4
Улучшение симптоматики (симптомы присутствуют, однако наблюдается положительная динамика в изменении частоты кашля, объема и вязкости мокроты; симптомы причиняют меньше беспокойства пациенту в течение недели терапии или после ее завершения; пациент получает меньшее количество баллов по шкале оценки частоты кашля в дневное время в конце терапии, чем на исходном уровне)	3
Отсутствие изменений/улучшения симптоматики (симптомы остаются без изменений с момента первой консультации до момента окончания 1-й нед. терапии; общее состояние пациента без изменений – пациент получает такое же количество баллов по шкале оценки частоты кашля в дневное время в конце терапии, как на исходном уровне)	2
Ухудшение симптоматики по окончании терапии (симптомы ухудшились в течение терапии или после ее завершения – пациент получает большее количество баллов по шкале оценки частоты кашля в дневное время в конце терапии, чем на исходном уровне)	1

Статистическая обработка результатов осуществлялась методами вариационной статистики с использованием пакета прикладных программ Statistika 12.0. При оценке характера распределения количественных признаков использовались критерии Колмогорова – Смирнова и Шапиро – Уилка. Достоверность выявленных различий оценивалась с помощью критерия Вилкоксона (для связанных выборок).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Оценка исходного состояния детей, включенных в исследование, позволила установить, что до начала применения отхаркивающей терапии частота кашля по 10-балльной шкале оценивалась в среднем на $7,86 \pm 0,59$ балла, что можно расценить как довольно частый кашель. При этом только 7,14% (6) пациентов оценили частоту кашля по ВАШ на 0–3 балла, т. е. как довольно редкий; 51,19% (43) – на 4–7 баллов, а в 41,67% (35) – на 8–10 баллов. Иными словами, у подавляющего большинства пациентов в выборке исходно кашель был частым либо очень частым.

Кроме того, было отмечено, что у 41,67% (35) детей в выборке, наряду с дневным кашлем, отмечался и ночной, что существенно ухудшало качество сна детей.

Изучение легкости отхаркивания мокроты до начала лечебных мероприятий выявило, что средний балл по ВАШ составил $8,61 \pm 0,92$ балла. Следовательно, у большинства детей кашель сопровождался затрудненным отделением вязкой мокроты. Действительно, при анализе индивидуальных данных было установлено, что около половины детей в выборке оценили легкость отхождения мокроты на 8–10 баллов, тогда как удельный вес пациентов, которые оценили этот признак на 0–3 балла, был минимальным (рис. 1).

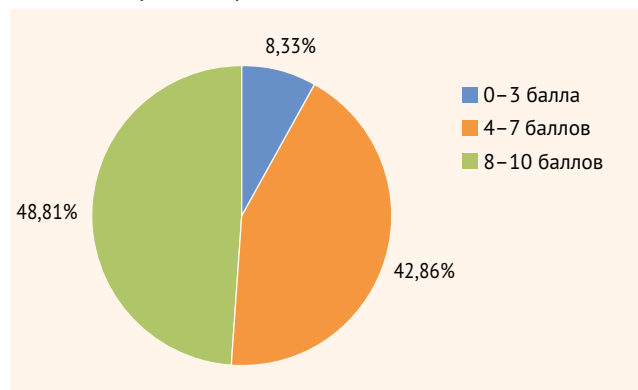
Наличие частого кашля с трудноотделяемой мокротой, нарушения сна вследствие кашля отрицательно сказывались на самочувствии детей. Так, исходно средний балл по ВАШ при оценке данного признака составил $3,11 \pm 0,42$ балла, что соответствует границе между плохим и удовлетворительным самочувствием. При изучении индивидуальных данных пациентов было выявлено, что 30,95% из них оценили свое самочувствие на 0–3 балла, 50,00% – на 4–7 баллов и лишь 19,05% детей исходно оценили свое самочувствие на 8–10 баллов.

Изучение динамики состояния пациентов в выборке через 7 дней после начала лечения препаратом Геделикс® по шкале улучшения/ухудшения симптомов кашля позволило установить, что достоверное большинство составили дети, получившие 4 балла, а оценку в 1 балл не получил ни один пациент (рис. 2).

Представленные на диаграмме данные свидетельствуют о том, что у 84,52% детей после первой недели терапии кашель отсутствовал, а еще в 13,08% случаев была зафиксирована явная положительная динамика в виде снижения частоты кашля, вязкости мокроты и улучшения общего состояния пациента. Положительная динамика после 7 дней приема препарата Геделикс®

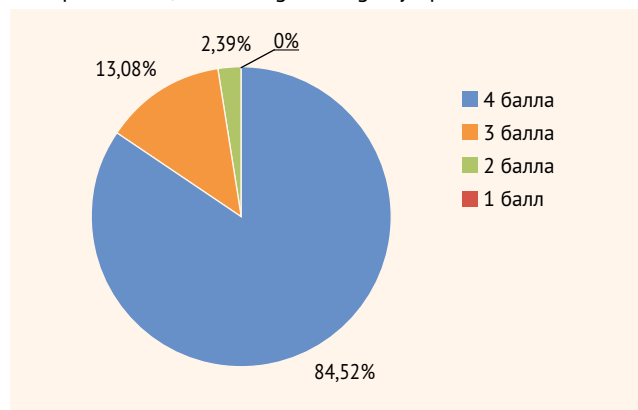
● **Рисунок 1.** Распределение детей в выборке в соответствии с легкостью отделения мокроты до начала лечения

● **Figure 1.** Distribution of children in the sample according to the ease of sputum separation before treatment



● **Рисунок 2.** Распределение пациентов в выборке после завершения лечения в соответствии с оценкой по шкале улучшения/ухудшения симптомов кашля

● **Figure 2.** Distribution of patients in the sample after completion of treatment according to the assessment on the scale of improvement/worsening of cough symptoms



отсутствовала всего у 2 (2,39%) детей в выборке. Следовательно, первичная конечная точка исследования была достигнута.

Анализ динамики частоты кашля на 8-й день после начала лечения выявил, что средний балл по ВАШ при оценке данного признака уменьшился с $7,86 \pm 0,59$ до $2,54 \pm 0,47$ балла, т. е. более чем в 3 раза ($p < 0,05$). При изучении индивидуальных данных пациентов было установлено, что к моменту завершения лечения в выборке достоверно преобладали дети, оценившие частоту кашля на 0–3 балла, а оценки 8–10 баллов отсутствовали (табл. 2).

Следует отметить, что при повторной оценке частоты кашля в выборке было выявлено лишь 3 (3,57%) ребенка с ночным кашлем, причем он был редким и не оказывал существенного влияния на качество сна.

Изучение динамики вязкости мокроты к моменту завершения курса лечения позволило установить, что средний балл по шкале ВАШ при оценке данного показателя снизился с $8,61 \pm 0,92$ до $1,24 \pm 0,88$ балла ($p < 0,01$). Иными словами, если исходно у большинства пациентов была вязкая трудноотделяемая мокрота,

то через 7 дней в подавляющем большинстве случаев мокрота отходила легко. Распределение пациентов в выборке в соответствии с динамикой данного симптома представлено в *табл. 3*.

Соответственно, по мере снижения частоты кашля и облегчения отхождения мокроты улучшилось и общее состояние пациентов. Об этом свидетельствует достоверное возрастание среднего балла по ВАШ через 7 дней приема Геделикса: с $3,11 \pm 0,42$ до $8,63 \pm 0,88$ балла ($p < 0,05$). Следовательно, к моменту завершения терапии отхаркивающим препаратом большинство в выборке составляли дети с хорошим самочувствием (*табл. 4*).

Данные, представленные в *табл. 4*, свидетельствуют о том, что через 7 дней от начала отхаркивающей терапии удельный вес детей с хорошим самочувствием достоверно возрос, а с удовлетворительным, напротив, уменьшился. Кроме того, обращает на себя внимание тот факт, что при повторном обследовании пациентов в выборке не было выявлено ни одного ребенка с плохим самочувствием.

Оценка переносимости препарата Геделикс® позволила установить, что нежелательные явления в выборке отсутствовали. Таким образом, все вторичные конечные точки исследования были достигнуты.

ОБСУЖДЕНИЕ

Выбор эффективного и безопасного препарата в лечении кашля остается актуальной проблемой в педиатрической практике. Большую роль в симптоматической терапии ОРВИ, сопровождающихся кашлем, играют лекарственные средства растительного происхождения с хорошо известным составом и механизмом действия, прошедшие серьезные исследования эффективности и безопасности. В настоящее время выпускается множество препаратов на растительной основе в разных формах, которые можно применять для лечения кашля. Официальные фитопрепараты содержат строго дозированное количество составляющих веществ, что способно обеспечить безопасность и достаточную эффективность лечения. Отмечено, что для детей младшего возраста производится очень небольшое количество фитопрепаратов, тогда как именно фитотерапия является наиболее подходящей для применения в этом возрасте [15].

Перспективные результаты были получены при изучении эффектов растительных препаратов на основе экстрактов плюща, входящих в состав лекарственных средств Геделикс®, которые разрешены к применению у детей с рождения¹ [15]. Экстракт из сухих листьев плюща имеет комплексный состав: он содержит сапонины, флавоноиды, гликозиды, благодаря чему достигается комплексный эффект. Отмечено антисептическое действие препарата и тонизирующий эффект на сосуды [9]. Наличие сапонинов плюща усиливает перистальтику бронхов и ускоряет продвижение мокроты из нижних отделов дыхательных

● **Таблица 2.** Динамика распределения пациентов в выборке в соответствии с оценкой частоты кашля после завершения лечения

● **Table 2.** Dynamics of patients distribution in the sample in accordance with the assessment of cough frequency after completion of treatment

Баллы по ВАШ	Удельный вес пациентов		p
	до лечения	после лечения	
0–3 балла	7,14%	86,91%	<0,0001
4–7 баллов	51,19%	13,09%	<0,001
8–10 баллов	41,67%	0,0%	–

● **Таблица 3.** Динамика распределения пациентов в выборке в соответствии с оценкой легкости отхаркивания мокроты после завершения лечения

● **Table 3.** Dynamics of patients distribution in the sample in accordance with the assessment of the ease of expectoration of sputum after completion of treatment

Баллы по ВАШ	Удельный вес пациентов		p
	до лечения	после лечения	
0–3 балла	8,33%	90,47%	<0,0001
4–7 баллов	42,86%	9,52%	<0,001
8–10 баллов	48,81%	0,0%	–

● **Таблица 4.** Динамика распределения пациентов в выборке в соответствии с оценкой самочувствия после завершения лечения

● **Table 4.** Dynamics of patients distribution in the sample in accordance with the assessment of the feelings after completion of treatment

Баллы по ВАШ	Удельный вес пациентов		p
	до лечения	после лечения	
0–3 балла	30,95%	0,00%	–
4–7 баллов	50,00%	23,81%	<0,05
8–10 баллов	19,05%	76,19%	<0,01

путей, тем самым улучшается и ее эвакуация [5, 16]. В практике отмечен быстрый положительный эффект, выражающийся отхождением мокроты, облегчением кашлевых толчков при инфекционно-воспалительных заболеваниях верхних дыхательных путей [9].

В педиатрической практике наиболее удобны для применения сиропы, поскольку их прием детьми не сопряжен с трудностями глотания, они обладают приятным вкусом, что в совокупности обеспечивает оптимальную комплаентность [17]. По результатам собственных наблюдений Х.М. Вахитова с соавт. за 167 детьми (старше 10 лет) и взрослыми с патологией органов дыхания, получавших в качестве отхаркивающих средств

¹ Геделикс® (Hedelix). Инструкция по применению. Справочник лекарственных средств Vidal. Режим доступа: https://www.vidal.ru/drugs/hedelix_13277.

препараты из растительного сырья, было установлено, 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® [7]. Однако эффективность препарата именно в форме сиропа оставалась малоизученной. Кроме того, у практикующих педиатров всегда существует настороженность в отношении применения фитопрепаратов в форме сиропа ввиду возможного развития аллергических реакций. Однако в нашем исследовании Геделикс в форме сиропа продемонстрировал не только высокую эффективность, но и безопасность – нежелательные явления не были зарегистрированы ни в одном случае.

ВЫВОДЫ

■ Применение препарата Геделикс® у детей дошкольного возраста способствует достоверному снижению частоты кашля, облегчению отхождения мокроты и улучшению самочувствия пациентов.

■ Препарат Геделикс® в форме сиропа безопасен – нежелательные явления при его применении отсутствовали.

■ Препарат Геделикс® в форме сиропа рекомендуется в качестве отхаркивающего средства для лечения кашля у детей дошкольного возраста.



Поступила / Received 01.02.2023

Поступила после рецензирования / Revised 15.02.2023

Принята в печать / Accepted 17.02.2023

Список литературы / References

1. 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.; 2022. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/25_2.
2. Скепьян Е.Н. Основы рационального применения и обзор имеющихся на рынке отхаркивающих лекарственных средств. *Оториноларингология. Восточная Европа*. 2021;(2):205–212. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=46537569>.
3. Скепьян Е.Н. Basics of rational use and overview of the expectorant medicines available on the market. *Otorhinolaryngology. Eastern Europe*. 2021;(2):205–212. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=46537569>.
4. Чеботарева Т.А., Мазанкова Л.Н., Биткова О.С. Современные подходы к терапии острого кашля у детей. *Практика педиатра*. 2020;(1):8–13. Режим доступа: https://medi.ru/pp/arhiv/zhurnal_praktika_pediatra_arhiv_zh_2020_god/1_2020/16750.
5. Chebotareva T.A., Mazankova L.N., Bitkova O.S. Modern approaches to the treatment of acute cough in children. *Paediatrician Practice*. 2020;(1):8–13. (In Russ.) Available at: https://medi.ru/pp/arhiv/zhurnal_praktika_pediatra_arhiv_zh_2020_god/1_2020/16750.
6. Чучалин А.Г., Абросимов В.Н. *Кашель*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. 160 с.
7. Chuchalin A.G., Abrosimov V.N. *Cough*. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. 160 p. (In Russ.)
8. Денисова А.Р. Подходы к терапии кашля у детей. *Медицинский совет*. 2020;(1):64–69. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-1-64-69>.
9. Denisova A.R. Approaches to cough therapy in children. *Meditsinskiy Sovet*. 2020;(1):64–69. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-1-64-69>.
10. Захарова И.Н., Бережная И.В. Тактика педиатра в выборе препаратов при кашле у детей. *Медицинский совет*. 2016;(16):154–160. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-16-154-160>.
11. Zakharova I.N., Berezhnaya I.V. Pediatrician's approach to the choice of medication against cough in children. *Meditsinskiy Sovet*. 2016;(16):154–160. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-16-154-160>.
12. Вахитов Х.М., Пикуза О.И., Карпова О.А., Капралова А.М., Вахитова Л.Ф., Ишбулдина А.В. и др. Растительные препараты от кашля: возможности рационального выбора. *Медицинский совет*. 2022;(19):36–41. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-19-36-41>.
13. Vakhitov K.M., Pikuza O.I., Karpova O.A., Kapralova A.M., Vakhitova L.F., Ishbul'dina A.V. et al. Natural cough remedies: options for a rational choice. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;(19):36–41. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-19-36-41>.
14. Прожерина Ю. Место современных фитопрепаратов в терапии кашля. *Ремедиум*. 2018;(10):17–19. Режим доступа: <https://remedium-journal.ru/journal/article/view/1307>.
15. Prozherina Yu. The place of modern phytopreparations in cough therapy. *Remedium*. 2018;(10):17–19. (In Russ.) Available at: <https://remedium-journal.ru/journal/article/view/1307>.
16. Делягин В.М. Место фитотерапии в лечении кашля у детей с респираторными инфекциями. *Медицинский совет*. 2019;(2):82–86. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-2-82-86>.
17. Delagin V.M. The herbal preparations in the treatment of cough in children with respiratory infections. *Meditsinskiy Sovet*. 2019;(2):82–86. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-2-82-86>.
18. Малахов А.Б., Шахназарова М.Д., Фарбер И.М., Великорецкая М.Д., Шишов А.Я. Современные фитопрепараты в комплексном лечении респираторных заболеваний у детей. *Лечебное дело*. 2016;(2):22–27. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennye-fitopreparaty-v-kompleksnom-lechenii-respiratornyh-zabolevaniy-u-detey>.
19. Malahov A.B., Shahnazarova M.D., Farber I.M., Velikoreckaya M.D., Shishov A.Ya. Modern phytopreparations in the complex treatment of respiratory diseases in children. *Lechebnoe Delo*. 2016;(2):22–27. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennye-fitopreparaty-v-kompleksnom-lechenii-respiratornyh-zabolevaniy-u-detey>.
20. Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М. *Кашель и его терапия у детей*. М.; 2020. 244 с.
21. Mizernitsky Yu.L., Melnikova I.M. *Cough and its therapy in children*. Moscow; 2020. 244 p. (In Russ.)
22. Uranic N., Barbic-Zagar B. Efficacy and Safety of Herbion Ivy Syrup in Patients with Cough in Acute Bronchitis. *Krka Med Farm*. 2014;26(38):156–162.
23. Holzinger F., Chenot J.F. Systematic Review of clinical Trials Assessing the Effectiveness of ivy Leaf (*Hedera Helix*) for Acute Upper Respiratory Tract Infections. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2011;2011:382789. <https://doi.org/10.1155/2011/382789>.
24. Hofmann D., Hecker M., Völz P. A. Efficacy of Dry Extract of Ivy Leaves in Children with Bronchial Asthma – A Review of Randomized Controlled Trials. *Phytomedicine*. 2003;10(2–3):213–220. <https://doi.org/10.1078/0944-71103321659979>.
25. Мельникова И.М., Мизерницкий Ю.Л. Комбинированные отхаркивающие препараты растительного происхождения в педиатрической практике. *Медицинский совет*. 2018;(2):93–97. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-2-93-97>.
26. Melnikova I.M., Mizernitsky Yu.L. Combination herbal expectorants in pediatric practice. *Meditsinskiy Sovet*. 2018;(2):93–97. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-2-93-97>.
27. Синева Т., Кузнецова А. Сиропы для лечения кашля у детей. *Новая аптека*. 2016;(11):36–41. Режим доступа: <https://e.novapteka.ru/509008>.
28. Sineva T., Kuznetsova A. Syrups for the treatment of cough in children. *Novaya Apteka*. 2016;(11):36–41. (In Russ.) Available at: <https://e.novapteka.ru/509008>.
29. Мизерницкий Ю.Л., Доровская Н.Л., Мельникова И.М. Перспективы использования препаратов на основе плюща обыкновенного при бронхолегочной патологии в детском возрасте. *Медицинский совет*. 2021;(17):122–127. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-17-122-127>.
30. Mizernitsky Yu.L., Dorovskaya N.L., Melnikova I.M. Prospects for the drug use based on common ivy for bronchopulmonary pathology in childhood. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(17):122–127. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-17-122-127>.

Информация об авторах:

Закиров Ильнур Илгизович, к.м.н., доцент кафедры педиатрии и неонатологии имени профессора Е.М. Лепского, Казанская государственная медицинская академия; 420012, Россия, Казань, ул. Муштари, д. 11; zakirov.ilnur@inbox.ru

Генералова Елена Владимировна, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; заведующая кафедрой педиатрии и детского здоровья, St Joseph University in Tanzania; P.O. Box 11007, Dar es Salaam, Tanzania; elena_generalova@rambler.ru

Ризванова Фарида Фаритовна, к.м.н., доцент кафедры клинической диагностики с курсом педиатрии, Казанский (Приволжский) федеральный университет, Институт фундаментальной медицины и биологии; 420012, Россия, Казань, ул. Кремлевская, д. 18; frizvanova@gmail.com

Information about the authors:

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; 11, Mushtari St., Kazan, 420012, Russia; zakirov.ilnur@inbox.ru

Elena V. Generalova, Cand. Sci. (Med.), Associate 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, Tanzan; elena_generalova@rambler.ru

Farida F. Rizvanova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Clinical Diagnostics with a course in Pediatrics, Kazan (Volga Region) Federal University, Institute of Fundamental Medicine and Biology; 18, Kremlevskaya St., Kazan, 420012, Russia; frizvanova@gmail.com

Рациональный выбор антибактериальной терапии у детей с острыми респираторными инфекциями верхних дыхательных путей

С.В. Зайцева^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0003-1685-234X>, zcv16@mail.ru

О.В. Зайцева^{1,3}, <https://orcid.org/0000-0003-3426-3426>, olga6505963@yandex.ru

Э.Э. Локшина¹, <https://orcid.org/0000-0001-6006-7846>, elokshina@yandex.ru

¹ Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

² Федеральный научно-клинический центр детей и подростков Федерального медико-биологического агентства; 115409, Россия, Москва, ул. Москворечье, д. 20

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

Резюме

Респираторные инфекции занимают первое место в структуре инфекционной патологии у детей. Несмотря на высокую значимость вирусов в этиологии респираторных инфекций, роль бактериальных возбудителей сохраняет свою значимость. Особенности современного течения, высокая частота осложнений, необоснованное назначение антибактериальных препаратов (АБП) и риск развития лекарственно-устойчивых форм микроорганизмов требуют соблюдения алгоритмов временной диагностики бактериальных инфекций и рационального использования АБП. В статье приведены разборы клинических случаев, на их примере рассмотрены основные этапы диагностики и алгоритмы выбора стартовой антибактериальной терапии респираторных инфекций верхних дыхательных путей у детей в условиях амбулаторного звена. Первый клинический случай – девочка, 3,5 года, с жалобами на высокую лихорадку, боль в области правого уха. Рассмотрены принципы дифференциальной диагностики вирусного и бактериального острого среднего отита, риски неблагоприятного течения, определены основные показания к назначению системной антибактериальной терапии у ребенка дошкольного возраста. Во втором клиническом случае девочка, 9 лет, обратилась к аллергологу с жалобами на длительно беспокоящую заложенность носа, головную боль, тяжесть в области лба и щек. Случай демонстрирует алгоритмы диагностики бактериального синусита, возможные маски заболевания и выбор стартового АБП. Третий клинический случай – мальчик, 5 лет, с жалобами на высокую лихорадку, боль в горле. На данном примере показано этиологическое многообразие острых тонзиллофарингитов у детей, определены показания для системной антибактериальной терапии. Отмечено, что только стрептококковый тонзиллофарингит является основным показанием для назначения АБП. Определены особенности стартовой терапии и длительности курса АБП у детей.

Ключевые слова: антибактериальная терапия, антибиотикорезистентность, амоксициллин, амоксициллин/клавуланат, диспергируемые таблетки

Для цитирования: Зайцева С.В., Зайцева О.В., Локшина Э.Э. Рациональный выбор антибактериальной терапии у детей с острыми респираторными инфекциями верхних дыхательных путей. *Медицинский совет.* 2023;17(1):63–72. <https://doi.org/10.21518/ms2023-004>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Rational choice of antibiotic therapy in children with acute respiratory infections of the upper respiratory tract

Svetlana V. Zaytseva^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0003-1685-234X>, zcv16@mail.ru

Olga V. Zaytseva^{1,3}, <https://orcid.org/0000-0003-3426-3426>, olga6505963@yandex.ru

Evelina E. Lokshina¹, <https://orcid.org/0000-0001-6006-7846>, elokshina@yandex.ru

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

² Federal Scientific and Clinical Center for Children and Adolescents of the Federal Medical and Biological Agency; 20, Moskvorechye St., Moscow, 115409, Russia

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

Abstract

Acute respiratory infections are leading in the structure of infectious pathology in children. Despite the high importance of viruses in the etiology of acute respiratory infections, the role of bacterial pathogens remains important. Features of the current course, high frequency of complications, unreasonable prescription of antibacterial drugs and the risk of developing

drug-resistant forms of microorganisms require adherence to algorithms for the timely diagnosis of bacterial infections and the rational use of antibacterial drugs. In the article, on the example of the analysis of clinical cases, the main stages of diagnosis and algorithms for choosing the initial antibiotic therapy for acute respiratory infections of the upper respiratory tract in children in an outpatient setting are considered. In the first clinical case, the principles of differential diagnosis of viral and bacterial acute otitis media, the risks of adverse outcome are considered, the main indications for prescribing systemic antibiotic therapy in preschoolers are identified. The second clinical case demonstrates the algorithms for diagnosing bacterial sinusitis, the possible masks of the disease, and the selection of a starting antibacterial drug. The example of the third clinical case shows the etiological diversity of acute tonsillopharyngitis in children, defined indications for systemic antibacterial therapy. It has been noted that only streptococcal tonsillopharyngitis is the primary indication of antibacterial prescription. The features of initial therapy and the duration of the course of antibacterial drugs in children were determined.

Keywords: antibiotic therapy, antibiotic resistance, amoxicillin, amoxicillin/clavulanate, dispersible tablets

For citation: Zaytseva S.V., Zaytseva O.V., Lokshina E.E. Rational choice of antibiotic therapy in children with acute respiratory infections of the upper respiratory tract. *Meditinskii Sovet*. 2023;17(1):63–72. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-004>.

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

ВВЕДЕНИЕ

В условиях продолжающейся пандемии новой коронавирусной инфекции осень 2022 г. началась с подъема инфекционной заболеваемости, был существенно превышен порог острых респираторных инфекций (ОРИ) и гриппа за последние несколько лет. Согласно данным Роспотребнадзора, заболеваемость гриппом в России с января по октябрь 2022 г. составила 7,87 на 100 тыс. населения, при этом в 2021 г. тот же показатель составлял лишь 0,71. На 50-й неделе 2022 г. уровень заболеваемости населения ОРИ и гриппом по стране составил 161,3 на 10 тыс. населения и был выше базовой линии на 130,4%¹. Вместе с высокой распространенностью ОРИ возросла тяжесть заболевания и частота бактериальных осложнений. В сложившейся ситуации на врачей первичного звена ложится большая ответственность в своевременной этиотропной диагностике и выборе рациональной эмпирической антибактериальной терапии при ОРИ.

Как известно, большинство инфекций верхних дыхательных путей обусловлены вирусными возбудителями, и лечение их заключается в назначении симптоматической терапии [1–3]. Однако в условиях оказания амбулаторной помощи боль в горле, ушах, осиплость голоса и высокая лихорадка нередко являются причиной необоснованного назначения антибактериальных препаратов (АБП). В большинстве случаев это обусловлено страхом возникновения тяжелых бактериальных осложнений у пациентов в амбулаторных условиях. Существуют и другие не менее важные факторы, которые приводят к злоупотреблению лекарственными средствами:

- низкая прогностическая ценность клинических признаков для дифференциации вирусной и бактериальной инфекции;

- отсутствие простых и недорогих лабораторных тестов для этиологической диагностики инфекций верхних дыхательных путей;

- ложные ожидания того, что антибиотики, используемые при вирусных инфекциях верхних дыхательных путей, позволят предупредить осложнения [4].

Сложившиеся в амбулаторной практике тенденции необоснованного использования АБП способствовали увеличению антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов и, как следствие, более тяжелому течению ОРИ [5, 6]. Предотвратить возникшие проблемы можно при соблюдении рекомендованных в современных национальных и международных документах алгоритмов выбора системной антибактериальной терапии.

Принимая во внимание вышеперечисленные сложности, мы рассмотрели алгоритмы диагностики и терапии острой патологии верхних дыхательных путей на клинических примерах.

ОСТРЫЙ СРЕДНИЙ ОТИТ

Согласно определению, острый средний отит (ОСО) – это воспалительный процесс, охватывающий все три отдела среднего уха: барабанную полость, клетки сосцевидного отростка, слуховую трубу. Он проявляется интоксикацией и симптомами, характерными для поражения уха: оталгией, снижением слуха, отореей.

ОСО достаточно часто встречается в детском возрасте и нередко является осложнением ОРИ. Согласно литературным данным, в первые три года жизни все дети переносят хотя бы один эпизод ОСО [1].

Развитию ОСО часто предшествует вирусная инфекция. Отек слизистой оболочки носоглотки и слуховой трубы при ОРИ приводит к нарастанию отрицательного давления в барабанной полости. Это служит причиной последующей аспирации в среднее ухо бактерий из носоглотки, которые чаще всего являются причиной бактериального воспаления среднего уха – *Streptococcus*

¹ Еженедельный национальный бюллетень по гриппу и ОРВИ за 50-ю неделю 2022 г. (12.12.22 – 18.12.22). Режим доступа: https://www.influenza.spb.ru/system/epidemic_situation/laboratory_diagnostics/?year=2022&week=50.

pneumoniae, Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis. Развитие бактериального отита при высоковирулентной инфекции может стать причиной развития гнойных осложнений и тугоухости [1]. Своевременная диагностика признаков прогрессирования заболевания и симптомов бактериальной этиологии ОСО особенно важна в определении показаний для системной антибактериальной терапии и является неоценимой в предупреждении осложнений.

Основные этапы диагностики бактериального ОСО и выбор стартового АБП в амбулаторных условиях рассмотрим на клиническом примере.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 1

Девочка, 3,5 года, обратилась к педиатру с жалобами на высокую лихорадку, боль в области правого уха.

Из анамнеза: ребенок от первой физиологической беременности, срочных самостоятельных родов. Раннее развитие по возрасту. Привита в соответствии с национальным календарем вакцинации. Наследственность неотягощена. Девочка с 3 лет посещает детское учреждение. С этого времени часто болеет ОРВИ, которые протекают с симптомами острого ринита. 3 мес. назад пациентка перенесла острый правосторонний катаральный отит, получала симптоматическую терапию с положительным эффектом. Наблюдается врачом-оториноларингологом по поводу гипертрофии небных и глоточных миндалин 2–3-й степени. Рентгенограмма носоглотки представлена на рис. 1.

Настоящее заболевание в течение недели. В первые дни у ребенка отмечалось повышение температуры до 38,5 °С, заложенность носа, ринорея, кашель в ночные часы, храп. Осмотрена педиатром, установлен диагноз «острый ринофарингит (J00)». Рекомендована симптоматическая терапия: туалет носа физиологическим раствором, ситуационно при выраженной заложенности деконгестанты, при повышенной температуре – жаропонижающие

- **Рисунок 1.** Пациентка, 3,5 года, рентгенограмма носоглотки
- **Figure 1.** A 3-year-old patient, the nasopharynx X-ray



препараты. На фоне проводимой терапии температура снизилась, но заложенность носа сохранялась. На 3-и сутки состояние ухудшилось, вновь повысилась температура до 38,5 °С, появилась резкая боль в области правого уха, из носа – слизисто-гнойные выделения. Ребенок повторно осмотрен педиатром. При осмотре состояние средней тяжести, самочувствие плохое. Ребенок лежит, жалуется на боль в области правого уха. Кожа чистая. Слизистые влажные, чистые. В ротоглотке гипертрофия небных миндалин 3-й степени, без налета. Периферические лимфоузлы единичные безболезненные, подчелюстные до 1,0 см, безболезненные. Сердечные тоны ритмичные. Носовое дыхание затруднено, слизисто-гнойное отделяемое. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Живот мягкий, доступен во всех отделах. Печень, селезенка не пальпируются. Стул оформленный. Мочеиспускание свободное. При отоскопии выявлена выраженная гиперемия и выбухание барабанной перепонки.

Таким образом, на основании данных анамнеза, осмотра, проведенного обследования ребенку был установлен диагноз «острый правосторонний средний отит (H66.0); острый ринит (J00); гипертрофия небных и глоточных миндалин (J35.3); аденоидит (J35.8)».

При установлении диагноза ОСО педиатр должен определить необходимость медикаментозного лечения и в частности показания для антибактериальной терапии.

В условиях возрастания резистентности микроорганизмов к лекарственным препаратам назначение АБП является ответственным шагом для врача. АБП должен быть не только эффективным, но и безопасным, не способствовать выработке лекарственно-устойчивых форм микроорганизмов. Поэтому важно соблюдать основные этапы при назначении АБП. Сначала необходимо установить бактериальный генез заболевания и определить, что АБП показаны данному пациенту. Эмпирический выбор стартового АБП, дозы и длительности курса терапии проводится с учетом вероятности возбудителя и его антибиотикорезистентности [7].

Согласно клиническим рекомендациям, показаниями для назначения системной антибактериальной терапии при ОСО являются:

- гнойная форма ОСО;
- возраст детей младше 2 лет;
- рецидивирующее течение ОСО;
- сохранение клинических признаков заболевания в течение 72 ч;
- наличие сопутствующей патологии, обуславливающей более высокий риск неблагоприятного течения заболевания;
- отсутствие возможности проведения контрольного осмотра врачом-оториноларингологом в течение 2–3 дней с момента первичного осмотра [1].

Реактивные воспалительные изменения со стороны глоточной миндалины, возникающие вследствие перенесенного простудного заболевания, для детей младше 7–9 лет являются физиологическими [8] и не требуют лечения. Однако у нашей пациентки была высокой вероятность того, что гипертрофия глоточных миндалин

и аденоиды могут способствовать нарушению дренирования слуховой трубы и развитию экссудативного среднего отита с присоединением бактериальной флоры из носоглотки.

Важным этапом дифференциальной диагностики вирусного и бактериального процесса является оценка клинического анализа крови. Согласно современным рекомендациям, предиктором бактериального процесса в клиническом анализе крови является высокий лейкоцитоз (> 15 тыс/мкл) и повышение нейтрофилов (> 10 тыс/мкл). Существенно помогает в диагностике бактериального процесса определение прокальцитонина. Его повышение > 2 нг/мл с большой вероятностью свидетельствует о бактериальном генезе заболевания [1]. Необходимо помнить, что повышение С-реактивного белка свидетельствует об активности воспалительного процесса и не указывает на этиологию заболевания.

В клиническом анализе крови у наблюдаемой девочки был выявлен высокий лейкоцитоз $18 \times 10^9/\text{л}$ и повышение нейтрофилов до 79% ($14,22 \times 10^9/\text{л}$).

Таким образом, рецидивирующий ОСО, клиническая картина заболевания с ухудшением состояния в течение 72 ч, наличие гипертрофии глоточных миндалин являются факторами риска неблагоприятного течения и вероятности бактериального воспаления у нашей пациентки. Данные отоскопии также свидетельствуют о высокой вероятности бактериального ОСО. Диагностика бактериального ОСО является показанием для назначения антибактериальной терапии.

Выбор АБП проводится эмпирически и базируется на вероятной этиологии возбудителя и его резистентности к АБП. Основными возбудителями ОСО у детей являются *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis* и *Streptococcus pyogenes*. Клиническое течение ОСО определяется возбудителем: так, ОСО вызванный *S. pneumoniae*, протекает с яркой клинической картиной заболевания, не имеет тенденции к саморазрешению и нередко сопровождается перфорацией барабанной перепонки. Необходимо учитывать, что если ранее проводилось лечение аминопеницилинами, то высока вероятность того, что возбудителем является пенициллинорезистентный *S. pneumoniae* [1].

Ассоциированный с *S. pyogenes* ОСО протекает с лихорадкой, высокой вероятностью спонтанной перфорации барабанной перепонки, отореей и сопровождается симптомами со стороны верхних или нижних дыхательных путей [1].

Для отита, вызванного *H. influenzae*, характерен ОСО с отсутствием выраженной клинической симптоматики, нередко сочетается с явлениями конъюнктивита [1]. Важно помнить, что *H. influenzae* и *M. catarrhalis* практически в 100% случаев являются β -лактамазообразующими штаммами. Высокий риск наличия данных возбудителей наиболее вероятен у детей, имеющих так называемые факторы риска:

- дети в возрасте до 2 лет;
- пациенты, принимавшие АБП в последние 3 мес.;

■ посещающие детские дошкольные учреждения или находящиеся в детских образовательных учреждениях с круглосуточным пребыванием;

■ пациенты, получающие иммуносупрессивную терапию [7].

S. pneumoniae является наиболее распространенным возбудителем ОСО у детей. Следовательно, выбор АБП определяется его активностью в отношении пневмококка. В соответствии с национальными рекомендациями в целях преодоления распространения антибиотикорезистентных штаммов пневмококка стартовым АБП при ОСО является амоксициллин в стандартной дозировке из расчета 45–60 мг/кг/сут [1].

Амоксициллин является полусинтетическим пенициллином, который ингибирует пенициллинсвязывающие белки, играющие ключевую роль в биосинтезе структурных элементов клеточной стенки бактерий. Ингибирование синтеза структурных белков (пептидогликана) приводит к ослаблению клеточной стенки, после чего обычно следует лизис и гибель бактериальной клетки. Амоксициллин выпускается в разных формах: таблетки, суспензии, порошки для приготовления суспензий или парентерального введения². В последнее время на рынке появились диспергируемые таблетки. Амоксициллин в форме диспергируемых таблеток представлен, в частности, российским лекарственным препаратом Амоксициллин ЭКСПРЕСС (ГК «Фармстандарт»), который выпускается в 4 дозировках: 125, 250, 500, 1000 мг. Непосредственно перед применением таблетки следует растворить в воде (не менее чем в 50 мл) и тщательно перемешать. Полученную смесь, имеющую легкий фруктовый вкус, необходимо принять сразу после приготовления³. Применение диспергируемых таблеток снижает риск ошибок дозирования по сравнению с пероральными суспензиями, поскольку диспергируемая таблетка представляет собой одну дозу суспензии, заключенную в таблетку. Данная форма выпуска препарата позволяет использовать его у маленьких пациентов, испытывающих затруднения с глотанием. Следует особо отметить рекомендации Детского фонда Организации Объединенных Наций (ЮНИСЕФ) и Всемирной организации здравоохранения, где определено, что в тех клинических случаях, когда имеются показания для назначения пероральных антибиотиков, должны использоваться препараты в виде диспергируемых таблеток⁴. Их преимуществом является высокая абсорбция амоксициллина по сравнению с капсулами, а биодоступность сопоставима с внутримышечным способом введения. АБП в форме диспергируемых таблеток обладают высоким профилем безопасности, так как их применение снижает остаточные количества антибиотика в кишечнике, уменьшая влияние на естественную микрофлору желудочно-кишечного тракта [9].

² Государственный реестр лекарственных средств. Амоксициллин ЭКСПРЕСС. Номер регистрации ЛП-005523, дата регистрации 20.05.2019. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=b9867190-a7ca-49db-98ca-3352481c049e.

³ Там же.

⁴ ВОЗ. Пневмония у детей. Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/pneumonia>; Amoxicillin Dispersible Tablets (DT): Product Profile, Availability and Guidance. UNICEF Supply Division. July 2013. Available at: <https://www.unicef.org/supply/media/5021/file/amoxicillin-dt-supply-note-2013.pdf>.

В нашем клиническом случае в качестве стартового препарата был выбран амоксициллин в дозировке 60 мг/кг/сут. Ребенку рекомендовали диспергируемые таблетки Амоксициллин ЭКСПРЕСС в дозе 250 мг 3 раза в сутки.

Комплексная терапия бактериального ОСО включает жаропонижающие и анальгетирующие препараты, противовоспалительные средства для улучшения носового дыхания, элиминационно-ирригационную терапию.

На фоне терапии на 3-и сутки у ребенка улучшилось самочувствие, купирована лихорадка, отсутствует боль в ушах. Ребенок осмотрен оториноларингологом, отмечена положительная динамика в течении отита. Курс антибактериальной терапии продолжен до 7 суток.

Таким образом, у пациентов с ОСО важно своевременно диагностировать бактериальную инфекцию и определить показания для системной антибактериальной терапии. Рациональное назначение АБП является залогом эффективной и безопасной системной антибактериальной терапии, предупреждения осложнений.

ОСТРЫЙ РИНОСИНУСИТ

Острый синусит (ОС) – это острое воспаление слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух длительностью не более 12 нед., сопровождающееся двумя или более симптомами, к которым относятся заложенность носа, выделения из носа и кашель (в дневное или ночное время) [2].

По данным международного документа EPOS 2020 (European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal polyps – Рекомендации по лечению острого и хронического синусита и назальных полипов), у большинства пациентов с ОРИ развивается вирусный острый риносинусит (ОРС). Острый бактериальный риносинусит диагностируется только у 5% детей [10]. Дифференциальный диагноз вирусного и бактериального синусита особенно важен, так как высокая вероятность бактериальной этиологии ОРС является показанием к системной антибактериальной терапии.

В амбулаторных условиях вероятность бактериального возбудителя при ОРС основана на анализе клинических симптомов. Клиническая картина острого бактериального риносинусита может протекать по трем сценариям:

1) начало заболевания с лихорадкой выше 39 °С, гнойными выделениями из носа и болями в области лица в течение 3–4 дней;

2) стойкая ринорея, сопровождающаяся дневным кашлем в течение более 10 дней без клинического улучшения;

3) усиление или появление новых симптомов, включая лихорадку, головную боль, кашель или ринорею, ухудшающихся после клинического улучшения заболевания.

Помогают в диагностике бактериальной инфекции лабораторные исследования.

Особенности диагностики и алгоритм выбора терапии у детей с ОРС рассмотрим на клиническом примере.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 2

Девочка, 9 лет, обратилась к аллергологу с жалобами на длительно беспокоящую заложенность носа, головную боль, тяжесть в области лба и щек.

Из анамнеза: ребенок от молодых здоровых родителей. Раннее развитие по возрасту. Привита в соответствии с национальным календарем. Наследственность отягощена по аллергии – у матери поллиноз. Болела редко – острые респираторные заболевания (ОРЗ) 1–3 раза в год. С 4 лет у ребенка в весенне-летний период явления риноконъюнктивита. В ходе обследования выявлена сенсibilизация к пыльце березы.

Настоящее заболевание продолжается в течение 4 нед. (зимний период). На фоне нормальной температуры у ребенка появилась заложенность носа, ринорея. Осмотрена педиатром, установлен диагноз аллергического ринита, в терапии рекомендованы антигистаминные препараты, деконгестанты, топические глюкокортикоиды. Несмотря на проводимую терапию, клинические симптомы (заложенность носа, ринорея) сохранялись. За несколько дней до приема появилась головная боль, тяжесть в области лба, проекции верхнечелюстных пазух. При опросе было установлено, что за неделю до начала заболевания у брата пациентки был острый ринит.

При осмотре: состояние средней тяжести, температура 37,2 °С. Носовое дыхание резко затруднено, гнойное отделяемое. Кожа чистая. При перкуссии отмечается болезненность в области проекции верхнечелюстных, фронтальных пазух. Слизистые ротоглотки чистые. Сердечные тоны ритмичные. При аускультации в легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Живот мягкий, доступен для пальпации во всех отделах, безболезненный. Печень, селезенка не пальпируются. Стул оформленный, мочеиспускание свободное.

На основании анализа данных анамнеза – длительность заболевания в течении 4 нед., вторая волна заболевания с повышением температуры до 38,5 °С, гнойными выделениями из носа, появлением головной боли, боли в области проекции пазух – был заподозрен бактериальный риносинусит.

Высокодостоверных критериев бактериальной этиологии ОРС в настоящее время в амбулаторной практике не существует. Только правильная интерпретация клинико-анамнестических и физикальных данных помогает определиться с необходимостью незамедлительного назначения АБП. Согласно клиническим рекомендациям, показанием для назначения АБП у детей является наличие [2]:

■ симптомов орбитальных и внутричерепных осложнений ОС;

■ 3 и более признака острого бактериального синусита, к которым относят:

- гнойные выделения из носа или выделения в течение 3 и более дней только из одной половины носа любого характера;
- головная боль или ощущение давления в области лица в месте проекции верхнечелюстных или лобных пазух;
- лихорадка 38,0 °С и выше;

- вторая волна заболевания (усиление выраженности симптомов ОС после временного улучшения);
- лейкоцитоз в клиническом анализе крови (более $15 \times 10^9/\text{л}$);

■ в качестве сопутствующей патологии клинически подтвержденного иммунодефицита, генетических заболеваний, обуславливающих несостоятельность работы системы мукоцилиарного транспорта (муковисцидоз, синдромы цилиарной дискинезии) и некомпенсированного сахарного диабета I типа;

■ анамнестических данных о рецидивирующем течении заболевания (4 и более диагностированных эпизода ОС за последний год).

Золотым стандартом диагностики риносинусита и определения тактики ведения пациента в настоящее время являются лучевые методы диагностики – рентгенограмма придаточных носовых пазух и компьютерная томография. Для дифференциальной диагностики вирусного и бактериального процесса рекомендуется исследование клинического анализа крови.

По результатам рентгенограммы придаточных носовых пазух у ребенка были выявлены признаки воспаления верхнечелюстной пазухи справа и слева, воспалительные изменения в области фронтальной пазухи справа (рис. 2).

Ребенок был консультирован врачом-отоларингологом. При риноскопии была выявлена гиперемия, выраженная отечность слизистой оболочки полости носа, гнойное отделяемое в среднем носовом ходе справа и слева.

С целью дифференциальной диагностики вирусного и бактериального процесса проведены лабораторные исследования. Данные клинического анализа крови подтвердили у ребенка бактериальную инфекцию: лейкоцитоз (17 тыс/мкл), гранулоцитоз (нейтрофилы 78% – 12,4 тыс/мкл), ускорение скорости оседания эритроцитов (36 мм/ч).

● **Рисунок 2.** Пациентка, 9 лет, рентгенограмма придаточных носовых пазух

● **Figure 2.** A 9-year-old patient, the paranasal sinuses X-ray



Таким образом, на основании данных анамнеза, динамики течения заболевания и клинических симптомов, лабораторного и рентгенологического обследования пациента ребенку был установлен диагноз «острый бактериальный полисинусит», что является показанием для назначения антибактериальной терапии [2].

Эмпирический выбор стартового АБП базируется на оценке значимости возбудителя у конкретного пациента, вероятности его резистентности к препарату. В процессе лечения важно определить необходимые и достаточные дозы и длительность курса терапии ОРС.

Согласно многочисленным исследованиям, 70–75% всех бактериальных ОРС составляют *S. pneumoniae* и *H. influenzae* [2, 10]. Значительно реже бактериальный ОРС обусловлен стрептококками группы A, *M. catarrhalis*, а также облигатно-анаэробными микроорганизмами. В настоящее время имеется тенденция к увеличению роли стафилококков (в частности *S. aureus*) в генезе ОРС. Причем на фоне аллергического воспалительного процесса стафилококк приобретает свойства длительно персистирующего микроорганизма, способного прочно фиксироваться на слизистой оболочке [11].

Учитывая значимость *S. pneumoniae* в этиологии ОРС, современные национальные документы рекомендуют при подозрении на бактериальный ОРС в качестве стартового АБП в амбулаторных условиях использовать амоксициллин в стандартной дозировке из расчета 45–60 мг/кг/сут.

Однако при выборе стартового АБП требуется учитывать высокую распространенность антибиотикоустойчивых штаммов возбудителей. Основными механизмами резистентности к амоксициллину являются мутация пенициллинсвязывающих белков и инактивация β-лактамазами, в результате чего уменьшается сродство антибиотика с мишенью.

Устойчивость *S. pneumoniae* к β-лактамам связана с модификацией структуры пенициллинсвязывающих белков. В результате повышается минимальная подавляющая концентрация этих препаратов и снижается их клиническая эффективность. С целью преодоления резистентности *S. pneumoniae* к β-лактамам существуют рекомендации назначения препаратов в увеличенной дозе: амоксициллин – 80–90 мг/кг/сут [7].

У пациентов, имеющих факторы риска наличия лекарственно-устойчивых микроорганизмов, стартовым препаратом при лечении ОСО становятся препараты, активные в отношении штаммов, продуцирующих β-лактамазы, – пероральные защищенные аминопенициллины (амоксициллин/клавуланат).

Основными факторами риска наличия лекарственно-устойчивых микроорганизмов у ребенка являются:

- возраст до 2 лет;
- прием АБП в последние 3 мес.;
- посещение детских дошкольных учреждений;
- прием иммуносупрессивной терапии [7].

В этой ситуации предпочтение в амбулаторных условиях отдается амоксициллину/клавуланату в стандартной дозировке (45–60 мг/кг/сут по амоксициллину).

В случае если у ребенка выделен пенициллинрезистентный штамм пневмококка, имеется подозрение на микст-инфекцию или пациент получал β -лактамы антибиотики в последние 3 мес., рекомендуется терапия высокой дозой амоксициллина/клавуланата (60–90 мг/кг/сут по амоксициллину) [7].

На российском фармрынке в рамках линейки антибиотиков «ЭКСПРЕСС» присутствует препарат Амоксициллин + Клавулановая кислота ЭКСПРЕСС (ГК «Фармстандарт»). Амоксициллин + Клавулановая кислота ЭКСПРЕСС выпускается в четырех дозировках: 125 + 31,25, 250 + 62,5, 500 + 125, 875 + 125 мг в виде диспергируемых таблеток. Применение препарата в данной лекарственной форме возможно у детей с 1 года. Диспергируемые таблетки с широкой линейкой выпуска позволяют четко дозировать препарат и эффективно использовать его в педиатрической практике⁵.

При назначении препаратов, содержащих клавулановую кислоту, необходимо учитывать, что ее максимальная суточная доза для взрослых и детей старше 12 лет составляет 600 мг, для детей до 12 лет – 10 мг/кг массы тела. Избыточное содержание клавулановой кислоты может способствовать явлениям кишечной диспепсии.

Таким образом, защищенные аминопенициллины являются стартовыми препаратами в случае, если у ребенка имеются факторы риска наличия антибиотикорезистентных штаммов возбудителей или при неэффективности стартовой терапии амоксициллином. В этой ситуации применяют стандартные дозы амоксициллина/клавуланата (45–60 мг/кг/сут по амоксициллину).

В комплексной терапии бактериального ОРС могут быть рекомендованы АБП для местного применения (на слизистые оболочки). Они назначаются одновременно с системным применением антибиотиков, а также в качестве монотерапии.

Большое значение в терапии ОРС отводится элиминационно-ирригационной терапии с целью оптимизации туалета полости носа. Для устранения отека слизистой оболочки носа пациентам с ОРС рекомендуют деконгестанты, однако их использование должно проводиться под контролем врача и не более 5–7 дней в связи с риском развития медикаментозного ринита. Для улучшения мукоцилиарного клиренса в терапию могут быть включены мукоактивные препараты. У пациентов старше 12 лет с противовоспалительной целью и для улучшения оттока возможно использование интраназальных глюкокортикоидов.

Учитывая вышеперечисленные рекомендации, пациентке была назначена системная АБТ – Амоксициллин + Клавулановая кислота ЭКСПРЕСС в дозе 60 мг/кг по амоксициллину, проводилась элиминационно-ирригационная терапия носа, использовались муколитические препараты.

На эффективность и безопасность АБП, а также на предупреждение формирования лекарственно-устойчивых форм микроорганизмов большое влияние оказывает длительность антибактериальной терапии. Большинство экспертов в настоящее время считают, что длительность курса антибактериальной терапии должна составлять в среднем 7–10 дней. Критерием эффективности АБТ служит регресс клинических симптомов: стойкое снижение температуры тела или ее нормализация в течение не менее 2 суток, отсутствие признаков интоксикации, тенденция к нормализации общего анализа крови.

В нашем случае на фоне терапии на 3-и сутки отмечена положительная динамика основных симптомов синусита – локальной боли, дискомфорта в проекции пораженного синуса, выделений из носа, температуры тела. Отмечена существенная положительная лабораторная динамика. Курс антибактериальной терапии продолжен до 7 суток.

ОСТРЫЙ ТОНЗИЛЛИТ

Еще одной распространенной проблемой в педиатрической практике является острый тонзиллофарингит (ОТФ). Это острое инфекционное воспаление слизистой оболочки и лимфатических структур ротоглотки (небные миндалины, лимфоидные фолликулы задней стенки глотки) [3].

ОТФ является полиэтиологическим заболеванием. Возбудителем ОТФ может быть бактериальная, вирусная, внутриклеточная и грибковая инфекция. Многообразие возбудителей определяет сложности дифференциальной диагностики и выбора лечения вирусных и бактериальных тонзиллофарингитов.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 3

Мальчик, 5 лет, обратился к педиатру с жалобами на высокую лихорадку, боль в горле.

Из анамнеза: ребенок от физиологической беременности, срочных самостоятельных родов. Масса тела при рождении 3250 г, рост 51 см. Раннее развитие по возрасту. Привит по возрасту в соответствии с национальным календарем. Перенесенные заболевания – ОРИ 2–3 раза в год, ветряная оспа.

Настоящее заболевание в течение 3 суток, лихорадка до 39 °С, боль в горле.

При осмотре состояние средней тяжести. Выраженная слабость. Правильного телосложения, удовлетворительного питания. Кожные покровы бледные, в пероральной области эрозии, гиперемия, желтые корочки. Слизистые влажные, яркая гиперемия дужек, гиперплазия лимфоидной ткани задней стенки глотки. Небные миндалины увеличены, рыхлые, ярко гиперемизированные, налетов нет, гипертрофия 2-й степени. В области мягкого неба и язычка выявлена петехиальная энантема. При пальпации определяются увеличенные до 1,5 см множественные подчелюстные лимфоузлы. Остальные группы

⁵ Государственный реестр лекарственных средств. Амоксициллин + Клавулановая кислота ЭКСПРЕСС. Номер регистрации ЛП-005622, дата регистрации 01.07.2019. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=332c93a8-7fb6-4c82-8d5a-2cb007e62ec3.

единичные, до 0,5 см. По внутренним органам без особенностей.

Таким образом, данные анамнеза, осмотра позволяют выставить ребенку диагноз ОТФ.

Согласно многочисленным исследованиям, около 80% ОТФ обусловлены вирусными агентами. Наиболее частыми вирусными возбудителями являются: аденовирус, вирус Эпштейна – Барр, вирус парагриппа, респираторно-синцитиальный вирус, риновирус, бока-вирус, метапневмовирус, энтеровирусы (Коксаки В) [12].

Среди бактериальных возбудителей особую важность имеет β -гемолитический стрептококк группы А (БГСА, *S. pyogenes*). Подозрение на БГСА при ОТФ требует обязательного назначения системной антибактериальной терапии [3].

Ряд авторов указывают на определенную роль в этиологии ОТФ таких бактериальных возбудителей, как стрептококки групп С и G, *S. pneumoniae*, *Arcanobacterium haemolyticum*, анаэробы, *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydophila pneumoniae*. Необходимо помнить, что острый тонзиллит в настоящее время является одним из основных симптомов таких заболеваний, как дифтерия (*Corynebacterium diphtheriae*), гонорея (*Neisseria gonorrhoeae*), что требуется учитывать при диагностике ОТФ. Однако в общей статистике они занимают не более 1%. Микотические поражения глотки также не являются частыми. Согласно литературным данным, *Candida albicans* является основным возбудителем у 93% пациентов с микотическим ОТФ [12].

В настоящее время отсутствуют достоверные критерии дифференциальной диагностики вирусных и бактериальных ОТФ. В результате выбор тактики лечения ОТФ представляет собой ответственную задачу. С одной стороны, с данной патологией наиболее часто связано излишнее и необоснованное назначение системной антибактериальной терапии, с другой – отказ от антибиотиков может способствовать развитию серьезных осложнений.

Сформировавшиеся в России в течение многих лет стереотипы этиологической диагностики тонзиллитов, основанные на оценке фарингоскопической картины, явились причиной частых диагностических и терапевтических ошибок. Такие клинические признаки, как лихорадка и налеты на небных миндалинах, встречаются одинаково часто как при вирусных, так и при бактериальных формах тонзиллита, что существенно затрудняет этиологическую диагностику. Однако существуют некоторые клинические особенности, позволяющие с большей вероятностью диагностировать этиологию ОТФ.

На вирусную этиологию ОТФ может указывать сезонность заболевания и эпидемиологические данные. Для вирусного ОТФ, как и для любой острой респираторной вирусной инфекции характерна высокая контагиозность и быстрое распространение в коллективе (детское учреждение, семья). Наличие катаральных явлений (гиперемия конъюнктив, затрудненное носовое дыхание, ринорея) также с большой вероятностью свидетельствует в пользу вирусной этиологии заболевания.

Возраст ребенка может указывать на этиологию ОТФ. Так, дети первого года жизни обладают приобретенным от матери антитоксическим и антимикробным стрептококковым иммунитетом, и поэтому БГСА редко является этиологическим фактором ОТФ у данной группы пациентов [13]. У детей до 3 лет ОТФ может быть проявлением вирусной респираторной инфекции в 70–90% случаев. Наибольшая распространенность стрептококкового ОТФ имеет место в детском (старше 3 лет) и подростковом возрасте [3].

Стрептококковый ОТФ отличается от вирусного отсутствием кашля, выраженных катаральных симптомов, конъюнктивита. Иногда при пальпации определяется болезненность лимфоузлов. Картина катарального тонзиллита не противоречит этиологии стрептококкового тонзиллита [13]. Нередко выявляется петехиальная энантема на мягком небе и языке. Данный симптом в ранние сроки с большой вероятностью может указывать на стрептококковую этиологию ОТФ [3]. При стрептококковом тонзиллите возможно поражение кожи.

В нашем клиническом случае такие данные, как возраст ребенка (5 лет), отсутствие катаральных явлений, наличие выраженного синдрома интоксикации, кожные проявления по типу стрептодермии, картина тонзиллофарингита и наличие петехиальной энантемы, реакция регионарных лимфоузлов с большой вероятностью свидетельствуют о стрептококковом генезе заболевания.

Определенную помощь в этиологической диагностике бактериальной и вирусной инфекции при ОРВИ оказывают лабораторные исследования. Однако нередко ОТФ, ассоциированные с вирусами (адено-, герпесвирусами), вызывают в анализе крови изменения, характерные для бактериальной инфекции. Поэтому лабораторные показатели при ОТФ не всегда помогают в установлении этиологии заболевания [13].

Принимая во внимание отсутствие значимых клинических и лабораторных критериев этиологической диагностики ОТФ, золотым стандартом диагностики стрептококкового тонзиллита являются методы идентификации инфекционного агента. Особенно оправданно применение экспресс-методов. Так, использование тест-систем для выявления антигенов стрептококков группы А позволяет за 15–20 мин с высокой специфичностью (порядка 90%) и чувствительностью (до 95%) получить положительный результат.

В нашем клиническом случае с помощью экспресс-теста был идентифицирован антиген *S. pyogenes*.

Таким образом, на основании данных анамнеза, осмотра и обследования ребенку был установлен диагноз «острый стрептококковый тонзиллит (J03.0)».

Согласно клиническим рекомендациям, стрептококковый генез воспаления при ОТФ является основным показанием для включения системных АБП. Основной целью системной антибактериальной терапии при остром стрептококковом тонзиллофарингите является эрадикация возбудителя *S. pyogenes* и профилактика осложнений – как ранних гнойных, так и поздних аутоиммунных [13].

При выборе АБП врач должен учитывать как его эффективность, так и безопасность. Исследования показали, что 100% штаммов β -гемолитического стрептококка группы A *in vitro* сохраняют чувствительность к природному пенициллину. Именно этим обусловлено, что в качестве стартового препарата для лечения острого стрептококкового тонзиллофарингита является пенициллин (феноксиметилпенициллин внутрь в дозе 50–100 тыс. Ед/кг/сут) Альтернативным препаратом с меньшей кратностью приема является амоксициллин 45–60 мг/кг/сут [3].

С учетом установленного диагноза ребенку был рекомендован Амоксициллин ЭКСПРЕСС в виде диспергируемых таблеток в дозе 250 мг 3 раза в сутки. Контроль эффективности антибактериальной терапии (купирование лихорадки, уменьшение боли в горле) и правильность определения возбудителя оценивается в течение 48–72 ч от момента начала антибактериальной терапии. У нашего пациента на 3-и сутки купирования лихорадка, уменьшилась боль в горле, что свидетельствует об эффективности терапии. Однако с учетом клинических рекомендаций курс лечения был продолжен до 10 суток с целью эрадикации *S. pyogenes* и предупреждения развития поздних осложнений.

Таким образом, особенностью противомикробной терапии при ОТФ стрептококковой этиологии является обязательное назначение системных АБП, возможность выбора в качестве стартового препарата амоксициллина и длительность курса терапии до 10 суток.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В терапии ОРИ перед врачом первичного звена всегда встает вопрос о выборе рациональной и безопасной терапии. Наиболее часто данный вопрос затрагивает необходимость назначения системной антибактериальной терапии. Принимая во внимание национальные и международные рекомендации, врач должен соблюдать определенный алгоритм действий, который включает доказательство бактериального генеза инфекции, выбор стартового препарата с учетом его эффективности и безопасности, определение эффективной дозы препарата и длительности курса терапии.

Первостепенной задачей является подтверждение бактериальной этиологии заболевания. С этой целью врач должен проанализировать эпидемиологические особенности (заболеваемость окружающих), анамнез и клинические симптомы заболевания. В подтверждении бактериальной этиологии заболевания могут играть значение как доступные лабораторные показатели (клинический анализ крови), так и методы, непосредственно подтверждающие бактериальный генез инфекции (экспресс-тесты на идентификацию возбудителя, прокальцитонинный тест). И только уверенность в том, что данное ОРЗ связано с бактериальной инфекцией, является переходом к следующему шагу в выборе стартового АБП – определению значимости возбудителя и его возможной антибиотикорезистентности у конкретного пациента. С учетом

клинических рекомендаций, посвященных ОРЗ верхних дыхательных путей (ОРЗ, острый отит), в большинстве случаев бактериальной инфекции стартовым препаратом являются аминопенициллины, в частности амоксициллин. На российском фармрынке в настоящее время существует препарат Амоксициллин ЭКСПРЕСС в форме диспергируемых таблеток. Данная форма позволяет четко дозировать препарат и эффективно использовать его в педиатрической практике. Амоксициллин эффективен в отношении основного возбудителя респираторных бактериальных инфекций *S. pneumoniae* и в большинстве случаев назначается в стандартной дозе 45–60 мг/кг/сут. Однако в связи с высоким распространением штаммов *S. pneumoniae*, устойчивых к β -лактамам, с целью преодоления резистентности пациентам группы риска рекомендуется увеличение дозы амоксициллина до 80–90 мг/кг/сут.

Необходимо учитывать, что у детей высока вероятность участия *H. influenzae* и *M. catarrhalis* в этиологии ОРЗ. Данные микроорганизмы в большинстве случаев вырабатывают β -лактамазы, что приводит к неэффективности амоксициллина. Высокий риск наличия данных возбудителей наиболее вероятен у детей, имеющих так называемые факторы риска. Среди них дети в возрасте до 2 лет; пациенты, принимавшие АБП в последние 3 мес.; дети, посещающие детские дошкольные учреждения или находящиеся в детских образовательных учреждениях с круглосуточным пребыванием; пациенты, получающие иммуносупрессивную терапию. У данной группы пациентов стартовым препаратом при лечении бактериальных инфекций являются препараты, активные в отношении штаммов, продуцирующих β -лактамазы. В амбулаторных условиях основу терапии составляют пероральные защищенные аминопенициллины (амоксициллин/клавуланат). На российской фармрынке в рамках линейки антибиотиков «ЭКСПРЕСС» присутствует препарат Амоксициллин + Клавулановая кислота ЭКСПРЕСС (ГК «Фармстандарт») в виде диспергируемых таблеток. Применение препарата возможно у детей с 1 года.

Эффективность терапии определяется клиническим улучшением – уменьшением синдрома интоксикации, катарально-респираторного синдрома, а также улучшением лабораторных показателей. Обычный курс лечения бактериальной инфекции составляет 5–10 дней.

Таким образом, в соответствии с алгоритмом выбора системной антибактериальной терапии АБП назначаются по строгим показаниям при высокой вероятности или доказанности этиологической роли бактериального возбудителя. Стартовым препаратом в данном случае является амоксициллин. При неэффективности терапии или наличии факторов риска лекарственно-устойчивых возбудителей у пациента в амбулаторных условиях рекомендуются ингибиторозащищенные аминопенициллины – амоксициллин/клавуланат.



Поступила / Received 15.01.2023
Поступила после рецензирования / Revised 30.01.2023
Принята в печать / Accepted 01.02.2023

Список литературы / References

- Карнеева О.В., Гуров А.В., Поляков Д.П., Тулупов Д.А., Рязанцев С.В., Гагва А.К., Трухин Д.В. *Острый средний острый: клинические рекомендации*. М.; 2021. 47 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/314_2.
Karneeva O.V., Gurov A.V., Polyakov D.P., Tulupov D.A., Ryazantsev S.V., Gagua A.K., Trukhin D.V. *Otitis media acute: clinical guidelines*. Moscow; 2021. 47 p. (In Russ.) Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/314_2.
- Карнеева О.В., Гуров А.В., Карпова Е.П., Тулупов Д.А., Рязанцев С.В., Гаращенко Т.И. и др. *Острый синусит: клинические рекомендации*. М.; 2021. 51 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/313_2.
Karneeva O.V., Gurov A.V., Karpova E.P., Tulupov D.A., Ryazantsev S.V., Garashchenko T.I. *Acute sinusitis: clinical guidelines*. Moscow; 2021. 51 p. (In Russ.) Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/313_2.
- Дайхес Н.А., Баранов А.А., Лобзин Ю.В., Намазова-Баранова Л.С., Козлов Р.С., Поляков Д.П. и др. *Острый тонзиллит и фарингит (Острый тонзиллофарингит): клинические рекомендации*. М.; 2021. 51 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/306_2.
Daikhes N.A., Baranov A.A., Lobzin Yu.V., Namazova-Baranova L.S., Kozlov R.S., Polyakov D.P. et al. *Acute tonsillitis and pharyngitis (Acute tonsillopharyngitis): clinical guidelines*. Moscow; 2021. 51 p. (In Russ.) Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/306_2.
- Group A Streptococcal Infections, Pertussis. In: Pickering L.K. (ed.). *Red Book 2003: Report of the Committee on Infectious Diseases*. 26th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2003, pp. 573–584.
- Козлов Р.С., Муравьев А.А., Чагарян А.Н., Иванчик Н.В., Куркова А.А., Кузьменков А.Ю. и др. Эпидемиология и антибиотикорезистентность серотипов *S. pneumoniae*, циркулирующих во взрослой популяции на территории Российской Федерации (исследование «SPECTRUM»). *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2021;23(2):127–137. <https://doi.org/10.36488/cmac.2021.2.127-137>.
Kozlov R.S., Muravyev A.A., Chagaryan A.N., Ivanchik N.V., Kurkova A.A., Kuzmenkov A.Yu. et al. The prevalence and antimicrobial susceptibility of circulating *S. pneumoniae* serotypes in adult population in Russia (epidemiological study «SPECTRUM»). *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2021;23(2):127–137. (In Russ.) <https://doi.org/10.36488/cmac.2021.2.127-137>.
- Shi W., Du Q., Yuan L., Gao W., Wang Q., Yao K. Antibiotic Resistance and Molecular Biological Characteristics of Non-13-Valent-Pneumococcal Conjugate Vaccine Serogroup 15 *Streptococcus pneumoniae* Isolated From Children in China. *Front Microbiol*. 2022;12:778985. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.778985>.
- Резолюция Экспертного совета «Принципы рациональной антибиотикотерапии респираторных инфекций у детей. Сохранение антибиотиков для будущих поколений». 31 марта 2018 г., Москва. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2018;(3):10–15. Режим доступа: https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/pediatrica-consilium-medicum/ped2018/ped2018_3/rezolyutsiya-ekspertnogo-soveta-printsipy-ratsionalnoy-antibiotikoterapii-respiratornykh-infektsiy-u/.
Resolution of the Expert Council "Principles of rational antibiotic therapy of respiratory infections in children. Let's preserve antibiotics for future generations". March 31, 2018, Moscow. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2018;(3):10–15. (In Russ.) Available at: https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/pediatrica-consilium-medicum/ped2018/ped2018_3/rezolyutsiya-ekspertnogo-soveta-printsipy-ratsionalnoy-antibiotikoterapii-respiratornykh-infektsiy-u/.
- Карпова Е.П., Тулупов Д.А., Карнеева О.В., Поляков Д.П. *Гипертрофия аденоидов. Гипертрофия небных миндалин: клинические рекомендации*. М.; 2021. 44 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/662_1.
Karpova E.P., Tulupov D.A., Karneeva O.V., Polyakov D.P. *Hypertrophy of the adenoids. Hypertrophy of the palatine tonsils: clinical guidelines*. Moscow; 2021. 44 p. (In Russ.) Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/662_1.
- Зырянов С.К., Байбулатова Е.А. Использование новых лекарственных форм антибиотиков как путь повышения эффективности и безопасности антибактериальной терапии. *Антибиотики и химиотерапия*. 2019;64(3-4):81–91. <https://doi.org/10.24411/0235-2990-2019-10020>.
Zyryanov S.K., Baibulatova E.A. The Use of New Dosage Forms of Antibiotics as a Way to Improve the Effectiveness and Safety of Antibiotic Therapy. *Antibiotics and Chemotherapy*. 2019;64(3-4):81–91. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/0235-2990-2019-10020>.
- Fokkens W.J., Lund V.J., Hopkins C., Hellings P.W., Kern R., Reitsma S. et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020;58(Suppl. 29):1–464. <https://doi.org/10.4193/Rhin20.600>.
- Крюков А.И. (ред.). *Фармакотерапия гнойно-воспалительной патологии лор-органов*. М.; 2018. 55 с.
Kryukov A.I. (ed.). *Pharmacotherapy of purulent-inflammatory pathology of ENT organs*. Moscow; 2018. 55 p. (In Russ.)
- Зайцева С.В., Застрожина А.К., Куликова Е.В. Острый тонзиллит в практике врача-педиатра. *Медицинский совет*. 2019;(2):113–119. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-2-113-119>.
Zaitseva S.V., Zastrozhina A.K., Kulikova E.V. Acute tonsillitis in a pediatrician's practice. *Meditsinskiy Sovet*. 2019;(2):113–119. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-2-113-119>.
- Крюков А.И., Ивойлов А.Ю., Кулагина М.И. Острый тонзиллит у детей: диагностика, прогностическое значение, современное лечение. *Медицинский совет*. 2015;(3):56–59. Режим доступа: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/138>.
Kryukov A.I., Ivoylov A.Yu., Kulagina M.I. Acute tonsillitis in children: diagnosis, predictive value, treatment. *Meditsinskiy Sovet*. 2015;(3):56–59. (In Russ.) <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/138>.

Информация об авторах:

Зайцева Светлана Владимировна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; врач-пульмонолог, Федеральный научно-клинический центр детей и подростков Федерального медико-биологического агентства; 115409, Россия, Москва, ул. Москворечье, д. 20; zcv16@mail.ru

Зайцева Ольга Витальевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; врач приемного отделения – врач-педиатр, Детская городская клиническая больница святого Владимира; 107014, Россия, Москва, ул. Рубцовско-Дворцовая, д. 1/3, корп. 1; olga6505963@yandex.ru

Локшина Эвелина Эдуардовна, к.м.н., профессор кафедры педиатрии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; elokshina@yandex.ru

Information about the authors:

Svetlana V. Zaytseva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatrics, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegateskaya St., Moscow, 127473, Russia; Pulmonologist, Federal Scientific and Clinical Center for Children and Adolescents of the Federal Medical and Biological Agency; 20, Moskvorechye St., Moscow, 115409, Russia; zcv16@mail.ru

Olga V. Zaytseva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatrics, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegateskaya St., Moscow, 127473, Russia; Doctor of the Admission Department – Pediatrician, Children's City Clinical Hospital of St. Vladimir; 1/3, Bldg. 1, Rubtsovsko-Dvortsovaya St., Moscow, 107014, Russia; olga6505963@yandex.ru

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

Тяжелый острый бронхиолит у детей: этиология, терапия, эффективность 3%-ного гипертонического раствора натрия хлорида с гиалуронатом натрия

А.Е. Цыганков¹✉, tsyganovae1989@gmail.com, Д.Ю. Овсянников^{1,2}, А.Г. Иванова³, О.Н. Солодовникова³, О.М. Гостева³, А.Ю. Дягилева³, С.А. Носов⁴, А.Н. Николишин¹, В.В. Горев¹

¹ Морозовская детская городская клиническая больница; 119049, Россия, Москва, 4-й Добрынинский переулок, д. 1/9

² Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

³ Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка»; 108814, Россия, Москва, ул. Сосенский Стан, д. 8

⁴ Детская инфекционная клиническая больница №6; 125438, Россия, Москва, 3-й Лихачевский переулок, д. 26

Резюме

Введение. Острый бронхиолит является распространенной инфекцией у детей в возрасте до 2 лет. В современных клинических протоколах не рекомендовано рутинное применение исследованных препаратов. Обсуждается эффективность 3%-ного гипертонического раствора натрия хлорида при остром бронхиолите.

Цель. Изучить этиологию, факторы риска и возможности терапии острого бронхиолита у детей в отделениях реанимации и интенсивной терапии, эффективность ингаляций с 3%-ным гипертоническим раствором натрия хлорида с гиалуронатом натрия в сравнении с терапией без включения данного препарата.

Материалы и методы. Проанализирована медицинская документация 54 пациентов с острым бронхиолитом с января 2021 г. по январь 2023 г. Проведено амбиспективное сравнительное исследование эффективности 3%-ного гипертонического раствора натрия хлорида с гиалуронатом натрия острого бронхиолита в сравнении с историческим контролем.

Результаты. Респираторно-синцитиальная вирусная этиология острого бронхиолита установлена у 50% пациентов. Наиболее распространенным фактором риска заболевания явился возраст младше 3 мес. (40,7%). Наличие факторов риска тяжелого течения острого бронхиолита оказало влияние на средний койко-день и на потребность в респираторной поддержке ($p = 0,04$), кроме которой пациенты часто получали медикаментозную терапию. Статистически значимых различий в сроках госпитализации, длительности респираторной поддержки, в зависимости от назначения 3%-ного гипертонического раствора натрия хлорида с гиалуронатом натрия, выявлено не было ($p > 0,05$), однако отмечено улучшение клинико-функциональной динамики, оцененной по модифицированной клинической шкале астмы Вуда ко 2-м сут. заболевания.

Выводы. Острый бронхиолит у пациентов наиболее часто имеет респираторно-синцитиальную вирусную этиологию, развивая при наличии факторов риск тяжелого течения. Влияние современных руководящих принципов терапии острого бронхиолита в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии остается спорным. Добавление 3%-ного гипертонического раствора натрия хлорида с гиалуронатом натрия может улучшать течение острого бронхиолита.

Ключевые слова: острый бронхиолит, возраст, 3%-ный гипертонический раствор натрия хлорида с гиалуронатом натрия, респираторно-синцитиальная вирусная этиология, некроз эпителиальных клеток бронхиол

Для цитирования: Цыганков А.Е., Овсянников Д.Ю., Иванова А.Г., Солодовникова О.Н., Гостева О.М., Дягилева А.Ю., Носов С.А., Николишин А.Н., Горев В.В. Тяжелый острый бронхиолит у детей: этиология, терапия, эффективность 3%-ного гипертонического раствора натрия хлорида с гиалуронатом натрия. *Медицинский совет.* 2023;17(1):74–81. <https://doi.org/10.21518/ms2023-009>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Severe acute bronchiolitis in children: etiology, therapy, effectiveness of 3% hypertonic saline containing sodium hyaluronate

Alexander E. Tsygankov¹✉, tsyganovae1989@gmail.com, Dmitriy Yu. Ovsyannikov^{1,2}, Alesya G. Ivanova³, Olga N. Solodovnikova³, Olga M. Gosteva³, Anastasia Yu. Dyagileva³, Sergey A. Nosov⁴, Aleksandr N. Nikolishin¹, Valerii V. Gorev¹

¹ Morozovskaya Municipal Children Clinical Hospital; 1/9, 4th Dobryninsky Lane, Moscow, 119049, Russia

² Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia

³ Moscow Multidisciplinary Clinical Center "Kommunarka"; 8, Sosenskiy Stan St., Moscow, 108814, Russia

⁴ Children's Infectious Diseases Clinical Hospital No. 6; 2b, 3rd Likhachevsky Lane, Moscow, 125438, Russia

Abstract

Introduction. Acute bronchiolitis (AB) is a common infection in children under the age of 2 years. In modern clinical protocols, routine use of the studied drugs is not recommended. The effectiveness of a 3% hypertonic sodium chloride solution (HSCS) at vol.

Aim. To study the etiology, risk factors, the therapy of acute care in children in intensive care units (ICU), the effectiveness of inhalations with 3% HSCS with hyaluronate sodium (HS) in comparison with therapy without the inclusion of this drug.

Materials and methods. The medical documentation of 54 patients with AB from January 2021 to January 2023 who were treated in the ICU was analyzed. An ambispective comparative study of the effectiveness of therapy of 3% HSCS with HS AB was conducted in comparison with historical control.

Results. Respiratory syncytial viral (RSV) etiology was established in 50% of patients. The most common risk factor for the disease was the age younger than 3 months (40.7%). The presence of risk factors for severe course of acute respiratory failure had an impact on the average bed-day and on the need for respiratory support ($p = 0.04$), in addition to which patients often received drug therapy. There were no statistically significant differences in the terms of hospitalization, the duration of respiratory support depending on the appointment of 3% of HSCS with HS ($p > 0.05$), however, there was an improvement in clinical and functional dynamics estimated by the modified clinical scale of Wood's asthma by the 2nd day of the disease.

Conclusion. AB in ICU patients most often has RSV etiology, developing in the presence of risk factors for severe course. The influence of modern guidelines for the treatment of AB in the ICU remains controversial. The addition of 3% HSCS with HS can improve the flow of AB.

Keywords: acute bronchiolitis, children, 3% hypertonic sodium chloride solution with hyaluronate sodium, respiratory syncytial viral etiology, necrosis of epithelial cells of bronchioles

For citation: Tsygankov A.E., Ovsyannikov D.Yu., Ivanova A.G., Solodovnikova O.N., Gosteva O.M., Dyagileva A.Yu., Nosov S.A., Nikolishin A.N., Gorev V.V. Severe acute bronchiolitis in children: etiology, therapy, effectiveness of 3% hypertonic saline containing sodium hyaluronate. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(1):74–81. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-009>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Острый бронхиолит (ОБ) является наиболее распространенной инфекцией нижних дыхательных путей у детей первых двух лет жизни, до 10% детей, госпитализированных с ОБ, нуждаются в переводе в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [1, 2]. Респираторные вирусы, попадая из верхних дыхательных путей в нижние, вызывают острое воспаление и отек слизистой оболочки, некроз эпителиальных клеток бронхиол. Совокупность отека слизистой оболочки бронхиол, сгущения мокроты, интрабронхиальная воспалительная инфильтрация могут приводить к полной обтурации бронхиол с формированием рассеянных ателектазов и нарушением вентиляционно-перфузионных отношений. Возраст менее 3 мес., недоношенность 36 нед. и менее, наличие сопутствующих заболеваний (бронхолегочная дисплазия, БЛД, гемодинамически значимые врожденные пороки сердца и другие заболевания сердца, нервно-мышечные заболевания, муковисцидоз, синдромом Дауна, иммунодефицит) являются факторами тяжелого течения заболевания с потребностью в госпитализации в ОРИТ, назначении респираторной терапии, искусственной вентиляции легких (ИВЛ) [3, 4].

К сожалению, на первичном этапе возможности лечения ОБ ограничены и включают в основном поддерживающую терапию. Она предусматривает, прежде всего, дотацию дополнительного кислорода при снижении показателя перкутанной периферической сатурации (SpO_2) ниже 92% в возрасте > 6 нед. и устойчиво ниже 90% у детей в возрасте < 6 нед. [5]. Необходимо обеспечить адекватную регидратацию, преимущественно энтеральным путем, при невозможности – парентеральное введение жидкости. При нарастании дыхательной недостаточности (ДН) и неэффективности кислородотерапии используются методики неинвазивной респираторной поддержки, являющиеся

промежуточным этапом между кислородотерапией и проведением ИВЛ. Они включают высокопоточную оксигенацию (ВПО) со скоростями потока 1–2 л/кг/мин у детей с массой тела до 10 кг (далее 0,5 мл/кг/мин на каждый последующий кг массы тела после 10 кг), постоянное положительное давление в дыхательных путях (CPAP) с давлением 5–8 см водн. ст., двухфазную вентиляцию легких (BIPAP) с индивидуальным подбором параметров, сеансы интраплевральной перкуссионной вентиляции через лицевую маску по 30 мин каждые 6 ч [4, 6]. При неэффективности неинвазивных методик проводится интубация трахеи и ИВЛ, при прогрессии нарушений газообмена могут быть использованы методики высокочастотной вентиляции легких (ВЧВЛ) и экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО) [7, 8].

При ОБ остается высокой частота использования препаратов для фармакотерапии, не рекомендованных современными согласительными документами и не показавших своей эффективности при исследовании в общей популяции пациентов с ОБ, включая использование бронхолитиков (31–83%), антибактериальных препаратов (19–70%), глюкокортикостероидов (ГКС, 5–33%) [4]. В наблюдательном исследовании, проведенном в одном из зарубежных ОРИТ в период с 2000 по 2015 г., было установлено уменьшение использования β_2 -агонистов и системных ГКС, однако отмечено увеличение применения ингаляционной формы эпинефрина и 3%-ного гипертонического раствора натрия хлорида (ГРНХ) [9]. Трехпроцентный ГРНХ может оказывать муколитическое действие и уменьшать подслизистый отек за счет перемещения воды в слой слизи путем осмоса, улучшать выведение слизи из нижних дыхательных путей [10]. Другими предлагаемыми механизмами действия 3%-ного ГРНХ являются стимуляция работы ресничек эпителия за счет высвобождения простагландина E2 и снижение вязкости слизи за счет разрыва ионных связей внутри

слизи [11, 12]. Современные руководящие принципы предполагают, что не следует рутинно применять 3%-ный ГРНХ при ОБ [1, 5]. Однако необходимо отметить, что на сегодняшний день все доказательства неэффективности 3%-ного ГРНХ основаны на проведенных рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ), преимущественно исключающих тяжелые формы заболевания [13, 14]. При тяжелом течении ОБ нет ни одного РКИ, посвященного использованию 3%-ного ГРНХ. Только в одном ретроспективном исследовании, проведенном в одном из ОРИТ в Бельгии, была продемонстрирована тенденция к сокращению продолжительности респираторной поддержки и времени пребывания в ОРИТ у детей с ОБ, вызванным респираторно-синцитиальным вирусом (РСВ), но сопоставимость групп была ограниченной, а анализ проводился в небольших подгруппах [15].

Учитывая сохраняющееся неоднозначное отношение к использованию 3%-ного ГРНХ, проведено настоящее исследование с целью оценки влияния использования 3%-ного ГРНХ с гиалуронатом натрия (ГН) у детей с ОБ, госпитализированных в ОРИТ, на клиническую картину заболевания, длительность респираторной поддержки и длительность пребывания в ОРИТ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование включало два этапа. На первом этапе были проанализированы этиология, факторы риска и терапия в реальной клинической практике всех детей с ОБ, поступивших в ОРИТ с января 2021 г. (ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ»), с июня 2021 г. по январь 2023 г. (ГБУЗ ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ) (n = 54).

На втором этапе в соответствии с разрешением локального этического комитета ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» (протокол №178 от 20.09.2022 г.), ГБУЗ ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ (протокол №3 от 15.03.2022 г.) проведено открытое двучетное амбиспективное исследование эффективности ингаляций с 3%-ным ГРНХ с 0,1 мг ГН (Ингасалин®) у пациентов с ОБ, госпитализированных в ОРИТ с марта 2022 г. по январь 2023 г., в сравнении с историческим контролем (январь 2021 г. – февраль 2022 г.). Добавление ГН к ГРНХ уменьшает выраженность побочных эффектов ГРНХ (раздражение в горле, кашель) и улучшает его переносимость по сравнению с чистым ГРНХ.

На втором этапе исследования критериями включения явились возраст от 1 мес. до 2 лет, установленный диагноз

«ОБ», SpO₂ менее 92% при дыхании комнатным воздухом, потребность в кислородотерапии или респираторной поддержке. Критерии исключения составили прогрессирование полиорганной недостаточности, тяжелое течение БЛД с зависимостью от дополнительного кислорода до момента поступления в стационар, проведение ИВЛ, ВЧВЛ, ЭКМО. В этой связи число пациентов на втором этапе составило 48.

После включения в основную группу (назначение 3%-ного ГРНХ, n = 25) следующие данные были записаны при поступлении в соответствии с протоколом исследования сотрудником-исследователем: возраст пациента, этиология ОБ, факторы риска тяжелого течения заболевания, текущая терапия, оценка соотношения SpO₂/FiO₂, оценка по шкалам pSOFA (педиатрическая шкала органной дисфункции [16]), PEWS (педиатрическая шкала раннего предупреждения [17, 18]), M-WCAS (стандартизованная унифицированная модифицированная шкала астмы Вуда, табл. 1). Оценивалась длительность пребывания в ОРИТ, длительность респираторной поддержки, динамика изменения показателя по шкале M-WCAS. Контрольная группа сравнения (n = 23) была набрана на основании данных из медицинских карт пациентов, госпитализированных в период с января 2021 г. по февраль 2022 г. в соответствии с протоколом исследования.

Работа выполнена в среде Statistica 7.0. Выбраны методы непараметрической статистики в связи с малым объемом выборки. Поиск корреляций проведен с помощью метода корреляция Спирмена, уровень значимости – p = 0,05 (непараметрическая альтернатива корреляции Пирсона). Поиск различий между двумя независимыми группами проводился с помощью непараметрического теста Манна – Уитни (альтернатива t-критерия Стьюдента). Данные представлены как среднее (интерквартильный размах, ИКР).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

За выбранный период в ОРИТ пролечено 54 пациента с ОБ, по возрасту дети распределились следующим образом: от 1 до 6 мес. – 35 детей, от 6 до 12 мес. – 9 детей, от 1 года до 2 лет – 10 детей. Таким образом, среди госпитализированных в ОРИТ пациентов с ОБ преобладали дети первого полугодия жизни.

Распределение пациентов по этиологии ОБ представлено на рис. 1. Большинство заболевших составили

● **Таблица 1.** Стандартизованная унифицированная модифицированная шкала астмы Вуда (M-WCAS) [19]

● **Table 1.** Modified Wood's Clinical Asthma Score (M-WCAS) [19]

Число баллов	0	0,5	1	2
SpO ₂	>95%	90–95%	>90% при FiO ₂ >21%	<90% при FiO ₂ >21%
Свистящее дыхание на выдохе	Нет	Умеренно (+)	Средне (++)	Явно (+++)
Инспираторные шумы	Норма	Умеренно снижены	Снижены	Отсутствуют
Участие вспомогательной мускулатуры грудной клетки в дыхании	Нет	Умеренно (+)	Средне (++)	Максимально (+++)
Изменения в психическом статусе	Норма	Ажитация при беспокойстве	Угнетение/ажитация	Выраженное угнетение/кома

пациенты с РСВ-инфекцией (50% или 57,3% от всех 47 детей с установленной этиологией ОБ), что согласуется с общеизвестными данными [3]. Обращает на себя внимание возможность вирусно-вирусных и вирусно-бактериальных ассоциаций, в частности сочетание с коклюшем, в этиологии ОБ, что также нашло отражение в литературе [4].

Один или несколько факторов риска тяжелого течения ОБ были обнаружены у 29 пациентов (53,7%), причем наиболее распространенным является возраст младше 3 мес. (40,7%, *табл. 2*). Потребность в лечении в условиях ОРИТ пациентов этого возраста может быть связана с наиболее выраженной узостью дыхательных путей по сравнению с детьми более старшего возраста [3].

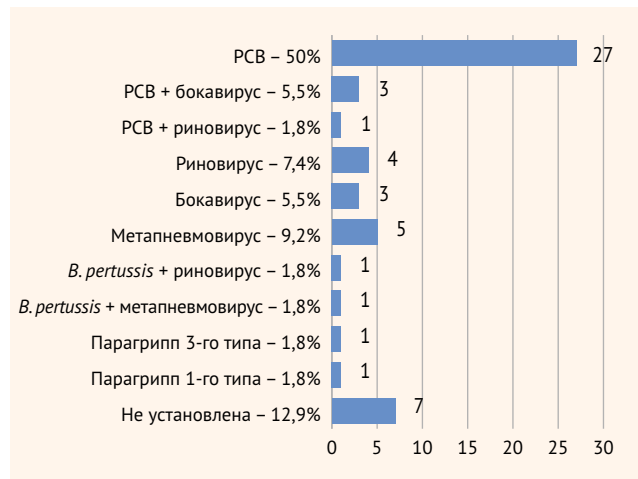
Средняя длительность пребывания в ОРИТ составила 8,6 (ИКР 2–30) сут., при проведении ВПО – 4,7 (ИКР 3–12) сут., при проведении ИВЛ – 14 (ИКР 4–30) сут. Средняя продолжительность неинвазивной респираторной поддержки составила 3,4 (ИКР 2–6) сут., средняя продолжительность ИВЛ – 9,2 (ИКР 2–22) сут. У 5 детей была проведена интубация трахеи, перевод на ИВЛ при поступлении в ОРИТ у одного ребенка при неэффективности ВПО. Наличие факторов риска оказало влияние на среднюю продолжительность пребывания в ОРИТ и на потребность в респираторной поддержке ($p = 0,04$). ИВЛ проводилась в 6 случаях (11,1%), все эти дети имели 2 и более факторов риска тяжелого течения ОБ. В 9 случаях (16,6 %) течение ОБ осложнилось бактериальной пневмонией.

Терапия общей группы наблюдавшихся пациентов в сравнении с литературными данными представлена в *табл. 3*. Можно видеть сопоставимую частоту назначения как не рекомендуемых актуальными согласительными документами по терапии ОБ у детей лекарственных препаратов, так и различных вариантов респираторной поддержки.

На втором этапе исследования 25 пациентам назначался 3%-ный ГРНХ с ГН (основная группа), группа сравнения была представлена сопоставимыми пациентами ($n = 23$) на самостоятельном дыхании с дотацией дополнительного кислорода через назальные

● **Рисунок 1.** Этиология острых бронхиолитов в отделениях реанимации и интенсивной терапии ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница» и ГБУЗ ММКЦ «Коммунарка» ($n = 54$)

● **Figure 1.** Etiology of acute bronchiolitis in intensive care units of the “Morozovskaya Children’s City Clinical Hospital” and the Multifunctional Clinical Centre “Kommunarka” ($n = 54$)



● **Таблица 2.** Факторы риска тяжелого течения вирусного бронхиолита ($n = 54$)

● **Table 2.** Risk factors for severe viral bronchiolitis ($n = 54$)

Фактор риска	Пациенты, абс.	Пациенты, %
Возраст менее 3 мес.	22	40,7
Недоношенность менее 36 нед.	10	18,5
Бронхолегочная дисплазия	7	12,9
Врожденный порок сердца	5	9,2
Множественные врожденные пороки развития	1	1,8
Синдром Дауна	1	1,8
Дети, имевшие хотя бы 1 фактор риска	29	53,7
Дети, имевшие 2 и более факторов риска	12	22,2

● **Таблица 3.** Лечение острых бронхиолитов в отделениях интенсивной терапии в сравнении с международными данными, число пациентов, %

● **Table 3.** The treatment of acute bronchiolitis in intensive care units in comparison with international data, number of patients, %

Страна (источник)	Россия (собственные данные)	США [20]	Финляндия [9]	Испания [21]
Годы	2021–2023	2007–2010	2000–2015	2014–2016
Число детей	$n = 54$	$n = 342$	$n = 105$	$n = 138$
Ингаляционные бронхолитики	92,5%	60%*	86,6%*	33%*
Глюкокортикостероиды	25,9%	33%	16,3%	22%
Метилксантины	9,2%	–	7,3%	–
Антибактериальная терапия	38,8%	63%	32%	70,5%
Неинвазивная респираторная поддержка	40,7%	21%	31,1%	45%
Искусственная вентиляция легких	11,1%	26%	20,6%	9,5%

Примечание: * Включая ингаляции с эпинефрином.

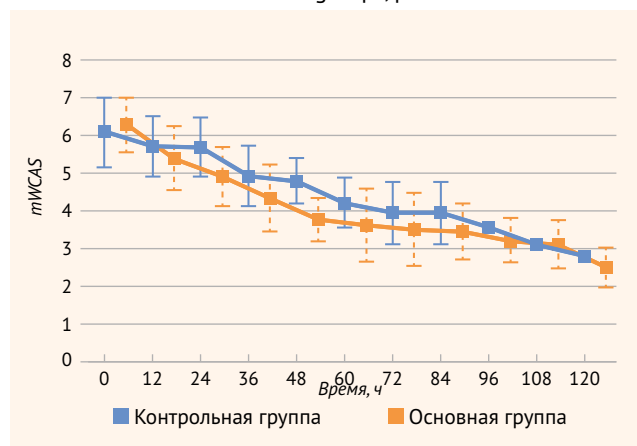
низкопоточные и высокопоточные канюли с подогретым увлажненным кислородом. Характеристики пациентов, отсутствие статистически значимых различий между группами представлены в *табл. 4*. В исследуемых группах различий в сроках госпитализации и длительности респираторной поддержки при проведении ВПО выявлено не было ($p > 0,05$).

В обеих группах на фоне терапии состояние детей постепенно улучшалось, прогрессии ДН и эскалации респираторной терапии не отмечено. По результатам проведенного исследования у всех детей основной группы на фоне ингаляций 3%-ным ГРHX с ГН наблюдалась положительная клиничко-функциональная динамика, оцененная по шкале M-WCAS к 2-м сут. заболевания. В группе 3%-ного ГРHX с ГН выявлена тенденция к уменьшению усредненного показателя оценки по стандартизованной унифицированной модифицированной шкале астмы Вуда M-WCAS в динамике, максимально на 2-е сут. (*рис. 2*). Данная шкала была использована, учитывая фенотипическое сходство ОБ и приступа бронхиальной астмы. Шкала включает такие показатели, как SpO_2 , свистящее дыхание на выдохе, инспираторные шумы (например, характеристика астматического статуса – «немое легкое»), участие вспомогательной мускулатуры грудной клетки в дыхании, изменения в психическом статусе пациента. Следовательно, на фоне терапии происходило уменьшение выраженности бронхиальной обструкции и ДН, документированное уровнем SpO_2 инструментально и клинически.

Вместе с тем не было выявлено влияния включения в терапию 3%-ного ГРHX с ГН на уменьшение длительности

● **Рисунок 2.** Динамика средней оценки по шкале M-WCAS в основной и контрольной группах, баллы

● **Figure 2.** Dynamics of the average score on the M-WCAS scale in the main and control groups, points



терапии в ОПИТ, что может быть связано с малой выборкой пациентов. С этим же можно связать отсутствие различий в основной и контрольной группах по респираторной поддержке. Небольшое количество пациентов в каждой группе является, таким образом, ограничением данного исследования. При оценке динамики изменений по шкале M-WCAS к 3-м сут. от начала терапии оно могло привести к частичному перекрытию доверительных интервалов, не исключающих в эти сроки ложноположительного результата.

В отношении использования 3%-ного ГРHX у пациентов с ОБ до сих пор остается много споров. Проведен ряд

● **Таблица 4.** Характеристики основной и контрольных групп пациентов

● **Table 4.** Characteristics of the main and control groups of patients

Характеристики	Группа 3% ГРHX с ГН, (n = 25)	Контрольная группа, (n = 23)	p-уровень
Возраст, мес.	6,96 ± 6,67	4,09 ± 4,44	0,124
Койко-день, суток	3,48 ± 1,96	4,57 ± 4,22	0,845
Оценка по педиатрической шкале раннего предупреждения PEWS, баллов	6,36 ± 1,47	5,83 ± 2,66	0,055
Оценка по педиатрической шкале органной дисфункции pSOFA, баллов	1,88 ± 1,48	1,91 ± 2,21	0,733
Оценка по стандартизованной унифицированной модифицированной шкале астмы Вуда M-WCAS через 1 час от начала терапии, баллов	6,1 ± 1,55	6,3 ± 1,56	0,233
SpO_2/FiO_2 через 1 час от начала терапии	232,86 ± 65,33	218,63 ± 76,31	0,976
Самостоятельное дыхание с дотацией дополнительного кислорода, число детей	11 (44%)	13 (56,5%)	0,245
Высокопоточная оксигенация, число детей	13 (52%)	9 (39,1%)	0,182
Высокопоточная оксигенация, часов	68,62 ± 21,09	74,00 ± 26,83	0,233
РСВ-этиология острого бронхита	15 (60%)	14 (60,1%)	0,383
Ипратропия бромид + фенотерол, число детей	24 (96%)	22 (95%)	0,482
Будесонид, число детей	30 (80%)	16 (73%)	0,210
Парентеральные ГКС, число детей	9 (36%)	5 (22%)	0,08
Аминофиллин, число детей	2 (8%)	2 (9%)	0,688
Антибиотикотерапия, число детей	7 (28%)	8 (34,7%)	0,280

исследований, изучающих влияние 3%-ного ГРНХ как в стационаре, так и у амбулаторных пациентов, но их выводы зачастую противоречат друг другу. В 2016 г. был опубликован обновленный метаанализ, включающий 18 РКИ, показавший отсутствие влияния 3%-ного ГРНХ на уменьшение такого важного экономического показателя, как длительность госпитализации [14]. В 2017 г. в кокрейновском обзоре сделан вывод, что включение в терапию у госпитализированных пациентов 3%-ного ГРНХ оказывало статистически значимое влияние на длительность пребывания в стационаре по сравнению с группой изотонического раствора 0,9%-ного натрия хлорида или стандартным лечением [22]. Однако метаанализ 2019 г., включавший 36 РКИ, показал достоверные преимущества влияния 3%-ного ГРНХ на клиническую картину ОБ, но доказательства уменьшения длительности госпитализации, по мнению авторов, могут быть недостаточными и потенциально ложноположительными [23]. Последующий метаанализ 2022 г. также ставит под сомнение влияние 3%-ного ГРНХ на сроки госпитализации, но подтверждает данные о его превосходстве над стандартной терапией [24]. Вероятно, гетерогенность включенных в исследования больных, как и различия в определениях ОБ, затрудняют обобщение результатов, поскольку группы пациентов могут значительно различаться [25]. Таким образом, наше исследование косвенно подтверждает мировые данные о влиянии 3%-ного ГРНХ на течение ОБ, но для более точного ответа на вопрос о том, какая группа пациентов имеет наибольший ответ на терапию, необходимы дальнейшие исследования.

ВЫВОДЫ

ОБ – полиэтиологическое заболевание с возможностью смешанной вирусно-вирусной этиологии, ассоциации с коклюшем. Среди госпитализированных в ОРИТ пациентов с ОБ 50% имели РСВ-бронхиолит.

Пациенты, госпитализированные с ОБ в ОРИТ, имели в 53,7% случаев хотя бы один фактор риска тяжелого течения заболевания: возраст до 3 мес. (40,7%), недоношенность менее 36 нед. (18,5%), БЛД (12,9%), врожденный порок сердца (9,2%), множественные врожденные пороки развития (1,8%), синдром Дауна (1,8%), 22,2% пациентов имели 2 и более факторов риска. Наличие факторов риска тяжелого течения ОБ оказало влияние на средний койко-день и на потребность в респираторной поддержке ($p = 0,04$), кроме которой пациенты часто получали медикаментозную терапию. Она включала ингаляционные бронхолитики (92,5% больных), ГКС (25,9%), метилксантины (9,2%), антибиотики (38,8%).

Добавление к терапии ОБ 3%-ного ГРНХ с ГН в виде ингаляций может являться эффективным методом комплексной терапии ОБ. Трехпроцентный ГРНХ с ГН оказывает клинический эффект в первые два дня заболевания в виде положительной клинико-функциональной динамики симптомов. Данное исследование может послужить основанием для проведения новых проспективных исследований, посвященных изучению 3%-ного ГРНХ с ГН конкретно у детей с ОБ тяжелого течения.



Поступила / Received 25.01.2023

Поступила после рецензирования / Revised 08.02.2023

Принята в печать / Accepted 10.02.2023

Список литературы / References

- Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Артемова И.В., Бакрадзе М.Д., Вишнева Е.А., Давыдова Е.В. и др. *Острый бронхиолит: клинические рекомендации*. М.; 2021. 22 с. Режим доступа: <https://diseases.medelement.com/disease/%D0%BE%D1%81%D1%82%D1%80%D1%8B%D0%B9-%D0%B1%D1%80%D0%BE%D0%BD%D1%85%D0%B8%D0%BE%D0%BB%D0%B8%D1%82-%D1%83-%D0%B4%D0%B5%D1%82%D0%B5%D0%B9-%D0%BA%D1%80-%D1%80%D1%84-2021/17056>. Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Artemova I.V., Bakradze M.D., Vishneva E.A., Davydova E.V. et al. *Acute bronchiolitis: clinical recommendations*. Moscow; 2021. 22 p. (In Russ.) Available at: <https://diseases.medelement.com/disease/%D0%BE%D1%81%D1%82%D1%80%D1%8B%D0%B9-%D0%B1%D1%80%D0%BE%D0%BD%D1%85%D0%B8%D0%BE%D0%BB%D0%B8%D1%82-%D1%83-%D0%B4%D0%B5%D1%82%D0%B5%D0%B9-%D0%BA%D1%80-%D1%80%D1%84-2021/17056>.
- Schlapbach L.J., Straney L., Gelbart B., Alexander J., Franklin D., Beca J. et al. Burden of disease and change in practice in critically ill infants with bronchiolitis. *Eur Respir J*. 2017;49(6):1601648. <https://doi.org/10.1183/13993003.01648-2016>.
- Овсянников Д.Ю. (ред.). *Неонатальная пульмонология*. М.; 2022. 168 с. Режим доступа: <https://raspm.ru/files/pulmonologiya.pdf>. Ovsyannikov D.Y. (ed.). *Neonatal pulmonology*. Moscow; 2022. 168 p. (In Russ.) Available at: <https://raspm.ru/files/pulmonologiya.pdf>.
- Цыганков А.Е., Овсянников Д.Ю., Афуков И.И., Солодовникова О.Н., Гостева О.М., Костин Д.М. и др. Современный взгляд на лечение острого бронхиолита в педиатрических ОРИТ: обзор литературы. *Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова*. 2022;(3):111–123. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2022-3-111-123>. Tsygankov A.E., Ovsyannikov D.Yu., Afukov I.I., Solodovnikova O.N., Gosteva O.M., Kostin D.M. et al. A modern view on the treatment of acute bronchiolitis in pediatric intensive care units: a review. *Annals of Critical Care*. 2022;(3):111–123. (In Russ.) <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2022-3-111-123>.
- National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). *Bronchiolitis: Diagnosis and Management of Bronchiolitis in Children*. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2015. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26065055>.
- Овсянников Д.Ю., Цверева А.Г., Кршеминская И.В., Цыганков А.Е., Михеева А.А., Бережанский П.В. и др. Пациенты с бронхолегочной дисплазией – группа риска тяжелого течения острого бронхиолита респираторно-синцитиальной вирусной этиологии. *Неонатология: новости, мнения, обучение*. 2022;(4):63–74. <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2022-10-4-63-74>. Ovsyannikov D.Yu., Tsvetava A.G., Krsheminskaya I.V., Tsygankov A.E., Mikheeva A.A., Berezhanskiy P.V. et al. Patients with bronchopulmonary dysplasia are at risk of severe bronchiolitis caused by respiratory syncytial virus. *Neonatology: News, Opinions, Training*. 2022;(4):63–74. (In Russ.) <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2022-10-4-63-74>.
- White B.R., Cadotte N., McClellan E.B., Presson A.P., Bennett E., Smith A.G., Aljabari S. High-Frequency Percussive Ventilation in Viral Bronchiolitis. *Respir Care*. 2022;67(7):781–788. <https://doi.org/10.4187/respcare.09350>.
- Pelletier J.H., Au A.K., Fuhrman D., Clark R.S.B., Horvat C. Trends in Bronchiolitis ICU Admissions and Ventilation Practices: 2010–2019. *Pediatrics*. 2021;147(6):e2020039115. <https://doi.org/10.1542/peds.2020-039115>.
- Mecklin M., Heikkilä P., Korppi M. The change in management of bronchiolitis in the intensive care unit between 2000 and 2015. *Eur J Pediatr*. 2018;177(7):1131–1137. <https://doi.org/10.1007/s00431-018-3156-4>.
- Mandelberg A., Amirav I. Hypertonic saline or high volume normal saline for viral bronchiolitis: Mechanisms and rationale. *Pediatr Pulmonol*. 2010;45(1):36–40. <https://doi.org/10.1002/ppul.21185>.
- Ziment I. *Respiratory Pharmacology and Therapeutics*. Philadelphia, PA: Saunders; 1978. Available at: <https://lib.ugent.be/catalog/rug01:000907759>.
- Assouline G., Leibson V., Danon A. Stimulation of prostaglandin output from rat stomach by hypertonic solutions. *Eur J Pharmacol*. 1977;44(3):271–273. [https://doi.org/10.1016/0014-2999\(77\)90073-5](https://doi.org/10.1016/0014-2999(77)90073-5).
- Heikkilä P., Korppi M. Hypertonic saline in bronchiolitis: an updated meta-analysis. *Arch Dis Child*. 2021;106(1):102. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2020-319048>.

14. Brooks C.G., Harrison W.N., Ralston S.L. Association Between Hypertonic Saline and Hospital Length of Stay in Acute Viral Bronchiolitis: A Reanalysis of 2 Meta-analyses. *JAMA Pediatr.* 2016;170(6):577–584. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2016.0079>.
15. Stobbelaar K., Kool M., de Kruif D., Van Hoorenbeeck K., Jorens P., De Dooy J., Verhulst S. Nebulised hypertonic saline in children with bronchiolitis admitted to the paediatric intensive care unit: A retrospective study. *J Paediatr Child Health.* 2019;55(9):1125–1132. <https://doi.org/10.1111/jpc.14371>.
16. Matics T.J., Sanchez-Pinto L.N. Adaptation and Validation of a Pediatric Sequential Organ Failure Assessment Score and Evaluation of the Sepsis-3 Definitions in Critically Ill Children. *JAMA Pediatr.* 2017;171(10):e172352. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2017.2352>.
17. Солодовникова О.Н., Дягилева А.Ю., Еровиченков А.А., Трошанский Д.В., Гостева О.М., Нурпейсова А.Х. и др. Опыт стандартизации подходов к раннему выявлению рисков клинического ухудшения у пациентов детского возраста в инфекционном стационаре. *Вопросы практической педиатрии.* 2023;18(1):8–15. <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2023-1-8-15>.
18. Parshuram C.S., Duncan H.P., Joffe A.R., Farrell C.A., Lacroix J.R., Middaugh K.L. et al. Multicentre validation of the bedside paediatric early warning system score: a severity of illness score to detect evolving critical illness in hospitalised children. *Crit Care.* 2011;15(4):R184. <https://doi.org/10.1186/cc10337>.
19. Duarte-Dorado D.M., Madero-Orostegui D.S., Rodriguez-Martinez C.E., Nino G. Validation of a scale to assess the severity of bronchiolitis in a population of hospitalized infants. *J Asthma.* 2013;50(10):1056–1061. <https://doi.org/10.3109/02770903.2013.834504>.
20. Pierce H.C., Mansbach J.M., Fisher E.S., Macias C.G., Pate B.M., Piedra P.A. et al. Variability of intensive care management for children with bronchiolitis. *Hosp Pediatr.* 2015;5(4):175–184. <https://doi.org/10.1542/hpeds.2014-0125>.
21. Marcos-Morales A., García-Salido A., Leoz-Gordillo I., de Lama Caro-Patón G., Martínez de Azagra-Garde A., García-Teresa M.Á. et al. Respiratory and pharmacological management in severe acute bronchiolitis: Were clinical guidelines not written for critical care? *Arch Pediatr.* 2021;28(2):150–155. <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2020.11.007>.
22. Zhang L., Mendoza-Sassi R.A., Wainwright C., Klassen T.P. Nebulised hypertonic saline solution for acute bronchiolitis in infants. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017;12(12):CD006458. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006458.pub4>.
23. Wang Z.Y., Li X.D., Sun A.L., Fu X.Q. Efficacy of 3% hypertonic saline in bronchiolitis: A meta-analysis. *Exp Ther Med.* 2019;18(2):1338–1344. <https://doi.org/10.3892/etm.2019.7684>.
24. Lin J., Zhang Y., Song A., Ying L., Dai J. Exploring the appropriate dose of nebulized hypertonic saline for bronchiolitis: a dose-response meta-analysis. *J Invest Med.* 2022;70(1):46–54. <https://doi.org/10.1136/jim-2021-001947>.
25. Hancock D.G., Charles-Britton B., Dixon D.L., Forsyth K.D. The heterogeneity of viral bronchiolitis: A lack of universal consensus definitions. *Pediatr Pulmonol.* 2017;52(9):1234–1240. <https://doi.org/10.1002/ppul.23750>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Цыганков А.Е., Овсянников Д.Ю.

Концепция и дизайн исследования – Цыганков А.Е.

Написание текста – Цыганков А.Е., Овсянников Д.Ю.

Сбор и обработка материала – Цыганков А.Е., Иванова А.Г., Солодовникова О.Н., Гостева О.М., Дягилева А.Ю., Носов С.А., Николишин А.Н.

Обзор литературы – Цыганков А.Е.

Перевод на английский язык – Цыганков А.Е.

Анализ материала – Цыганков А.Е., Овсянников Д.Ю., Горев В.В.

Статистическая обработка – Цыганков А.Е.

Редактирование – Овсянников Д.Ю.

Утверждение окончательного варианта статьи – Цыганков А.Е., Овсянников Д.Ю.

Contribution of authors:

Concept of the article – Alexander E. Tsygankov, Dmitriy Yu. Ovsyannikov

Study concept and design – Alexander E. Tsygankov

Text development – Alexander E. Tsygankov, Dmitriy Yu. Ovsyannikov

Collection and processing of material – Alexander E. Tsygankov, Alesya G. Ivanova, Olga N. Solodovnikova, Olga M. Gosteva, Anastasia Yu. Dyagileva, Sergey A. Nosov, Aleksander N. Nikolishin

Literature review – Alexander E. Tsygankov

Translation into English – Alexander E. Tsygankov

Material analysis – Alexander E. Tsygankov, Dmitriy Yu. Ovsyannikov, Valerii V. Gorev

Statistical processing – Alexander E. Tsygankov

Editing – Dmitriy Yu. Ovsyannikov

Approval of the final version of the article – Alexander E. Tsygankov, Dmitriy Yu. Ovsyannikov

Информация об авторах:

Цыганков Александр Евгеньевич, врач – анестезиолог-реаниматолог, Морозовская детская городская клиническая больница; 119049, Россия, Москва, 4-й Добрынинский переулок, д. 1/9; <https://orcid.org/0000-0003-3600-2801>; tsygankovae1989@gmail.com

Овсянников Дмитрий Юрьевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой педиатрии Медицинского института, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; врач-пульмонолог, Морозовская детская городская клиническая больница; 119049, Россия, Москва, 4-й Добрынинский переулок, д. 1/9; <https://orcid.org/0000-0002-4961-384X>; mdovsyannikov@yahoo.com

Иванова Аlesia Геннадьевна, врач – анестезиолог-реаниматолог, Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка»; 108814, Россия, Москва, ул. Сосенский Стан, д. 8; <https://orcid.org/0000-0002-3633-9941>; dcalesya@gmail.com

Солодовникова Ольга Николаевна, к.м.н., заместитель главного врача по инфекции, Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка»; 108814, Россия, Москва, ул. Сосенский Стан, д. 8; <https://orcid.org/0000-0002-2792-4903>; docsolodovnikova@yandex.ru

Гостева Ольга Михайловна, заведующая детским инфекционным отделением №2, Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка»; 108814, Россия, Москва, ул. Сосенский Стан, д. 8; <https://orcid.org/0000-0001-9227-2342>; lelik2082@mail.ru

Дягилева Анастасия Юрьевна, заведующая приемным отделением детского инфекционного стационара, Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка»; 108814, Россия, Москва, ул. Сосенский Стан, д. 8; dr.dyagileva@mail.ru

Носов Сергей Анатольевич, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии №2; Детская инфекционная клиническая больница №6; 125438, Россия, Москва, 3-й Лихачевский переулок, д. 26; <https://orcid.org/0000-0002-1040-3175>; noss_2008@mail.ru

Николишин Александр Николаевич, заместитель главного врача по анестезиологии-реаниматологии, Морозовская детская городская клиническая больница; 119049, Россия, Москва, 4-й Добрынинский переулок, д. 1/9; <https://orcid.org/0000-0001-7226-0707>; mdgkb@zdrav.mos.ru
Горев Валерий Викторович, к.м.н., главный врач, Морозовская детская городская клиническая больница; 119049, Россия, Москва, 4-й Добрынинский переулок, д. 1/9; <https://orcid.org/0000-0001-8272-3648>; mdgkb@zdrav.mos.ru

Information about the authors:

Alexander E. Tsygankov, Anesthesiologist-Resuscitator, Morozovskaya Municipal Children Clinical Hospital; 1/9, 4th Dobryninsky Lane, Moscow, 119049, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3600-2801>; tsygankovae1989@gmail.com

Dmitriy Yu. Ovsyannikov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatrics of the Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; Pulmonologist, Morozovskaya Municipal Children Clinical Hospital; 1/9, 4th Dobryninsky Lane, Moscow, 119049, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4961-384X>; mdovsyannikov@yahoo.com

Alesya G. Ivanova, Anesthesiologist-Resuscitator, Moscow Multidisciplinary Clinical Center "Kommunarka", 8, Sosenskiy Stan St., Moscow, 108814, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3633-9941>; docalesya@gmail.com

Olga N. Solodovnikova, Cand. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Infection; Moscow Multidisciplinary Clinical Center "Kommunarka", 8, Sosenskiy Stan St., Moscow, 108814, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2792-4903>; docsolodovnikova@yandex.ru

Olga M. Gosteva, Head of the Children's Infectious Diseases Department No. 2, Moscow Multidisciplinary Clinical Center "Kommunarka", 8, Sosenskiy Stan St., Moscow, 108814, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9227-2342>; lelik2082@mail.ru

Anastasia Yu. Dyagileva, Head of the Reception Department of the Children's Infectious Diseases Hospital, Moscow Multidisciplinary Clinical Center "Kommunarka", 8, Sosenskiy Stan St., Moscow, 108814, Russia; dr.dyagileva@mail.ru

Sergey A. Nosov, Head of Intensive Care Unit No. 2, Children's Infectious Diseases Clinical Hospital No. 6; 2b, 3rd Likhachevsky Lane, Moscow, 125438, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1040-3175>; noss_2008@mail.ru

Aleksandr N. Nikolishin, Deputy Chief Physician for Anesthesiology and Intensive Care, Morozovskaya Municipal Children Clinical Hospital; 1/9, 4th Dobryninsky Lane, Moscow, 119049, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7226-0707>; mdgkb@zdrav.mos.ru

Valerii V. Gorev, Cand. Sci. (Med.), Chief Physician, Morozovskaya Municipal Children Clinical Hospital; 1/9, 4th Dobryninsky Lane, Moscow, 119049, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8272-3648>; mdgkb@zdrav.mos.ru

Осознанный самоконтроль гликемии в реальной клинической практике как доступный инструмент для достижения компенсации сахарного диабета: пилотное исследование

Ю.Г. Самойлова, М.В. Кошмелева[✉], mvbulavko@mail.ru, О.А. Олейник, Е.И. Трифонова, Д.А. Качанов, В.Э. Муталими

Сибирский государственный медицинский университет; 634050, Россия, Томск, Московский тракт, д. 2

Резюме

Введение. Согласно клиническим рекомендациям, в лечении сахарного диабета 1-го типа (СД1) неотъемлемой частью мониторинга является регулярный самоконтроль глюкозы крови с помощью глюкометра.

Цель. Оценить клинико-метаболическую эффективность метода самоконтроля гликемии домашним глюкометром у пациентов с СД1.

Материалы и методы. В исследование были включены 107 пациентов с СД1, использующих метод самоконтроля гликемии с помощью домашнего глюкометра. На основании полученных отчетов оценивался средний уровень гликемии, время гликемии выше целевого диапазона, время гликемии в пределах целевого диапазона, время гликемии ниже целевого диапазона, частота гипогликемии, частота ежедневных измерений, а также гликированный гемоглобин (Hb_{A1c}). Статистический анализ проводился с помощью программы IBM SPSS Statistics 23.0.

Результаты. В ходе исследования у детей и подростков с СД1 отмечалось снижение Hb_{A1c} с 8,5% [7,2; 9,7] до 8,0% [6,9; 9,0] ($p < 0,005$). Отмечалось снижение времени гликемии выше целевого диапазона и времени гликемии ниже целевого диапазона на 5 и 0,4% соответственно ($p = 0,002$ и $p < 0,001$), что обуславливает повышение показателя времени гликемии в пределах целевого диапазона (time in range) с 44,4% [33; 56] до 49,8% [32; 75] ($p = 0,003$). В ходе исследования пациентов разделили на группы согласно частоте ежедневных измерений, что позволило выявить снижение Hb_{A1c} с 8,2% [7,2; 9,4] до 7,8% [6,9; 8,8] ($p < 0,001$) в группе с частотой ежедневных измерений 6 р/сут и чаще в сравнении с группой, где частота измерений была меньше 6 р/сут.

Выводы. Осознанный самоконтроль в сочетании с качественной поддержкой врача обеспечивает достижение целевых значений СД и снижение вариабельности гликемии при использовании метода самоконтроля домашним глюкометром. Использование специализированного программного обеспечения для работы с домашним глюкометром помогает сократить время достижения компенсации СД1 у детей и подростков.

Ключевые слова: сахарный диабет 1-го типа, дети, подростки, домашний глюкометр, гликированный гемоглобин, школа управления диабетом

Для цитирования: Самойлова Ю.Г., Кошмелева М.В., Олейник О.А., Трифонова Е.И., Качанов Д.А., Муталими В.Э. Осознанный самоконтроль гликемии в реальной клинической практике как доступный инструмент для достижения компенсации сахарного диабета: пилотное исследование. *Медицинский совет*. 2023;17(1):82–88. <https://doi.org/10.21518/ms2023-038>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Self-monitoring with a home glucometer as a reliable method for controlling for diabetes mellitus type 1: pilot study

Iuliia G. Samoilova, Marina V. Koshmeleva[✉], mvbulavko@mail.ru, Oxana A. Oleynik, Ekaterina I. Trifonova, Dmitry A. Kachanov, Venera E. Mutalimi

Siberian State Medical University; 2, Moskovsky Trakt, Tomsk, 634050, Russia

Abstract

Introduction. According to current clinical guidelines for the effective treatment of type 1 diabetes mellitus (DM1) in children and adolescents, regular self-monitoring of blood glucose using a glucose meter is an integral part of all training and long-term follow-up programs.

Aim. To evaluate the clinical and metabolic efficiency of the method of self-monitoring of glycemia with a home glucometer in patients with diabetes DM1.

Materials and methods. The study included 107 patients with DM1 using the method of self-monitoring of glycemia using a home glucometer. Based on the received reports was evaluated the average level of glycemia, glycemia above the target range, time in range, glycemia below the target range, frequency of hypoglycemia, the frequency of daily measurements, as well as glycated hemoglobin (Hb_{A1c}). Statistical analysis was carried out using the program IBM SPSS Statistics 23.0.

Results. During the work, children and adolescents with DM1 showed a decrease in Hb_{A1c} from 8.5% [7.2; 9.7] to 8.0% [6.9; 9.0] ($p < 0.005$). There was a decrease in TAR and TBR by 5 and 0.4%, respectively ($p = 0.002$, $p < 0.001$), which causes an increase in TIR from 44.4% [33; 56] to 49.8% [32; 75] ($p = 0.003$). During the study, patients were divided into groups according to the frequency of daily measurements, which revealed a decrease in Hb_{A1c} from 8.2% [7.2; 9.4] to 7.8% [6.9; 8.8] ($p < 0.001$) in the group with a frequency of daily measurements 6 per a day and more compared with the group where the frequency of measurements was less than 6 per a day.

Findings. Conscious self-monitoring, combined with quality physician support, ensures the achievement of diabetes targets and a decrease in glycemic variability when using the self-monitoring method with a home glucometer. Using specialized software to work with a home glucometer helps to reduce the time to achieve compensation for type 1 diabetes in children and adolescents.

Keywords: diabetes mellitus type 1, children, adolescents, home glucometer, glycated hemoglobin, diabetes management school

For citation: Samoilova Iu.G., Koshmeleva M.V., Oleynik O.A., Trifonova E.I., Kachanov D.A., Mutalimi V.E. Self-monitoring with a home glucometer as a reliable method for controlling for diabetes mellitus type 1: pilot study. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(1):82–88. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-038>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Современные клинические рекомендации по лечению сахарного диабета 1-го типа (СД1) у детей и подростков уделяют серьезное внимание контролю уровня глюкозы. Для минимизации риска развития осложнений СД1 пациентам рекомендовано поддерживать уровень гликемии в пределах целевых значений. Для этого рекомендуется проводить измерение глюкозы в крови от 6 до 10 раз в сутки с целью оптимизации самоконтроля и инсулинотерапии, снижения риска осложнений, улучшения показателей гликемического контроля [1, 2].

Несмотря на активное внедрение в клиническую практику флэш-мониторинга и непрерывного мониторинга гликемии (НМГ), применение глюкометров не теряет своей актуальности, так как, согласно отечественным клиническим рекомендациям, пациентам необходимо продолжать контролировать гликемию с помощью глюкометров не реже 4 раз в сутки при использовании НМГ и не реже 2 раз в сутки при использовании флэш-мониторинга [3].

Однако даже при наличии поставленных индивидуальных целей гликемического контроля не все пациенты достигают компенсации СД. Следует отметить, что не все пациенты с СД выполняют рекомендации по частоте тестирования. Многие отмечают, что самоконтроль мешает им в повседневной жизни, неудобно проводить манипуляции в публичных местах, не хочется лишний раз колоть пальцы. Все это приводит к тому, что многие пациенты не могут достичь оптимального гликемического контроля, и менее 25% пациентов достигают контроля гликемии только по оценке гликированного гемоглобина (Hb_{A1c})¹ [4–7]. Слишком часто из-за нехватки времени врачи предписывают пациенту, что необходимо делать, не вовлекая его в процесс принятия решений. Самоконтроль уровня глюкозы в крови (СГК) может быть ценным инструментом, когда пациенты с СД понимают, зачем они тестируются в определенное время, как интерпретировать результаты тестирования и какие действия

можно предпринять, чтобы достичь целей [8]. Точность самоконтроля зависит от прибора и пользователя, поэтому важно оценить технику проведения контроля гликемии у каждого пациента как на начальном этапе, так и через регулярные промежутки времени в дальнейшем. Оптимальное проведение самоконтроля подразумевает анализ и интерпретацию полученных данных как пациентом, так и врачом для обеспечения их эффективного и своевременного использования. У пациентов с СД1 продемонстрирована прямая зависимость между частотой СГК и значением Hb_{A1c} : чем выше частота, тем ниже уровень Hb_{A1c} . Среди пациентов, измеряющих уровень глюкозы в крови один раз в день, многие сообщали, что не предпринимают никаких действий при низких или высоких показателях гликемии. Пациенты должны быть обучены интерпретации данных СГК для коррекции приемов пищи, физических упражнений или препаратов для достижения конкретных индивидуальных целей [9].

На данный момент продолжается совершенствование глюкометров, которые должны отвечать современным стандартам и повышать качество жизни пациентов. Пациенты по-прежнему обращают внимание на дизайн глюкометра, выделяя новую характеристику «Незаметность». Современные глюкометры различных компаний сочетают в себе ряд технологий, которые позволяют свести к минимуму возможные пользовательские ошибки (технология «Без кодирования») и повышают удобство применения. Технология «Второй шанс» позволяет добавить кровь из той же капли, не делая дополнительного прокола пальца, если первого образца крови оказалось недостаточно [10–12]. Немаловажной характеристикой глюкометра для современных детей и подростков является объем памяти, позволяющий отказаться от традиционных дневников. В совокупности с этим фактором пациенты обращают внимание на возможность использования мобильных приложений, получающих данные по Bluetooth, и специализированных программ [13–16]. Использование глюкометра совместно со специализированным программным обеспечением и мобильным приложением может повышать приверженность к лечению. Некоторые глюкометры предоставляют пользователю рекомендации в режиме реального времени при измерении уровня

¹ Blood Glucose Self-Monitoring in Diabetes: Identifying and Dismantling Barriers to Adherence. *Diabetes Management Circle*. 2010. Available at: <https://www.mednet.ca/en/report/blood-glucose-selfmonitoring-in-diabetes-identif.html>.

глюкозы крови, в то время как другие могут использоваться как часть интегрированных медицинских платформ.

При одновременном использовании глюкометра и флеш-мониторинга пациенты чаще проводят измерения глюкометром при декомпенсации СД1 и коррекции инсулинотерапии. Средние значения гликемии за месяц по данным глюкометра при ежедневном использовании согласуются с аналогичными показателями флеш-мониторинга. Необходимо обсуждать с пациентами, в каких ситуациях используется глюкометр, так как это может влиять на показатели гликемического контроля в отчетах мобильного приложения. Приложение Контур Диабитис (Contour Diabetes®) синхронизируется с глюкометром Контур Плюс Уан (Contour Plus One®) [17] и является одним из современных методов контроля гликемии. Данный метод обладает преимуществами при использовании у детей школьного возраста и подростков благодаря возможности родительского дистанционного контроля. В электронном дневнике можно не только фиксировать результаты измерения гликемии (передаются из глюкометра по Bluetooth), но и вносить данные о приемах пищи и лекарственных средств, физических нагрузках, устанавливать индивидуальный целевой диапазон, формировать отчеты и пересылать их по электронной почте. Умная подсветка глюкометра (технология SmartLight) обеспечивает незамедлительную обратную связь, а функция повторного нанесения образца крови «Второй шанс» позволяет уменьшить расход тест-полосок для определения гликемии [14, 18]. Интегрированность работы глюкометра со смартфоном является привлекательной для взрослых молодых пациентов. Использование приложения не вызывает существенных сложностей при эксплуатации [19, 20].

По данным опубликованных исследований с участием подростков использование ими мобильного приложения ассоциировано с большей частотой контроля гликемии [21], улучшением показателей Hb_{A1c} , лучшей приверженностью к самостоятельному контролю СД1 [22]. Применение электронных дневников, сопряженных с глюкометром, особенно хорошо зарекомендовало себя в семьях детей и подростков с впервые выявленным СД1, так как способствовало формированию навыков самоконтроля [23].

Стоит отметить противоречивые данные при сравнении глюкометров и НМГ. Так, среди подростков и молодых людей с СД1 НМГ, по сравнению со стандартным мониторингом уровня глюкозы в крови, привел к небольшому, но статистически значимому улучшению гликемического контроля в течение 26 нед. Среднее значение Hb_{A1c} составляло 8,9% в начале исследования и 8,5% через 26 нед. в группе НМГ и 8,9% как в начале исследования, так и через 26 нед. в группе с использованием глюкометра (скорректированная разница между группами $-0,37\%$ (95% доверительный интервал $-0,66\ldots-0,08\%$; $p = 0,01$) [24]. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы понять клиническую значимость результатов.

В результате пилотного проекта российских ученых выявлена прямая сильная корреляция между вариабельностью гликемии (ВГ), установленной при анализе данных

НМГ и СГК ($r = 0,947$, $p < 0,001$). При этом коэффициент вариации, полученный в ходе проведения СГК, в 96% случаев превышал показатель, рассчитанный по итогам НМГ. У 88% пациентов показатели ВГ – коэффициент вариации, индекс риска гипогликемии, индекс риска гипергликемии и среднесуточный диапазон риска, определенные с помощью НМГ и СГК, статистически значимо не различались ($p > 0,05$) [25]. Между тем вывод о возможности наблюдения больных СД1 с помощью оценки ВГ только по результатам СГК имеет большое практическое значение. Удобным инструментом для проведения подобного мониторинга служит использование представленного в упомянутом исследовании дневника ВГ, который не только предоставлял информацию для врача, но и в простой и наглядной форме позволял самому пациенту следить за изменением показателей ВГ. Коэффициент вариации более 40%, полученный по результатам проведения СГК, являлся объективным основанием для направления данного пациента на НМГ с целью более качественной оценки показателей ВГ с последующей коррекцией терапии. Таким образом можно повысить эффективность использования такого диагностического ресурса, как НМГ [25].

Исходя из всего вышеизложенного, изучение эффективности компенсации СД1 среди детей и подростков методом СГК домашним глюкометром с использованием специализированного программного обеспечения или мобильного приложения является актуальной темой для исследования.

Цель исследования – оценить клинко-метаболическую эффективность метода СГК домашним глюкометром у детей и подростков с СД1.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование являлось нерандомизированным одноцентровым проспективным открытым пилотным клиническим и выполнялось на базе Сибирского государственного медицинского университета (СибГМУ).

Все участники исследования и их законные представители подписали информированное добровольное согласие. Протокол исследования одобрен этическим комитетом СибГМУ (заключение №9678/2 от 24.01.2022 г.).

В исследование были включены 107 пациентов детского и подросткового возраста с СД1, использующих метод СГК с помощью домашнего глюкометра. Все участники наблюдались в течение года врачом-эндокринологом для получения рекомендаций по терапии основного заболевания, диете и физической нагрузке, а также проходили обучение в школе управления СД с обучающими сессиями по использованию глюкометрами со специализированным программным обеспечением или мобильным приложением.

Обследуемые пациенты использовали глюкометры Контур ТС (Contour TS®, Ascensia Diabetes Care, Швейцария) с соответствующими тест-полосками для определения уровня глюкозы в крови – 11,3% (12 чел.); глюкометры Контур Плюс Линк 2.4 (Contour Plus Link 2.4®, Ascensia Diabetes Care, Швейцария) с возможностью соединения с инсулиновой помпой – 43,9% (47 чел.); глюкометры

Контур Плюс Уан (Contour Plus One®, Ascensia Diabetes Care, Швейцария) – 44,8% (48 чел.). Учитывая отсутствие возможности анализа данных при использовании глюкометра Контур ТС, пациенты дополнительно использовали приложение ДиаМетер (DiaMeter – мобильный дневник диабета, ООО «Метеор-ит», Россия) для получения сопоставимых данных. Все полученные нативные данные являлись сопоставимыми друг с другом.

Средний возраст пациентов составил 11,8 года (3–16 лет), из них 56 (52,3%) мальчиков и 51 (47,7%) девочка. Все пациенты были сопоставимы по полу и возрасту. Обследованные находились под наблюдением в течение года и с периодичностью один раз в месяц проходили очные консультации, а при необходимости – дистанционные. В ходе очных консультаций пациенты передавали врачу-специалисту данные своих дневников самоконтроля, а также гликемические отчеты, полученные с помощью специализированного программного обеспечения или мобильного приложения в зависимости от модели глюкометра. Врач-специалист в свою очередь давал пациенту рекомендации по коррекции инсулинотерапии, диете, физической нагрузке и образу жизни.

На основании полученных отчетов оценивались следующие показатели гликемического контроля: средний уровень гликемии (ммоль/л), время гликемии выше целевого диапазона (%), время гликемии в пределах целевого диапазона (time in range, %), время гликемии ниже целевого диапазона (%), частота гипогликемии (эпизодов в неделю), частота ежедневных измерений (раз в сутки). Целевой диапазон гликемии устанавливался индивидуально для каждого пациента с учетом параметра медианы целевого значения глюкозы, относительно которого уровень гликемии оценивали как низкий, умеренный или высокий.

Каждому пациенту проводилась расширенная Школа управления диабетом согласно рекомендованным стандартам обучения пациентов с СД1 с дополнительными сессиями по использованию мобильных приложений². Школа управления диабетом включала в себя все разделы о заболевании, необходимую терминологию, описание основных клинических симптомов гипо- и гипергликемии, неотложные состояния, диету, физическую активность, образ жизни, ситуационные задачи для пациентов. При необходимости пациенты получали дополнительные дистанционные консультации по телефону, сети Интернет, через социальные сети. В ходе дистанционной консультации врач помогал с решением неотложной проблемы, корректировал инсулинотерапию, диету.

Всем пациентам проводился анализ на Hb_{A1c} с периодичностью 1 раз в 3 мес. для оценки степени компенсации заболевания и достижения целевых значений гликемии с помощью метода высокотехнологичной жидкостной хроматографии на анализаторе Bio-Rad D10 с коэффициентом вариации от 1–1,5 до менее 4% в биохимической лаборатории СибГМУ. Стартовые показатели гликемии обследуемых пациентов отображены в *табл. 1*.

Статистический анализ проводился с помощью программы IBM SPSS Statistics 23.0 (IBM, США). Для оценки нормальности распределения количественных показателей использовался критерий Шапиро – Уилка. Для нормально распределенных количественных параметров приводились значения $\bar{X}_{cp} \pm \sigma$; для ненормально распределенных количественных параметров описательная статистика представлена медианой Me и 25-м и 75-м процентилями [Q_1 ; Q_3]. Статистическую значимость при нормальном распределении определяли с помощью t-критерия Стьюдента; для ненормально распределенных независимых выборок оценивали по U-критерию Манна – Уитни, для зависимых выборок – по критерию Уилкоксона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Размер выборки предварительно не рассчитывался.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе исследования у детей и подростков с СД1 отмечалось статистически значимое снижение Hb_{A1c} – с 8,5% [7,2; 9,7] до 8,0% [6,9; 9,0] ($p < 0,005$). Средний уровень гликемии у пациентов к концу исследования достоверно снизился – на 0,8 ммоль/л ($с\ 10,9 \pm 1,89$ до $10,1 \pm 1,79$ ммоль/л; $p < 0,001$). Отмечалось снижение времени гликемии выше и ниже целевого диапазона на 5 и 0,4% соответственно к концу наблюдения ($p = 0,002$ и $p < 0,001$), что, в свою очередь, обуславливает повышение времени гликемии в пределах целевого диапазона с 44,4% [33; 56] до 49,8% [32; 75] ($p = 0,003$). У данной группы пациентов также отмечалось достоверное снижение средней частоты гипогликемических явлений с 6,0 [1; 8] до 4,3 [2; 4] раза в неделю; $p < 0,005$.

В ходе исследования было принято решение разделить пациентов по частоте ежедневных измерений глюкометром (больше или меньше 6 раз в сутки) в соответствии со стандартными рекомендациями для пациентов с СД1. Таким образом, первую группу составили пациенты, проводящие измерения менее 6 раз в сутки (36 чел., 33,6%), вторую – более 6 измерений в сутки включительно (71 чел., 66,4%). Это позволило выявить значительное статистически значимое снижение Hb_{A1c} с 8,2% [7,2; 9,4] до 7,8% [6,9; 8,8] ($p < 0,001$) к концу исследования во второй группе в сравнении с первой группой со снижением Hb_{A1c} на 0,1% ($p = 0,004$). Результаты представлены в *табл. 1* и на *рисунке*.

Необходимо отметить, что глюкометры, имеющие возможность соединения с инсулиновой помпой, позволяли оценивать большее количество параметров, так как имели возможность синхронизации. Так, в отчете можно оценить площадь под кривой (AUC), среднее количество углеводов (г), среднесуточную дозу инсулина (Ед), процентное соотношение базальной и болюсной дозы инсулина и другие параметры.

Большинство пациентов отмечали важность проведения регулярной Школы управления диабетом на протяжении всего исследования. Проведение при необходимости внеочередных дистанционных консультаций

² Диабетовед. Режим доступа: <https://diabetoved.ru/>; НМИЦ эндокринологии. Школы для пациентов. Режим доступа: <https://www.endocrincentr.ru/pacientam/shkoly-dlya-pacientov>.

● **Таблица 1.** Сравнительная характеристика конечных показателей гликемического контроля обследуемых пациентов (n = 107), Me [Q₁; Q₃]

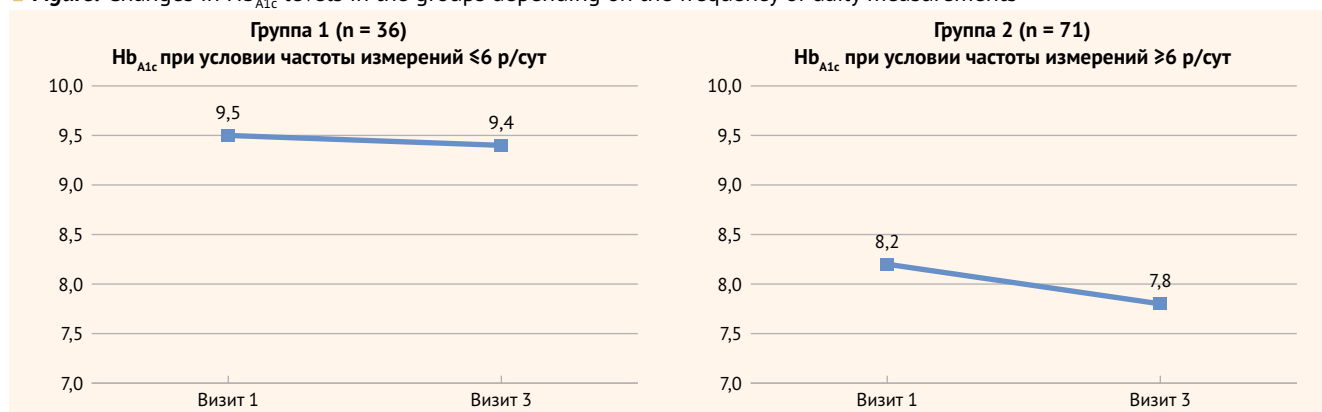
● **Table 1.** Comparative analysis of the final measurements of glycaemic control of the examined patients (n = 107), Me [Q₁; Q₃]

Параметр	Начало исследования	Конец исследования	Критерий Уилкоксона, p*
Гликированный гемоглобин, %	8,5 [7,2; 9,7]	8,0 [6,9; 9,0]	0,005
Средний уровень гликемии, X _{cp} ± σ, ммоль/л	10,9 ± 1,89	10,1 ± 1,79	0,001
Частота гипогликемии, эпизодов в неделю	6,0 [1; 8]	4,3 [2; 4]	0,005
Время гликемии выше целевого диапазона, %	51 [43; 82]	46 [30; 78]	0,002
Время гликемии в пределах целевого диапазона (time in range), %	44,4 [33; 56]	49,8 [32; 75]	0,003
Время гликемии ниже целевого диапазона, %	4,6 [1; 9]	4,2 [1; 7]	0,001
Частота ежедневных измерений глюкометром, раз в сутки	10,6 [2; 26]	19 [7; 29]	0,020

* Значимость различий между группами (различия статистически значимы при p < 0,05).

● **Рисунок.** Динамика Hb_{A1c} в группах в зависимости от частоты ежедневных измерений

● **Figure.** Changes in Hb_{A1c} levels in the groups depending on the frequency of daily measurements



● **Таблица 2.** Динамика уровня Hb_{A1c} в зависимости от частоты ежедневных измерений, Me [Q₁; Q₃], %

● **Table 2.** Changes in Hb_{A1c} levels depending on the frequency of daily measurements, Me [Q₁; Q₃], %

Группа	Hb _{A1c} в начале исследования	Hb _{A1c} в конце исследования	Критерий Уилкоксона, p*
С частотой измерений гликемии крови менее 6 раз в сут (n = 36)	9,5 [8,0; 9,7]	9,4 [8,1; 9,6]	0,004
С частотой измерений гликемии крови более 6 раз в сут (n = 71)	8,2 [7,2; 9,4]	7,8 [6,9; 8,8]	0,001
U-критерий Манна – Уитни, p	0,061	0,001*	–

* Значимость различий между группами (различия статистически значимы при p < 0,05).

с разъяснением ситуативных вопросов с вовлечением в процесс принятия решения самих пациентов повышало приверженность детей, подростков и их родителей к лечению, что в дальнейшем улучшало показатели гликемического контроля.

ВЫВОДЫ

Использование метода СГК домашним глюкометром не теряет своей актуальности и остается надежным способом достижения компенсации СД1 у детей и подростков. СГК, совмещенный с терапевтическим обучением и наблюдением врача, способен значительно улучшить качество жизни и здоровье пациентов [26]. Наличие специализированного программного обеспечения у глюкометра, мобильного приложения или возможность синхронизации с инсулиновой помпой делают использование таких устройств удобным и простым для детского населения, что облегчает самоконтроль гликемии и повышает комплаентность пациентов. Осознанный самоконтроль в сочетании с качественной поддержкой врача обеспечивает достижение целевых значений СД и снижение ВГ при использовании метода самоконтроля домашним глюкометром [27].

Поступила / Received 20.01.2023
Поступила после рецензирования / Revised 12.02.2023
Принята в печать / Accepted 12.02.2023

Список литературы / References

1. Петеркова В.А., Шестакова М.В., Безлепкина О.Б., Лаптев Д.Н., Кураева Т.Л., Майоров А.Ю. и др. Сахарный диабет 1-го типа у детей. *Сахарный диабет*. 2020;23(15):4–40. <https://doi.org/10.14341/DM12504>.
Peterkova V.A., Shestakova M.V., Bezlepina O.B., Laptev D.N., Kuraeva T.L., Mayorov A.Yu. et al. Diabetes mellitus type 1 in childhood. *Diabetes Mellitus*. 2020;23(15):4–40. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM12504>.
2. Besser R.E.J., Bell K.J., Couper J.J., Ziegler A.G., Wherrett D.K., Knip M. et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Stages of type 1 diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2022;23(8):1175–1187. <https://doi.org/10.1111/pedi.13410>.
3. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. (ред.). Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом.

- 10-й выпуск. *Сахарный диабет*. 2021;24(15):1–148. <https://doi.org/10.14341/DM12802>.
- Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. (eds.). Standards of specialized diabetes care. 10th ed. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(15):1–148. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM12802>.
4. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2014. *Diabetes Care*. 2014;37(Suppl. 1):S14–80. <https://doi.org/10.2337/dc14-S014>.
 5. 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>.
 6. Schnell O., Alawi H., Battelino T., Ceriello A., Diem P., Felton A. et al. Consensus statement on self-monitoring of blood glucose in diabetes: A European perspective. *Diabetes, Stoffwechsel und Herz*. 2009;18(4):285–289. Available at: <https://moh-it.pure.elsevier.com/en/publications/consensus-statement-on-self-monitoring-of-blood-glucose-in-diabet>.
 7. Lee W.C., Smith E., Chubb B., Wolden M.L. Frequency of blood glucose testing among insulin-treated diabetes mellitus patients in the United Kingdom. *J Med Econ*. 2014;17(3):167–175. <https://doi.org/10.3111/13696998.2013.873722>.
 8. Meece J. Meaningful Monitoring: A Diabetes Educator's Perspective. *AADE in Practice*. 2019;7(1):32–35. <https://doi.org/10.1177/2325160318813999>.
 9. Рунова Г.Е. Роль самоконтроля гликемии в управлении сахарным диабетом: по материалам рекомендаций Американской диабетической ассоциации (2021). *Медицинский совет*. 2021;(12):286–292. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-286-292>.
 - Runova G.E. The role of glycemic self-control in diabetes management: based on the American Diabetes Association guidelines (2021). *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(12):286–292. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-286-292>.
 10. Колесниченко О., Литвак Н. Контур Плюс – индивидуальная портативная система. *Ремедиум*. 2017;(3):38–39. Режим доступа: https://remedium-journal.ru/journal/issue/view/issue/80/pdf_28.
 - Kolesnichenko O., Litvak N. Kontur Plus – an individual portable system. *Remedium*. 2017;(3):38–39. (In Russ.) Available at: https://remedium-journal.ru/journal/issue/view/issue/80/pdf_28.
 11. Литвак Н. Контур Плюс: вопросы компенсации сахарного диабета и обучения пациентов. *Ремедиум*. 2016;(11):27–28. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=27432892>.
 - Litvak N. Kontur Plus: issues of diabetes monitoring and patient education. *Remedium*. 2016;(11):27–28. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=27432892>.
 12. Шестакова М.В., Болотская Л.Л., Вербова М.В., Лукина М.Р., Рыкова Е.Г., Тен Е.О. и др. Результаты первого российского многоцентрового неинтервенционного исследования глюкометра Контур ТС. *Consilium Medicum*. 2019;21(4):26–34. Режим доступа: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/96808>.
 - Shestakova M.V., Bolotskaya L.L., Verbovaya M.V., Lukina M.R., Rykova E.G., Ten E.O. et al. Results of the first Russian multicenter non-interventional study of Contour® TS glucometer. *Consilium Medicum*. 2019;21(4):26–34. (In Russ.) Available at: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/96808>.
 13. Витебская А.В., Красновидова А.Е., Римская А.М. Факторы, влияющие на выбор и использование глюкометров при сахарном диабете 1-го типа у детей и подростков. *Медицинский совет*. 2022;(12):64–70. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-12-64-70>.
 - Vitebskaya A.V., Krasnovidova A.E., Rimskaia A.M. Factors affecting the choice and usage of glucometers in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;(12):64–70. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-12-64-70>.
 14. Кононова Ю.А., Бреговский В.Б., Бабенко А.Ю. Проблемы самоконтроля гликемии у пациентов с сахарным диабетом. *Медицинский совет*. 2021;(21-1):140–148. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-1-140-148>.
 - Kononova Yu.A., Bregovskiy V.B., Babenko A.Yu. Problems of blood glucose self-monitoring in patients with diabetes mellitus. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(21-1):140–148. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-1-140-148>.
 15. Лаптев Д.Н., Еремина И.А., Карпушкина А.В., Петрайкина Е.Е., Безлепкина О.Б., Петеркова В.А. Дистанционное наблюдение подростков с сахарным диабетом 1 типа с использованием мобильного приложения. *Сахарный диабет*. 2021;24(5):404–413. <https://doi.org/10.14341/DM12776>.
 - Laptev D.N., Eremina I.A., Karpushkina A.V., Petraykina E.E., Bezlepina O.B., Peterkova V.A. Remote monitoring of adolescents with type 1 diabetes mellitus using a mobile application. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(5):404–413. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM12776>.
 16. Мкртумян А.М., Соловьева И.В. Лучшее средство профилактики осложнений сахарного диабета – достижение целевых показателей гликемии. *Медицинский совет*. 2017;(12):170–174. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-12-170-174>.
 - Mkrtyumyan A.M., Solovieva I.V. Best method to prevent complications of diabetes mellitus is to achieve target glycaemia values. *Meditsinskiy Sovet*. 2017;(12):170–174. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-12-170-174>.
 17. Прожерина Ю. «Умные» глюкометры – революция в управлении диабетом. *Ремедиум*. 2021;(1):43–45. Режим доступа: <https://remedium-journal.ru/journal/article/view/886>.
 - Prozherina Yu. Smart glucometers: revolution in diabetes management. *Remedium*. 2021;(1):43–45. (In Russ.) Available at: <https://remedium-journal.ru/journal/article/view/886>.
 18. Калинина Н. Гликемия под контролем. *Ремедиум*. 2021;(3):54–55. Режим доступа: <https://remedium-journal.ru/journal/article/view/906>.
 - Kalinina N. Glycemia under control. *Remedium*. 2021;(3):54–55. (In Russ.) Available at: <https://remedium-journal.ru/journal/article/view/906>.
 19. Fisher W., Stuhler A., Wallace J., Zhuplatov S., Bailey T.S., Pardo S. 692-P. User Experience with a New Smartphone Application for Blood Glucose Monitoring (BGM) in an Information-Motivation-Behavioral Skills (IMB) Model Study. In: 78th Scientific Session of the American Diabetes Association (ADA), June 22–26, 2018, Orlando, Florida, Florida; 2018. Available at: <https://ada.scientificposters.com/epsAbstractADA.cfm?id=3>.
 20. Fisher W., Stuhler A., Wallace J., Zhuplatov S., Bailey T.S., Pardo S. 251 Informatics in the Service of Medicine; Telemedicine, Software and other Technologies. *Diabetes Technol Ther*. 2019;21(S1):A-112. Available at: <https://www.liebertpub.com/doi/epdf/10.1089/dia.2019.2525.abstracts>.
 21. Clements M.A., Staggs V.S. A Mobile App for Synchronizing Glucometer Data: Impact on Adherence and Glycemic Control Among Youths With Type 1 Diabetes in Routine Care. *J Diabetes Sci Technol*. 2017;11(3):461–467. <https://doi.org/10.1177/1932296817691302>.
 22. Goyal S., Nunn C.A., Rotondi M., Couperthwaite A.B., Reiser S., Simone A. et al. A Mobile App for the Self-Management of Type 1 Diabetes Among Adolescents: A Randomized Controlled Trial. *JMIR Mhealth Uhealth*. 2017;5(6):e82. <https://doi.org/10.2196/mhealth.7336>.
 23. Crossen S., Romero C., Reggiardo A., Michel J., Glaser N. Feasibility and Impact of Remote Glucose Monitoring Among Patients With Newly Diagnosed Type 1 Diabetes: Single-Center Pilot Study. *JMIR Diabetes*. 2022;7(1):e33639. <https://doi.org/10.2196/mhealth.7336>.
 24. Laffel L.M., Kanapka L.G., Beck R.W., Bergamo K., Clements M.A., Criego A. et al. Effect of Continuous Glucose Monitoring on Glycemic Control in Adolescents and Young Adults With Type 1 Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020;323(23):2388–2396. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6940>.
 25. Анциферов М.Б., Демидов Н.А., Котешкова О.М., Маркова Т.Н., Пашкова Е.Ю., Мишра О.А., Курганович А.В. Оценка вариативности уровня гликемии на основе самоконтроля. Результаты пилотного проекта. *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2021;10(2):26–31. <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2021-10-2-26-31>.
 - Antsiferov M.B., Demidov N.A., Koteschkova O.M., Markova T.N., Pashkova E.Yu., Mishra O.A., Kurganovich A.V. Assessment of the variability of glycemic levels based on self-control. Pilot project results. *Endocrinology: News, Opinions, Training*. 2021;10(2):26–31. (In Russ.) <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2021-10-2-26-31>.
 26. Суплотова Л.А., Судницкая А.С., Романова Н.В., Сидоренко К.А., Радионova Л.Ю., Грачева Т.В. и др. Анализ времени нахождения в целевом диапазоне в зависимости от метода оценки уровня глюкозы. *Медицинский совет*. 2021;(7):46–55. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-7-46-55>.
 - Suplotova L.A., Sudnitsyna A.S., Romanova N.V., Sidorenko K.A., Radionova L.Yu., Gracheva T.V. et al. Analysis of time in range depending on the method of assessing the glucose level. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(7):46–55. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-7-46-55>.
 27. Болотова Н.В., Филина Н.Ю., Компаниец О.В. Самоконтроль гликемии, особенности компенсации углеводного обмена и качества жизни детей и подростков с сахарным диабетом типа 1. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2017;(1):109–113. Режим доступа: https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/pediatrica-consilium-medicum/ped2017_1/samokontrol-glikemii-osobennosti-kompensatsii-uglevodnogo-obmena-i-kachestva-zhizni-detey-i-podrostkov/.
 - Bolotova N.V., Filina N.Yu., Kompaniets O.V. Self-control of blood glucose, features of compensation of diabetes mellitus and quality-of-life of children and adolescent with type 1 diabetes mellitus. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2017;(1):109–113. (In Russ.) Available at: https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/pediatrica-consilium-medicum/ped2017_1/samokontrol-glikemii-osobennosti-kompensatsii-uglevodnogo-obmena-i-kachestva-zhizni-detey-i-podrostkov/.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Самойлова Ю.Г., Олейник О.А., Кошмелева М.В.
 Концепция и дизайн исследования – Самойлова Ю.Г., Олейник О.А., Кошмелева М.В.
 Написание текста – Кошмелева М.В., Трифонова Е.И., Самойлова Ю.Г., Олейник О.А.
 Сбор и обработка материала – Кошмелева М.В., Трифонова Е.И., Качанов Д.А., Муталими В.Э.
 Обзор литературы – Трифонова Е.И., Кошмелева М.В.
 Перевод на английский язык – Трифонова Е.И., Кошмелева М.В.
 Анализ материала – Качанов Д.А., Муталими В.Э.
 Статистическая обработка – Качанов Д.А., Кошмелева М.В.
 Редактирование – Самойлова Ю.Г., Олейник О.А., Трифонова Е.И.
 Утверждение окончательного варианта статьи – Самойлова Ю.Г., Олейник О.А.

Contribution of authors:

Concept of the article – Iuliia G. Samoilova, Oxana A. Oleynik, Marina V. Koshmeleva
 Study concept and design – Iuliia G. Samoilova, Oxana A. Oleynik, Marina V. Koshmeleva
 Text development – Marina V. Koshmeleva, Ekaterina I. Trifonova, Iuliia G. Samoilova, Oxana A. Oleynik
 Collection and processing of material – Marina V. Koshmeleva, Ekaterina I. Trifonova, Dmitriy A. Kachanov, Venera E. Mutalimi
 Literature review – Marina V. Koshmeleva, Ekaterina I. Trifonova
 Translation into English – Marina V. Koshmeleva, Ekaterina I. Trifonova
 Material analysis – Dmitriy A. Kachanov, Venera E. Mutalimi
 Statistical processing – Dmitriy A. Kachanov, Marina V. Koshmeleva
 Editing – Iuliia G. Samoilova, Oxana A. Oleynik, Ekaterina I. Trifonova
 Approval of the final version of the article – Iuliia G. Samoilova, Oxana A. Oleynik

Информация об авторах:

Самойлова Юлия Геннадьевна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой педиатрии с курсом эндокринологии, профессор кафедры факультетской терапии с курсом клинической фармакологии, Сибирский государственный медицинский университет; 634050, Россия, Томск, Московский тракт, д. 2; SPIN-код: 8644-8043; <https://orcid.org/0000-0002-2667-4842>; samoilova_y@inbox.ru

Кошмелева Марина Владиславовна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии с курсом эндокринологии, Сибирский государственный медицинский университет; 634050, Россия, Томск, Московский тракт, д. 2; Scopus Author ID: 57211522071; Researcher ID: H-1610-2019; SPIN-код: 6961-1022; <https://orcid.org/0000-0001-8142-1226>; mvbulaenko@mail.ru

Олейник Оксана Алексеевна, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии с курсом клинической фармакологии; Сибирский государственный медицинский университет; Сибирский государственный медицинский университет; 634050, Россия, Томск, Московский тракт, д. 2; SPIN-код: 3677-3357; <https://orcid.org/0000-0002-2915-384X>; oleynikoa@mail.ru

Трифорова Екатерина Ивановна, ассистент кафедры педиатрии с курсом эндокринологии, Сибирский государственный медицинский университет; 634050, Россия, Томск, Московский тракт, д. 2; SPIN-код: 4998-4071; <https://orcid.org/0000-0002-2825-5035>; trifonowa.18@yandex.ru

Качанов Дмитрий Андреевич, ординатор кафедры педиатрии с курсом эндокринологии, Сибирский государственный медицинский университет; 634050, Россия, Томск, Московский тракт, д. 2; Researcher ID: HLX-9483-2023; <https://orcid.org/0000-0002-6519-8906>; doctorssmupf@gmail.com

Муталими Венера Эльдар кызы, ассистент кафедры педиатрии с курсом эндокринологии, Сибирский государственный медицинский университет; 634050, Россия, Томск, Московский тракт, д. 2; SPIN-код: 6831-1887; <https://orcid.org/0000-0003-2816-5547>; mutalimivenera@yandex.ru

Information about the authors:

Iuliia G. Samoilova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatrics with a Course of Endocrinology, Professor of the Department of Faculty Therapy with a Course of Clinical Pharmacology, Siberian State Medical University; 2, Moskovsky Trakt, Tomsk, 634050, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2667-4842>; samoilova_y@inbox.ru

Marina V. Koshmeleva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatrics with a Course of Endocrinology, Siberian State Medical University; 2, Moskovsky Trakt, Tomsk, 634050, Russia; Scopus Author ID: 57211522071; Researcher ID: H-1610-2019; <https://orcid.org/0000-0001-8142-1226>; mvbulaenko@mail.ru

Oxana A. Oleynik, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Therapy with a Course of Clinical Pharmacology; Siberian State Medical University; 2, Moskovsky Trakt, Tomsk, 634050, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2915-384X>; oleynikoa@mail.ru

Ekaterina I. Trifonova, Assistant of the Department of Pediatrics with a Course of Endocrinology, Siberian State Medical University; 2, Moskovsky Trakt, Tomsk, 634050, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2825-5035>; trifonowa.18@yandex.ru

Dmitriy A. Kachanov, Resident of the Department of Pediatrics with a Course of Endocrinology, Siberian State Medical University; 2, Moskovsky Trakt, Tomsk, 634050, Russia; Researcher ID: HLX-9483-2023; <https://orcid.org/0000-0002-6519-8906>; doctorssmupf@gmail.com

Venera E. Mutalimi, Assistant of the Department of Pediatrics with a Course of Endocrinology, Siberian State Medical University; 2, Moskovsky Trakt, Tomsk, 634050, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2816-5547>; mutalimivenera@yandex.ru

Адаптированные смеси на основе козьего молока в питании детей раннего возраста: когда, кому и как долго

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

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

Д.К. Дмитриева, <https://orcid.org/0000-0002-1593-0732>, dmitrievadi@mail.ru

Я.В. Оробинская, <https://orcid.org/0009-0005-2121-4010>, yanashbook@mail.ru

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

Резюме

Грудное молоко является золотым стандартом вскармливания младенца. В случае его отсутствия или недостаточности нередко встает вопрос о доступной и адекватной альтернативе. Наиболее часто используются адаптированные смеси на основе коровьего молока, однако частота аллергии на белок коровьего молока у детей раннего возраста растет во всем мире. Учитывая ранний дебют гастроинтестинальных расстройств у младенцев, нередко минимальные пищеварительные дисфункции трактуются врачами как сенсибилизация к белкам коровьего молока или функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта. Однако существуют состояния, связанные не с аллергией, а с непереносимостью коровьего молока. Данные состояния трудны в диагностике, так как механизм развития аллергии на белок коровьего молока до настоящего времени до конца не изучен и чаще не связан с IgE-опосредованным иммунологическим ответом. Пищевая непереносимость связана с незрелостью ферментных систем и недостаточной активностью кишечной микробиоты. В данной статье освещены вопросы пищевой аллергии на белок коровьего молока и пищевой непереносимости. При наличии пищевой сенсибилизации и даже при минимальных клинических проявлениях аллергии на белок коровьего молока выбор смеси всегда должен быть в пользу формул на основе глубокого гидролиза молочного белка. Смеси на основе козьего белка не могут быть использованы при аллергии на белок коровьего молока в связи с эффектом перекрестной сенсибилизации. Целью данной статьи является анализ дифференцированного подхода к выбору питания младенца при отсутствии грудного вскармливания.

Ключевые слова: козье молоко, коровье молоко, белок коровьего молока, пищевая аллергия, пищевая непереносимость, Kabrita

Для цитирования: Захарова И.Н., Бережная И.В., Дмитриева Д.К., Оробинская Я.В. Адаптированные смеси на основе козьего молока в питании детей раннего возраста: когда, кому и как долго. *Медицинский совет.* 2023;17(1):90–95. <https://doi.org/10.21518/ms2023-036>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Adapted goat milk formulas in infant nutrition: when, to whom and for how long

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

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

Diana K. Dmitrieva, <https://orcid.org/0000-0002-1593-0732>, dmitrievadi@mail.ru

Yana V. Orobinskaya, <https://orcid.org/0009-0005-2121-4010>, yanashbook@mail.ru

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

Abstract

Breast milk is the gold standard for infant feeding. In case of its lack or insufficiency, this brings up the question about an affordable and adequate alternative. Adapted cow's milk formulas are most commonly used, but the incidence of cow's milk protein allergy in young children is increasing worldwide. Given the early onset of gastrointestinal disorders in infants, minimal digestive dysfunctions are often interpreted by doctors as sensitization to cow's milk proteins or functional gastrointestinal disorders. However, there are conditions associated not with cow's milk protein allergy, but intolerance. These conditions are difficult to diagnose, as the mechanism of development of cow's milk protein allergy has not been sufficiently studied and is often not associated with an IgE-mediated immunological response. Food intolerance is associated with the enzymatic immaturity of the gastrointestinal tract and insufficient activity of intestinal microbiota. This article highlights the issues of cow's milk protein allergy and food intolerance. In case of food sensitization and even minimal clinical manifestations of cow's milk protein allergy, the choice of formula should always be made in favour of deep-hydrolyzed milk protein formulas. Goat protein

formulas cannot be used in cases of cow's milk protein allergy due to cross-sensitization effects. The aim of the article was to analyze a differentiated approach to the choice of infant nutrition in the absence of breastfeeding.

Keywords: goat's milk, cow's milk, cow's milk protein, food allergy, food intolerance, Kabrita

For citation: Zakharova I.N., Berezhnaya I.V., Dmitrieva D.K., Orobinskaya Ya.V. Adapted goat milk formulas in infant nutrition: when, to whom and for how long. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(1):90–95. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-036>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Грудное вскармливание – золотой стандарт питания ребенка в первые месяцы его жизни. Недавно проведенные крупные метаанализы, посвященные грудному вскармливанию, показали, что продолжительное кормление грудью влияет на иммунный ответ, оказывает благотворное действие на развитие ребенка как в ближайшей, так и в отдаленной перспективе. Биологически активные компоненты грудного молока являются первой линией защиты от инфекций, оказывают протективное действие на развитие ребенка в целом, снижая риски развития ожирения и сахарного диабета. Опубликовано много научных исследований о влиянии продолжительного грудного вскармливания на снижение риска atopических заболеваний у младенцев. В то же время результаты популяционных исследований последних лет не показали однозначного ответа на этот вопрос, что может быть обусловлено влиянием различных генетических, экологических, иммунологических, социальных факторов [1].

Целью данной статьи является анализ дифференцированного подхода к выбору питания младенца при отсутствии грудного вскармливания.

СЕНСИБИЛИЗАЦИЯ К БЕЛКАМ КОРОВЬЕГО МОЛОКА

Учитывая ранний дебют гастроинтестинальных расстройств у младенцев, нередко минимальные пищеварительные дисфункции трактуются врачами как сенсibilизация к белкам коровьего молока или функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Однако существуют состояния, связанные не с аллергией, а с непереносимостью коровьего молока. Данные состояния трудны в диагностике, так как механизм развития аллергии на белок коровьего молока до настоящего времени до конца не изучен и чаще не связан с IgE-опосредованным иммунологическим ответом. Пищевая непереносимость связана с незрелостью ферментных систем и недостаточной активностью кишечной микробиоты. В последние годы проводятся исследования по введению микродоз аллергенов в период золотого окна для выработки толерантности и возможности избежать формирования atopического марша. В некоторых источниках, например, в статье T. Sakihara et al., утверждается, что ежедневное потребление не менее 10 мл детской смеси на основе коровьего молока в возрасте от 1 до 2 мес. предотвращает у младенцев аллергию на молоко,

не конкурируя с грудным вскармливанием [2]. Однако Европейская академия алергологии и клинической иммунологии (EAACI 2021) рекомендует избегать применения адаптированных смесей в качестве дополнительного питания детей, находящихся на грудном вскармливании, как минимум на первой неделе их жизни. Есть публикации о возможности введения в периоде золотого окна толерантности минимальных доз хорошо приготовленного куриного яйца и арахиса в определенных популяциях детей с высоким риском аллергии [3]. Несмотря на большое число исследований, до сих пор сохраняется неопределенность в отношении того, как предотвратить пищевую аллергию и необходимость раннего введения аллергенов в рацион младенца в связи с высоким риском ранней сенсibilизации [4]. В обзоре 2022 г. S. Arasi et al. показано, что из-за высокой степени перекрестной реактивности с белками коровьего молока и риска аллергических реакций не следует использовать козье или молоко других млекопитающих у детей с высоким риском сенсibilизации и тем более клиническими проявлениями аллергии [5].

ОСОБЕННОСТИ ДИЕТЫ И ВЫБОР ПИТАНИЯ

Частота выявления аллергии на белок коровьего молока среди новорожденных варьирует от 3,8 до 5%, что делает необходимым подбор для них специализированного питания. При наличии грудного молока матери назначается элиминационная диета с полной элиминацией продуктов, относящихся к золотой восьмерке: любых вариантов коровьего и любого другого молока, сои, арахиса, яиц, любых видов орехов, рыбы, моллюсков, продуктов, содержащих глютен, а также говяжьего или телячьего мяса. При искусственном вскармливании назначаются лечебные смеси на основе полностью гидролизованного белка и (или) аминокислотные формулы [5, 6].

Использование адаптированных формул на основе молока других млекопитающих постоянно обсуждается в научной среде. Это связано с национальными, религиозными и этническими особенностями. Например, сейчас существуют смеси на основе козьего, овечьего, буйволиного, верблюжьего, ослиного и лошадиного молока, а также растительные аналоги – соевое и рисовое «молоко». Сегодня опубликован согласительный документ среди экспертов-гастроэнтерологов Европы, в котором говорится о формулах на основе гидролиза рисового белка для детей, у которых есть аллергия на минорные

компоненты смесей на основе гидролиза коровьего белка. Авторы пришли к выводу, что данные продукты могут быть использованы в качестве полноценного лечебного питания при непереносимости гидролизных формул, приготовленных на основе гидролиза белка коровьего молока [7]. Однако в некоторые смеси на основе гидролиза рисового белка добавлено небольшое количество молочного белка (!), а часть смесей может содержать остаточное количество мышьяка (!) [8]. Нет рекомендаций по использованию неадаптированных рисовых и соевых продуктов в качестве заменителя грудного молока. Не существует единого мнения о месте адаптированных смесей на основе молока других млекопитающих. В связи с высокой вероятностью перекрестной сенсибилизации смеси на основе коровьего, козьего и молока других млекопитающих используют только в группе здоровых детей.

РОЛЬ АДАПТИРОВАННЫХ СМЕСЕЙ

В настоящее время на российском рынке присутствуют адаптированные смеси на основе коровьего и козьего молока. В чем же разница этих продуктов, и как правильно выбрать смесь, если нет возможности кормить младенца грудным молоком? Долгое время козье молоко, несмотря на некоторые пищевые и кулинарные преимущества перед коровьим, все еще считалось молоком бедняков: козы более дешевы в содержании, потребляют меньше корма, менее подвержены болезням, но и молока в суточном объеме дают значительно меньше. Посвященные козьему молоку публикации начали появляться в начале XX в. Например, статья, посвященная вскармливанию грудных детей козьим молоком, вышла в свет в 1906 г. [9]. Самое активное распространение козьего молока началось с 1960-х гг. благодаря возникшему в США интересу к здоровому образу жизни. Производители заинтересовались производством и реализацией козьего молока как продукта здорового питания. В дальнейшем исследования показали разницу в составе коровьего и козьего молока, высокую пищевую ценность и витаминную обеспеченность козьего молока. В последние 30 лет это привело к промышленному производству продуктов из козьего молока не только для взрослых, но и для детей. Сегодня существуют адаптированные смеси на основе козьего молока, продукты прикорма. Продукты из козьего молока используют в питании детей старше года.

Несмотря на сходство во многих аспектах, между коровьим и козьим молоком существуют различия в составе и функциях. Козье молоко, как и коровье, является источником белка, витаминов группы В: тиамин (B_1), рибофлавин (B_2), ниацин (B_3), пантотеновой кислоты (B_5); микроэлементов: кальция, фосфора, калия; витамина А. Козье молоко отличается повышенной калорийностью, более высоким содержанием почти всех микронутриентов, например, калия в козьем молоке в 2 раза больше, чем в коровьем (табл. 1). Однако цельное козье молоко обеднено витаминами B_6 , B_{12} и фолиевой кислотой, что не подходит для полноценного питания младенца.

● **Таблица 1.** Состав (некоторые элементы) грудного, коровьего и козьего молока в 100 г продукта [18]

● **Table 1.** Composition (some ingredients) of breast, cow and goat milk per 100 g of the product [18]

Показатель	Грудное молоко	Коровье молоко	Козье молоко
Калорийность, ккал	70	62	66
Вода, г	87,5	87,7	87,7
Общий белок, г	1,0	3,3	3,4
Общий жир, г	4,4	3,3	3,9
Лактоза, г	6,9	4,7	4,4
Ретинол, мкг	60	35	45
Витамин А, мг	61	37	48
Рибофлавин, мг	0,04	0,2	0,13
Ниацин, мг	0,18	0,13	0,24
Фолат, мкг	5	8,5	1

В раннем периоде использовали цельное козье молоко в питании детей раннего возраста, что привело к дефицитным состояниям и появлению термина «анемия козьего молока» [10]. В дальнейшем смеси на основе козьего молока стали обогащать важными недостающими микронутриентами, что и позволяет использовать их в качестве полноценного заменителя грудного молока (табл. 2). Важно помнить, что замена смеси на основе коровьего молока на смесь на основе козьего молока при установленной аллергии на белок коровьего молока является ошибочной вследствие перекрестной сенсибилизации между содержащимися белками. Также распространенным заблуждением является то, что в козьем молоке, в отличие от коровьего, не содержится лактоза. Сравнивая содержание лактозы в 100 г образцов молока, можно заметить, что разница является незначительной: если в коровьем молоке на данный объем приходится 4,7 г лактозы, то в козьем – 4,4 г (табл. 1).

Основное различие в белковых фракциях козьего и коровьего молока заключается в преобладании в козьем молоке β -казеина казеиновой фракции и α -лактальбумина в сывороточных белках, тогда как в коровьем молоке преобладает α s1-казеин и β -лактоглобулин [11]. Структурные различия состава белков определяют их физико-химические особенности: сгусток, образующийся из козьего молока, менее плотный и имеет меньшие размеры, легче подвергается воздействию протеаз, быстрее усваивается по сравнению с белком коровьего молока (рисунок) [12]. Этими различиями объясняют результаты исследований переваривания смесей на основе козьего, коровьего и грудного молока в *in vitro* модели, имитирующей состояние пищеварительного тракта младенца [13].

Влияние белков коровьего молока на слизистую желудочно-кишечного тракта постоянно изучается. Доказано, что коровье молоко содержит два типа β -казеина – A1 и A2. При переваривании типа A1 образуется пептид β -казоморфин-7. Именно с этой фракцией

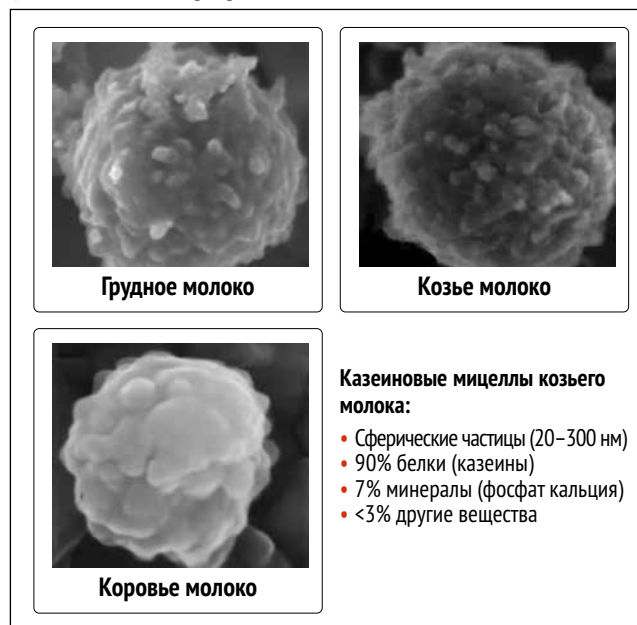
● **Таблица 2.** Сравнительная характеристика компонентов козьего молока и детской адаптированной смеси Kabrita®
 ● **Table 2.** Comparative analysis of the ingredients of goat's milk and Kabrita® infant formula

Функциональные компоненты	Козье молоко	Kabrita®
Особенности жирового состава	Казеиновая фракция белка – преобладание β-казеина, меньшее содержание αS1-казеина и отсутствие β-казеина. Жировые глобулы имеют меньшие размеры. Жировой компонент – большее количество среднецепочечных триглицеридов. Выше содержание эссенциальных жирных кислот – линолевой и арахидоновой	Содержит жировой комплекс DigestX® – по жировому профилю приближен к жирам грудного молока, содержит 42% пальмитиновой кислоты в β-положении. Увеличено содержание (в 2 раза) докозагексаеновой кислоты (DHA). Соотношение DHA и арахидоновой кислоты (ARA): • Kabrita® 1 – 101 (13,3) / 111 (14,6); • Kabrita® 2 – 99 (13,9) / 109 (15,2); • Kabrita® 3 – 73 (10,6) / 73 (10,6). Замена пальмового масла на кокосовое
Белки	Сывороточная фракция белка – преобладание α-лактальбумина, меньше содержание β-лактоглобулина	Уменьшение содержание белка (г) на 100 г сухого и 100 мл готового продукта: • Kabrita® 1 – 10,2/1,3; • Kabrita® 2 – 10,3/1,4; • Kabrita® 3 – 13,8/2. Улучшение белкового профиля – изменение соотношения «сывороточный белок / казеин» с увеличением содержания сывороточного белка: • Kabrita® 1 – 63 : 37; • Kabrita® 2 – 59 : 41; • Kabrita® 3 – 45 : 55
Углеводы	Содержание лактозы в 100 г продукта – 4,4 г	Увеличение содержания лактозы с целью приближения углеводного профиля продукта к грудному молоку: • Kabrita® 1 – 52,8/7,0; • Kabrita® 2 – 54,4/7,6; • Kabrita® 3 – 49,7/7,2
Пребиотики и пробиотики	Олигосахариды (ОГС) – 5 ОГС идентичны ОГС грудного молока, включая 2FL	Галактоолигосахариды (цикорий). Фруктоолигосахариды (источник лактозы) / <i>Bifidobacterium lactis</i> BB-12
Фолиевая кислота	1 мкг в 100 г продукта	На 100 г продукта: • Kabrita® 1 – 80 мкг; • Kabrita® 2 – 90 мкг; • Kabrita® 3 – 93 мкг

связывают частые гастроинтестинальные нарушения при употреблении молока, некоторые из которых напоминают эффекты при непереносимости лактозы. В исследовании S. Jianqin et al. [14] показано, что потребление молока, содержащего β-казеин A1 в дополнение к β-казеину A2, ухудшает гастроинтестинальные расстройства, увеличивает время транзита кишечного содержимого и снижает общее содержание короткоцепочечных жирных кислот в кале. При длительном использовании даже описан эффект повышения уровня маркеров воспаления

● **Рисунок.** Казеины грудного, коровьего и козьего молока: электронная микроскопия [12]

● **Figure.** Electron microscopy images showing breast, cow and goat milk caseins [12]



в сыворотке крови. При этом потребление молока, содержащего только β-казеин A2, не оказывает неблагоприятного влияния на эти переменные. Оказалось, что у субъектов с лактазной недостаточностью взрослого типа употребление молока, содержащего оба типа β-казеина, связано с более выраженными проявлениями гастроинтестинальных расстройств. В этой группе появлялись жалобы на метеоризм, боль в животе, склонность к запорам. Однако в группе субъектов с толерантностью к лактозе данные симптомы не были выражены, а при употреблении молока, содержащего только β-казеин A2, отсутствовали. Авторы сделали вывод, что у части людей непереносимость коровьего молока связана с генетическим вариантом состава молока и функциональной особенностью желудочно-кишечного тракта [14]. Исходя из данного исследования, можно объяснить непереносимость коровьего молока, содержащего обе фракции белка, особенно у детей с незрелостью ферментных систем и низкой метаболической активностью микробиоты кишечника.

ОСОБЕННОСТИ АДАПТИРОВАННОЙ СМЕСИ НА ОСНОВЕ КОЗЬЕГО МОЛОКА

В России уже много лет используется детская адаптированная смесь на основе козьего молока Kabrita® (Нидерланды). Она отвечает всем современным стандартам адаптированной молочной смеси и положительно влияет на развитие здорового ребенка. В исследовании 2017 г. Т.Э. Боровик и др. продемонстрирована хорошая переносимость продукта, благоприятное влияние на рост и развитие младенца, сокращение интенсивности младенческих колик и нормализация пассажа по кишечнику [15]. Авторы отметили, что минимальные пищеварительные

дисфункции у детей, получавших адаптированную смесь на основе козьего молока, уменьшились в 2 раза через 1 мес. приема продукта. Основные исследуемые показатели (данные клинического анализа крови, уровни ферритина, преальбумина и 25(ОН)D) у детей основной группы и группы сравнения ($n = 71$) были сопоставимы и находились в пределах средневозрастных референсных значений. Для определения сенсибилизации к белкам козьего молока использовали показатель общего и специфического IgE как до начала приема продукта, так и через 1 мес. кормления. Ни у одного ребенка не выявлена сенсибилизация, что говорит о низкой аллергенности формулы.

Известно, что развитие микробиоты кишечника у детей, находящихся на искусственном и грудном вскармливании, различается. Это может быть связано с использованием немодифицированного растительного масла вместо жира млекопитающих в детских смесях, что приводит к повышенному образованию плохо растворимого омыленного пальмитата кальция в кишечнике младенцев. Исследование *in vitro* показало, что нерастворимые кальциевые мыла влияют на метаболизм кишечных бактерий. L. Wang et al. выявили, что рост и активность нескольких штаммов бифидобактерий и *Faecalibacterium prausnitzii* снижается, а рост *Bifidobacterium infantis* полностью прекращается. Это говорит о том, что модификация жира в детских формулах может способствовать развитию микробиоты кишечника у детей, находящихся на искусственном вскармливании, поддерживая колонизацию важных полезных бактерий в раннем возрасте.

Смесь на основе козьего молока Kabrita® обогащена сывороткой, жировым комплексом, рекордным содержанием β -пальмитата (42%), который не гидролизует на свободные пальмитиновые кислоты, а потому не образует нерастворимые кальциевые мыла в гастроинтестинальном тракте ребенка [16]. Как следствие, β -пальмитиновая кислота положительно влияет на развитие микробиоты, так как не ограничивает рост положительных бактерий. Также смесь Kabrita® содержит пребиотики и пробиотик *Bifidobacterium lactis* BB-12, полиненасыщенные жирные кислоты (ω -3 и ω -6), природные олигосахариды (в 5–6 раз больше, чем в коровьем молоке) и повышенные уровни нуклеотидов, что благоприятно

сказывается на созревающей пищеварительной системе младенца [17].

Ассортимент смесей соответствует потребностям детей раннего возраста и включает Kabrita® 1 GOLD для детей от 0 до 6 мес., Kabrita® 2 GOLD – от 6 до 12 мес., Kabrita® 3 GOLD – старше 12 мес. и Kabrita® 4 GOLD – старше 18 мес. Таким образом, смеси Kabrita® соответствуют всем требованиям к оптимальному составу и могут быть назначены детям в качестве основного продукта питания при невозможности/недостаточности грудного вскармливания, а также детям с риском развития функциональных расстройств ЖКТ, но не детям с установленной аллергией на белок коровьего молока или высоким риском ее развития. Сравнительный состав некоторых элементов грудного, коровьего и козьего молока в 100 г продукта представлен в *табл. 1* [18].

Сравнение функциональных компонентов козьего молока и смеси Kabrita®, показывающее преимущества козьего молока и адаптированной молочной смеси для роста и развития ребенка, представлено в *табл. 2*.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время можно констатировать, что лучшей пищей для младенца первого года жизни является грудное молоко. При отсутствии возможности полноценного грудного вскармливания адаптированные смеси на основе козьего молока являются прекрасной альтернативой смесям на основе коровьего молока и обеспечивают более комфортное пищеварение в период созревания ЖКТ. При развитии аллергии на белок коровьего молока нет альтернативы в виде смесей на основе козьего, кобыльего, верблюжьего и любого другого молока. Важно помнить, что замена смеси на основе коровьего молока на смесь на основе козьего молока как наиболее доступной в России при установленной аллергии на белок коровьего молока является ошибочной вследствие перекрестной сенсибилизации между содержащимися белками. При отсутствии грудного молока могут быть использованы белковые гидролизаты или аминокислоты.



Поступила / Received 25.01.2023

Поступила после рецензирования / Revised 11.02.2023

Принята в печать / Accepted 12.02.2023

Список литературы / References

1. Danielewicz H. Breastfeeding and Allergy Effect Modified by Genetic, Environmental, Dietary, and Immunological Factors. *Nutrients*. 2022;14(15):3011. <https://doi.org/10.3390/nu14153011>.
2. Sakihara T., Otsuji K., Arakaki Y., Hamada K., Sugiura S., Ito K. Randomized trial of early infant formula introduction to prevent cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;147(1):224–232.e8. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.08.021>.
3. Halcken S., Muraro A., de Silva D., Khaleva E., Angier E., Arasi S. et al. EAACI guideline: Preventing the development of food allergy in infants and young children (2020 update). *Pediatr Allergy Immunol*. 2021;32(5):843–858. <https://doi.org/10.1111/pai.13496>.
4. Nanishi K., Hongo H., Tada K. Does giving infant formula to prevent cow's milk allergy hinder breast-feeding? *J Allergy Clin Immunol*. 2021;147(3):1118. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.11.021>.
5. Arasi S., Cafarotti A., Fiocchi A. Cow's milk allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2022;22(3):181–187. <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000823>.
6. Fiocchi A., Brozek J., Schünemann H., Bahna S.L., von Berg A., Beyer K. et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. *Pediatr Allergy Immunol*. 2010;21(Suppl. 21):1–125. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2010.01068.x>.
7. Fiocchi A., Barrio-Torres J., Dupont C., Howells H.E., Shamir R., Venter C., Meyer R. Hydrolyzed rice formula for dietary management of infants with cow's milk allergy. *World Allergy Organ J*. 2022;15(12):100717. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2022.100717>.
8. D'Auria E., Salvatore S., Acunzo M., Peroni D., Pendezza E., Di Profio E. et al. Hydrolysed Formulas in the Management of Cow's Milk Allergy: New Insights, Pitfalls and Tips. *Nutrients*. 2021;13(8):2762. <https://doi.org/10.3390/nu13082762>.
9. Blackham R.J. Goat's milk for infants. *Br Med J*. 1906;2(2382):452–453. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2382067/>.
10. Elvehjem C.A. What is new in the nutritive value of milk. *J Dairy Sci*. 1953;36:1264–1266. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(53\)91629-4](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(53)91629-4).
11. Inglingstad R.A., Devold T.G., Eriksen E.K., Holm H., Jacobsen M., Liland K. et al. Comparison of the digestion of caseins and whey proteins in equine, bovine, caprine and human milks by human gastrointestinal enzymes. *Dairy Sci Technol*. 2010;90:549–563. <https://doi.org/10.1051/dst/2010018>.

12. Dalgleish D.G., Spagnuolo P.A., Goff H.D. A possible structure of the casein micelle based on high-resolution field-emission scanning electron microscopy. *Int Dairy J.* 2004;14(12):1025–1031. <https://doi.org/10.1016/j.idairyj.2004.04.008>.
13. Гурова М.М. Смеси на основе козьего молока. Кому, зачем, как. *Медицинский совет.* 2022;1:128–133. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-128-133>.
Gurova M.M. Goat Milk Formula. To whom, why, how. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;1:128–133. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-128-133>.
14. Jianqin S., Leiming X., Lu X., Yelland G.W., Ni J., Clarke A.J. Effects of milk containing only A2 beta casein versus milk containing both A1 and A2 beta casein proteins on gastrointestinal physiology, symptoms of discomfort, and cognitive behavior of people with self-reported intolerance to traditional cows' milk. *Nutr J.* 2016;15:35. <https://doi.org/10.1186/s12937-016-0147-z>.
15. Боровик Т.Э., Семенова Н.Н., Лукьянова О.Л., Звонкова Н.Г., Бушueva Т.В., Степанова Т.Н. и др. Эффективность использования адаптированной смеси на основе козьего молока в питании здоровых детей первого полугодия жизни: результаты многоцентрового проспективного сравнительного исследования. *Вопросы современной педиатрии.* 2017;16(3):226–233. <https://doi.org/10.15690/vsp.v16i3.1733>.
Borovik T.E., Semenova N.N., Lukyanova O.L., Zvonkova N.G., Bushueva T.V., Stepanova T.N. et al. Efficiency of using the adapted goat's milk formula in the diet of healthy young infants: a multicenter prospective comparative study. *Current Pediatrics.* 2017;16(3):226–233. <https://doi.org/10.15690/vsp.v16i3.1733>.
16. Wang L., Bravo-Ruisecho G., Happe R., He T., van Dijk J.M., Harmsen H.J.M. The effect of calcium palmitate on bacteria associated with infant gut microbiota. *Microbiologyopen.* 2021;10(3):e1187. <https://doi.org/10.1002/mbo3.1187>.
17. Donovan S.M., Comstock S.S. Human Milk Oligosaccharides Influence Neonatal Mucosal and Systemic Immunity. *Ann Nutr Metab.* 2016;69(Suppl. 2):42–51. <https://doi.org/10.1159/000452818>.
18. Verduci E., D'Elia S., Cerrato L., Comberiati P., Calvani M., Palazzo S. et al. Cow's Milk Substitutes for Children: Nutritional Aspects of Milk from Different Mammalian Species, Special Formula and Plant-Based Beverages. *Nutrients.* 2019;11(8):1739. <https://doi.org/10.3390/nu11081739>.

Информация об авторах:

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

Бережная Ирина Владимировна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; berezhnaya-irina26@yandex.ru

Дмитриева Диана Кирилловна, аспирант кафедры педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; dmitrievadi@mail.ru

Оробинская Яна Владимировна, клинический ординатор кафедры педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; yanashbook@mail.ru

Information about the authors:

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

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

Diana K. Dmitrieva, Postgraduate Student of the Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; dmitrievadi@mail.ru

Yana V. Orobinskaya, Clinical Resident of the Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; yanashbook@mail.ru

Нутритивная поддержка при различных состояниях, сопровождающихся белково-энергетической недостаточностью у детей

А.М. Закирова^{1✉}, azakirova@gmail.com, Р.А. Файзуллина¹, А.Г. Кадриев¹, Д.Т. Шаяпова^{1,2}, Л.Ю. Пальмова¹, Э.Л. Рашитова¹, И.Р. Зарипов¹, А.А. Кадриев¹, Р.П. Киселев¹

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

² Центральная городская клиническая больница №18; 420073, Россия, Казань, ул. Зорге, д. 2а

Резюме

Введение. Недостаточность питания у детей проявляется в форме общих метаболических расстройств и приводит к нарушению клеточной дифференцировки тканей. Состояние нутритивного статуса является важным фактором успеха при проведении терапии любого заболевания, следовательно, разработка методических подходов к оптимизации нутритивного статуса детей с белково-энергетической недостаточностью является актуальной задачей.

Цель. Изучить эффективность и безопасность нутритивной поддержки при различных состояниях, сопровождающихся белково-энергетической недостаточностью у детей.

Материалы и методы. Проанализировано 62 случая: 29 – с антибиотик-ассоциированной диареей, 8 – с целиакией, 14 – дети с гастроинтестинальной аллергией (аллергическая энтеропатия), 11 – с гипостатурой на фоне низкого срока гестации при рождении. Возраст – 1–10 лет. Все пациенты были разделены на идентичные по возрасту, нозологиям, полу, длительности патологического состояния, степени гипотрофии группы. В основной группе (31 ребенок) к основному лечению применялись низко-микробная диета, сипинг, парентеральное питание глюкозо-солевыми растворами (7–10 дней), энтеральное питание специализированной гиперкалорийной смесью. Группу контроля составил 31 ребенок, в терапии которых энтерального питания не было. Для оценки нутритивного статуса применялись антропометрия, клинико-лабораторно-инструментальное обследование.

Результаты и обсуждение. Основные синдромы при обращении: дефицит массы тела, снижение аппетита, кишечная диспепсия и мальабсорбция. Анализ рациона питания указал на однообразие набора продуктов. Курс нутритивной поддержки составил 15 дней. Обследование проводилось на 1, 5, 10, 15-й дни исследования. Эффект от применения гиперкалорийной смеси по значениям физического развития, клинико-лабораторным показателям был более значительным в основной группе по сравнению с общепринятыми методами оптимизации питания.

Выводы. Применение энтерального питания в сочетании с медикаментозной терапией показывает более значительную эффективность по сравнению с общепринятыми методами оптимизации питания.

Ключевые слова: дети, белково-энергетическая недостаточность, нутритивная поддержка, пищевой статус

Для цитирования: Закирова А.М., Файзуллина Р.А., Кадриев А.Г., Шаяпова Д.Т., Рашитова Э.Л., Зарипов И.Р., Кадриев А.А., Киселев Р.П. Нутритивная поддержка при различных состояниях, сопровождающихся белково-энергетической недостаточностью у детей. *Медицинский совет*. 2023;17(1):96–109. <https://doi.org/10.21518/ms2022-019>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Nutritional support for different conditions accompanied with protein and energy insufficiency in children

Alfiya M. Zakirova^{1✉}, azakirova@gmail.com, Reseda A. Faizullina¹, Albert G. Kadriev¹, Dilyara T. Shayapova^{1,2}, Lyubov Yu. Palmova¹, Elina L. Rashitova¹, Imil R. Zaripov¹, Amir A. Kadriev¹, Roman P. Kiselev¹

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

² Central City Clinical Hospital No. 18; 2a, Zorge St., Kazan, 420073, Russia

Abstract

Introduction. Malnutrition in children manifests itself in the form of general metabolic disorders and leads to impaired cellular differentiation of tissues. The state of nutritional status is an important success factor in the treatment of any disease, therefore, the development of methodological approaches to optimize the nutritional status of children with protein-energy malnutrition is an urgent task.

Aim. To study the efficacy and safety of nutritional support in various conditions accompanied by protein-energy malnutrition in children.

Materials and methods. 62 cases were analyzed: including 29 with antibiotic-associated diarrhea, 8 with celiac disease, 14 with gastrointestinal allergy (allergic enteropathy), 11 with hypostature against the background of low gestational age with birth. Age – 1–10 years. All patients were divided into groups identical in age, nosology, gender, duration of the pathological condition, degree of malnutrition. In the main group (31 children), the main treatment included a low-microbial diet, sips, parenteral nutrition with

glucose-salt solutions (7–10 days), enteral nutrition. The control group consisted of 31 children, in whose therapy there was no enteral nutrition. Anthropometry, clinical, laboratory and instrumental examination were used to assess the nutritional status.

Results and discussion. The main syndromes during treatment are: underweight, loss of appetite, intestinal dyspepsia and malabsorption. Analysis of the diet indicated the monotony of the set of products. The course of nutritional support was 15 days. The survey was conducted on the 1st, 5th, 10th, 15th days of the study. The effect of using enteral nutrition in terms of physical development, clinical and laboratory parameters was more significant in the main group compared to conventional methods of nutrition optimization.

Conclusions. The use of enteral nutrition in combination with drug therapy shows more significant effectiveness compared to conventional methods of nutrition optimization.

Keywords: children, protein-energy malnutrition, nutritional support, nutritional status

For citation: Zakirova A.M., Faizullina R.A., Kadriev A.G., Shayapova D.T., Palmova L.Yu., Rashitova E.L., Zaripov I.R., Kadriev A.A., Kiselev R.P. Nutritional support for various conditions accompanied by protein-energy malnutrition in children. *Meditinskiy Sovet.* 2023;17(1):96–109. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2022-019>.

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

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время проблема нарушений питания остается по-прежнему актуальной [1–7]. При голодании, вследствие отсутствия аппетита, затруднения при приеме пищи, депрессии, развития неопластического процесса или недостаточного поступления питательных веществ (экзогенные причины развития БЭН), организм не в состоянии мобилизовать свои тканевые резервы [8–11]. Недостаточность питания у детей проявляется в форме общих метаболических расстройств и приводит к нарушению клеточной дифференцировки тканей [12–16]. При сохраняющемся дефиците пищевых веществ происходит распад белка, преимущественно в мышечной ткани [17, 18]. Снижается уровень короткоживущих белков (преальбумина, трансферрина, церулоплазмينا), затем уменьшается концентрация альбумина и общего белка [14, 19]. Снижение энергетической ценности рациона, и особенно доли в нем белкового компонента, могут привести к нарушениям в иммунной системе в связи с изменением синтеза иммуноглобулинов, а также антиоксидантной активности, сопровождающейся повреждением клеточных мембран [14, 20, 21]. Снижение секреции транспортных белков приводит к внутриклеточному дефициту энергии, нарушается транспорт микро-нутриентов. При недостаточности питания энергетический обмен меняется с преимущественно углеводного на липидный [12–14]. Повышается распад жира. В условиях катаболической направленности обменных процессов энергия (глюкоза) направляется преимущественно к мозгу, нарушается инсулин-зависимый рост тканей, снижается масса тела и замедляется линейный рост. Недостаточное питание и потеря массы тела представляют собой не только белково-калорийную недостаточность, но сопровождаются в большинстве случаев гиповитаминозом, дефицитом многих эссенциальных микроэлементов, ответственных за реализацию иммунных функций, оптимальный рост, развитие мозга [1, 14, 22, 23]. Физическое развитие страдает в силу исходного ограничения синтетических процессов в клетке. Именно поэтому длительной недостаточности питания часто

сопутствуют отставание в психомоторном развитии, задержке речевых и когнитивных навыков и функций, высокая инфекционная заболеваемость вследствие снижения иммунитета, что, в свою очередь, усугубляет нутритивную недостаточность у ребенка [3, 24–27]. Итогом становится нарушение развития ребенка [14, 28].

Полноценное питание подразумевает поступление в организм оптимального количества белков, жиров, углеводов, пищевых волокон, минеральных солей и витаминов. При этом главная роль в расстройствах питания отводится влиянию и устранению факторов риска, определяющих их возникновение [29]. Это генетические, диетические факторы, эндокринные нарушения, неадекватная физическая активность, психологические и психиатрические факторы, региональные и этнические особенности питания [30, 31].

Распространенность недостаточности питания среди пациентов стационаров может быть представлена следующим образом: инфекционные больные – 60%; онкологические больные – 46–88%; терапевтические больные – 46–59%; хирургические больные – 27–48% [4, 32, 33].

На современном этапе нутритивная поддержка является неотъемлемым компонентом сопроводительной терапии белково-энергетической недостаточности (БЭН) [1, 6, 34, 35].

Основные задачи диетотерапии ребенка с БЭН – это предупреждение катаболизма; предотвращение развития атрофии слизистой кишечника; нутритивная поддержка (обеспечение достаточным количеством жиров и углеводов в легкодоступных формах в качестве источников энергии, а также поступление необходимого количества белка); коррекция основных причин гипотрофии, повышение иммунорезистентности макроорганизма с целью профилактики развития нозокомиальных инфекций [32, 36–39].

Характер питания определяет состояние микробиоты различных отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), является важнейшим фактором, во многом определяющим активность воспалительных реакций, особенности иммунного ответа, длительность и тяжесть течения болезни [32].

Нарушения пищеварения при антибиотик-ассоциированных диареях обусловлены ростом условно-патогенной флоры, а следовательно, воздействием на морфологические характеристики и функциональную деятельность ЖКТ; изменением транзита по ЖКТ (особенно при добавлении клавулановой кислоты в комплекс лечения); нарушением всасывания; изменением активности желез и нарушением переваривающей способности ЖКТ; водно-электролитными расстройствами; иммунными сдвигами; дисфункцией билиарного тракта; значительными сдвигами в микробиоценозе тонкой и толстой кишки [32].

Такие изменения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), как дисфагии, мальабсорбция, мальдигестия, мукозиты, сочетанная инфекция бактериальной, грибковой и вирусной этиологии, полиорганная недостаточность токсического генеза [7, 40, 41], провоцируют развитие анорексии, синдрома гиперметаболизма-гиперкатаболизма, снижение объема естественного питания, способствуют прогрессированию нутриционного дефицита, что ведет к развитию БЭН, дефициту макро- и микронутриентов, которые необходимы для репаративных процессов, восстановления кроветворения и иммунитета [40]. Длительные водно-чайные паузы приводят к усилению катаболизма, замедляют репарационные процессы в слизистой ЖКТ, способствуют развитию белково-калорийной недостаточности [32, 42].

В настоящее время современные методы энтерального и парентерального питания – неотъемлемая часть сопроводительной терапии при БЭН [43, 44]. Известно, что белково-синтетическая дисфункция печени, патогенез которой связан с дисбалансом эссенциальных нутриентов, является фактором, определяющим общую выживаемость при многих серьезных заболеваниях [40, 45, 46], при которых наличие изолированной или сочетанной органотоксичности снижает воспроизводимость существующих алгоритмов искусственного питания.

Есть четкие критерии, когда требуется активная нутриционная коррекция или поддержка. Питание менее чем на 60–80% от рекомендуемых норм потребления, необходимых организму для детей раннего возраста в течение трех дней, для дошкольников более пяти дней, школьников более 10 дней, требует дополнительных дотаций. Если сам процесс кормления затягивается во времени более четырех часов в день, также требуются активные действия для ликвидации дефицита питания [47, 48]. Детям с неадекватными или малыми весовыми прибавками более трех месяцев, физическим развитием ниже среднего и снижением скорости роста за последние два года необходимо проводить активную нутриционную коррекцию [7, 49]. При БЭН выраженной степени нутриционная коррекция идет постоянно до нормализации веса и компонентного состава тела [7]. Важно рассчитать объемы вводимой смеси. При прогрессировании или выраженной белково-энергетической недостаточности необходимо обеспечивать основной обмен пациента за счет смесей для энтерального питания [50]. Употребление формул – дробное, частое,

малыми порциями, что ведет к лучшему усвоению нутриентов. При отказе или малом объеме съеденной пищи возможна замена одного или нескольких кормлений на специализированные смеси. При полном отказе от обычного питания должна быть рекомендована 100%-ная замена клиническим питанием с последующим постепенным введением натуральных продуктов по переносимости [51]. Искусственное питание – энтеральное зондовое или сипинг – может предупредить дальнейшее ухудшение нутриционного статуса [52, 53]. Дополнительная питательная поддержка у пациентов с БЭН улучшает качество их жизни, сокращает длительность стационарного лечения и улучшает клинический исход [18].

Стоит отметить, что состояние нутритивного статуса – это важный дополнительный фактор успеха при проведении терапии любого заболевания [40, 54–57].

В связи с этим разработка методических подходов к оптимизации нутритивного статуса детей с БЭН является актуальной задачей.

Цель работы – изучить эффективность и безопасность нутритивной поддержки при различных состояниях, сопровождающихся белково-энергетической недостаточностью у детей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования: исследование представляет собой сравнительное проспективное медицинское наблюдение.

Распределение пациентов в зависимости от нозологических форм было следующим: 29 – с антибиотик-ассоциированной диареей, 8 – с целиакией, 14 – дети с гастроинтестинальной аллергией (аллергическая энтеропатия), 11 – с гипостатурой на фоне низкого срока гестации при рождении. Возраст составил от 1 года до 10 лет. Все пациенты были разделены на идентичные группы по возрасту, полу, нозологиям, степени гипотрофии, индексу массы тела (ИМТ) (табл. 1).

В основную группу вошел 31 ребенок, у которых к основному лечению применялись низкомикробная

● **Таблица 1.** Характеристика пациентов при включении в исследование

● **Table 1.** Characteristics of patients at enrolment in the study

Характеристика	Основная группа, n = 31	Группа контроля, n = 31	p
Возраст, годы	5,53 ± 0,68	6,17 ± 0,71	0,0736
Пол, м/ж	16/15	14/17	
Нозологические формы заболеваний (n/%)			
ААД	14 (45,16)	15 (48,39)	0,1074
Целиакия	5 (16,13)	3 (9,68)	0,0501
Аллергическая энтеропатия	7 (22,58)	7 (22,58)	
Степень гипотрофии	2,19 ± 0,58	2,21 ± 0,47	0,0823
ИМТ	14,86 ± 1,42	14,27 ± 1,73	0,0741

диета, сипинг, парентеральное питание глюкозо-солевыми растворами (7–10 дней в зависимости от степени гипотрофии – 2-й или 3-й ст.). Наличие синдрома мальабсорбции требовало добавления к терапии ферментного комплекса. Для нутритивной поддержки с целью коррекции нарушений пищевого статуса у детей проведено клиническое использование специализированной гиперкалорийной смеси для энтерального питания в качестве источника полноценного белка, пищевых волокон, витаминов и минеральных веществ. Данная смесь для энтерального питания представляет полноценное сбалансированное медицинское питание из цельного молока для детей в возрасте от 1 года до 10 лет. Выпускается в пластиковых бутылочках со вкусом ванили. Обогащено пищевыми волокнами и фруктоолигосахаридами, содержит сбалансированный состав макроэлементов (натрий, калий, хлориды, кальций, фосфор, магний), микроэлементов (железо, цинк, медь, марганец, фтор, молибден, селен, хром, йод), витаминов (витамины A, D₃, E, K₁, C, B₁, B₂, B₆, B₁₂) и витаминоподобных веществ (ниацин, пантотеновая кислота, фолиевая кислота, биотин, холин). Пищевая ценность данной гиперкалорийной смеси представлена в *табл. 2*.

Количество вводимой смеси определялось состоянием фактического питания и в сочетании с рационом обеспечивало до 2/3 физиологической потребности в основных пищевых веществах и энергии. В среднем дети получали от 100 до 400 мл продукта в сутки в зависимости от возраста и состояния фактического питания. Смесь давалась перорально методом сипинга (дробно, небольшими глотками). Группу контроля составил 31 ребенок, в терапии которых энтеральное питание не проводилось.

Исследование проводилось в 3 этапа: на 1-м этапе использовался метод анкетирования родителей и анализ акушерского анамнеза; на 2-м – проведена оценка клинических параметров детей обеих групп и изучение нутритивного статуса при применении гиперкалорийной смеси в питании испытуемых основной группы, на 3-м этапе – оценка лабораторных показателей детей сравниваемых групп.

У всех родителей было собрано информированное добровольное согласие на обследование и лечение.

Критерии включения: возраст 1–10 лет; дети с дефицитом массы тела 1–3-й ст.; дети 1–7 лет, неорганизованные и посещающие дошкольные учреждения, а также школьники 7–10 лет; отсутствие участия в других исследованиях за 3 мес. до начала настоящего исследования; отсутствие острых и обострений хронических заболеваний, наследственных и генетических болезней, врожденных пороков развития внутренних органов; подписание информированного добровольного согласия на обследование и лечение родителями пациентов.

Критерии исключения: проявление любых аллергических реакций; наличие острых и обострений хронических заболеваний, наследственных и генетических болезней, врожденных пороков развития внутренних органов; наличие первичных иммунодефицитных состояний; отсутствие подписанного информированного добровольного согласия.

● **Таблица 2.** Пищевая ценность детской гиперкалорийной смеси для энтерального питания

● **Table 2.** Nutritional value of the hypercaloric infant enteral formula

Пищевая ценность	Единицы	На 100 мл	На 200 мл
Энергетическая ценность	ккал/кДж	101/422	201/843
Белки	г	2,80	5,6
Углеводы	г	11,16	22
Жиры	г	4,98	10
Вода	г	85,4	171
Таурин	мг	7,2	14
Карнитин	мг	1,7	3,4
Инозитол	мг	8,0	16
ВИТАМИНЫ			
Витамин А	мкг (МЕ)	45 (150)	90 (300)
Витамин D ₃	мкг (МЕ)	1,0 (40)	2,0 (80)
Витамин Е	мг (МЕ)	1,5 (2,2)	3,0 (4,5)
Витамин К ₁	мкг	4,0	8,0
Витамин С	мг	5,0	10
Фолиевая кислота	мкг	15	30
Витамин В ₁	мг	0,15	0,30
Витамин В ₂	мг	0,20	0,40
Витамин В ₆	мг	0,10	0,20
Витамин В ₁₂	мкг	0,20	0,40
Ниацин	мг	1,2	2,4
Пантотеновая кислота	мг	0,30	0,60
Биотин	мкг	5,0	10
Холин	мг	15	30
МИНЕРАЛЫ			
Натрий	мг	60	120
Калий	мг	110	220
Хлориды	мг	100	200
Кальций	мг	56	112
Фосфор	мг	53	106
Магний	мг	16	32
Железо	мг	1,0	2,0
Цинк	мг	1,0	2,0
Марганец	мг	0,10	0,20
Медь	мкг	100	200
Йод	мкг	10	20
Селен	мкг	2,8	5,6
Хром	мкг	2,5	5,0
Молибден	мкг	4,0	8,0
Фториды	мкг	50	100

Для оценки нутритивного статуса применялись антропометрия (рост, вес, толщина кожной складки), а также показатели клинического (гемоглобин, уровень лимфоцитов) и биохимического анализа крови (общий белок, альбумин, СРБ, трансферрин). Диагностика нарушения питания основывалась на вычислении индекса массы тела, который был разработан в 1869 г. бельгийским ученым, социологом и статистом Адольфом Кетле. Данный показатель представляет собой отношение массы тела к росту ($\text{кг}/\text{м}^2$). Оценка ИМТ проводилась с помощью перцентильных таблиц CDC 2000, согласно которым недостаточная масса тела соответствует ИМТ ниже 5-го перцентилля. Проводился анализ аппетита по пятибалльной шкале: 0 баллов – отсутствие аппетита, 1 балл – плохой аппетит, 2 балла – аппетит избирательный, 3 балла – аппетит умеренный, 4 балла – хороший аппетит, 5 баллов – ест с аппетитом. Данные баллы были условно разделены на две составляющие: «ест неохотно» относили от 0 до 2 баллов и «ест охотно» – от 3 до 5 баллов. Также оценивался аппетит по отношению к обычной пище на фоне приема смеси для энтерального питания. Регистрировалось наличие аллергических проявлений и гастроинтестинальных нарушений на фоне проведения нутритивной поддержки (кожная реакция, рвота, диарея, запоры). Оценивалось общее состояние ребенка (активен, неактивен).

Критериями эффективности терапии служили: стабилизация массы тела в случае ее снижения, прибавка массы тела в случае ее стабильности, купирование анорексии и синдрома мальабсорбции. Нутритивная поддержка проводилась в течение 15 дней. Обследование пациентов проводилось на 1, 5, 10 и 15-й дни исследования.

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью приложения Microsoft Excel и программы IBM SPSS Statistics v.22.0. Применялся коэффициент корреляции Спирмена. Результаты представлены в виде средних величин и стандартной ошибки средней величины ($M \pm m$). Достоверность различий оценивали по t-критерию Стьюдента для парных сравнений, различия между параметрами считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На 1-м этапе проведен опрос родителей детей в изучаемых группах о питании методом 24-часового воспроизведения. Анкетирование показало, что в обеих группах ($n = 62$) кратность питания составляла 4 раза у 43 (69,35%) детей, 3 раза – у 19 (30,65%). Необходимо отметить, что все дети едят малыми порциями (суточный объем пищи снижен у 56 (90,32%) детей), в некоторых случаях ($n = 21$, 33,87%) быстро наступает чувство насыщения. У всех детей полноценное питание проводится 3 раза в день, однако питание детей в домашних условиях было несбалансированным и часто приемы пищи заменялись перекусами ($n = 59$, 95,16%). Анализ рациона питания указал на однообразие набора продуктов. Ужин за 2–3 ч до отхода ко сну в домашних условиях

у 28 (45,16%) детей, за 30 мин–1 ч – в 25,81% ($n = 16$) случаев. Предпочитают картофельные и макаронные блюда ($n = 42$) 67,74% детей. Ежедневно все 100% детей получают кондитерские изделия. Из каш 24 (38,71%) ребенка предпочитают манную и 8 (12,9%) – рисовую, у остальных детей каши не присутствуют в рационе питания. Из напитков чаще ($n = 41$, 66,13%) используются соки и вода. В ходе опроса установлено, что из мясных продуктов в основном употребляют мясо птицы (курица и индейка) – 77,42% ($n = 48$) детей, колбасные изделия – 10 детей (16,13%), остальные не едят мясо. Рыбные продукты употребляют 24 (38,71%) чел. Лишь 14 (22,58%) детей употребляют молочные продукты с малым сроком хранения и 19 (30,64%) детей – в виде консервированных молочных продуктов. В отношении потребления фруктов и овощей (кроме картофеля) были отмечены крайне низкие значения – 35 (56,45%) и 17 (27,42%) соответственно. При опросе 59 родителей (95,16%) указали на прием детьми витаминных ($n = 25$, 40,32%) и витаминно-минеральных комплексов ($n = 34$, 54,83%). Анализ потребления нутриентов показал, что суточная потребность в белках обеспечивается на $46,77 \pm 2,38\%$, в жирах – на $52,83 \pm 3,16\%$, в углеводах – на $83,45 \pm 4,21\%$. Таким образом, дети обеих групп к началу исследования имели идентичные режим и качество питания, при этом наибольший дефицит нутриентов пациенты испытывали в белковой составляющей рациона.

Анализ акушерского анамнеза показал, что по частоте патологии беременности, родов, гестозов и угроз прерывания беременности различий в изучаемых группах выявлено не было. Так, в основной группе наблюдались внутриутробная гипоксия плода ($n = 15$, 48,39%), в группе контроля – 13, 41,93% ($p = 0,0571$); низкий срок гестации и внутриутробная гипотрофия – в основной группе по 3 ребенка (9,68%), в группе контроля – 2 (6,45%, $p = 0,0501$) и 4 (12,9%, $p = 0,0512$) ребенка соответственно. Частота перенесенного перинатального поражения центральной нервной системы в основной и контрольной группах была практически идентична – 26 (83,87%) и 25 (80,64%) соответственно ($p = 0,0682$).

На втором этапе изучения проводилась оценка антропометрических данных. Так, из обеих изучаемых групп дефицит массы тела 1-й ст. (2-й коридор по центильным таблицам) имели 38 (61,29%) детей, 2-й ст. (1-я центильная зона) – 16 (25,81%) человек, у остальных 8 (12,9%) детей отмечалась гипотрофия 3-й ст.

Пациенты в состоянии зутрофии обладают большей толерантностью к развитию осложнений, особенно ассоциированных с ЖКТ, по сравнению с полноценным естественным питанием. Применение различных методик нутритивной поддержки позволяет стабилизировать или минимизировать потерю массы тела.

При клиническом обследовании до начала лечения установлены нарушения клинического и нутритивного статуса, которые не отличались в обеих исследуемых группах (табл. 3). Поражение слизистых ЖКТ в большинстве случаев сочеталось с клиническими проявлениями кишечной диспепсии ($p = 0,001$).

Всем пациентам назначалась диета полноценная, соответствующая возрасту, щадящая, легкоусвояемая, обогащенная витаминами и кисломолочными продуктами или продуктами, содержащими про- и пребиотики, с исключением грубой растительной клетчатки и ограничением цельного молока, экстрактивных веществ, консервов, продуктов с химическими добавками (в т. ч. газированных напитков, чипсов и др.). С целью коррекции недостаточности питания в качестве I линии терапии проводилась нутритивная поддержка: низкомикробная диета, сипинг, специализированное энтеральное питание ($n = 31$). В качестве II линии терапии использовалась комбинация методов с включением частичного парентерального питания (при гипотрофии 2–3-й ст.).

Критериями перехода к обычному питанию служат отсутствие метеоризма, рвоты, болевого синдрома в брюшной полости, увеличения диареи в течение суток после приема нового продукта.

В ходе исследования, в первую очередь в основной группе, оценивалось восприятие ребенком энтерального питания: аппетит, отношение к энтеральной смеси, объем съеденной порции. При динамическом обследовании аппетит по отношению к смеси в основном оказался хорошим, дети охотно употребляли продукт (табл. 4).

В среднем дети, получавшие гиперкалорийное питание, съедали 145 ± 19 г за одно кормление. Следует отметить, что на конечных этапах исследования в основной группе в большинстве случаев отмечалось улучшение аппетита к обычной пище, а также улучшение общего состояния ребенка и активности. Переносимость используемой для нутритивной поддержки смеси была удовлетворительной (табл. 5). Аллергических реакций, усиления тошноты, рвоты, а также диспепсических расстройств, индивидуальной непереносимости на фоне приема продукта не было зарегистрировано ни в одном случае.

У детей основной группы после приема гиперкалорийной смеси отмечены достоверные позитивные изменения. При оценке антропометрических показателей было выявлено, что у большинства обследуемых детей на фоне приема смеси для энтерального питания на конечных этапах исследования отмечалась положительная динамика массы тела ($n = 29$, 93,54%), у 2 пациентов масса тела оставалась стабильной ($p = 0,0009$). ИМТ возрос ($p = 0,0352$). У детей основной группы на 15-й день обследования гармоничный морфофункциональный статус (50-й перцентиль) увеличился в 1,6 раза, а в группе контроля – в 1,3 раза, и таких детей оказалось 16 (51,61%). В ходе выполнения работы проведена оценка среднесуточной прибавки массы тела у детей с БЭН в граммах и состояния суммарной кожной складки (в динамике), характеризующей содержание жировой ткани в организме. Выявлено, что среднесуточная прибавка массы тела у детей с БЭН составила в основной группе $31,6 \pm 1,25$ г, а в группе контроля – $24,7 \pm 1,16$ г, причем наибольшие прибавки массы тела отмечались у детей к концу исследования (10–15-й дни). Размеры суммарной кожной складки были сопоставимыми у пациентов основной и контрольной групп в начале исследования

● **Таблица 3.** Показатели клинического и нутритивного статуса до лечения

● **Table 3.** Indicators of the clinical and nutritional status before treatment

Показатели клинического и нутритивного статуса	Основная группа		Контрольная группа		p
	n = 31	%	n = 31	%	
Клинический статус (сопутствующая патология в стадии полной клинико-лабораторной ремиссии)					
Болезни костно-мышечной системы	26	83,87	27	87,09	0,0824
Болезни нервной системы	25	80,64	23	74,19	0,0681
Болезни органов дыхания	10	32,26	11	35,48	0,0735
Болезни органов пищеварения	19	61,29	18	58,06	0,0711
Болезни крови	5	16,13	6	19,35	0,0632
Нутритивный статус					
Тургор тканей:					
Значительно снижен	4	12,9	3	9,68	0,0563
Снижен	18	58,06	16	51,61	0,0538
Не снижен	9	29,04	12	38,71	0,0496
Тонус мышц:					
Значительно снижен	2	6,45	3	9,68	0,0738
Снижен	19	61,29	21	67,74	0,0501
Не снижен	10	32,26	7	22,58	0,0489

● **Таблица 4.** Оценка аппетита (в баллах) у пациентов на фоне проведения нутритивной поддержки

● **Table 4.** Assessment of appetite (scores) in patients receiving nutritional support

Аппетит, балл	Дни исследования/число детей, n = 31								Р
	При поступлении		5-й день		10-й день		15-й день		
	п	%	п	%	п	%	п	%	
	1		2		3		4		
0	2	6,45	-	-	-	-	-	-	-
1	3	9,68	1	3,23	-	-	-	-	p ₁₋₂ 0,0437
2	15	48,39	9	29,03	2	6,45	-	-	p ₁₋₂ 0,0385 p ₁₋₃ 0,0092 p ₂₋₃ 0,0116
3	11	35,48	17	54,83	9	29,03	5	16,13	p ₁₋₂ 0,0412 p ₁₋₃ 0,0473 p ₁₋₄ 0,0289 p ₂₋₃ 0,0361 p ₂₋₄ 0,0272 p ₃₋₄ 0,0405
4	-	-	3	9,68	16	51,62	18	58,06	p ₂₋₃ 0,0226 p ₂₋₄ 0,0163 p ₃₋₄ 0,0528
5	-	-	1	3,23	4	12,9	8	25,81	p ₂₋₃ 0,0351 p ₂₋₄ 0,0082 p ₃₋₄ 0,0364

● **Таблица 5.** Динамика клинических показателей в сравниваемых группах

● **Table 5.** Changes in clinical values in the compared groups

Показатели	Основная группа, n = 31 (n/%)				Р	Группа контроля, n = 31 (n/%)				Р
	При поступлении	5-й день	10-й день	15-й день		При поступлении	5-й день	10-й день	15-й день	
	1	2	3	4		5	6	7	8	
Повышение массы тела	-	8 (25,81%)	18 (58,06%)	29 (93,54%)	$P_{2-3} 0,0164$ $P_{2-4} 0,0078$ $P_{3-4} 0,0231$	-	5 (16,13%)	11 (35,49%)	22 (70,97%)	$P_{6-7} 0,0372$ $P_{6-8} 0,0093$ $P_{7-8} 0,0295$ $P_{2-6} 0,0398$ $P_{3-7} 0,0416$ $P_{4-8} 0,0372$
Масса тела без изменений	31 (100%)	23 (74,19%)	13 (41,94%)	2 (6,45%)	$P_{1-2} 0,0362$ $P_{1-3} 0,0174$ $P_{1-4} 0,0009$ $P_{2-3} 0,0268$ $P_{2-4} 0,0013$ $P_{3-4} 0,0115$	31 (100%)	26 (74,19%)	20 (64,51%)	9 (29,03%)	$P_{5-6} 0,0427$ $P_{5-7} 0,0361$ $P_{5-8} 0,0269$ $P_{6-7} 0,0411$ $P_{6-8} 0,0285$ $P_{7-8} 0,0217$ $P_{2-6} 0,0482$ $P_{3-7} 0,0421$ $P_{4-8} 0,0325$
ИМТ, кг/м ²	13,28 ± 0,62	14,63 ± 0,58	15,13 ± 0,69	16,09 ± 0,73	$P_{1-2} 0,0502$ $P_{1-3} 0,0486$ $P_{1-4} 0,0352$ $P_{2-3} 0,0499$ $P_{2-4} 0,0384$	13,31 ± 0,45	13,95 ± 0,53	14,02 ± 0,35	14,56 ± 0,43	$P_{5-6} 0,0619$ $P_{5-7} 0,0493$ $P_{5-8} 0,0403$ $P_{6-7} 0,0607$ $P_{6-8} 0,0502$ $P_{7-8} 0,0714$ $P_{1-5} 0,0892$ $P_{2-6} 0,0491$ $P_{3-7} 0,0435$ $P_{4-8} 0,0317$
Ест смесь охотно (0–2 балла)	19 (61,29%)	25 (80,64%)	30 (96,77%)	30 (96,77%)	$P_{1-2} 0,0259$ $P_{1-3} 0,0387$ $P_{1-4} 0,0387$ $P_{2-3} 0,0412$ $P_{2-4} 0,0412$	-	-	-	-	-
Ест смесь неохотно (3–5 баллов)	12 (38,71%)	6 (19,35%)	1 (3,23%)	1 (3,23%)	$P_{1-2} 0,0159$ $P_{1-3} 0,0008$ $P_{1-4} 0,0008$ $P_{2-3} 0,0013$ $P_{2-4} 0,0013$	-	-	-	-	-
Улучшение отношения к обычной пище	-	16 (51,61%)	24 (77,42%)	28 (90,32%)	$P_{2-3} 0,0341$ $P_{2-4} 0,0312$ $P_{3-4} 0,0452$	-	8 (25,81%)	17 (54,84%)	21 (67,74%)	$P_{6-7} 0,0322$ $P_{6-8} 0,0341$ $P_{7-8} 0,0476$ $P_{2-6} 0,0371$ $P_{3-7} 0,0363$ $P_{4-8} 0,0447$
Отношение к обычной пище без перемен	31 (100%)	15 (48,39%)	7 (22,58%)	4 (12,90%)	$P_{1-2} 0,0322$ $P_{1-3} 0,0127$ $P_{1-4} 0,0105$ $P_{2-3} 0,0321$ $P_{2-4} 0,0336$ $P_{3-4} 0,0421$	31 (100%)	23 (74,19%)	14 (45,16%)	10 (32,26%)	$P_{5-6} 0,0373$ $P_{5-7} 0,0281$ $P_{5-8} 0,0338$ $P_{6-7} 0,0428$ $P_{6-8} 0,0312$ $P_{7-8} 0,0474$ $P_{2-6} 0,0451$ $P_{3-7} 0,0336$ $P_{4-8} 0,0342$
Ребенок активен	2 (6,45%)	11 (35,49%)	18 (58,06%)	31 (100%)	$P_{1-2} 0,0027$ $P_{1-3} 0,0021$ $P_{1-4} 0,0015$ $P_{2-3} 0,0326$ $P_{2-4} 0,0181$ $P_{3-4} 0,0392$	-	5 (16,12%)	10 (32,26%)	19 (61,29%)	$P_{6-7} 0,0396$ $P_{6-8} 0,0298$ $P_{7-8} 0,0321$ $P_{2-6} 0,0317$ $P_{3-7} 0,0373$ $P_{4-8} 0,0419$

(11,0 ± 0,07 мм и 9,0 ± 0,06 мм, $p = 0,0769$) и разнились по его завершению – 16,0 ± 0,8 мм и 13,7 ± 0,5 мм соответственно ($p = 0,0372$).

В целом нарушения аппетита разной степени тяжести при поступлении отмечались в обеих группах с одинаковой частотой встречаемости. Стоит отметить, что фармацевтический арсенал врача для коррекции сниженного аппетита на российском рынке крайне скудный и может быть представлен глюкокортикостероидами (дексаметазон, преднизолон) и мегестрола ацетатом (МА). Из представленных препаратов длительное применение глюкокортикостероидов только с целью терапии анорексии крайне нецелесообразно из-за выраженности системного действия на организм и значительного количества побочных явлений: иммуносупрессия, стероидный сахарный диабет, синдром Иценко – Кушинга, остеопороз, стероидная миопатия, стероидная язва желудка, выраженный «синдром отмены». Применение в контрольной группе общепринятых методик поддержки детей с БЭН показало положительное влияние терапии, однако по сравнению с основной группой показатели «активен» и «отношение к обычной пище» достоверно отставали. После курса специализированного питания при клиническом обследовании основной группы выявлены достоверные позитивные изменения: увеличилось количество

детей с нормальным тургором тканей до 77,42% ($n = 24$, $p = 0,0137$), с нормальным тонусом мышц – до 70,96% ($n = 22$, $p = 0,0164$).

Лабораторный мониторинг исследования включал копроцитограмму, клинический и биохимический анализы крови. У 57 (91,93%) обследованных детей обеих групп в копроцитограмме отмечались выраженные ферментативные нарушения (стеаторея 1-го и 2-го типов, амилоид, признаки дисахаридазной недостаточности и др.). У 15 (24,19%) пациентов выявлены признаки колита (большое количество слизи, лейкоциты в значительном количестве, единичные эритроциты). По завершении курса лечения было выявлено нивелирование изменений в копроцитограмме, более выраженное в основной группе. Так, ферментативные нарушения отмечались у 12 (38,71%) детей, против 24 (77,42%) в контроле ($p = 0,0263$), а признаки колита регистрировались в 4 (12,9%) случаях в сравнении с 6 (19,35%) в контроле ($p = 0,0482$).

Показатели клинического анализа крови представлены в *табл. 6*. Как видно из *табл. 6*, у большинства обследованных пациентов обеих групп перед началом исследования отмечалась анемия 1–3-й ст., абсолютная лимфопения. В динамике выявлена положительная тенденция к нормализации указанных параметров в исследуемых

● **Таблица 6.** Динамика показателей клинического анализа крови

● **Table 6.** Changes in clinical blood test values over time

Показатели	Основная группа, $n = 31$ (n/%)				Р	Группа контроля, $n = 31$ (n/%)				Р
	При поступлении	5-й день	10-й день	15-й день		При поступлении	5-й день	10-й день	15-й день	
	1	2	3	4		5	6	7	8	
Уровень гемоглобина не изменен	6 (19,35)	9 (29,03)	13 (41,94)	18 (58,06)	$P_{1-2} 0,0328$ $P_{1-3} 0,0153$ $P_{1-4} 0,0207$ $P_{2-3} 0,0441$ $P_{2-4} 0,0437$ $P_{3-4} 0,0491$	5 (16,13)	7 (22,58)	10 (32,26)	12 (38,71)	$P_{5-6} 0,0482$ $P_{5-7} 0,0375$ $P_{5-8} 0,0336$ $P_{6-7} 0,0425$ $P_{6-8} 0,0479$ $P_{7-8} 0,0481$ $P_{1-5} 0,0513$ $P_{2-6} 0,0471$ $P_{3-7} 0,0415$ $P_{4-8} 0,0347$
Уровень гемоглобина снижен	25 (80,65)	22 (70,97)	18 (58,06)	13 (41,94)	$P_{1-2} 0,0459$ $P_{1-3} 0,0261$ $P_{1-4} 0,0215$ $P_{2-3} 0,0373$ $P_{2-4} 0,0349$ $P_{3-4} 0,0331$	26 (83,87)	24 (77,42)	21 (67,74)	19 (61,29)	$P_{5-6} 0,0445$ $P_{5-7} 0,0413$ $P_{5-8} 0,0362$ $P_{6-7} 0,0488$ $P_{6-8} 0,0398$ $P_{7-8} 0,0561$ $P_{1-5} 0,0632$ $P_{2-6} 0,0479$ $P_{3-7} 0,0432$ $P_{4-8} 0,0412$
Анемия 1-й ст.	13 (41,94)	12 (38,71)	9 (29,03)	7 (22,58)	$P_{1-2} 0,0501$ $P_{1-3} 0,0326$ $P_{1-4} 0,0285$ $P_{2-3} 0,0471$ $P_{2-4} 0,0452$ $P_{3-4} 0,0456$	14 (45,16)	12 (38,71)	11 (35,48)	9 (29,03)	$P_{5-6} 0,0325$ $P_{5-7} 0,0382$ $P_{5-8} 0,0273$ $P_{6-7} 0,0514$ $P_{6-8} 0,0379$ $P_{7-8} 0,0411$ $P_{1-5} 0,0672$ $P_{2-6} 0,0498$ $P_{3-7} 0,0424$ $P_{4-8} 0,0424$

● **Таблица 6 (окончание).** Динамика показателей клинического анализа крови

● **Table 6 (ending).** Changes in clinical blood test values over time

Показатели	Основная группа, n = 31 (n/%)				Р	Группа контроля, n = 31 (n/%)				Р
	При поступлении	5-й день	10-й день	15-й день		При поступлении	5-й день	10-й день	15-й день	
	1	2	3	4		5	6	7	8	
Анемия 2-й ст.	9 (29,03)	8 (25,81)	8 (25,81)	6 (19,35)	P_{1-2} 0,0413 P_{1-3} 0,0452 P_{1-4} 0,0378 P_{2-4} 0,0311 P_{3-4} 0,0268	9 (29,03)	8 (25,81)	8 (25,81)	7 (22,58)	P_{5-6} 0,0419 P_{5-7} 0,0419 P_{5-8} 0,0352 P_{6-8} 0,0394 P_{7-8} 0,0394 P_{4-8} 0,0377
Анемия 3-й ст.	3 (9,68)	2 (6,45)	1 (3,23)	-	P_{1-2} 0,0344 P_{1-3} 0,0125 P_{2-3} 0,0392	3 (9,68)	3 (9,68)	3 (9,68)	3 (9,68)	P_{5-6} 0,0224 P_{5-7} 0,0387 P_{3-7} 0,0332
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	$2,93 \pm 0,03$	$3,85 \pm 0,05$	$5,38 \pm 0,07$	$6,72 \pm 0,11$	P_{1-2} 0,0414 P_{1-3} 0,0245 P_{1-4} 0,0107 P_{2-3} 0,0481 P_{2-4} 0,0319 P_{3-4} 0,0352	$3,15 \pm 0,04$	$3,72 \pm 0,07$	$4,61 \pm 0,06$	$5,04 \pm 0,08$	P_{5-6} 0,0512 P_{5-7} 0,0449 P_{5-8} 0,0314 P_{6-7} 0,0498 P_{6-8} 0,0327 P_{7-8} 0,0488 P_{1-5} 0,0613 P_{2-6} 0,0721 P_{3-7} 0,0426 P_{4-8} 0,0449

группах, более выраженная в основной группе ($p = 0,0412$, $p = 0,0449$ соответственно по отношению к контролю). Так, по завершении исследования не оказалось ни одного случая анемии 3-й ст., а уровень лимфоцитов в абсолютных значениях по средним показателям достиг нормы ($p = 0,0352$ по сравнению с исходными данными).

Доказано, что в основной и контрольной группах уровень общего белка в острую фазу болезни был снижен и коррелировал с показателями альбумина ($r = 0,72$ и $r = 0,69$ соответственно). Следует отметить, что в обеих группах уровень острофазового белка (С-реактивный белок) был значительно повышен в острую фазу болезни, что является косвенным признаком высокого катаболизма (табл. 7).

По завершении исследования биохимические параметры показали положительную динамику по нормализации, более выраженную в основной группе (табл. 8).

Положительная динамика параметров нутритивного статуса свидетельствует об эффективности комплекса терапевтических мероприятий, позволяющих адекватно

● **Таблица 7.** Биохимические показатели в острую фазу болезни (при поступлении)

● **Table 7.** Biochemical blood test values in the acute phase of the disease (at admission)

Показатель	Основная группа, n = 31	Группа контроля, n = 31	Р
Общий белок, г/л	$54,51 \pm 3,25$	$55,23 \pm 2,64$	0,0694
Альбумин, г/л	$34,26 \pm 1,49$	$32,57 \pm 3,38$	0,0782
С-реактивный белок, мг/мл	$19,24 \pm 3,73$	$21,72 \pm 1,35$	0,0623
Трансферрин, г/л	$2,49 \pm 0,06$	$2,53 \pm 0,03$	0,0537

корректировать метаболические и иммунологические нарушения, полноценно обеспечить энергетические и пластические потребности детей с БЭН.

Таким образом, эффект от применения гиперкалорийной смеси более значителен по сравнению с общепринятыми методами оптимизации питания. Его применение способствует нормализации ИМТ, значительно улучшает физическое развитие у детей с БЭН и сопровождается достоверными изменениями в лучшую сторону клинико-лабораторных показателей. Полученные данные свидетельствуют о перспективности применения нутритивной поддержки в педиатрической практике у пациентов с БЭН.

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, рациональный подход к нутритивной поддержке при гипотрофиях у детей с использованием продуктов детского энтерального питания помогает разнообразить рацион больного ребенка и улучшить аппетит. Результаты проведенного исследования показали, что применение нутритивной поддержки с использованием специализированной гиперкалорийной смеси для энтерального питания у детей с БЭН оказывает положительное влияние на динамику показателей массы тела, способствует оптимизации общего состояния пациентов. Смесь восполняет повышенную потребность в питательных веществах, устраняет дефицит энергетических ресурсов и нарушение пластического обмена в тканях, способствует повышению адаптационных способностей у детей с БЭН, учитывает все необходимые потребности растущего организма.

● **Таблица 8.** Динамика показателей биохимического анализа крови

● **Table 8.** Changes in biochemical blood test values over time

Показатели	Основная группа, n = 31 (n/%)				Р	Группа контроля, n = 31 (n/%)				Р
	При поступлении	5-й день	10-й день	15-й день		При поступлении	5-й день	10-й день	15-й день	
	1	2	3	4		5	6	7	8	
Уровень общего белка не изменен	2 (6,45%)	15 (48,39%)	18 (58,06%)	23 (74,19%)	P_{1-2} 0,0008 P_{1-3} 0,0005 P_{1-4} 0,0003 P_{2-3} 0,0503 P_{2-4} 0,0367 P_{3-4} 0,0321	3 (9,68%)	8 (25,81%)	12 (38,71%)	15 (48,39%)	P_{5-6} 0,0147 P_{5-7} 0,0105 P_{5-8} 0,0036 P_{6-7} 0,0316 P_{6-8} 0,0309 P_{7-8} 0,0481 P_{1-5} 0,0717 P_{1-6} 0,0312 P_{2-6} 0,0348 P_{3-7} 0,0372 P_{4-8} 0,0372
Уровень общего белка снижен	29 (93,55%)	16 (51,61%)	13 (41,94%)	8 (25,81%)	P_{1-2} 0,0423 P_{1-3} 0,0114 P_{1-4} 0,0102 P_{2-3} 0,0528 P_{2-4} 0,0361 P_{3-4} 0,0384	28 (90,32%)	23 (74,19%)	19 (61,29%)	16 (51,61%)	P_{5-6} 0,0354 P_{5-7} 0,0306 P_{5-8} 0,0297 P_{6-7} 0,0381 P_{6-8} 0,0314 P_{7-8} 0,0498 P_{1-5} 0,0732 P_{1-6} 0,0363 P_{2-6} 0,0402 P_{3-7} 0,0326 P_{4-8} 0,0326
Уровень альбумина не изменен	23 (74,19%)	22 (70,97%)	26 (83,87%)	28 (90,32%)	P_{1-2} 0,0622 P_{1-3} 0,0493 P_{1-4} 0,0405 P_{2-3} 0,0376 P_{2-4} 0,0315 P_{3-4} 0,0506	24 (77,42%)	24 (77,42%)	25 (80,65%)	26 (83,87%)	P_{5-6} 0,0621 P_{5-7} 0,0497 P_{5-8} 0,0511 P_{6-7} 0,0483 P_{6-8} 0,0502 P_{7-8} 0,0652 P_{1-5} 0,0507 P_{1-6} 0,0512 P_{2-6} 0,0493 P_{3-7} 0,0493 P_{4-8} 0,0493
Уровень альбумина снижен	8 (25,81%)	9 (29,03%)	5 (16,13%)	3 (9,68%)	P_{1-2} 0,0613 P_{1-3} 0,0399 P_{1-4} 0,0186 P_{2-3} 0,0317 P_{2-4} 0,0182 P_{3-4} 0,0413	7 (22,58%)	7 (22,58%)	6 (19,35%)	5 (16,13%)	P_{5-6} 0,0638 P_{5-7} 0,0382 P_{5-8} 0,0499 P_{6-7} 0,0373 P_{6-8} 0,0504 P_{7-8} 0,0562 P_{1-5} 0,0489 P_{1-6} 0,0516 P_{2-6} 0,0393 P_{3-7} 0,0393 P_{4-8} 0,0393
Уровень трансферрина не изменен	11 (35,48%)	17 (54,84%)	20 (64,52%)	24 (77,42%)	P_{1-2} 0,0336 P_{1-3} 0,0341 P_{1-4} 0,0385 P_{2-3} 0,0461 P_{2-4} 0,0372 P_{3-4} 0,0328	10 (32,26%)	13 (41,94%)	18 (58,06%)	20 (64,52%)	P_{5-6} 0,0472 P_{5-7} 0,0263 P_{5-8} 0,0237 P_{6-7} 0,0381 P_{6-8} 0,0395 P_{7-8} 0,0493 P_{1-5} 0,0693 P_{1-6} 0,0448 P_{2-6} 0,0489 P_{3-7} 0,0425 P_{4-8} 0,0425
Уровень трансферрина снижен	20 (64,52%)	14 (45,16%)	11 (35,48%)	7 (22,58%)	P_{1-2} 0,0365 P_{1-3} 0,0273 P_{1-4} 0,0194 P_{2-3} 0,0424 P_{2-4} 0,0302 P_{3-4} 0,0402	21 (67,74%)	18 (58,06%)	13 (41,94%)	11 (35,48%)	P_{5-6} 0,0353 P_{5-7} 0,0274 P_{5-8} 0,0285 P_{6-7} 0,0403 P_{6-8} 0,0375 P_{7-8} 0,0404 P_{1-5} 0,0702 P_{1-6} 0,0437 P_{2-6} 0,0382 P_{3-7} 0,0443 P_{4-8} 0,0443

Выводы

1. Основные проявления, приводящие к развитию гипотрофии, по данным проведенного исследования были анорексия, кишечная диспепсия и синдром мальабсорбции.
2. У детей с БЭН в рационе отмечается дефицит основных нутриентов, что негативно отражается на пищевом статусе.
3. Гиперкалорийная смесь хорошо переносилась пациентами, способствовала более быстрому восстановлению

аппетита и трофического статуса, помогла индивидуализировать режим питания пациентов с БЭН и не приводила к увеличению длительности дисфункции кишечника.

4. Адекватный нутритивный статус является дополнительным фактором, повышающим эффективность лечения многих заболеваний.



Поступила / Received 14.07.2022

Поступила после рецензирования / Revised 20.08.2022

Принята в печать / Accepted 10.12.2022

Список литературы / References

1. Боткина А.С. Нутритивная поддержка в педиатрии. *Вопросы детской диетологии*. 2016;(3):34–39. <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2016-3-34-39>. Botkina A.S. Nutritional support in pediatrics. *Pediatric Nutrition*. 2016;(3):34–39. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2016-3-34-39>.
2. Захарова И.Н., Горайнова А.Н., Кухтинова Н.В. Failure to thrive: как расшифровать, что делать? *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2017;(4):18–23. Режим доступа: https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/pediatriciya-consilium-medicum/ped2017/ped2017_4/failure-to-thrive-kak-rasshifrovat-cto-delat. Zakharova I.N., Goryainova A.N., Kukhtinova N.V. Failure to thrive: how to decipher, what to do? *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2017;(4):18–23. (In Russ.) Available at: https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/pediatriciya-consilium-medicum/ped2017/ped2017_4/failure-to-thrive-kak-rasshifrovat-cto-delat.
3. Ахметшин Р.З., Дружинина Н.А., Насибуллина Л.М., Ширяева Г.П., Бакиева Ч.Р., Семавина Л.Ю. Влияние дополнительной нутритивной поддержки в комплексных реабилитационных мероприятий на качество жизни и заболеваемость у детей с рецидивирующей респираторной патологией. *Медицинский совет*. 2018;(17):238–246. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-17-238-244>. Akhmetshin R.Z., Druzhinina N.A., Nasibullina L.M., Shiryayeva G.P., Bakieva Ch.R., Semavina L.Yu. The effect of additional nutritional support as part of the rehabilitation program on the quality of life and morbidity in children with recurrent respiratory pathology. *Meditsinskiy Sovet*. 2018;(17):238–246. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-17-238-244>.
4. Медведева О.В. Особенности нутритивного питания детей с онкологическими заболеваниями. *Медработник дошкольного образовательного учреждения*. 2018;(8):32–38. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=44573938>. Medvedeva O.V. Peculiarities of nutritional nutrition of children with oncological diseases. *Medrabotnik Doshkolnogo Obrazovatel'nogo Uchrezhdeniya*. 2018;(8):32–38. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=44573938>.
5. Плотникова Е.Ю., Грачева Т.Ю., Краснов О.А. Нутритивная поддержка онкологических пациентов. *Лечащий врач*. 2015;(11):76–77. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2015/11/15436341>. Plotnikova E.Yu., Gracheva T.Yu., Krasnov O.A. Nutritional support of oncologic patients. *Lechaschi Vrach*. 2015;(11):76–77. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2015/11/15436341>.
6. Загурская В.Д., Максимова А.В., Попова О.А. Роль энтерального питания в комплексной терапии пациентов с хронической гастроэнтерологической патологией. *Бюллетень медицинских интернет-конференций*. 2013;(3):707–708. Режим доступа: <https://medconfer.com/files/archive/Bulletin-of-MIC-2013-03.pdf>. Zagurskaya V.D., Maksimova A.V., Popova O.A. The role of enteral nutrition in the complex therapy of patients with chronic gastroenterological pathology. *Bulletin of Medical Internet Conferences*. 2013;(3):707–708. (In Russ.) Available at: <https://medconfer.com/files/archive/Bulletin-of-MIC-2013-03.pdf>.
7. Завьялова А.Н. Энтеральное питание как компонент в базисной терапии онкологических пациентов. *Медицинский алфавит*. 2016;(1):62–65. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=28174206>. Zavyalova A.N. Enteral nutrition as a component in basic treatment of cancer patients. *Medical Alphabet*. 2016;(1):62–65. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=28174206>.
8. Гурова М.М. Избирательный аппетит у детей. Истоки формирования, проблемы и тактика лечения. *Вопросы детской диетологии*. 2016;(1):32–40. Режим доступа: <https://www.phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/voprosy-detskoy-diologii/2016/tom-14-nomer-1/27711>. Gurova M.M. Selective appetite in children. Sources of formation, problems and treatment tactics. *Pediatric Nutrition*. 2016;(1):32–40. (In Russ.) Available at: <https://www.phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/voprosy-detskoy-diologii/2016/tom-14-nomer-1/27711>.
9. Павловская Е.В. Избирательный аппетит у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2013;(6):10–18. <https://doi.org/10.15690/vsp.v12i6.868>. Pavlovskaya E.V. Selective appetite in children. *Current Pediatrics*. 2013;(6):10–18. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vsp.v12i6.868>.
10. Салтанов А.И., Ордуханян З.С. Принципы фармакологического питания в детской онкологии. *Онкопедиатрия*. 2016;(2):54–58. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/printspiy-farmakologicheskogo-pitaniya-v-detskoy-onkologii>. Saltanov A.I., Ordukhanyan Z.S. The pharmacological principles of nutrition in pediatric oncology. *Oncopediatria*. 2016;(2):54–58. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/printspiy-farmakologicheskogo-pitaniya-v-detskoy-onkologii>.
11. Дружинина Н.А., Насибуллина Л.М. Оценка эффективности комплексной реабилитационной программы у детей с рецидивирующей респираторной патологией. *Вестник физиотерапии и курортологии*. 2018;(2):24–31. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=36313114>. Druzhinina N.A., Nasibullina L.M. Evaluation of the effectiveness of a comprehensive rehabilitation program in children with relapsing respiratory pathology. *Herald of Physiotherapy and Health Resort Therapy*. 2018;(2):24–31. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=36313114>.
12. Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А., Сугян Н.Г., Симакова М.А. Недостаточность питания в практике педиатра: дифференциальная диагностика и возможности нутритивной поддержки. *Медицинский совет*. 2019;(2):200–208. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-2-200-208>. Zakharova I.N., Dmitrieva Yu.A., Sugyan N.G., Simakova M.A. Malnutrition in pediatric practice: differential diagnosis and possibilities for nutritional support. *Meditsinskiy Sovet*. 2019;(2):200–208. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-2-200-208>.
13. Борзакова С.Н., Богомаз Л.В., Тихомирова А.Е., Костоева З.И., Макарова Е.Н., Григорьев К.И. Недостаточность питания в детском возрасте: насколько обоснованы бывают наши сомнения? *Практика педиатра*. 2022;(1):3–7. Режим доступа: <https://medi.ru/pp/2022/01/27117>. Borzakova S.N., Bogomaz L.V., Tikhomirova A.E., Kostoeva Z.I., Makarova E.N., Grigoriev K.I. Malnutrition in childhood: how justified are our doubts? *Paediatrician Practice*. 2022;(1):3–7. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/pp/2022/01/27117>.
14. Насибуллина Л.М., Дусалева Т.М. Динамика качества жизни детей с рецидивирующей респираторной патологией, отягощенной недостаточностью питания, на фоне курса нутритивной поддержки. *Вестник физиотерапии и курортологии*. 2019;(2):25–33. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=41379311>. Nasibullina L.M., Dusaleeva T.M. Dynamics of the quality of life in children with relapsing respiratory diseases, burdened by malnutrition, on the background of the course of nutritional support. *Herald of Physiotherapy and Health Resort Therapy*. 2019;(2):25–33. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=41379311>.
15. Hecht C., Weber M., Grote V., Daskalou E., Dell'era L., Flynn D. et al. Disease associated malnutrition correlates with length of hospital stay in children. *Clin Nutr*. 2015;34(1):53–59. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2014.01.003>.
16. Самороднова Е.А., Файзуллина Р.А., Пикуза О.И., Закирова А.М. Патогенетическое значение мембранных и метаболических нарушений при бронхитах у детей. *Доктор.Ру*. 2021;(10):18–24. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2021-20-10-18-24>. Samorodnova E.A., Fayzullina R.A., Pikuza O.I., Zakirova A.M. Pathogenetic significance of membrane and metabolic disorders in bronchitis in children. *Doctor.Ru*. 2021;(10):18–24. (In Russ.) <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2021-20-10-18-24>.
17. Санникова Н.Е., Бородулина Т.В., Левчук Л.В., Красилов А.В., Крылова Л.В. Актуальность оценки пищевого статуса детей раннего и дошкольного возраста. *Фундаментальные исследования*. 2015;(1–8):1676–1679. Режим доступа: <https://fundamental-research.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 pre-school age. *Fundamental Research*. 2015;(1–8):1676–1679. (In Russ.) Available at: <https://fundamental-research.ru/article/view?id=38271>.
18. Киргизов К.И., Муфтахова Г.М., Варфоломеева Е.О., Варфоломеева С.Р. Мастер-класс по нутритивной поддержке в рамках конгресса SIOF ASIA-2016: Азия – Россия – видим проблемы, знаем решение. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2016;(3):59–60. <https://doi.org/10.17650/2311-1267-2016-3-3-59-60>. Kirgizov K.I., Muftakhova G.M., Varfolomeeva E.O., Varfolomeeva S.R. Workshop on nutritional support during the SIOF Asia Congress-2016: Asia – Russia – see the problem, know the solution. *Russian Journal*

- of *Pediatric Hematology and Oncology*. 2016;(3):59–60. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/2311-1267-2016-3-3-59-60>.
19. Ахмедова Р.М., Софронова Л.В., Владимиров К.Н. Оценка качества жизни подростков, страдающих эндокринными заболеваниями. *Педиатр*. 2016;(1):16–21. Режим доступа: <https://journals.eco-vector.com/pediatr/article/view/2953>.
 - Akhmedova R.M., Sofronova L.V., Vladimirova K.N. Assessment of quality of life of adolescents with endocrine diseases. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2016;(1):16–21. (In Russ.) Available at: <https://journals.eco-vector.com/pediatr/article/view/2953>.
 20. Друк И.В., Нечаева Г.И., Резиновская Т.Л. Дефицит массы тела в группе пациентов молодого возраста с дисплазией соединительной ткани. *Терапия*. 2020;(6):52–58. <https://doi.org/10.18565/therapy.2020.6.52-58>.
 - Druk I.V., Nechaeva G.I., Rezinovskaya T.L. Deficiency of body mass in a group of young-age patients with connective tissue dysplasia. *Therapy*. 2020;(6):52–58. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/therapy.2020.6.52-58>.
 21. Хороненко В.Э., Баскаков Д.С., Хомяков В.М., Рябов А.Б., Донскова Ю.С., Суворин П.А., Маланова А.С. Иммунное питание в онкохирургии. *Лечащий врач*. 2016;(9):2–6. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2016/09/15436560>.
 - Khoronenko V.E., Baskakov D.S., Khomyakov V.M., Ryabov A.B., Donskova Yu.S., Suvorin P.A., Malanova A.S. Immune nutrition in cancer surgery. *Lechaschi Vrach*. 2016;(9):2–6. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2016/09/15436560>.
 22. Максимычева Т.Ю., Кондратьева Е.И., Шерман В.Д., Воронкова А.Ю., Кулеватова А.Ю. Результаты коррекции недостаточности питания у детей с муковисцидозом с использованием гиперкалорийной смеси для энтерального питания в течение одного месяца: когортное исследование. *Вопросы современной педиатрии*. 2021;(65):581–588. <https://doi.org/10.15690/vsp.v20i6S.2366>.
 - Maksimychyeva T.Yu., Kondratyeva E.I., Sherman V.D., Voronkova A.Yu., Kulevatova A.Yu. Results of Malnutrition Correction in Children with Cystic Fibrosis with Hypercaloric Formulas for Enteral Nutrition for One Month: Cohort Study. *Current Pediatrics*. 2021;(65):581–588. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vsp.v20i6S.2366>.
 23. Пикуза О.И., Файзуллина Р.А., Закирова А.М., Сулейманова З.Я., Пикуза А.В., Рашитова Э.Л. Взаимосвязь адгезивности букальных эпителиоцитов для *Candida Albicans* с особенностями пищеварительного тракта у детей с рекуррентными респираторными заболеваниями. *Вопросы детской диетологии*. 2020;(2):40–45. Режим доступа: <https://www.phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/voprosy-detskoy-dietologii/2020/tom-18-nomer-2/38284>.
 - Pikuza O.I., Fayzullina R.A., Zakirova A.M., Suleimanova Z.Ya., Pikuza A.V., Rashitova E.L. Interrelation between adhesion of buccal epithelial cells for *Candida albicans* and specificities of the digestive tract in children with recurrent respiratory diseases. *Pediatric Nutrition*. 2020;(2):40–45. (In Russ.) Available at: <https://www.phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/voprosy-detskoy-dietologii/2020/tom-18-nomer-2/38284>.
 24. Зайцева О.В., Шумейко Н.К., Беседина М.В. Питание и иммунитет: есть ли связь? *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2021;(4):105–114. <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2021-10-4-105-114>.
 - Zaytseva O.V., Shumeiko N.K., Besedina M.V. Nutrition and immunity: is there a connection? *Infectious Diseases: News, Opinions, Training*. 2021;(4):105–114. (In Russ.) <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2021-10-4-105-114>.
 25. Сорвачева Т.Н., Евдокимова Т.А., Пырьева Е.А., Волкова Л.Ю. Недостаточность питания у детей раннего возраста. Принципы нутритивной поддержки. *Российский педиатрический журнал*. 2015;(2):47–53. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/nedostatocnost-pitaniya-u-detey-rannego-vozrasta-printsipy-nutritivnoy-podderzhki/viewer>.
 - Sorvacheva T.N., Evdokimova T.A., Pyryeva E.A., Volkova L.Yu. Malnutrition in young children. Principles of nutritional support. *Russian Pediatric Journal*. 2015;(2):47–53. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/nedostatocnost-pitaniya-u-detey-rannego-vozrasta-printsipy-nutritivnoy-podderzhki/viewer>.
 26. Насибуллина Л.М., Дружинина Н.А., Бакиева Ч.Р. Совершенствование реабилитации детей с рецидивирующей респираторной патологией с учетом нутритивного статуса. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2015;(5):35–41. Режим доступа: https://mvb-bsmu.ru/files/journals/5_2015.pdf.
 - Nasibullina L.M., Druzhinina N.A., Bakieva Ch.R. Improving the rehabilitation of children with recurrent respiratory pathology, taking into account the nutritional status. *Bashkortostan Medical Journal*. 2015;(5):35–41. (In Russ.) Available at: https://mvb-bsmu.ru/files/journals/5_2015.pdf.
 27. Пак Л.А., Макарова С.Г., Фисенко А.П., Кузнецова Л.М., Чумбадзе Т.Р. Опыт организации питания пациентов с детским церебральным параличом в ходе комплексной реабилитации на базе федерального центра. *Неврологический журнал имени Л.О. Бадаляна*. 2020;(2):100–111. Режим доступа: <https://www.neuro-journal.ru/jour/article/view/22>.
 - Pak L.A., Fisenko A.P., Kuzenkov L.M., Makarova S.G., Chumbadze T.R. Experience in catering for patients with cerebral palsy during comprehensive rehabilitation at the Federal center. *L.O. Badalyan Neurological Journal*. 2020;(2):100–111. (In Russ.) Available at: <https://www.neuro-journal.ru/jour/article/view/22>.
 28. Стоян М.В., Кочнева Л.Д., Кашников В.С., Курьянинова В.А., Кашникова С.Н. Основные закономерности изменения параметров качества жизни у детей и подростков в остром периоде целиакии. *Амурский медицинский журнал*. 2018;(4):8–12. <https://doi.org/10.22448/AMJ.2018.4.8-12>.
 - Stoyan M.V., Kochneva L.D., Kashnikov V.S., Kuryaninova V.A., Kashnikova S.N. Main regularities of changing the indicators of life quality in children and adolescents in the acute period of celiac disease. *Amur Medical Journal*. 2018;(4):8–12. (In Russ.) <https://doi.org/10.22448/AMJ.2018.4.8-12>.
 29. Боровик Т.Э., Ладодо К.С. (ред.). *Клиническая диетология детского возраста*. М.; 2015. 720 с.
 - Borovik T.E., Ladodo K.S. (eds.). *Clinical dietetics of childhood*. Moscow; 2015. 720 p. (In Russ.)
 30. Грицинская В.Л., Салчак Н.Ю., Корниенко Т.В. Региональные и этнические особенности питания и их влияние на физическое развитие дошкольников. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2012;(6):108–110. Режим доступа: <https://pediatrjournal.ru/archive?show=326§ion=3560>.
 - Gritskinskaya V.L., Salchak N.Yu., Kornienko T.V. Regional and ethnic features of nutrition and their influence on the physical development of preschoolers. *Pediatrya – Zhurnal im G.N. Speranskogo*. 2012;(6):108–110. (In Russ.) Available at: <https://pediatrjournal.ru/archive?show=326§ion=3560>.
 31. Нетребенко О.К., Боровик Т.Э., Скворцова В.А. Нарушения питания детей раннего возраста. *Лечащий врач*. 2011;(1):36–41. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2011/01/15435100>.
 - Netrebenko O.K., Borovik T.E., Skvortsova V.A. Eating disorders in young children. *Lechaschi Vrach*. 2011;(1):36–41. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2011/01/15435100>.
 32. Бехтерева М.К., Лукьянова А.М., Хорошева Т.С., Волохова О.А., Скрипченко Н.В., Ныrkova Н.В. Диетотерапия острых кишечных инфекций у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2014;(55):4–36. Режим доступа: <https://www.ped-perinatology.ru/jour/article/view/248/287>.
 - Bekhtereva M.K., Lukyanova A.M., Khorosheva T.S., Volokhova O.A., Skripchenko N.V., Nyrkova N.V. Diet therapy of acute intestinal infections in children. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2014;(55):4–36. (In Russ.) Available at: <https://www.ped-perinatology.ru/jour/article/view/248/287>.
 33. Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С., Мурашкин Н.Н., Епишев Р.В., Чумбадзе Т.Т., Петровская М.И., Митюшин И.Л. Коррекция нутритивного статуса в комплексной терапии детей, страдающих дистрофической формой врожденного буллезного эпидермолиза. *Педиатрическая фармакология*. 2016;(6):577–586. <https://doi.org/10.15690/pf.v13i6.1672>.
 - Makarova S.G., Namazova-Baranova L.S., Murashkin N.N., Epishev R.V., Chumbadze T.T., Petrovskaya M.I., Mityushin I.L. Correction of nutritional status in complex therapy for children suffering from dystrophic forms of innate epidermolysis bullosa. *Pediatric Pharmacology*. 2016;(6):577–586. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/pf.v13i6.1672>.
 34. Михеева А.В. К вопросу об особенностях восприятия рекламы детских медицинских препаратов и питательных смесей в современной России. *Смоленский медицинский альманах*. 2015;(3):113–114. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/k-voprosu-ob-osobennostyah-vospriyatiya-reklamy-detskikh-meditsinskih-preparatov-i-pitatelnyh-smesey-v-sovremennoy-rossii/viewer>.
 - Mikheeva A.V. On the question of the perception of advertising of children's medicines and nutritional mixtures in modern Russia. *Smolenskiy Meditsinskiy Almanakh*. 2015;(3):113–114. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/k-voprosu-ob-osobennostyah-vospriyatiya-reklamy-detskikh-meditsinskih-preparatov-i-pitatelnyh-smesey-v-sovremennoy-rossii/viewer>.
 35. Васильева Е.С., Холодов Б.В., Притыко А.Г. Опыт применения смеси для энтерального питания «Педиашур» у детей с онкологической патологией. *Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова*. 2011;(1):41–43. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=19131579>.
 - Vasilyeva E.S., Kholodov B.V., Prityko A.G. Experience in the use of the mixture for enteral nutrition "Pediashur" in children with oncological pathology. *Annals of Critical Care*. 2011;(1):41–43. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=19131579>.
 36. Медведева О.В., Артемьева Г.Б., Афонина Н.А. *Управление качеством медицинской помощи*. Рязань; 2015. 102 с. Режим доступа: <https://rzgmu.ru/images/files/a/1546.docx>.
 - Medvedeva O.V., Artemieva G.B., Afonina N.A. *Management of the quality of medical care*. Ryazan; 2015. 102 p. (In Russ.) Available at: <https://rzgmu.ru/images/files/a/1546.docx>.
 37. Рашитова Э.Л., Ключкина А.И., Кадриев А.А., Закирова А.М., Кадриев А.Г. Некоторые аспекты здоровья детей-сирот в раннем возрасте. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2020;(4):241–242. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/nekotorye-aspekty-zdorovya-detey-sirot-v-rannem-vozraste>.
 - Rashitova E.L., Klyushkina A.I., Kadriev A.A., Zakirova A.M., Kadriev A.G. Some aspects of the health of orphans at an early age. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2020;(4):241–242. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/nekotorye-aspekty-zdorovya-detey-sirot-v-rannem-vozraste>.
 38. Насибуллина Л.М., Дружинина Н.А., Бакиева Ч.Р. Оценка эффективности лечебного питания в комплексной реабилитации детей с рецидивирующей респираторной патологией. *Аспирант*. 2015;(10):39–45. Режим доступа: <https://nauka-prioritet.ru/wp-content/uploads/2016/09/%D0%9D%D0%BE%D1%8F%D0%B1%D1%80%D1%8C-2015.pdf>.
 - Nasibullina L.M., Druzhinina N.A., Bakieva Ch.R. Assessment of the efficacy of diet therapy in a complex of rehabilitation of children with relapsing respiratory pathology. *Aspirant*. 2015;(10):39–45. (In Russ.) Available at: <https://nauka-prioritet.ru/wp-content/uploads/2016/09/%D0%9D%D0%BE%D1%8F%D0%B1%D1%80%D1%8C-2015.pdf>.
 39. Намазова-Баранова Л.С., Турти Т.В., Лукоянова О.Л., Зимица Е.П., Беляева И.А., Горбачева А.А. Лечебное питание с применением специа-

- лизированного детского молочного продукта для энтерального питания с повышенным содержанием белка и энергии у детей первого года жизни с белково-энергетической недостаточностью. *Педиатрическая фармакология*. 2016;(1):27–32. Режим доступа: <https://www.pedpharma.ru/jour/article/view/1362>.
- Namazova-Baranova L.S., Turti T.V., Lukoyanova O.L., Zimina E.P., Belyaeva I.A., Gorbachev A.A. Clinical nutrition involving a specialized proteinand calorie-rich pediatric milk product for enteral feeding of infants with protein-calorie deficiency. *Pediatric Pharmacology*. 2016;(1):27–32. (In Russ.) Available at: <https://www.pedpharma.ru/jour/article/view/1362>.
40. Кучер М.А., Пирогова О.В., Голощапов О.В., Карев В.Е., Швецов А.Н., Афанасьев Б.В. Особенности комплексной нутритивной поддержки пациентов с цитостатической терапией и трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток. *Вопросы диетологии*. 2016;(1):5–12. Режим доступа: <https://www.phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/voprosy-dietologii/2016/tom-6-nomer-1/28106>.
- Kucher M.A., Pirogova O.V., Goloshchapov O.V., Karev V.E., A.N. Shvetsov, Afanasiev B.V. Features of complex nutritional support for patients with cytostatic therapy and hematopoietic stem cell transplantation. *Nutrition*. 2016;(1):5–12. (In Russ.) Available at: <https://www.phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/voprosy-dietologii/2016/tom-6-nomer-1/28106>.
41. Шестопалов А.Е. Современные подходы к периоперационной нутритивной поддержке в онкохирургии. *Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова*. 2016;(2):5–14. Режим доступа: <https://intensive-care.ru/sovremennye-podhody-k-perioperatsionnoj-nutritivnoj-podderzhke-v-onkohirurgii>.
- Shestopalov A.E. Modern approaches to perioperative nutritional support in oncology. *Annals of Critical Care*. 2016;(2):5–14. (In Russ.) Available at: <https://intensive-care.ru/sovremennye-podhody-k-perioperatsionnoj-nutritivnoj-podderzhke-v-onkohirurgii>.
42. Шутова Е.В. Ацетонемический синдром у детей: вопросы диагностики и терапии. *Современная педиатрия*. 2018;(2):114–122. Режим доступа: <https://med-expert.com.ua/journals/wp-content/uploads/2018/06/19.pdf>.
- Shutova E.V. Acetone syndrome in children: issues of diagnosis and therapy. *Sovremennaya Pediatriya*. 2018;(2):114–122. (In Russ.) Available at: <https://med-expert.com.ua/journals/wp-content/uploads/2018/06/19.pdf>.
43. Хубутия М.Ш., Попова Т.С., Салтанов А.И. (ред.). *Парентеральное и энтеральное питание: национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015. 800 с. Khubutia M.Sh., Popova T.S., Saltanov A.I. (eds.). *Parenteral and enteral nutrition: national leadership*. Moscow: GEOTAR-Media; 2015. 800 p. (In Russ.)
44. Farthing M., Salam M., Lindberg G., Dite P., Khalif I., Salazar-Lindo E. et al. *Острая диарея у взрослых и детей: глобальная перспектива. Глобальные практические рекомендации Всемирной гастроэнтерологической организации*. 2012. Режим доступа: <https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/acute-diarrhea/acute-diarrhea-russian>.
- Farthing M., Salam M., Lindberg G., Dite P., Khalif I., Salazar-Lindo E. et al. *Acute diarrhea in adults and children: a global perspective. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines*. 2012. (In Russ.) Available at: <https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/acute-diarrhea/acute-diarrhea-russian>.
45. Пырцева Е.А., Сорвачева Т.Н., Сафронова А.Н. Нутритивная поддержка в лечении детей с неврологической патологией. *Вопросы детской диетологии*. 2016;(1):47–53. Режим доступа: <https://www.phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/voprosy-detskoy-dietologii/2016/tom-14-nomer-1/27713>.
- Pyreva E.A., Sorvacheva T.N., Safronova A.N. Nutritional support in the treatment of children with neurological pathology. *Pediatric Nutrition*. 2016;(1):47–53. (In Russ.) Available at: <https://www.phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/voprosy-detskoy-dietologii/2016/tom-14-nomer-1/27713>.
46. Боровик Т.Э., Кутафина Е.К., Цыгин А.Н., Сергеева Т.В., Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С. и др. Диетотерапия при заболеваниях почек у детей. *Вопросы питания*. 2016;(2):67–83. Режим доступа: https://www.voprosy-pitaniya.ru/ru/articles_diet/442.html?SSr=040134afe118ffffff27c_07e7010d12041d-4bb4.
- Borovik T.E., Kutafina E.K., Tsygin A.N., Sergeeva T.V., Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S. et al. Diet therapy for kidney disease in children. *Voprosy Pitaniya*. 2016;(2):67–83. (In Russ.) Available at: https://www.voprosy-pitaniya.ru/ru/articles_diet/442.html?SSr=040134afe118ffffff27c_07e7010d12041d-4bb4.
47. Павловская Е.В. Стиль кормления детей и его влияние на формирование пищевого поведения. *Вопросы диетологии*. 2019;(4):37–41. <https://doi.org/10.20953/2224-5448-2019-4-37-41>.
- Pavlovskaya E.V. Child-feeding style and its influence on the formation of eating behavior. *Nutrition*. 2019;(4):37–41. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/2224-5448-2019-4-37-41>.
48. Комарова О.Н. Энтеральное питание у детей с хроническими заболеваниями: оптимальный способ доставки. *Медицинский совет*. 2020;(18):87–93. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-18-87-93>.
- Komarova O.N. Enteral nutrition in children with chronic diseases: optimal delivery method. *Meditsinskiy Sovet*. 2020;(18):87–93. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-18-87-93>.
49. Черненко Ю.В., Гуменюк О.И. Дефицит массы тела у детей. *Медицинская сестра*. 2015;(3):4–8. Режим доступа: <https://medsestrajournal.ru/ru/25879979-2015-03-01>.
- Chernenkov Yu.V., Gumenyuk O.I. Underweight in children. *Meditsinskaya Sestra*. 2015;(3):4–8. (In Russ.) Available at: <https://medsestrajournal.ru/ru/25879979-2015-03-01>.
50. Потапов А.Л., Хороненко В.Э., Гамеева Е.В., Хайлова Ж.В., Бояркина А.В., Иванов С.А., Каприн А.Д. Дополнительное пероральное питание: прикладная классификация смесей и ключевые правила применения в онкологии. *Вопросы питания*. 2020;(1):69–76. Режим доступа: https://www.voprosy-pitaniya.ru/ru/articles_diet/765.html?SSr=040134afe118ffffff27c_07e7010d12041d-4bb4.
- Potapov A.L., Khoronenko V.E., Gameeva E.V., Khailova Zh.V., Boiarkina A.V., Ivanov S.A., Kaprin A.D. Oral nutrition supplements: applied classification of formulas and basic rules of their prescribing in oncology. *Voprosy Pitaniya*. 2020;(1):69–76. (In Russ.) Available at: https://www.voprosy-pitaniya.ru/ru/articles_diet/765.html?SSr=040134afe118ffffff27c_07e7010d12041d-4bb4.
51. Малеева Т.Л., Шильникова С.В. Фармацевтические услуги при реализации продуктов детского питания: проблемы и пути решения. *Вопросы обеспечения качества лекарственных средств*. 2019;(3):66–71. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=41153507>.
- Maleeva T.L., Shilnikova S.V. Pharmaceutical services in the implementation of baby food: problems and solutions. *Journal of Pharmaceutical Quality Assurance Issues*. 2019;(3):66–71. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=41153507>.
52. Хомяков В.М., Ермошина А.Д. Коррекция нутритивной недостаточности у онкологических больных с использованием готовых смесей для перорального питания (сипинга). *Исследования и практика в медицине*. 2015;(3):82–88. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2015-2-3-82-88>.
- Khomyakov V.M., Ermoshina A.D. Correction of malnutrition in cancer patients with oral supplements (siping). *Research and Practical Medicine Journal*. 2015;(3):82–88. (In Russ.) <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2015-2-3-82-88>.
53. Хорошилов И.Е. Сипинговое энтеральное питание: клинико-фармакологический анализ и возможности использования в интенсивной терапии. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2015;(5):58–64. Режим доступа: <https://www.vair-journal.com/jour/article/view/53>.
- Khoroshilov I.E. Sipping enteral nutrition: clinical – pharmacological analysis and opportunities of its use in the intensive care. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*. 2015;(5):58–64. (In Russ.) Available at: <https://www.vair-journal.com/jour/article/view/53>.
54. Chogle A., Velasco-Benitez C.A., Koppen I.J., Moreno J.E., Ramirez Hernández C.R., Saps M. A population-based study on the epidemiology of functional gastrointestinal disorders in young children. *J Pediatr*. 2016;179:139–143. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.08.095>.
55. Drossman D.A., Haster W.L. Rome IV – Functional GI Disorders: Disorders of Gut – Brain Interaction. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1257–1261. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.03.035>.
56. Lewis M.L., Palsson O.S., Whitehead W.E., van Tilburg M.A. Prevalence of functional gastrointestinal disorders in children and adolescents. *J Pediatr*. 2016;177:39–43.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.04.008>.
57. Romano C., van Wynckel M., Hulst J., Broekaert I., Bronsky J., Dall'Oglio L. et al. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition guidelines for the evaluation and treatment of gastrointestinal and nutritional complications in children with neurological impairment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;65(2):242–264. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001646>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Закирова А.М., Шаяпова Д.Т.
 Концепция и дизайн исследования – Закирова А.М., Файзуллина Р.А., Шаяпова Д.Т.
 Написание текста – Закирова А.М., Пальмова Л.Ю., Рашитова Э.Л.
 Сбор и обработка материала – Рашитова Э.Л., Зарипов И.Р., Киселев Р.П., Кадриев А.А.
 Обзор литературы – Закирова А.М., Кадриев А.Г., Пальмова Л.Ю.
 Перевод на английский язык – Рашитова Э.Л.
 Анализ материала – Закирова А.М., Пальмова Л.Ю., Шаяпова Д.Т., Кадриев А.Г.
 Статистическая обработка – Рашитова Э.Л., Зарипов И.Р., Киселев Р.П.
 Редактирование – Рашитова Э.Л., Кадриев А.А.
 Утверждение окончательного варианта статьи – Закирова А.М., Файзуллина Р.А.

Contribution of authors:

Concept of the article – **Alfiya M. Zakirova, Dilyara T. Shayapova**

Study concept and design – **Alfiya M. Zakirova, Reseda A. Faizullina, Dilyara T. Shayapova**

Text development – **Alfiya M. Zakirova, Lyubov Yu. Palmova, Elina L. Rashitova**

Collection and processing of material – **Elina L. Rashitova, Imil R. Zaripov, Roman P. Kiselev, Amir A. Kadriev**

Literature review – **Alfiya M. Zakirova, Albert G. Kadriev, Lyubov Yu. Palmova**

Translation into English – **Elina L. Rashitova**

Material analysis – **Alfiya M. Zakirova, Lyubov Yu. Palmova, Dilyara T. Shayapova, Albert G. Kadriev**

Statistical processing – **Elina L. Rashitova, Imil R. Zaripov, Roman P. Kiselev**

Editing – **Elina L. Rashitova, Amir A. Kadriev**

Approval of the final version of the article – **Alfiya M. Zakirova, Reseda A. Faizullina**

Информация об авторах:

Закирова Альфия Мидхатовна, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии, заместитель декана педиатрического факультета, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; <https://orcid.org/0000-0003-2976-0807>; Scopus Author ID: 56175496000; SPIN-код: 4214-9400; azakirova@gmail.com

Файзуллина Резеда Абдулахатовна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; <https://orcid.org/0000-0002-7209-5737>; Scopus Author ID: 51789341335; SPIN-код: 3435-5952; r868@mail.ru

Кадриев Альберт Гамилиевич, к.м.н., доцент кафедры детской хирургии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; <https://orcid.org/0000-0001-6895-4036>; albertka@bk.ru

Шаяпова Диляра Тагировна, ассистент кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; заведующая пульмонологическим отделением, Центральная городская клиническая больница №18; 420073, Россия, Казань, ул. Зорге, д. 2а; <https://orcid.org/0000-0002-8954-5095>; dsqb18@mail.ru

Пальмова Любовь Юрьевна, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; <https://orcid.org/0000-0003-0052-830X>; palmova@bk.ru

Рашитова Элина Ленаровна, студент педиатрического факультета, лаборант кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; <https://orcid.org/0000-0003-1450-8254>; Scopus Author ID: 57214085589; SPIN-код: 1196-2131; elina.rashitova@gmail.com

Зарипов Имиль Радикович, студент педиатрического факультета, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; <https://orcid.org/0000-0002-0427-4645>; zaripov.imil@yandex.ru

Кадриев Амир Альбертович, студент педиатрического факультета, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; <https://orcid.org/0000-0002-4875-507X>; levis2929@mail.ru

Киселев Роман Павлович, студент педиатрического факультета, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; <https://orcid.org/0000-0001-5749-0491>; xop12@yandex.ru

Information about the authors:

Alfiya M. Zakirova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Children's Diseases and Faculty Pediatrics, Deputy Dean of the Faculty of Pediatrics; Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2976-0807>; Scopus Author ID: 56175496000; azakirova@gmail.com

Reseda A. Faizullina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Children's Diseases and Faculty Pediatrics, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7209-5737>; Scopus Author ID: 51789341335; r868@mail.ru

Albert G. Kadriev, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatric Surgery, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6895-4036>; albertka@bk.ru

Dilyara T. Shayapova, Assistant of the Department of Propaedeutics of Children's Diseases and Faculty Pediatrics, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; Head of the Pulmonology Department, Central City Clinical Hospital No. 18; 2a, Zorge St., Kazan, 420073, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8954-5095>; dsqb18@mail.ru

Lyubov Yu. Palmova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Internal Diseases, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0052-830X>; palmova@bk.ru

Elina L. Rashitova, Student of the Pediatric Faculty, Laboratory Assistant of the Department of Propaedeutics of Children's Diseases and Faculty Pediatrics, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1450-8254>; Scopus Author ID: 57214085589; elina.rashitova@gmail.com

Imil R. Zaripov, Student of the Pediatric Faculty, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0427-4645>; zaripov.imil@yandex.ru

Amir A. Kadriev, Student of the Pediatric Faculty, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4875-507X>; levis2929@mail.ru

Roman P. Kiselev, Student of the Pediatric Faculty, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5749-0491>; xop12@yandex.ru

Сохранит ли *E. coli* свои лидирующие позиции как возбудитель инфекции мочевых путей у детей?

С.С. Никитин^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-4920-1722>, ssnikitin@yandex.ru

Н.Б. Гусева^{3,4,5}, <https://orcid.org/0000-0002-1583-1769>, guseva-n-b@yandex.ru

В.С. Никитин¹, <https://orcid.org/0000-0003-2236-0296>, vadimnikitin11@yandex.ru

¹ Петрозаводский государственный университет; 185002, Россия, Петрозаводск, проспект Ленина, д. 33

² Детская республиканская больница имени И.Н. Григovich; 185002, Россия, Петрозаводск, ул. Парковая, д. 58

³ Детская городская клиническая больница №9 имени Г.Н. Сперанского; 123317, Россия, Москва, Шмитовский проезд, д. 29

⁴ Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова; 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2

⁵ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28

Резюме

Введение. По сведениям из разных литературных источников, *Escherichia coli* является наиболее распространенным (80–90%) возбудителем инфекции мочевых путей у детей и она значительно превосходит по частоте встречаемости остальные бактерии, хотя имеется тенденция к постепенному уменьшению ее удельного веса, особенно на фоне других возбудителей кишечной группы.

Цель. Определить удельный вес *E. coli* как возбудителя инфекции мочевых путей в зависимости от возраста на фоне других патогенов.

Материалы и методы. В исследовании участвовало 133 ребенка от 1 года до 17 лет с инфекцией мочевых путей: девочки – 107, мальчики – 26 человек. Бактериологическим методом определен возбудитель, его чувствительность к стандартным антибиотикам и возможность продуцировать бета-лактамазы расширенного спектра. Статистическая обработка проведена в программе Microsoft Excel. При статистическом изучении сопряженности признаков «возраст» и «инфекция» использован критерий Краскала – Уоллиса. Пациенты сгруппированы по следующим возрастным категориям: 1–3, 4–7, 8–11, 12–14 и 15–17 лет.

Результаты. Авторы статьи представили сведения, что *E. coli* хотя и является лидером, но ее удельный вес не так велик, как принято считать, и составляет только 26–29%, при этом из общего числа 18% являются продуцентами бета-лактамазы расширенного спектра. В статье показано распределение возбудителей инфекции мочевых путей по возрастным группам детей и рассчитана эмпирическая вероятность выявления различных возбудителей в разном возрасте. Доказано, что возрастная группа 8–11 лет наиболее подвержена микст-инфекции. По структуре микст-инфекций это сочетания возбудителей кишечной группы: *E. coli* с *E. faecalis* или *E. faecium* или с *Klebsiella pneumoniae*.

Выводы. Авторами поднят вопрос о необходимости в ближайшей перспективе коррекции схем эмпирической антибактериальной терапии в связи с превышением обоснованной 10–20%-й резистентности *E. coli* к цефалоспорином 3-го поколения из-за увеличения частоты продукции бета-лактамазы расширенного спектра.

Ключевые слова: инфекция мочевых путей, дети, *E. coli*, бета-лактамазы расширенного спектра

Для цитирования: Никитин С.С., Гусева Н.Б., Никитин В.С. Сохранит ли *E. coli* свои лидирующие позиции как возбудитель инфекции мочевых путей у детей? *Медицинский совет*. 2023;17(1):110–117. <https://doi.org/10.21518/ms2022-020>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Will *E. coli* retain its leading position as a causative agent of urinary tract infection in children?

Sergey S. Nikitin^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-4920-1722>, ssnikitin@yandex.ru

Natalia B. Guseva^{3,4,5}, <https://orcid.org/0000-0002-1583-1769>, guseva-n-b@yandex.ru

Vadim S. Nikitin¹, <https://orcid.org/0000-0003-2236-0296>, vadimnikitin11@yandex.ru

¹ Petrozavodsk State University; 33, Lenin Ave., Petrozavodsk, 185002, Russia

² Children's Republican Hospital named after I.N. Grigovich; 58, Parkovaya St., Petrozavodsk, 185002, Russia

³ Children's City Clinical Hospital No. 9 named after G.N. Speransky; 29, Shmitovskiy Proezd, Moscow, 123317, Russia

⁴ Research Clinical Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery named after Academician Yu.E. Veltishchev, Pirogov Russian National Research Medical University; 2, Taldomskaya St., Moscow, 125412, Russia

⁵ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia

Abstract

Introduction. According to information from various literature sources, *Escherichia coli* is the most common (80–90%) causative agent of urinary tract infection (UTI) in children, it also significantly exceeds the frequency of occurrence of other bacteria, although there is a tendency to gradually decrease its specific gravity, especially against the background of other pathogens of the intestinal group.

Aim. To determine the specific gravity of *E. coli* as the causative agent of UTI, depending on age against the background of other pathogens.

Materials and methods. The study involved 133 children aged 1–17 years with UTI, girls – 107, boys – 26. The bacteriological method determined the pathogen, its sensitivity to standard antibiotics and the ability to produce extended-spectrum beta-lactamases (ESBL). Statistical processing was carried out in the Excel program. In the statistical study of the conjugacy of the signs age and infection, the Kruskal – Wallis criterion was used. Patients are grouped into the following age categories: 1–3, 4–7, 8–11, 12–14 and 15–17 years.

Results. The authors of the article provided information that *E. coli*, although it is the leader, but its share is not as large as is commonly believed and is only 26–29%, while 18% of the total are producers of ESBL. The article shows the distribution of UTI pathogens by age groups of children and calculates the empirical probability of detecting various pathogens at different ages. It is shown that the age group of 8–11 years is most susceptible to mixed infection. According to the structure of mixed infections, these are combinations of pathogens of the intestinal group: *E. coli* with *E. faecalis* or *E. faecium* or with *Klebsiella pneumoniae*.

Conclusions. The authors raised the question of the need in the near future to correct the schemes of empirical antibacterial therapy in connection with the excess of the justified 10–20% resistance of *E. coli* to cephalosporins of the 3rd generation due to an increase in the frequency of ESBL production.

Keywords: urinary tract infection, children, *E. coli*, extended-spectrum beta-lactamases

For citation: Nikitin S.S., Guseva N.B., Nikitin V.S. Will *E. coli* retain its leading position as a causative agent of urinary tract infection in children? *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(1):110–117. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2022-020>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) – общее понятие, включающее инфекционные поражения как верхних, так и нижних мочевых путей (пиелонефрит, цистит, уретрит) и применяющееся в клинической практике, когда локализация инфекционного процесса еще не установлена. В структуре заболеваний органов мочевыводящей системы доля воспалительных процессов составляет 80% [1]. Соответственно, ИМП – это один из самых частых поводов для обращения к детскому урологу и нефрологу, а также педиатру. Такая распространенность ИМП определяет актуальность проблемы, которая в современной научной литературе представлена очень широко. По диагностике и лечению ИМП ведущими экспертами сформулированы и опубликованы рекомендации российских и международных сообществ, по частным вопросам имеется множество научных статей [2–6].

Неспецифичность симптомов ИМП, особенно у детей раннего возраста, значительно осложняет диагностику заболевания и определяет большое число поздних госпитализаций – на 2–4-й неделе заболевания. У детей младшей возрастной группы проявлением ИМП может быть лихорадка, бледность кожных покровов, цианоз суборбитальных областей, отказ от еды, срыгивания, дисфункция кишечника. В большинстве случаев такие симптомы ИМП, как дизурия, боль в поясничной или надлобковой области, дети начинают формулировать по достижении ими 3–5-летнего возраста. Несмотря на возможную невыраженность симптомов, ИМП очень вариабельны. Течение и прогноз ИМП зависят от наличия нарушений уродинамики на фоне обструктивных уропатий, пузырно-мочеточникового рефлюкса и нейрогенных дисфункций

мочевого пузыря и опасны развитием осложнений, самыми грозными из которых являются уросепсис и хроническая болезнь почек. Также стоит отметить высокую склонность ИМП к рецидивам. Все эти факторы определяют необходимость быстрого начала лечения манифестных форм ИМП.

Ввиду того что результат посева мочи становится известен только через несколько дней после сбора, лечение обычно начинается с эмпирического назначения антибактериальной терапии. Большинство экспертов – детских урологов и нефрологов считают наиболее распространенным возбудителем ИМП *Escherichia coli* с оговоркой, что на первом году жизни могут преобладать *Klebsiella pneumoniae*, энтерококки и энтеробактер. При этом структура возбудителей бактериальной инфекции и уровень их антибиотикорезистентности могут значительно меняться в зависимости от региона, поэтому врачу важно знать эти показатели для той области, в которой он ведет свою практику и подбирать терапию, основываясь на них [7–13].

Так, по результатам второй ступени крупного отечественного многоцентрового исследования «ДАРМИС», проведенной в 2017–2018 гг., среди возбудителей ИМП у детей до 79,7% приходилось на *E. coli*, при этом общая доля энтеробактерий в структуре возбудителей среди детей и взрослых составила 90,6%. В 23,5% случаев у детей кишечная палочка продуцировала бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС), которые во многом ответственны за ее резистентность к некоторым антибиотикам, в том числе первой линии [14].

Приведем несколько примеров по статистике позиции *E. coli* как основного возбудителя ИМП у детей из разных регионов. В исследовании, проведенном в 2017–2018 гг. в Рязани С.С. Кантулис и др. (n = 100 детей в возрасте от 2 мес. до 17 лет; 68% девочек и 32% мальчиков

соответственно), доля кишечной палочки в структуре возбудителей ИМП составила 71% (из них в 14% *E. coli* синтезировала БЛРС), а доля остальных представителей семейства Enterobacteriaceae – 19% (*K. pneumoniae* – 13%, *Proteus mirabilis* – 6%). Также 6% пришлось на долю *Enterococcus faecalis* [15].

В другом исследовании, проведенном в Чебоксарах в 2017–2018 гг. В.П. Акимовой и др. (n = 1000 детей в возрасте от 1 мес. до 2 лет с лихорадкой, из них положительная культура мочи у 150 детей), *E. coli* выявлена в 86,66% случаев, другие представители энтеробактерий – в 13,32% (*Morganella morganii* – 6,66%, *Klebsiella spp.* – 6,66%) [12].

В исследовании А.Н. Ни и др. (2020), представляющих Дальний Восток, *E. coli* выявлена в 37 положительных посевах мочи из 82 у пациентов младшего возраста с ИМП [13].

По данным О.А. Ждановой и др., в 2013 г. частота выделения *E. coli* составила 39,3%. При этом авторы указывают на различия в структуре возбудителей ИМП у детей разных возрастов. Так, у детей до 3 лет *E. coli* выявлена в 34,3% наблюдений, а старше 3 лет – в 40,6%. В раннем возрасте часто встречались *K. pneumoniae* (25,8%) и *Proteus* (9,7%). В возрасте старше 3 лет получен достаточно высокий процент высево *Enterococcus spp.* – 18,4% [16].

Некоторые различия в результатах, вероятно, вызваны разницей в микробиологическом фоне в регионах, небольшими размерами выборок и, возможно, различной возрастной структурой пациентов.

По данным А.Ю. Кузьменкова и др., а также обзора по лечению ИМП у детей, опубликованного И.Н. Захаровой и др., *E. coli* остается ведущим возбудителем ИМП, но происходит постепенное увеличение значимости иных представителей семейства Enterobacteriaceae [17, 18].

Несмотря на то что в большинстве случаев ИМП вызваны бактериями, многие авторы в своих работах указывают на возможность развития заболевания в результате заражения грибами рода *Candida* и цитомегаловирусом. Отмечается, что вирусная природа характерна для часто рецидивирующих ИМП, а грибковое поражение – для катетер-ассоциированных инфекций и для детей с пороками развития мочеполовой системы [10, 11, 13, 19, 20].

● **Таблица.** Распределение возбудителей по возрастам

● **Table.** Distribution of pathogens by age

Инфекция	Возраст, лет				
	1–3	4–7	8–11	12–14	15–17
<i>E. faecalis</i>	–	6	10	2	–
<i>E. faecium</i>	–	2	4	–	–
<i>K. pneumoniae</i>	4	5	8	2	1
<i>E. coli</i>	10	11	17	4	–
<i>S. aureus</i>	2	3	1	2	2
<i>Acinetobacter</i>	1	3	5	5	2
<i>Enterococcus spp.</i>	–	3	5	2	–
<i>P. mirabilis</i>	1	3	3	–	–
<i>Eikenella corrodens</i>	1	–	3	–	–

Ежегодные отчеты бактериологической лаборатории ГБУЗ «Детская республиканская больница имени И.Н. Григоровича» (Петрозаводск) по выявленным микроорганизмам в посевах мочи хотя и показывают лидирующее значение *E. coli*, но также ее меньший удельный вес среди всех выявленных возбудителей (26–29% за 2017–2021 гг.) по сравнению с представленными выше опубликованными данными.

Поэтому авторами статьи поставлена **цель** – определить удельный вес *E. coli* как возбудителя ИМС у детей в зависимости от возраста на фоне других патогенов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на базах Детской республиканской больницы имени И.Н. Григоровича (Петрозаводск) и Детской городской клинической больницы №9 имени Г.Н. Сперанского (Москва). В него включены 133 человека с положительным результатом посева мочи на флору (девочки – 107 человек (80,5%), мальчики – 26 человек (19,5%)). Возраст детей от 1 года до 17 лет. Все пациенты с ИМС. Метод сбора анализа мочи – стандартный: утром после туалета наружных половых органов осуществлялся сбор средней струи мочи непосредственно в стерильный контейнер. В течение 30 мин моча доставлялась в лабораторию. Бактериологическим методом определен возбудитель, его чувствительность к стандартным антибиотикам и возможность возбудителя продуцировать БЛРС.

Статистическая обработка проведена в программе Microsoft Excel. При статистическом изучении сопряженности признаков «возраст» и «инфекция» использован критерий Краскала – Уоллиса.

Пациенты сгруппированы по следующим возрастным категориям: 1–3 года, 4–7 лет, 8–11 лет, 12–14 лет, 15–17 лет. Определены характерные возбудители ИМП для каждой возрастной категории, и рассчитана эмпирическая вероятность выявления различных возбудителей ИМП в моче у пациентов в зависимости от возраста.

РЕЗУЛЬТАТЫ

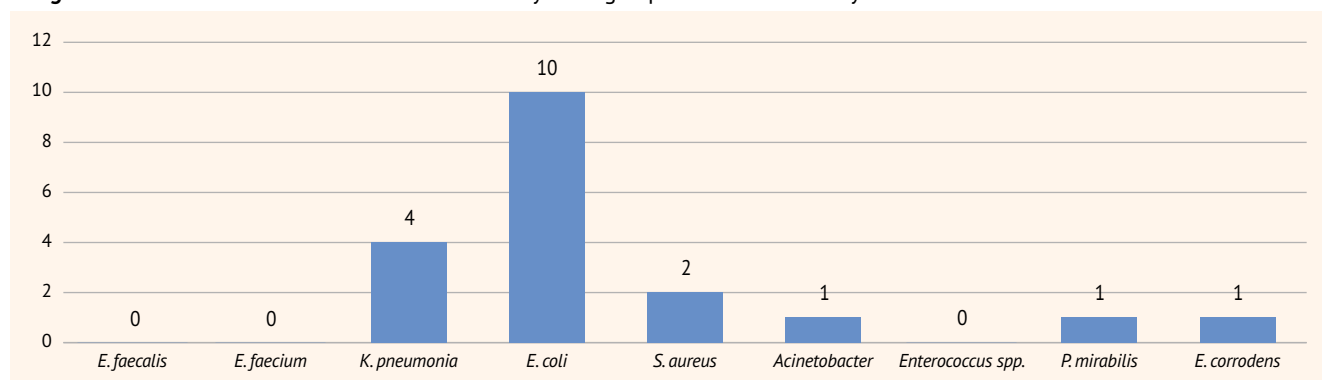
При изучении распределения возбудителей ИМП по возрастам получены следующие результаты (таблица).

Результаты тестирования таблицы сопряженности: $\chi^2 = 10,456$, $df = 8$, $Pr > \chi^2 = 0,234$.

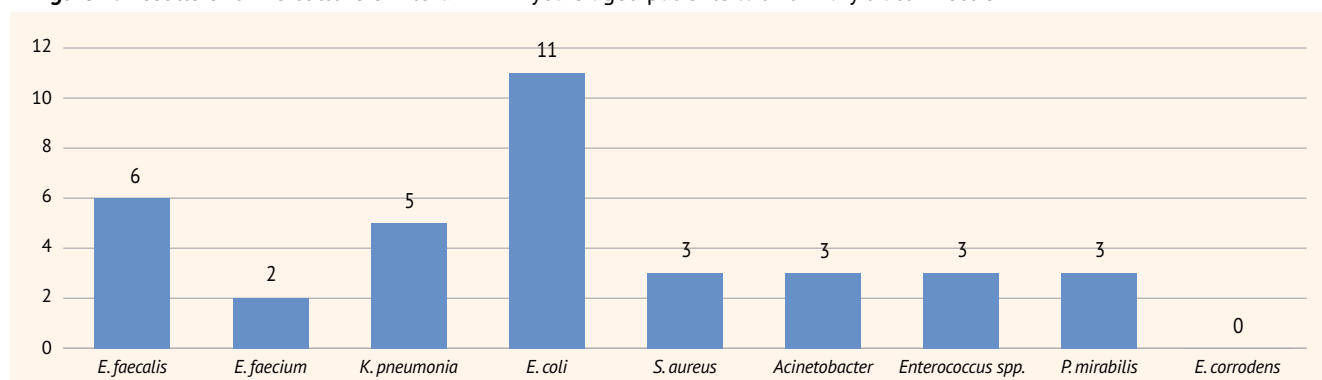
Изучение признаков «возраст» и «инфекция» позволило выделить возрастную группу 8–11 лет как наиболее подверженную микст-инфекции. По структуре микст-инфекций это сочетания возбудителей кишечной группы: *E. coli* с *E. faecalis* или *Enterococcus faecium* или с *K. pneumoniae*. В группах 1–3 года и 15–17 лет отмечается наличие инфекции одного возбудителя и меньшая частота рецидивов ИМП.

Наиболее часто выявлялась *E. coli* в изолированном виде или в виде микст-инфекции, но указанное преобладание не является статистически значимым. Распределение частоты выявляемости различных возбудителей в посевах мочи представлено на рис. 1–5.

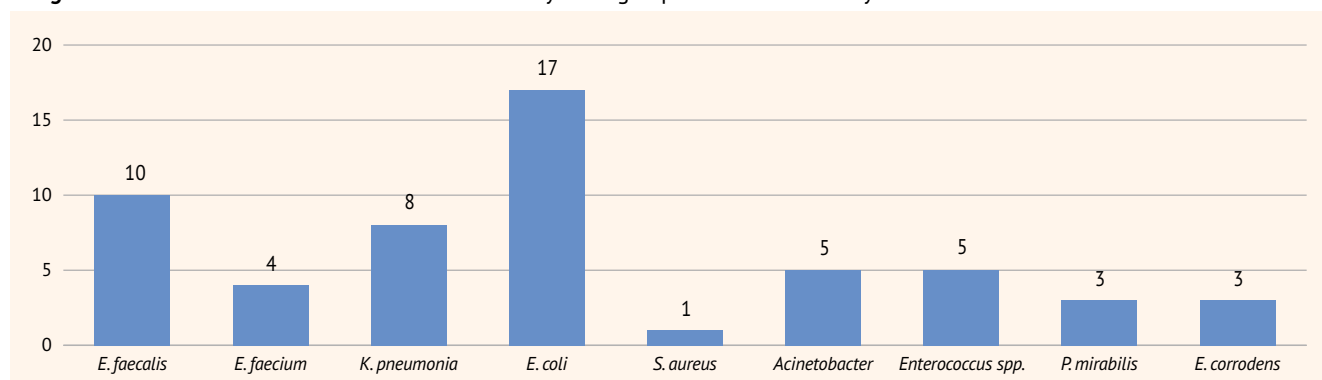
● **Рисунок 1.** Результаты посевов мочи на флору у пациентов с инфекцией мочевыводительных путей в возрасте 1–3 года
 ● **Figure 1.** Results of urine culture on flora in 1–3 years aged patients with urinary tract infection



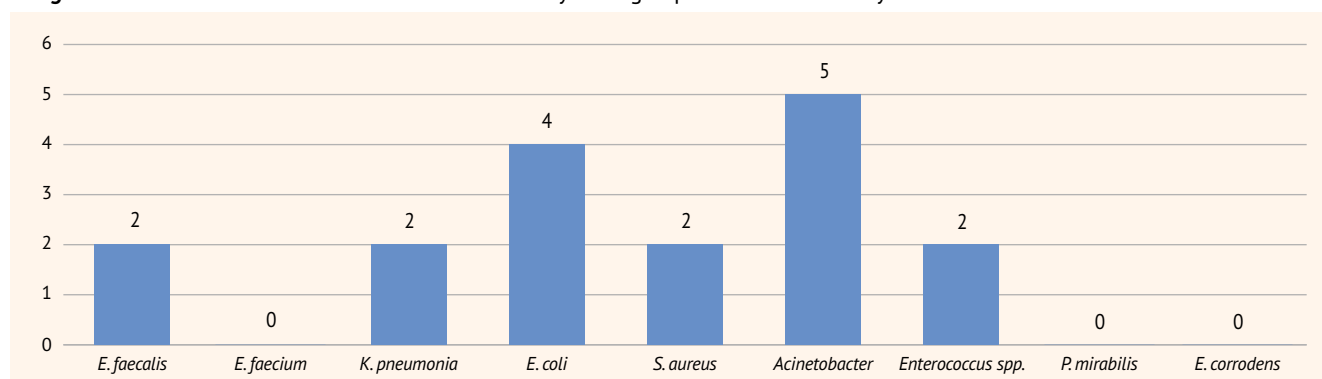
● **Рисунок 2.** Результаты посевов мочи на флору у пациентов с инфекцией мочевыводительных путей в возрасте 4–7 лет
 ● **Figure 2.** Results of urine culture on flora in 4–7 years aged patients with urinary tract infection



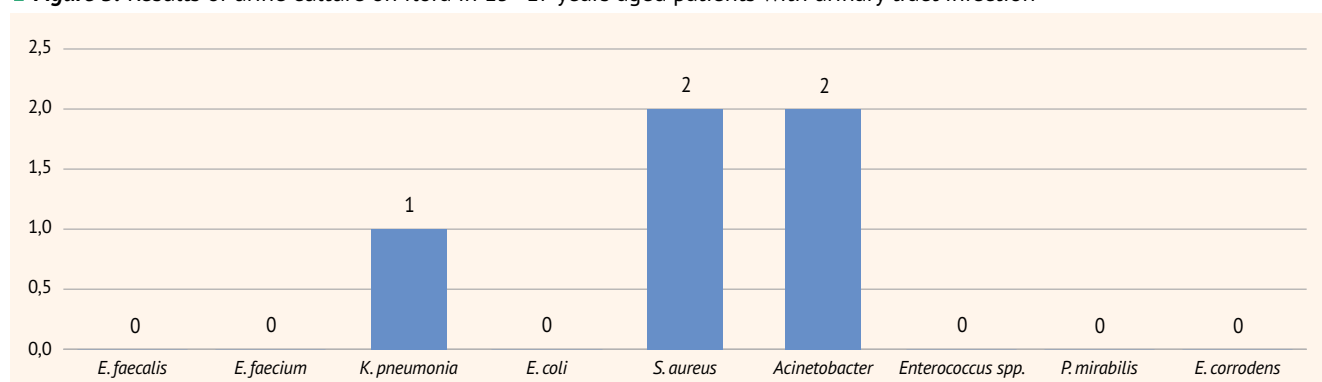
● **Рисунок 3.** Результаты посевов мочи на флору у пациентов с инфекцией мочевыводительных путей в возрасте 8–11 лет
 ● **Figure 3.** Results of urine culture on flora in 8–11 years aged patients with urinary tract infection



● **Рисунок 4.** Результаты посевов мочи на флору у пациентов с инфекцией мочевыводительных путей в возрасте 12–14 лет
 ● **Figure 4.** Results of urine culture on flora in 12–14 years aged patients with urinary tract infection



- **Рисунок 5.** Результаты посевов мочи на флору у пациентов с инфекцией мочевыводящих путей в возрасте 15–17 лет
- **Figure 5.** Results of urine culture on flora in 15–17 years aged patients with urinary tract infection



Эмпирическая вероятность наблюдения возбудителей ИМП в различных возрастных диапазонах представлена на рис. 6.

По данным рис. 6 видно, что частота выявления наиболее распространенного возбудителя – *E. coli* – начинает снижаться с 12 лет.

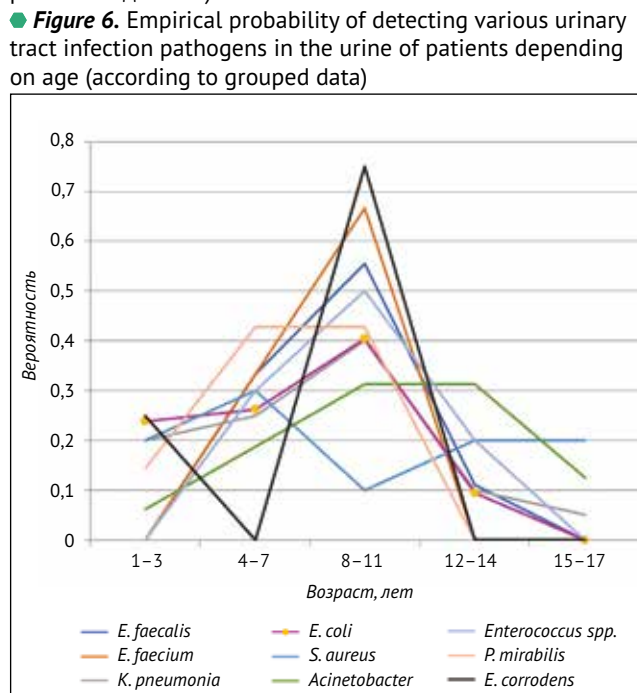
При изучении чувствительности к антибиотикам *E. coli* в 18% проб показала резистентность к цефалоспорином 3-го поколения (пример такого анализа приведен на рис. 7). При этом достаточно высокая чувствительность показана к аминогликозидам (гентамицину, амикацину), к цефоперазону + сульбактаму, фосфомицину, амоксицилину + клавуланату, ципрофлоксацину, нитрофуранам, а максимальная чувствительность – к меропенему.

ОБСУЖДЕНИЕ

Меньшая частота встречаемости микст-инфекции в возрасте 1 года – 3 лет и у детей старше 15 лет позволяет предположить более тщательное выполнение рекомендаций по лечению в первом случае со стороны родителей, а у старших детей самостоятельно. Здесь речь идет в первую очередь о режиме питья и объеме принимаемой жидкости, режиме мочеиспусканий – исключении возможности искусственной задержки мочеиспускания. С учетом преимущественно восходящего пути инфицирования такое же предположение можно сделать и по поводу ухода за детьми и гигиены. В средних возрастных группах родительский контроль в данных вопросах уже ослабевает, а навыки самообслуживания еще не полностью сформированы, как и не проявляется характерная для более старших возрастов потребность в гигиене. Наличие в основном восходящего пути заражения объясняет и состав микст-инфекций, который представлен возбудителями кишечной группы: *E. coli*, *E. faecalis*, *E. faecium* и *K. pneumoniae*.

Снижение частоты встречаемости ИМП, вызванных возбудителями кишечной группы, у группы пациентов в возрасте 15–17 лет объясняется следующим. ИМП у данной категории детей носили характер осложнения после перенесенных заболеваний – новой коронавирусной инфекции и других острых респираторных вирусных инфекций. Здесь представлены пациенты с острыми

- **Рисунок 6.** Эмпирическая вероятность выявления различных возбудителей инфекции мочевыводящих путей в моче у пациентов в зависимости от возраста (по сгруппированным данным)
- **Figure 6.** Empirical probability of detecting various urinary tract infection pathogens in the urine of patients depending on age (according to grouped data)



пиелонефритами и циститами, ранее не имевшие урологического анамнеза. При этом если в данную возрастную группу попали бы пациенты с хроническим пиелонефритом и (или) хроническим циститом, вполне вероятно, что в посеве мочи была бы выявлена кишечная группа возбудителей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

E. coli и другие микроорганизмы кишечной группы составляют подавляющее большинство возбудителей ИМП как по представленным выше литературным данным, так и по данным нашей лаборатории. При этом имеется определенная тенденция к уменьшению доли *E. coli* по отношению к другим представителям Enterobacteriaceae. Основная проблема, с которой сталкиваются клиницисты, вызывающая беспокойство, заключается

● **Рисунок 7.** Пример результата посева мочи, в котором выделена *E. coli*, продуцирующая бета-лактамазы расширенного спектра и резистентная к цефалоспорином 3-го поколения

● **Figure 7.** Example of the result of urine culture, in which *E. coli*, producing ESBL is resistant to cephalosporins of the 3rd generation were isolated

Микроорганизм = Escherichia coli					
Amikacin	S	23 mm	Amoxicillin/Clavulanic acid	S	22 mm
Ampicillin	R	6 mm	Cefepime	R	6 mm
Cefoperazone/Sulbactam	S	30 mm	Ciprofloxacin	S	32 mm
Gentamicin	S	22 mm	Meropenem	S	38 mm
Fosfomycin	S	31 mm	Cefotaxime	R	6 mm
Ceftazidime	R	6 mm	Nitrofurantoin	S	28 mm
ESBL	Положительный				
Комментарий	100 000 кое/мл				
Возможно Enterobacteriaceae, производящий ESBL					
В зависимости от вашего участка, резистентные изоляты могут быть редкими.					
R = Резистентный I = Чувствительный при увеличенной экспозиции АМП S = Чувствительный биолог Г					

в возможной продукции возбудителем БЛРС, которые разрушают как аминопенициллины, так и ингибиторозащищенные пенициллины и цефалоспорины. В этих случаях выявляется неэффективность стартовой терапии цефалоспорином 3-го поколения [14, 21, 22].

Учитывая рост продукции БЛРС и формирование резистентности цефалоспорином 3-го поколения, через какой-то, вероятно, небольшой промежуток времени мы столкнемся с вопросом необходимости коррекции схем эмпирической антибактериальной терапии.

В настоящее время известно, что резистентность микроорганизма к определенному препарату на 10–20% является основанием для его ограничения в качестве препарата первой линии для эмпирической терапии [22, 23]. Данный уровень антибиотикорезистентности в настоящее время уже достигнут, а по данным некоторых источников даже превышен [14].

Поступила / Received 14.12.2022
Поступила после рецензирования / Revised 16.01.2023
Принята в печать / Accepted 25.01.2023

Список литературы / References

- Захарова И.Н., Мумладзе Э.Б., Кучерова В.В., Гавеля Н.В., Ручкина Е.В. Значение прокальцитонинового теста в диагностике микробно-воспалительных заболеваний почек и мочевых путей у детей. *Вестник Бурятского государственного университета. Медицина и фармация*. 2012;(12):98–101. Режим доступа: http://journals.bsu.ru/content/pages/157/medicina_farmaciya_2012_12.pdf. Zakharova I.N., Mumladze E.B., Kucherova V.V., Gavelya N.V., Ruchkina E.V. The value of the procalcitonin test in the diagnosis of microbial-inflammatory diseases of the kidneys and urinary tract in children. *Vestnik Buryatskogo Gosudarstvennogo Universiteta. Meditsina i Farmatsiya*. 2012;(12):98–101. (In Russ.) Available at: http://journals.bsu.ru/content/pages/157/medicina_farmaciya_2012_12.pdf.
- Баранов А.А., Козлов Р.С., Намазова-Баранова Л.С., Андреева И.В., Вишнева Е.А., Зокиров Н.З. и др. *Инфекция мочевыводящих путей у детей: клинические рекомендации*. М.; 2021. 51 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.A., Zokirov N.Z. et al. *Urinary tract infection in children: clinical guidelines*. Moscow; 2021. 51 p. (In Russ.) Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/281_2.
- Захарова И.Н., Горяинова А.Н., Мумладзе Э.Б., Кучерова В.В., Дмитриева Ю.А. Новые подходы к диагностике и лечению инфекции мочевой системы у детей. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2012;(1):59–62. Режим доступа: https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/pediatrica-consilium-medicum/ped2012/ped2012_1/novye-podkhody-k-diagnostike-i-lecheniyu-infektsii-mochevoy-sistemy-u-detey-i-n-zakharova-a-n-goryay. Zakharova I.N., Goryainova A.N., Mumladze E.B., Kucherova V.V., Dmitrieva Yu.A. New approaches to the diagnosis and treatment of urinary tract infections in children. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2012;(1):59–62. (In Russ.) Available at: https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/pediatrica-consilium-medicum/ped2012/ped2012_1/novye-podkhody-k-diagnostike-i-lecheniyu-infektsii-mochevoy-sistemy-u-detey-i-n-zakharova-a-n-goryay.
- Захарова И.Н., Мачнева Е.Б., Мумладзе Э.Б., Иващенко Ю.И. Диагностика и лечение инфекций мочевых путей у детей: что нового? *Медицинский совет*. 2017;(1):180–185. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-1-180-185>. Zakharova I.N., Machneva E.B., Memladze E.B., Ivakhnenko Yu.I. Diagnosis and treatment of urinary tract infections in children: what's new? *Meditsinskiy Sovet*. 2017;(1):180–185. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-1-180-185>.
- 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>.
- Robinson J.L., Finlay J.C., Lang M.E., Bortolussi R. Urinary tract infections in infants and children: Diagnosis and management. *Paediatr Child Health*. 2014;19(6):315–325. <https://doi.org/10.1093/pch/19.6.315>.
- Захарова И.Н., Османов И.М., Мумладзе Э.Б., Свиницкая В.И., Бекмурзаева Г.Б. Инфекция мочевых путей у детей: что нужно знать педиатру и нефрологу. *Медицинский совет*. 2015;(14):114–118. Режим доступа: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/371>. Zakharova I.N., Osmanov I.M., Mumladze E.B., Svintsitskaya V.I., Bekmurzaeva G.B. Urinary tract infection in children: what pediatrician and nephrologist have to be aware of. *Meditsinskiy Sovet*. 2015;(14):114–118. (In Russ.) Available at: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/371>.
- Zorc J.J., Levine D.A., Platt S.L., Dayan P.S., Macias C.G., Krief W. et al. Clinical and demographic factors associated with urinary tract infection in young febrile infants. *Pediatrics*. 2005;116(3):644–648. <https://doi.org/10.1542/peds.2004-1825>.
- Kanellopoulos T.A., Salakos C., Spiliopoulou I., Ellina A., Nikolakopoulou N.M., Papanastasiou D.A. First urinary tract infection in neonates, infants and young children: a comparative study. *Pediatr Nephrol*. 2006;21(8):1131–1137. <https://doi.org/10.1007/s00467-006-0158-7>.

10. Ушакова Р.А., Бочкарева С.П., Панкратова И.Б. Современные аспекты диагностики инфекции мочевыводящих путей у детей первых двух лет жизни: ретроспективный анализ серии случаев. *Доктор.Ру*. 2021;20(10):54–60. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2021-20-10-54-60>. Ushakova R.A., Bochkareva S.P., Pankratova I.B. Modern aspects in diagnosis of urinary tract infections in infants and toddlers: a retrospective case study. *Doctor.Ru*. 2021;20(10):54–60. (In Russ.) <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2021-20-10-54-60>.
11. Зайцев А.В., Ширяев А.А., Ким Ю.А., Сазонова Н.А., Прилепская Е.А., Васильев А.О., Пушкар Д.Ю. Инфекции мочевыводящих путей. Современная тактика врача-уролога. *РМЖ*. 2019;(11):21–26. Режим доступа: http://www.rmj.ru/articles/urologiya/Infekcii_mochevyvodyaschih_putey_Sovremennaya_taktika_vracha-urologa. Zaitsev A.V., Shiryayev A.A., Kim Yu.A., Sazonova N.A., Prilepskaya E.A., Vasiliev A.O., Pushkar D.Yu. Urinary tract infections. Modern tactics of a urologist. *RMJ*. 2019;(11):21–26. (In Russ.) Available at: http://www.rmj.ru/articles/urologiya/Infekcii_mochevyvodyaschih_putey_Sovremennaya_taktika_vracha-urologa.
12. Акимов В.П., Краснов М.В., Андреева Л.В. Распространенность инфекции мочевыводящих путей у детей с лихорадкой в возрасте до двух лет. В: *Актуальные проблемы детской уронефрологии: материалы Межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 230-летию со дня рождения основателя нефрологии Ричарда Брайта, Чебоксары, 14 мая 2019 г.* Чебоксары: Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова; 2019. С. 110–114. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=37530738>. Akimov V.P., Krasnov M.V., Andreeva L.V. Prevalence of urinary tract infection in febrile children under two years of age. In: *Actual Problems of Pediatric Urology: Materials of the Interregional Scientific and Practical Conference Dedicated to the 230th Anniversary of the Nephrology's Founder Birth Richard Bright, Cheboksary, May 14, 2019*. Cheboksary: Ulyanov Chuvash State University; 2019. pp. 110–114. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=37530738>.
13. Ни А.Н., Шуматова Т.А., Сергеева Е.В., Шишацкая С.Н., Быкова О.Г. Региональные особенности возбудителей впервые выявленных внебольничных инфекций мочевыводящих путей у детей грудного и раннего возраста. *Доктор.Ру*. 2020;19(3):24–28. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2020-19-3-24-28>. Ni A.N., Shumatova T.A., Sergeeva E.V., Shishatskaya S.N., Bykova O.G. Regional features of pathogens of newly diagnosed community-acquired urinary tract infections in infants and small children. *Doctor.Ru*. 2020;19(3):24–28. (In Russ.) <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2020-19-3-24-28>.
14. Козлов Р.С., Палагин И.С., Голуб А.В. Пероральные цефалоспорины III поколения при внебольничных инфекциях мочевых путей: современные аспекты применения. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2019;21(3):225–228. <https://doi.org/10.36488/cmasc.2019.3.225-228>. Kozlov R.S., Palagin I.S., Golub A.V. Oral third-generation cephalosporins in the treatment of community-acquired urinary tract infections. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2019;21(3):225–228. (In Russ.) <https://doi.org/10.36488/cmasc.2019.3.225-228>.
15. Кантутис С.С., Садомская Н.А., Аникеева Н.А., Лашко А.Ю., Несина А.В. Некоторые аспекты антибиотикорезистентности возбудителей, выделенных из мочи у детей с инфекциями мочевых путей. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2019;21(1):32–33. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=41334893>. Kantutis S.S., Sadomskaya N.A., Anikeeva N.A., Lashko A.Yu., Nesina A.V. Some aspects of antibiotic resistance of pathogens isolated from urine in children with urinary tract infections. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2019;21(1):32–33. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=41334893>.
16. Жданова О.А., Гурович О.В., Ахматова С.Н., Куликова Ю.П. Микрофлора мочи при инфекции мочевых путей у детей разного возраста. *Прикладные информационные аспекты медицины*. 2017;20(3):89–93. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29823215>. Zhdanova O.A., Gurovich O.V., Akhmatova S.N., Kulikova Yu.P. Bacterial pathogens of urine in children of different age with urinary tract infection. *Applied Information Aspects of Medicine*. 2017;20(3):89–93. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29823215>.
17. Кузьменков А.Ю., Трушин И.В., Авраменко А.А., Эйдельштейн М.В., Дехнич А.В., Козлов Р.С. AMRmap: интернет-платформа мониторинга антибиотикорезистентности. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2017;19(2):84–90. Режим доступа: <https://cmac-journal.ru/publication/2017/2/cmasc-2017-t19-n2-p084>. Kuzmenkov A.Yu., Trushin I.V., Avramenko A.A., Edelstein M.V., Dekhnic A.V., Kozlov R.S. AMRmap: an online platform for monitoring antibiotic resistance. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2017;19(2):84–90. (In Russ.) Available at: <https://cmac-journal.ru/publication/2017/2/cmasc-2017-t19-n2-p084>.
18. Захарова И.Н., Османов И.М., Касьянова А.Н. Лечение инфекции мочевых путей у детей: что мы имеем на сегодняшний день? Обзор мировых и российских рекомендаций. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2019;(2):20–25. Режим доступа: https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/pediatrica-consilium-medicum/ped2019/ped2019_2/lechenie-infektsii-mochevykh-putey-u-detei-chto-my-imeem-na-segodnyashniy-den-obzor-mirovykh-i-rossi. Zakharova I.N., Osmanov I.M., Kasyanova A.N. Treatment of urinary tract infections in children: current perspectives and situation. Overview of global and Russian recommendations. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2019;(2):20–25. (In Russ.) Available at: https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/pediatrica-consilium-medicum/ped2019/ped2019_2/lechenie-infektsii-mochevykh-putey-u-detei-chto-my-imeem-na-segodnyashniy-den-obzor-mirovykh-i-rossi.
19. Жданова О.А., Настаушева Т.Л., Гребенникова И.В., Батищева Г.А., Балалаева И.Ю. Изменение микрофлоры мочи у детей с внебольничной инфекцией мочевыводящих путей, госпитализированных в период с 1990 по 2015 г.: ретроспективное сплошное исследование серии случаев. *Вопросы современной педиатрии*. 2018;17(3):216–222. <https://doi.org/10.15690/vsp.v17i3.1890>. Zhdanova O.A., Nastaushcheva T.L., Grebennikova I.V., Batishcheva G.A., Balalaeva I.Yu. Changes in urine microflora in children with community-acquired urinary tract infection admitted to hospital between 1990 and 2015: a retrospective full-design study of case series. *Current Pediatrics*. 2018;17(3):216–222. <https://doi.org/10.15690/vsp.v17i3.1890>.
20. Захарова И.Н., Мумладзе Э.Б., Мачнева Е.Б., Касьянова А.Н. Механизмы развития инфекции мочевых путей и бессимптомной бактериурии. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2018;(1):106–110. Режим доступа: https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/pediatrica-consilium-medicum/ped2018/ped2018_1/mechanizmy-razvitiya-infektsii-mochevykh-putey-i-bessimptomnoy-bakteriurii. Zakharova I.N., Mumladze E.B., Machneva E.B., Kasyanova A.N. Mechanisms of development of urinary tract infection and asymptomatic bacteriuria. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2018;(1):106–110. (In Russ.) Available at: https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/pediatrica-consilium-medicum/ped2018/ped2018_1/mechanizmy-razvitiya-infektsii-mochevykh-putey-i-bessimptomnoy-bakteriurii.
21. Перепанова Т.С., Козлов Р.С., Руднов В.А., Синякова Л.А. *Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов. Федеральные клинические рекомендации*. М.: Прима-принт; 2017. 72 с. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=32843544>. Perepanova T.S., Kozlov R.S., Rudnov V.A., Sinyakova L.A. *Antibacterial therapy and prevention of infections of the kidneys, urinary tract and male genital organs. Federal clinical guidelines*. Moscow: Prima-print; 2017. 72 p. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=32843544>.
22. Козлов Р.С., Голуб А.В. Стратегия использования антимикробных препаратов как попытка ренессанса антибиотиков. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2011;13(4):322–334. Режим доступа: <https://cmac-journal.ru/publication/2011/4/cmasc-2011-t13-n4-p322>. Kozlov R.S., Golub A.V. Antimicrobial Stewardship as a Renaissance of the 'Golden Age' of Antibiotics. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2011;13(4):322–334. (In Russ.) Available at: <https://cmac-journal.ru/en/publication/2011/4/cmasc-2011-t13-n4-p322>.
23. Warren J.W., Abrutyn E., Hebel J.R., Johnson J.R., Schaeffer A.J., Stamm W.E. Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. Infectious Diseases Society of America (IDSA). *Clin Infect Dis*. 1999;29(4):745–758. <https://doi.org/10.1086/520427>.

Вклад авторов:

Все авторы в равной степени внесли свой вклад в рукопись, рассмотрели ее окончательный вариант и дали согласие на публикацию.

Contribution of authors:

All authors equally contributed to the manuscript, reviewed its final version, and agreed to publication.

Информация об авторах:

Никитин Сергей Сергеевич, д.м.н., профессор кафедры педиатрии и детской хирургии Медицинского института, Петрозаводский государственный университет; 185002, Россия, Петрозаводск, проспект Ленина, д. 33; заведующий Центром детской урологии, андрологии и нефрологии, Детская республиканская больница имени И.Н. Григovich; 185002, Россия, Петрозаводск, ул. Парковая, д. 58; ssnikitin@yandex.ru

Гусева Наталья Борисовна, д.м.н., руководитель центра урологии-андрологии и патологии тазовых органов, Детская городская клиническая больница №9 имени Г.Н. Сперанского; 123317, Россия, Москва, Шмитовский проезд, д. 29; главный научный сотрудник, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова; 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2; профессор кафедры педиатрии имени Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; guseva-n-b@yandex.ru

Никитин Вадим Сергеевич, студент, Петрозаводский государственный университет; 185002, Россия, Петрозаводск, проспект Ленина, д. 33; vadimnikitin11@yandex.ru

Information about the authors:

Sergey S. Nikitin, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Pediatrics and Pediatric Surgery of the Medical Institute, Petrozavodsk State University; 33, Lenin Ave., Petrozavodsk, 185002, Russia; Head of the Center for Pediatric Urology, Andrology and Nephrology, Children's Republican Hospital named after I.N. Grigovich; 58, Parkovaya St., Petrozavodsk, 185002, Russia; ssnikitin@yandex.ru

Natalia B. Guseva, Dr. Sci. (Med.), Head of the Center of Urology-Andrology and Pathology of Pelvic Organs, Children's City Clinical Hospital No. 9 named after G.N. Speransky; 29, Shmitovsky Proezd, Moscow, 123317, Russia; Chief Researcher, Research Clinical Institute of Pediatrics named after Academician Yu.E. Veltishchev; 2, Taldomskaya St., Moscow, 125412, Russia; Professor of the Department of Pediatrics named after G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; guseva-n-b@yandex.ru

Vadim S. Nikitin, Student, Petrozavodsk State University; 33, Lenin Ave., Petrozavodsk, 185002, Russia; vadimnikitin11@yandex.ru

Актуальность изучения состояния кровообращения нейрогенного мочевого пузыря у детей

М.А. Ромашин^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-3480-9812>, romashinmaxim17@yandex.ru

Н.Б. Гусева^{1,2,3}, <https://orcid.org/0000-0002-1583-1769>, guseva-n-b@yandex.ru

С.С. Никитин^{4,5}, <https://orcid.org/0000-0002-4920-1722>, ssnikitin@yandex.ru

Е.Я. Гаткин^{2,6}, <https://orcid.org/0000-0003-3529-4777>, eugatkin@mail.ru

¹ Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева; 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2

² Детская городская клиническая больница №9 имени Г.Н. Сперанского; 123317, Россия, Москва, Шмитовский проезд, д. 29

³ Российская медицинская академия последилового образования; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28

⁴ Петрозаводский государственный университет; 185002, Россия, Петрозаводск, проспект Ленина, д. 33

⁵ Детская республиканская больница имени И.Н. Григovich; 185002, Россия, Петрозаводск, ул. Парковая, д. 58

⁶ Межрегиональный институт подготовки кадров; 129164, Россия, Москва, Ракетный бульвар, д. 16

Резюме

Нейрогенные расстройства мочевого пузыря разнообразны по своим механизмам и сложны в лечении. Исследователи по всему миру шаг за шагом открывали новые аспекты патогенетических механизмов, ответственных за дисфункцию детрузора. Естественно, с пониманием этих механизмов появлялись и новые линии терапии, делая лечение таких детей более эффективным и обоснованным. Только комплексная терапия, учитывающая все патогенетические механизмы, может дать лучший результат. До настоящего времени не до конца изучена степень влияния и способы решения проблемы нарушения кровоснабжения мочевого пузыря. Долгое время этому вопросу не уделялось должного внимания в виду сложности объективной оценки достаточности кровоснабжения мочевого пузыря. Однако те немногочисленные исследования говорят о том, что нельзя рассчитывать на успех в лечении таких детей без включения в терапию компонентов, направленных на нормализацию ангиологического фактора, и, как следствие, коррекцию гипоксии детрузора и нарушений энергетического метаболизма. Ангиологические нарушения имеют разнонаправленный характер: от вазоспазма и циркуляторной гипоксии до вазодилатации и застойной гиперемии. Поэтому диагностика и лечение нарушений кровоснабжения мочевого пузыря представляется очень важной и непростой задачей. Так как нейрогенные расстройства мочевого пузыря весьма распространены, необходим универсальный метод оценки состояния его сосудов, который будет удобен и доступен врачам в рутинной практике. Таким методом является реопельвиография. Внедрение данного метода в рутинную практику приведет к накоплению опыта и улучшению диагностики и лечения дисфункций мочевого пузыря.

Ключевые слова: дети, реопельвиография, нейрогенный мочевой пузырь, гипоксия, миелодисплазия

Для цитирования: Ромашин М.А., Гусева Н.Б., Никитин С.С., Гаткин Е.Я. Актуальность изучения состояния кровообращения нейрогенного мочевого пузыря у детей. *Медицинский совет*. 2023;17(1):118–122. <https://doi.org/10.21518/ms2022-014>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The relevance of studying the state of blood circulation of the neurogenic bladder in children

Maksim A. Romashin^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-3480-9812>, romashinmaxim17@yandex.ru

Natalia B. Guseva^{1,2,3}, <https://orcid.org/0000-0002-1583-1769>, guseva-n-b@yandex.ru

Sergey S. Nikitin^{4,5}, <https://orcid.org/0000-0002-4920-1722>, ssnikitin@yandex.ru

Evgeny Ya. Gatkin^{2,6}, <https://orcid.org/0000-0003-3529-4777>, eugatkin@mail.ru

¹ Research Clinical Institute of Pediatrics named after Academician Yu.E. Veltischev; 2, Taldomskaya St., Moscow, 125412, Russia

² Children's City Clinical Hospital No. 9 named after G.N. Speransky; 29, Shmitovskiy Proezd, Moscow, 123317, Russia

³ Russian Medical Academy of Postgraduate Education; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia

⁴ Petrozavodsk State University; 33, Lenin Ave, Petrozavodsk, 185002, Russia

⁵ Children's Republican Hospital named after I.N. Grigovich; 58, Parkovaya St., Petrozavodsk, 185002, Russia

⁶ Interregional Institute of Personnel Training; 16, Raketnyy Boulevard, Moscow, 129164, Russia

Abstract

Neurogenic disorders of the bladder are diverse in their mechanisms and difficult to treat. Researchers around the world have step by step discovered new aspects of the pathogenetic mechanisms responsible for detrusor dysfunction. Naturally, with the understanding of these mechanisms, new lines of therapy appeared, making the treatment of such children more effective

and justified. Only complex therapy, considering all pathogenetic mechanisms, can give the best result. To date, the degree of influence and ways to solve the problem of impaired blood supply to the bladder have not been fully studied. For a long time, this issue has not been given due attention, due to the complexity of an objective assessment of the sufficiency of blood supply to the bladder. However, those few studies suggest that it is impossible to count on success in the treatment of such children without including in therapy components aimed at normalizing the angiological factor and, as a consequence, correcting detrusor hypoxia and energy metabolism disorders. Angiological disorders have a multidirectional character from vasospasm and circulatory hypoxia to vasodilation and congestive hyperemia. Therefore, the diagnosis and treatment of blood supply disorders of the bladder is a very important and difficult task. Since neurogenic disorders of the bladder are very common, a universal method of assessing the condition of its vessels is needed, which will be convenient and accessible to doctors in routine practice. Such a method is rheopelviography. The introduction of this method into routine practice will lead to the accumulation of experience and improve the diagnosis and treatment of bladder dysfunctions.

Keywords: children, rheopelviography, neurogenic bladder, hypoxia, myelodysplasia

For citation: Romashin M.A., Guseva N.B., Nikitin S.S., Gatkin E.Ya. The relevance of studying the state of blood circulation of the neurogenic bladder in children. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(1):118–122. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2022-014>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Все клетки, органы и ткани нуждаются в постоянном и полноценном обеспечении необходимыми питательными веществами и удалении продуктов метаболизма для нормального функционирования. Именно эту функцию выполняет система кровообращения. Адекватное кровоснабжение лежит в основе нормального функционирования любого органа, и, напротив, нарушение кровоснабжения влечет за собой серьезные, порой необратимые последствия, вплоть до полной утраты функции и гибели. Поэтому особенно важно при диагностике любого заболевания понимать состояние кровообращения в пораженном органе. Для этого существуют различные инструментально-лабораторные методы регистрации нарушенного кровотока и множество консервативных и оперативных методов его коррекции. Медицинская наука далеко продвинулась в патофизиологических и клинических исследованиях нарушения кровообращения многих органов и систем. Но пока это не относится к мочевому пузырю.

В настоящее время нет никаких сомнений в важности коррекции кровоснабжения детрузора для успешности лечения его нейрогенных расстройств. Особенно это важно у пациентов со стойкими нарушениями мочеиспускания в результате миелодисплазии (оперированных по поводу различных вариантов спинномозговых грыж пояснично-крестцового отдела позвоночника) или травм спинного мозга. У этих детей детрузор находится в состоянии хронической ишемии и энергетического дефицита. В таких условиях нельзя рассчитывать на успешное восстановление нормальной функции мочевого пузыря без восстановления адекватного кровотока [1–4].

Роль ангиологических нарушений в формировании дисфункции мочевого пузыря была определена коллективом авторов под руководством Е.Л. Вишневого. Отечественными исследователями было доказано влияние состояния кровотока на нарушение функции тазовых органов [5].

ДИАГНОСТИКА СОСТОЯНИЯ КРОВООБРАЩЕНИЯ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Методов регистрации нарушенного кровотока органов малого таза не так много, среди них ангиография, ультразвуковая доплерография (УЗДГ), реоцистоцервикография (РЦЦГ) и реопельвиография (РПЕГ).

Ангиография в диагностике нарушения функции тазовых органов имеет весьма ограниченное применение ввиду большой инвазивности процедуры и неоправданных рисков проведения. Вдобавок при ангиографии нередко затруднительно оценить степень спазма или дилатации мелких артерий, поэтому применение ангиографии в рутинной практике клинициста распространения не нашло [6, 7].

Ультразвуковая доплерография сосудов (УЗДГ) также имеет свои недостатки. Во-первых, расположение интересующих сосудов труднодоступно для УЗИ-датчика, вследствие чего методика имеет ограниченную информативность. Во-вторых, данный метод имеет большую зависимость от квалификации специалиста, что во многих случаях делает метод весьма субъективным. И главный недостаток – отсутствие конкретного количественного и качественного отображения состояния кровотока – тонуса сосудов и достаточности кровенаполнения органа, т. е. регистрации наличия или отсутствия ишемии. Последний недостаток (в сочетании со вторым) во многих случаях делает метод весьма субъективным. В связи с этим УЗДГ имеет ограниченную информативность для регистрации хронической ишемии детрузора и изменения тонуса сосудов [8–10].

Методом, лишенным вышеперечисленных недостатков, является реография. Этот метод представляет собой графическую запись изменяющейся величины электрического сопротивления тканей органов или участков тела при пропускании через них переменного электрического тока высокой частоты. В таком случае ткань является электрическим проводником. Метод предназначен для исследования кровотока в различных органах, основан

на измерении биологического импеданса тканей, меняющегося пропорционально пульсовому кровенаполнению органа. Полное электрическое сопротивление, или импеданс, состоит из постоянного, зависящего от характера и структуры органа, и переменного, обусловленного изменением кровенаполнения. Регистрация пульсовых колебаний переменной составляющей импеданса и представляет собой реограмму [11–13].

Реография с достоверно высокой степенью точности может определить следующие моменты:

- Проходимость крупных артерий.
- Объемное пульсовое кровенаполнение исследуемого участка.
- Эластичность и тонус артерий различного калибра (в т. ч. мелких артерий).
- Состояние венозного оттока.

Конкретно для органов малого таза, в частности мочевого пузыря, существует два варианта проведения реографии – реоцистоцервикогрaфия и реопельвиогрaфия.

Реоцистоцервикогрaфия (РЦЦГ) – интрауретральный способ исследования локального кровообращения в области шейки мочевого пузыря, основанный на вышеописанном принципе. РЦЦГ является инвазивным исследованием: электроды размещаются на катетере Фолея, который вводится и фиксируется раздутой манжетой внутри мочевого пузыря, прижатый к внутреннему устью уретры таким образом, что электроды находятся в области шейки мочевого пузыря. В результате данный метод является непосредственным определением состояния кровотока в области шейки мочевого пузыря [14]. Главный недостаток метода – инвазивность и, соответственно, ограниченность его применения в рутинной практике у детей.

Наиболее оптимальным со всех точек зрения является реопельвиогрaфия (РПeГ). Это неинвазивный способ реовазогрaфии, который позволяет определить кровенаполнение органов переднего отдела малого таза. При этом наибольший вклад в реографическую кривую при этом методе вносят две артерии: а. vesicalis inferior и ветви а. pudenda interna, что является основанием практически говорить об оценке кровоснабжения мочевого пузыря. Вдобавок при сопоставлении данных РПeГ и РЦЦГ принципиальных различий в информативности получено не было, а между результатами исследования (в т. ч. непосредственно цифровыми) имеется прямая корреляция. РПeГ лишена болевых ощущений и дискомфорта, что имеет особую важность для обследования детей, и может рассматриваться как метод выбора в повседневной практике врача для оценки состояния кровоснабжения мочевого пузыря [15–18]. Помимо вышеперечисленных достоинств, реография, несмотря на диагностическую ценность, является относительно недорогим методом исследования [19].

ОБСУЖДЕНИЕ

Исследования кровообращения мочевого пузыря привели к более дифференцированному подходу терапии его нейрогенных расстройств. Как следствие,

улучшились и результаты лечения. Коррекция нарушений кровоснабжения мочевого пузыря – достаточно сложная задача, т. к. эти нарушения зачастую имеют разнонаправленный характер. У одних больных они выражаются в застойной гиперемии и вазодилатации с явлениями тканевой гипоксии, у других – имеется вазоспазм, обуславливающий циркуляторную гипоксию [2, 20].


Исследователи данного вопроса предложили различные методы коррекции ангиологических нарушений мочевого пузыря. Они учитывают различные аспекты его хронической ишемии. Для устранения вазоспазма применяются альфа-адреноблокаторы, действующие на альфа-адренорецепторы, располагающиеся в стенках периферических сосудов и шейке мочевого пузыря, снижая тонус сосудов и улучшая микроциркуляцию. Альфа-адреноблокаторы показали свою эффективность в различных аспектах коррекции нейрогенных расстройств мочевого пузыря. Так, в определенных клинических ситуациях терапия адреноблокаторами может привести к таким результатам, как уменьшение степени пузырно-мочеточникового рефлюкса (ПМР), улучшение со стороны императивного недержания, более редкие обострения инфекций мочевыводящих путей, выраженное улучшение уродинамических показателей, уменьшение или устранение остаточной мочи [21–24].

Также применяют энергию лазера низкой интенсивности (НИЛИ). Многими авторами доказано, что НИЛИ обладает противовоспалительным, биостимулирующим действием и усиливает регенеративные способности ткани, а что касается мочевого пузыря, то НИЛИ способно улучшать кровоток в бассейне верхней пузырной артерии у больных с гиперрефлексией детрузора. Лазерное излучение обладает выраженным действием на тканевое дыхание и оказывает активизирующее действие на микроциркуляцию и трофику мочевого пузыря [25–27].

Во время мочеиспускания детрузор выполняет работу, требующую больших энергетических затрат. Для этого процесса необходим высокий энергетический потенциал миоцитов. Важную роль в энергообмене клетки выполняют митохондрии, и осуществление любых обменных и энергетических процессов возможно только при нормальной доставке необходимых веществ через систему микроциркуляции. Также для нормального функционирования этой системы необходимо удаление из тканей углекислого газа и других продуктов метаболизма и предупреждение повреждения свободными радикалами митохондриальных мембран. Именно поэтому хроническая гипоксия миоцитов детрузора вследствие сосудистых нарушений ведет к митохондриальным нарушениям и дисфункции энергетического метаболизма [28–30]. Все вышеперечисленное требует добавления в комплексную терапию таких больных антиоксидантов и препаратов, обеспечивающих перенос электронов в дыхательной цепи. К ним относятся такие препараты, как янтарная кислота, убихинон, витамины С, Е. Доказанными ангиопротекторными и антигипоксическими свойствами в отношении мочевого пузыря обладает натриевая соль N-никотиноил-гамма-аминомасляной кислоты [31].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итоги, можно сказать, что специалисты уделяют недостаточно внимания исследованию и коррекции нарушений кровоснабжения и микроциркуляции мочевого пузыря. Без успешного купирования дефицита кровоснабжения нельзя рассчитывать на перспективы и успехи в коррекции нейрогенных расстройств мочевого пузыря у детей со спинальным поражением. В связи с этим необходим метод оценки состояния кровотока мочевого пузыря, который будет обладать достаточной информативностью и широкой доступностью, чтобы стать

рутинным методом в практике врача-уролога. Таким методом, по нашему мнению, является реопельвиография. Достоинства этого исследования заключаются в его неинвазивности, объективности получаемых данных и простоте выполнения. Внедрение РПЕГ в рутинную практику врача-уролога на всех этапах оказания медицинской помощи приведет к накоплению опыта, улучшению качества лечения и разработке новых методов коррекции нейрогенных дисфункций мочевого пузыря. 

Поступила / Received 30.08.2022

Поступила после рецензирования / Revised 15.12.2022

Принята в печать / Accepted 25.12.2022

Список литературы / References

1. Данилов В.В., Данилов В.В. *Нейроурология*. Владивосток; 2019. Danilov V.V., Danilov V.V. *Neurology*. Vladivostok; 2019. (In Russ.)
2. Osman N.I., Esperto F., Chapple C.R. Detrusor underactivity and the underactive bladder: a systematic review of preclinical and clinical studies. *Eur Urol*. 2018;74(5):633–643. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.07.037>.
3. Tykocki N.R., Monson F.C. Excitability and contractility in arterioles and venules from the urinary bladder. *Curr Top Membr*. 2020;85:301–326. <https://doi.org/10.1016/bs.ctm.2020.01.003>.
4. Nitti V.W., Patel A., Karim M. Diagnosis and management of overactive bladder: A review. *J Obstet Gynaecol Res*. 2021;47(5):1654–1665. <https://doi.org/10.1111/jog.14708>.
5. Гусева Н.Б., Игнатьев Р.О., Вишневский А.Е., Игнатьев Г.Р. История развития отечественной детской урологии. К 80-летию со дня рождения профессора Евгения Леонидовича Вишневого. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2021;(1):10–12. Режим доступа: <https://pediatria.orscience.ru/2658-6630/article/view/71092>.
6. Guseva N.B., Ignatiev R.O., Vishnevsky A.E., Ignatiev G.R. History of the development of Russian pediatric neurourology. To the 80th anniversary of professor Evgeny Leonidovich Vishnevsky. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2021;(1):10–12. (In Russ.) Available at: <https://pediatria.orscience.ru/2658-6630/article/view/71092>.
7. Omeh D.J., Shlofmitz E. Angiography. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK57477>.
8. Lütken C.D., Achiam M.P., Svendsen M.B., Boni L., Nerup N. Optimizing quantitative fluorescence angiography for visceral perfusion assessment. *Surg Endosc*. 2020;34(12):5223–5233. <https://doi.org/10.1007/s00464-020-07821-z>.
9. Özçağlayan Ö., Akgül M., Yazıcı C., Özçağlayan T.I., Malak A., Doğru M. Is bladder blood flow an etiologic factor for the bladder pain syndrome? *Neurourol Urodyn*. 2019;38(4):1135–1141. <https://doi.org/10.1002/nau.23969>.
10. Liu Q., Gong H., Zhu H., Yuan C., Hu B. Contrast-enhanced ultrasound in the bladder: critical features to differentiate occupied lesions. *Comput Math Methods Med*. 2021;2021:1047948. <https://doi.org/10.1155/2021/1047948>.
11. Kim E.S., Sharma A.M., Scissons R., Dawson D., Eberhardt R.T., Gerhard-Herman M., et al. Interpretation of peripheral arterial and venous Doppler waveforms: A consensus statement from the Society for Vascular Medicine and Society for Vascular Ultrasound. *Vasc Med*. 2020;25(5):484–506. <https://doi.org/10.1177/1358863X20937665>.
12. Anand G., Yu Y., Lowe A., Kalra A. Bioimpedance analysis as a tool for hemodynamic monitoring: overview, methods and challenges. *Physiol Meas*. 2021;42(3). <https://doi.org/10.1088/1361-6579/abe80e>.
13. Waisman G. Current status of noninvasive hemodynamics in hypertension. *Hipertens Riesgo Vasc*. 2018;35(1):30–36. <https://doi.org/10.1016/j.hipert.2017.11.004>.
14. Lee K., Yoo H.J. Simultaneous electrical bio-impedance plethysmography at different body parts: continuous and non-invasive monitoring of pulse wave velocity. *IEEE Trans Biomed Circuits Syst*. 2021;15(5):1027–1038. <https://doi.org/10.1109/TBCAS.2021.3115021>.
15. Лоран О.Б., Гусева Н.Б., Демидов А.А. Влияние имплантата на кровоснабжение мочевого пузыря у детей с миелодисплазией в результате sling-операций. *Детская хирургия*. 2015;(2):7–13. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyaniye-implantata-na-krovosnabzhenie-mochevogo-puzyrya-u-detey-s-mielodisplaziey-v-rezultate-slingovykh-operatsiy>.
16. Loran O.B., Guseva N.B., Demidov A.A. The influence of an implant on vesicular blood flow with myelodysplasia resulting from sling surgeries. *Russian Journal of Pediatric Surgery*. 2015;(2):7–13. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyaniye-implantata-na-krovosnabzhenie-mochevogo-puzyrya-u-detey-s-mielodisplaziey-v-rezultate-slingovykh-operatsiy>.
17. Курлыкин А.В., Константинова А.Н., Жикменко В.А., Овсянников Ю.Г. Биоимпедансометрия в комплексе предоперационного обследования в детской гематологии (обзор литературы). *Доктор.Ру*. 2016;(5):36–39. Режим доступа: <https://journaldoctor.ru/catalog/terapiya/bioimpedansometriya-v-komplekse-predoperatsionnogo-obsledovaniya-v-detskoy-gematologii-obzor-literat/?lang=ru>.
18. Kurlykin A.V., Konstantinova A.N., Yakimenko V.A., Ovsyannikov Yu.G. Bioimpedance analysis as part of pre-surgery examination in pediatric hematology: literature review. *Doctor.Ru*. 2016;(5):36–39. (In Russ.) Available at: <https://journaldoctor.ru/catalog/terapiya/bioimpedansometriya-v-komplekse-predoperatsionnogo-obsledovaniya-v-detskoy-gematologii-obzor-literat/?lang=ru>.
19. Vasold K.L., Parks A.C., Phelan D., Pontifex M.B., Pivarnik J.M. Reliability and validity of commercially available low-cost bioelectrical impedance analysis. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*. 2019;29(4):406–410. <https://doi.org/10.1123/ijns.2018-0283>.
20. Wiegerinck A., Thomsen A., Hisdal J., Käløv H., Tronstad C. Electrical impedance plethysmography versus tonometry to measure the pulse wave velocity in peripheral arteries in young healthy volunteers: a pilot study. *J Electr Bioimpedance*. 2021;12(1):169–177. <https://doi.org/10.2478/joeb-2021-0020>.
21. Haapala M., Lyytikäinen L.P., Peltokangas M., Koivisto T., Huri-Kähönen N., Laurila M.M. et al. Impedance plethysmography-based method in the assessment of subclinical atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2021;319:101–107. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2021.01.006>.
22. Scudder M.R., Jennings J.R., DuPont C.M., Lockwood K.G., Gadagkar S.H., Best B. et al. Dual impedance cardiography: an inexpensive and reliable method to assess arterial stiffness. *Psychophysiology*. 2021;58(7):e13772. <https://doi.org/10.1111/psyp.13772>.
23. Токарев А.Р., Киреев С.С. Гипоксия при артериальной гипертензии (краткий обзор литературы). *Вестник новых медицинских технологий*. 2016;(2):233–239. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/gipoksiya-pri-arterialnoy-gipertenzii-kratkiy-obzor-literatury>.
24. Tokarev A.R., Kireev S.S. Hypoxia in the hypertension (brief review). *Journal of New Medical Technologies*. 2016;(2):233–239. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/gipoksiya-pri-arterialnoy-gipertenzii-kratkiy-obzor-literatury>.
25. Борисова С.А., Зоркин С.Н., Артюхина С.В. Современная фармакотерапия нейрогенной дисфункции мочевого пузыря у детей. *Педиатрическая фармакология*. 2003;(4):28–32. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennaya-farmakoterapiya-neyrogennoy-disfunktsii-mochevogo-puzyrya-u-detey>.
26. Borisova S.A., Zorkin S.N., Artyukhina S.V. Present-day drug therapy of neurogenic dysfunction of the urinary bladder in children. *Pediatric Pharmacology*. 2003;(4):28–32. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennaya-farmakoterapiya-neyrogennoy-disfunktsii-mochevogo-puzyrya-u-detey>.
27. Henningsohn L., Kilany S., Svensson M., Jacobsen J.L. Patient-perceived effectiveness and impact on quality of life of solifenacin in combination with an α -blocker in men with overactive bladder in Sweden: a non-interventional study. *Aging Male*. 2017;20(4):266–276. <https://doi.org/10.1080/13685538.2017.1358258>.
28. Andersson K.E., Bird L. Current pharmacologic approaches in painful bladder research: an update. *Int Neurourol J*. 2017;21(4):235–242. <https://doi.org/10.5213/inj.1735022.511>.
29. Kwon S.Y., Park D.J., Seo Y.J., Lee K.S. Efficacy of adding mirabegron to alpha-adrenoreceptor blocker in patients with benign prostatic hyperplasia with persistent overactive bladder symptoms: A prospective study. *Investig Clin Urol*. 2020;61(4):419–424. <https://doi.org/10.4111/icu.2020.61.4.419>.
30. Гаткин Е.Я., Гусева Н.Б., Божендаев Т.Л. Возможности лечебного воздействия энергии лазеров низкой интенсивности (квантовой терапии) в реабилитации детей с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря.

- Детская и подростковая реабилитация.* 2020;(1):72–76. Режим доступа: https://association-dcp.ru/?page_id=13732.
- Gatkin E.Ya., Guseva N.B., Bozhendaev T.L. Possibilities for therapeutic effects of energy of lasers of low intensity (quantum therapy) in rehabilitation of children with neurogenic dysfunction of the bladder. *Child and adolescent rehabilitation.* 2020;(1):72–76. (In Russ.) Available at: https://association-dcp.ru/?page_id=13732.
26. Новикова Е.В., Меновщикова Л.Б., Прикулс В.Ф., Трунова О.В. Комплексное применение лазерного излучения и интерференционных токов в медицинской реабилитации детей с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря. *Вестник восстановительной медицины.* 2020;(4):71–76. <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2020-98-4-71-76>.
- Novikova E.V., Menovshikova L.B., Prikuls V.F., Trunova O.V. Complex application of laser radiation and interference currents in medical rehabilitation of children with neurogenic dysfunction of the bladder. *Vestnik Vosstanovitel'noy Meditsiny.* 2020;(4):71–76. (In Russ.) <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2020-98-4-71-76>.
27. Божендаев Т.Л., Гусева Н.Б., Гаткин Е.Я., Игнатьев Р.О., Заботина Э.К. Коррекция дисфункционального мочеиспускания у детей. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского.* 2016;(5):62–66. Режим доступа: <https://pediatrjournal.ru/archive?show=354§ion=4715>.
- Bojendaev T. L., Guseva N.B., Gatkin E.YA., Ignatyev R.O., Zabolina E.K. Correction of dysfunctional urination in children. *Pediatrya – Zhurnal im G.N. Speranskogo.* 2016;(5):62–66. (In Russ.) Available at: <https://pediatrjournal.ru/archive?show=354§ion=4715>.
28. Медведев Ю.В., Толстой А.Д. *Гипоксия и свободные радикалы в развитии патологических состояний организма.* М.; 2000. 227 с. Medvedev Yu.V., Tolstoy A.D. *Hypoxia and free radicals in the development of pathological conditions of the body.* Moscow; 2000. 227 p. (In Russ.)
29. Annesley S.J., Fisher P.R. Mitochondria in health and disease. *Cells.* 2019;8(7):680. <https://doi.org/10.3390/cells8070680>.
30. Yang J.H., Choi H.P., Niu W., Azadzi K.M. Cellular stress and molecular responses in bladder ischemia. *Int J Mol Sci.* 2021;22(21):11862. <https://doi.org/10.3390/ijms222111862>.
31. Морозов В.И., Аюпова В.А., Салихова Л.Т. Лечение различных клинических форм энуреза у детей. *Практическая медицина.* 2016;(7):77–80. Режим доступа: <https://pmarchive.ru/el-arxiv/arxiv-za-2016-god/prakticheskaya-medicina-7-99-2016-aktualnye-problemy-pediatrii>. Morozov V.I., Ayupova V.A., Salikhova L.T. Treatment of various clinical forms of enuresis in children. *Practical Medicine.* 2016;(7):77–80. (In Russ.) Available at: <https://pmarchive.ru/el-arxiv/arxiv-za-2016-god/prakticheskaya-medicina-7-99-2016-aktualnye-problemy-pediatrii>.

Информация об авторах:

Ромашин Максим Александрович, младший научный сотрудник отдела хирургии детского возраста, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева; 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2; детский хирург, Детская городская больница №9 имени Г.Н. Сперанского; 123317, Россия, Москва, Шмитовский проезд, д. 29; romashinmaxim17@yandex.ru

Гусева Наталья Борисовна, д.м.н., главный научный сотрудник, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева; 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2; профессор кафедры педиатрии имени Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия последилового образования; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; руководитель центра урологии-андрологии и патологии тазовых органов, Детская городская клиническая больница №9 имени Г.Н. Сперанского; 123317, Россия, Москва, Шмитовский проезд, д. 29; guseva-n-b@yandex.ru

Никитин Сергей Сергеевич, д.м.н., профессор кафедры педиатрии и детской хирургии Медицинского института, Петрозаводский государственный университет; 185002, Россия, Петрозаводск, проспект Ленина, д. 33; заведующий Центром детской урологии, андрологии и нефрологии, Детская республиканская больница имени И.Н. Григоровича; 185002, Россия, Петрозаводск, ул. Парковая, д. 58; ssnikitin@yandex.ru

Гаткин Евгений Яковлевич, д.м.н., профессор, детский уролог-андролог, Детская городская клиническая больница №9 имени Г.Н. Сперанского; 123317, Россия, Москва, Шмитовский проезд, д. 29; заведующий кафедрой реабилитологии и инновационных медицинских технологий, Межрегиональный институт подготовки кадров; 129164, Россия, Москва, Ракетный бульвар, д. 16; 2; eugatkin@mail.ru

Information about the authors:

Maksim A. Romashin, Junior Researcher of the Department of Pediatric Surgery, Research Clinical Institute of Pediatrics named after Academician Yu.E. Veltischev; 2, Taldomskaya St., Moscow, 125412, Russia; Pediatric Surgeon, Children's City Clinical Hospital No. 9 named after G.N. Speransky; 29, Shmitovskiy Proezd, Moscow, 123317, Russia; romashinmaxim17@yandex.ru

Natalia B. Guseva, Dr. Sci. (Med.), Chief Scientific Officer, Research Clinical Institute of Pediatrics named after Academician Yu.E. Veltischev; 2, Taldomskaya St., Moscow, 125412, Russia; Professor of the Department of Pediatrics named after G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Postgraduate Education; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; Head of the Center of Urology-Andrology and Pathology of Pelvic Organs, Children's City Clinical Hospital No. 9 named after G.N. Speransky; 29, Shmitovskiy Proezd, Moscow, 123317, Russia; guseva-n-b@yandex.ru

Sergey S. Nikitin, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Pediatrics and Pediatric Surgery of the Medical Institute, Petrozavodsk State University; 33, Lenin Ave, Petrozavodsk, 185002, Russia; Head of the Center for Pediatric Urology, Andrology and Nephrology, Children's Republican Hospital named after I.N. Grigovich; 58, Parkovaya St., Petrozavodsk, 185002, Russia; ssnikitin@yandex.ru

Evgeny Ya. Gatkin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Pediatric Urologist-andrologist, Children's City Clinical Hospital No. 9 named after G.N. Speransky; 29, Shmitovskiy Proezd, Moscow, 123317, Russia; Head of the Department of Rehabilitation and Innovative Medical Technologies, Interregional Institute of Personnel Training; 16, Raketnyy Boulevard, Moscow, 129164, Russia; eugatkin@mail.ru

Генно-инженерные биологические препараты в лечении псориаза. Опыт применения устекинумаба у подростка с тяжелым течением псориаза

М.М. Хобейш✉, <https://orcid.org/0000-0001-8670-7223>, mkhobeysh@yandex.ru

Е.В. Соколовский, <https://orcid.org/0000-0001-7610-6061>, s40@mail.ru

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

Резюме

Современная патогенетическая терапия псориаза заключается в применении супрессивных методов, направленных на подавление иммунных реакций в дерме, синовии, энтезе и устранение дисбаланса между противовоспалительными и провоспалительными цитокинами, хемокинами. В настоящее время одними из наиболее перспективных достижений фармакотерапии для лечения псориаза, псориатического артрита в группе иммуносупрессивных средств являются генно-инженерные биологические препараты. Знание патогенетических механизмов, лежащих в основе развития этих заболеваний, позволяет сегодня очень избирательно (селективно) воздействовать генно-инженерными биологическими препаратами на самые ключевые звенья иммунопатогенетического каскада, практически не влияя на защитные факторы иммунной системы пациента, в отличие от стандартной базисной (т. н. традиционной) противовоспалительной терапии. Лечение псориаза у детей и подростков практически включает те же средства и методы, что и у взрослых. Тем не менее большинство из них в педиатрической практике используется без соответствующих показаний, а исследования в отношении эффективности и безопасности все еще отсутствуют. В настоящее время существует возможность лечить детей и подростков генно-инженерными биологическими препаратами. В Российской Федерации в случае среднетяжелого и тяжелого псориаза разрешены к применению устекинумаб, этанерцепт, адалимумаб, секукинумаб, иксекизумаб. В педиатрической практике одним из наиболее эффективных, безопасных и удобных для проведения терапии (короткий индукционный цикл, редкие введения препарата в процессе поддерживающей терапии) является генно-инженерный биологический препарат устекинумаб. В статье представлен клинический случай эффективного лечения пациента 17 лет с тяжелым непрерывно-рецидивирующим течением псориаза. Таргетная терапия, включающая использование генно-инженерных биологических препаратов, все чаще применяется для лечения детского псориаза. Более того, в настоящее время среди дерматологов все больше сторонников того, что генно-инженерные биологические препараты могут назначаться как средства первой линии для лечения среднетяжелого и тяжелого псориаза у детей и подростков.

Ключевые слова: псориаз, генно-инженерная биологическая терапия, таргетная терапия, иммуносупрессивные средства, педиатрическая практика

Для цитирования: Хобейш М.М., Соколовский Е.В. Генно-инженерные биологические препараты в лечении псориаза. Опыт применения устекинумаба у подростка с тяжелым течением псориаза. *Медицинский совет*. 2023;17(1):123–129. <https://doi.org/10.21518/ms2023-003>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Genetically engineered biologics to treat psoriasis. Experience with ustekinumab in an adolescent with severe psoriasis

Marianna M. Khobeysh✉, <https://orcid.org/0000-0001-8670-7223>, mkhobeysh@yandex.ru

Evgeny V. Sokolovskiy, <https://orcid.org/0000-0001-7610-6061>, s40@mail.ru

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

Abstract

Modern pathogenetic therapy of psoriasis is the use of suppressive methods aimed to suppress immune reactions in the dermis, synovia, entheses and eliminate the imbalance between anti-inflammatory and pro-inflammatory cytokines, chemokines. Today, genetically engineered biological drugs are one of the most promising pharmacotherapy achievements for the management of psoriasis, psoriatic arthritis in the group of immunosuppressive agents. Knowing the pathogenetic mechanisms that underlie the development of these diseases allows us today to highly selectively target the top key links of the immunopathogenetic cascade using genetically engineered biologics, while barely affecting the protective factors of the patient's immune system unlike the standard backbone (what is referred to as traditional) anti-inflammatory therapy. The treatment of psoriasis in children and adolescents practically involves the same drugs and methods as in adults. However, most of them are used in

paediatric practice for conditions for which they are not clearly indicated, and studies on their efficacy and safety are still missing. Currently, it is possible to treat children and adolescents with genetically engineered biological drugs. Ustekinumab, etanercept, adalimumab, secukinumab, and ixekizumab are approved for use in moderate to severe psoriasis in the Russian Federation. In paediatric practice, the genetically engineered biological drug ustekinumab is one of the most effective, safe and convenient for the delivery of therapy (short induction cycle, rare infusions of the drug during maintenance therapy). The article describes the case study of the effective treatment of a 17-year-old patient with severe, continuously recurrent psoriasis. The targeted therapy, including the use of genetically engineered biological drugs, is increasingly being used to treat childhood psoriasis. Moreover, there are now more and more supporters among dermatologists who believe that genetically engineered biological drugs can be prescribed as the first-line drugs for the treatment of moderate to severe psoriasis in children and adolescents.

Keywords: psoriasis, genetically engineered biological therapy, targeted therapy, immunosuppressive agents, paediatric practice

For citation: Khobeysh M.M., Sokolovskiy E.V. Genetically engineered biologics to treat psoriasis. Experience with ustekinumab in an adolescent with severe psoriasis. *Meditinskiy Sovet*. 2023;17(1):123–129. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-003>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Высокая распространенность псориаза, псориазического артрита, неуклонный рост заболеваемости и развитие тяжелых форм, приводящих к ухудшению общего прогноза у пациентов, инвалидизации, существенному снижению качества жизни, развитию психологических и социальных проблем, – все эти факторы придают вопросам патогенеза и терапии данных заболеваний особую актуальность и значимость. Особенно выраженное негативное влияние на уровень жизни и социальную адаптацию, а также развитие стигматизации наблюдается у детей и подростков в связи с рецидивирующим и нередко резистентным к проводимой терапии псориазическим поражением кожи и/или активным прогрессирующим поражением опорно-двигательного аппарата.

Псориаз – хроническое иммуноассоциированное заболевание с доминирующим значением в развитии генетических факторов, характеризующееся ускоренной пролиферацией эпидермоцитов и нарушением их дифференцировки, иммунными реакциями в дерме и синовиальных оболочках, дисбалансом между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами, хемокинами, частыми патологическими изменениями опорно-двигательного аппарата [1].

Многочисленные исследования последних лет сделали очевидным тот факт, что для пациентов с псориазом, псориазическим артритом характерно повышение частоты встречаемости ряда коморбидных заболеваний [2]. Среди коморбидных состояний у пациентов с псориазом, псориазическим артритом, в т. ч. в педиатрической практике, особое значение имеет метаболический синдром, включающий артериальную гипертензию, дислипидемию, инсулинорезистентность, сахарный диабет 2-го типа, абдоминальное ожирение и повышенную тревожность, депрессию [3]. Коморбидный фон значительно осложняет течение псориаза, псориазического артрита, снижает эффективность терапии и в ряде случаев уменьшает продолжительность жизни пациентов.

ПАТОГЕНЕЗ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Патогенетической основой развития псориаза, псориазического артрита является активация клеточного иммунитета в коже и синовии, энтезе у лиц с врожденной предрасположенностью под воздействием провоцирующих факторов. Развивающаяся при этом гиперпродукция провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α), интерлейкины (ИЛ) (ИЛ-12, ИЛ-23, ИЛ-17, ИЛ-1, ИЛ-1 β , ИЛ-6) и хемокины, приводит к дисбалансу ключевых про- и противовоспалительных медиаторов. Этот дисбаланс лежит в основе дебюта заболевания или в последующем в развитии его рецидивов. В связи с этим провоспалительные цитокины и хемокины рассматриваются как привлекательные мишени, избирательно (таргетно) воздействуя на которые можно контролировать это иммуноассоциированное заболевание, добиваться стойкой ремиссии как кожного, так и суставного процессов, улучшать общий прогноз, уменьшая риски коморбидного фона [4].

Несмотря на то что весьма детально изучен патогенез этой болезни, лечение ее по-прежнему остается одной из самых сложных и насущных задач дерматологии.

ТЕРАПИЯ

Современная патогенетическая терапия псориаза заключается в применении супрессивных методов, направленных на подавление иммунных реакций в дерме, синовии, энтезе и устранение дисбаланса между противовоспалительными и провоспалительными цитокинами, хемокинами [5, 6].

Традиционные средства и методы системной иммуносупрессивной терапии псориаза (метотрексат, циклоспорин, ацитретин, системная фотохимиотерапия), псориазического артрита (метотрексат, сульфасалазин, лефлуномид) имеют ряд ограничений при назначении. В частности, коморбидные заболевания у больных псориазом, псориазическим артритом (метаболический синдром,

инсулинорезистентность, сахарный диабет 2-го типа, дислипидемия, абдоминальное ожирение, артериальная гипертензия, неалкогольная жировая дистрофия печени, воспалительные заболевания кишечника и т. д.) часто являются препятствием для назначения традиционной системной иммуносупрессивной терапии [7]. Кроме того, не все системные иммуносупрессивные препараты, рекомендованные для лечения псориаза, эффективны при псориатическом артрите, и не все препараты, используемые для лечения псориатического артрита, способствуют разрешению псориатического поражения кожи. Многие иммуносупрессивные препараты в педиатрической практике используются без соответствующих показаний, а исследования в отношении их эффективности и безопасности все еще отсутствуют.

Выбор терапии для пациента с псориазом, псориатическим артритом, в т. ч. в педиатрической практике, зависит от:

- степени распространенности и тяжести, особенностей локализации псориатического поражения кожи;
- степени тяжести и активности псориатического артрита, наличия факторов неблагоприятного прогноза и функциональных нарушений;
- степени тяжести псориатической ониходистрофии;
- особенностей коморбидного фона;
- степени снижения качества жизни в связи с заболеванием.

Самой часто встречающейся клинической формой заболевания является вульгарный (бляшечный) псориаз. На сегодняшний день принято оценивать его по степени тяжести и подразделять на следующие группы:

- *легкий псориаз*: BSA \leq 10 или PASI \leq 10 и индекс качества жизни DLQI \leq 10;
- *среднетяжелый и тяжелый*: BSA $>$ 10 или PASI $>$ 10 и индекс качества жизни DLQI $>$ 10.

Для легкого (ограниченного) вульгарного псориаза рекомендуется элиминация провоцирующих факторов и патогенетически обоснованная наружная терапия (топические глюкокортикостероиды, средства с кальципотриолом, средства базисной терапии (противовоспалительные, ретиноиды, кераторедуцирующие)). В случае резистентности ограниченных псориатических проявлений к наружным средствам возможна комбинация с фототерапией, в случае неэффективности – системная иммуносупрессивная терапия.

Определенные локализации ограниченного псориаза, а именно: поражение в области открытых участков кожи, вовлечение в процесс большей части кожи волосистой части головы или лица, гениталий, ладоней и подошв, выраженная ониходистрофия могут быть поводом для назначения системного иммуносупрессивного лечения в связи с тем, что значительно снижено качество жизни пациента и нередко случаи социальной изоляции.

Для лечения среднетяжелого и тяжелого вульгарного псориаза рекомендуется системная иммуносупрессивная терапия и фотохимиотерапия. Системная терапия считается обязательной и в случае тяжелых клинических форм, таких как экссудативный, пустулезный псориаз, псориатическая эритродермия, псориатический артрит [7, 8].

Целесообразно раннее назначение системной иммуносупрессивной терапии в случае активного прогрессирующего полиартрита с факторами неблагоприятного прогноза, наличия высокой активности спондилита, дактилитов, энтезитов с функциональными нарушениями [9].

В настоящее время одними из наиболее перспективных достижений фармакотерапии для лечения псориаза, псориатического артрита в группе иммуносупрессивных средств являются генно-инженерные биологические препараты (ГИБП). Знание патогенетических механизмов, лежащих в основе развития этих заболеваний, позволяет сегодня очень избирательно (селективно) воздействовать генно-инженерными биологическими препаратами на самые ключевые звенья иммунопатогенетического каскада, практически не влияя на защитные факторы иммунной системы пациента, в отличие от стандартной базисной (т. н. традиционной) противовоспалительной терапии [7].

Согласно клиническим рекомендациям РОДВК 2020 г. «Псориаз» (категория: взрослые, дети), генно-инженерные биологические препараты должны назначаться при отсутствии клинического эффекта от применения других системных методов терапии (включая циклоспорин, ацитретин, метотрексат и ПУВА-терапию) либо в случаях непереносимости или наличия противопоказаний к их применению больным с распространенными высыпаниями (псориазом средней и тяжелой степени тяжести) [1].

Терапия генно-инженерными биологическими препаратами отличается от традиционной иммуносупрессивной:

- механизмом действия (избирательное воздействие на ключевые звенья иммунопатогенеза псориаза);
- быстрым началом действия и высокой эффективностью;
- возможностью приостановить прогрессию, предотвратить развитие суставных и костных деструкций, инвалидизацию;
- благоприятным соотношением «риск/польза»;
- возможностью долгосрочного контроля над заболеванием.

Зарегистрированные на территории Российской Федерации к январю 2023 г. генно-инженерные биологические препараты для лечения псориаза, псориатического артрита относятся к следующим группам:

1. Ингибиторы фактора некроза опухоли альфа:

- инфликсимаб (Ремикейд®, Инфликсимаб®, Фламмегис®);
- адалимумаб (Хумира®, Далибра®, Эксэмптия®);
- этанерцепт (Энбрел®, Этанерцепт ПСК, Эрелзи®);
- голимумаб (Симпони®);
- цертолизумаба пэгол (Симзия®).

2. Ингибиторы отдельных интерлейкинов:

- устекинумаб (Стелара®) – ингибитор IL-12, 23/p40;
- секукинумаб (Козэнтикс®) – ингибитор IL-17A;
- иксекизумаб (Талс®) – ингибитор IL-17A;
- наталиумаб (Эфлейра®) – ингибитор IL-17A;
- гуселькумаб (Тремфея®) – ингибитор IL-23/p19;
- рисанкизумаб (Скайризи®) – ингибитор IL-23/p19.

В настоящее время существует возможность лечить детей и подростков генно-инженерными биологическими

препаратами. В Российской Федерации разрешены к применению в случае среднетяжелого и тяжелого псориаза устекинумаб (с 6 лет), этанерцепт (с 6 лет), адалиумаб (с 4 лет), секукинумаб (с 6 лет), иксекизумаб (с 12 лет) [1].

В педиатрической практике одним из наиболее эффективных, безопасных и удобных для проведения терапии (короткий индукционный цикл, редкие введения препарата в процессе поддерживающей терапии) является генно-инженерный биологический препарат устекинумаб (Стелара®, Силаг АГ, Швейцария) [10].

Устекинумаб представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело IgG1κ, которое специфично связывается с общей единицей белка p40 ИЛ-12 и ИЛ-23 человека. Устекинумаб ингибирует биоактивность ИЛ-12 и ИЛ-23, предотвращая связывание p40 с рецептором ИЛ-12Rβ1, экспрессируемым на поверхности иммунных клеток. Устекинумаб не связывается с ИЛ-12 или ИЛ-23, которые уже связаны с рецепторами ИЛ-12Rβ1 на поверхности клеток. Таким образом, маловероятно, что препарат будет способствовать опосредованной комплементом или антителами цитотоксичности в отношении клеток, экспрессирующих рецепторы к ИЛ-12 и/или ИЛ-23. ИЛ-12 и ИЛ-23 представляют собой гетеродимерные цитокины, секретируемые активированными антиген-представляющими клетками, в частности макрофагами и дендритными клетками. ИЛ-12 стимулирует клетки – естественные киллеры (NK) и дифференцировку CD4+Т-клеток до фенотипа Т-хелпера 1 (Th1), а также стимулирует выработку интерферона гамма (ИФНγ). ИЛ-23 индуцирует путь Т-хелперов 17 (Th17) и способствует выработке ИЛ-17А, ИЛ-21 и ИЛ-22. Связывая общую субъединицу p40 ИЛ-12 и ИЛ-23, устекинумаб может влиять на клиническое течение псориаза, псориазического артрита посредством прерывания пути выработки цитокинов Th1 и Th17, которые играют центральную роль в патогенезе этих заболеваний.

Устекинумаб рекомендован для лечения бляшечного (вульгарного) псориаза средней или тяжелой степени не только для взрослых, но и для детей и подростков в возрасте от 6 лет и старше при отсутствии адекватного ответа или непереносимости других методов системной терапии или фототерапии¹.

Рекомендованная доза устекинумаба зависит от массы тела пациента (табл. 1, 2). Вторую инъекцию делают 4 нед. спустя после первого применения, затем проводится поддерживающая терапия каждые 12 нед.

Детям устекинумаб применяется в условиях стационара. Пациентам в возрасте от 6 до 18 лет все инъекции рекомендовано осуществлять медицинским персоналом².

Устекинумаб продемонстрировал высокую эффективность в лечении псориаза у подростков в исследовании CADMUS: на 12-й нед. терапии у 70% пациентов отсутствовали проявления псориаза или они были

● **Таблица 1.** Рекомендованная доза устекинумаба для детей с бляшечным псориазом

● **Table 1.** A recommended dose of ustekinumab for children with plaque psoriasis

Масса тела	Рекомендованная доза	Форма выпуска
Менее 60 кг	0,75 мг/кг*	Флаконы
От 60 до 100 кг	45 мг	Шприцы, флаконы
Более 100 кг	90 мг	Шприцы, флаконы

*Для расчета необходимого объема препарата (мл) для пациентов с массой тела менее 60 кг используется следующая формула: масса тела (кг) × 0,0083 (мл/кг). Рассчитанный объем препарата округляется до сотой доли мл (0,01 мл). Инъекция осуществляется градуированным шприцем вместимостью 1 мл. Для пациентов, которым необходима доза менее 45 мг, устекинумаб выпускается во флаконах с дозировкой 45 мг.

● **Таблица 2.** Объем введения устекинумаба у детей с бляшечным псориазом с массой тела менее 60 кг

● **Table 2.** Administered volume of ustekinumab in children with plaque psoriasis weighing less than 60 kg

Масса тела во время дозирования (кг)	Дозировка (мг)	Объем введения (мл)
15	11,3	0,12
16	12,0	0,13
17	12,8	0,14
18	13,5	0,15
19	14,3	0,16
20	15,0	0,17
21	15,8	0,17
22	16,5	0,18
23	17,3	0,19
24	18,0	0,20
25	18,8	0,21
26	19,5	0,22
27	20,3	0,22
28	21,0	0,23
29	21,8	0,24
30	22,5	0,25
31	23,3	0,26
32	24,0	0,27
33	24,8	0,27
34	25,5	0,28
35	26,3	0,29
36	27,0	0,30
37	27,8	0,31
38	28,5	0,32
39	29,3	0,32

¹ Инструкция по медицинскому применению препарата Стелара®. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=7655a82d-d4ae-4688-9b47-778197dff665.

² Там же.

- **Таблица 2 (окончание).** Объем введения устекинумаба у детей с бляшечным псориазом с массой тела менее 60 кг
- **Table 2 (ending).** Administered volume of ustekinumab in children with plaque psoriasis weighing less than 60 kg

Масса тела во время дозирования (кг)	Дозировка (мг)	Объем введения (мл)
40	30,0	0,33
41	30,8	0,34
42	31,5	0,35
43	32,3	0,36
44	33,0	0,37
45	33,8	0,37
46	34,5	0,38
47	35,3	0,39
48	36,0	0,40
49	36,8	0,41
50	37,5	0,42
51	38,3	0,42
52	39,0	0,43
53	39,8	0,44
54	40,5	0,45
55	41,3	0,46
56	42,0	0,46
57	42,8	0,47
58	43,5	0,48
59	44,3	0,49

минимальны (PGA 0 или 1), достигнутый эффект терапии сохранялся стабильно на высоком уровне на протяжении как минимум одного года (исследование длилось 52 нед.) [11]. Безопасность устекинумаба изучалась в двух исследованиях фазы III у детей с бляшечным псориазом от средней до тяжелой степени. Первое исследование включало 110 пациентов в возрасте от 12 до 18 лет, которые получали лечение в течение 60 нед. (CADMUS), а второе – 44 пациента в возрасте от 6 до 12 лет, получавших лечение в течение 56 нед. (CADMUS Jr) [11, 12]. В целом зарегистрированные побочные действия были аналогичны наблюдавшимся в многочисленных предшествующих исследованиях у взрослых пациентов с бляшечным псориазом, т. е. был продемонстрирован благоприятный профиль безопасности препарата.

Пострегистрационные ретроспективные наблюдения применения устекинумаба в педиатрической практике подтверждают, что устекинумаб является эффективным и безопасным биологическим препаратом для лечения бляшечного псориаза у детей и подростков [10].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Успешный опыт применения устекинумаба у подростка с тяжелым непрерывно рецидивирующим течением псориаза.

Пациент К. в возрасте 14 лет впервые обратился на кафедру дерматовенерологии с клиникой ПСПБГМУ им. академика И.П. Павлова в 2017 г. с жалобами на распространенное кожное поражение, периодически выраженный зуд, существенное снижение качества жизни.

Основной клинический диагноз на момент обращения – «Вульгарный псориаз, тяжелое непрерывно рецидивирующее течение» (код по МКБ – X – L40.0).

Сопутствующие заболевания: хронический тонзиллит, эрозивный гастрит, гастродуоденит.

Со слов пациента, болен псориазом с трехлетнего возраста. С 7 лет обострения псориаза стали частыми и продолжительными, в связи с чем неоднократно госпитализировался в дерматологические стационары, где получал десенсибилизирующую, детоксицирующую терапию, фототерапию, а также топические глюкокортикостероидные препараты и средства базисного ухода, но, как правило, с непродолжительным положительным эффектом.

С 14-летнего возраста процесс на коже стал более распространенным, непрерывно рецидивирующим, резистентным к терапии, в связи с чем пациент обратился на кафедру дерматовенерологии с клиникой ПСПБГМУ им. академика И.П. Павлова. Пациенту был назначен циклоспорин в дозе 2,5 мг/кг веса, что в течение двух лет обеспечивало неполную медикаментозную ремиссию. По истечении 2 лет лечения циклоспорином пациент был переведен на терапию метотрексатом. Метотрексат был назначен по следующей схеме: 10 мг подкожно 1 раз в неделю в течение 2 нед., далее 15 мг подкожно 1 раз в неделю. Однако после 12 нед. терапии метотрексат был отменен ввиду развития нежелательных явлений: констатировали выраженные диспепсические расстройства после инъекций метотрексата, учащение случаев обострения тонзиллогенной инфекции, медикаментозную гепатотоксичность (трехкратное повышение трансаминаз по отношению к исходному уровню).

Учитывая непрерывно рецидивирующее тяжелое течение псориаза (BSA > 60, PASI = 68, DLQI = 18), недостаточную эффективность предшествующей иммуносупрессивной терапии и наличие противопоказаний для ее проведения, пациенту в возрасте 17 лет была рекомендована терапия устекинумабом. После исключения абсолютных и относительных противопоказаний для назначения генно-инженерного биологического препарата устекинумаб был назначен по стандартной схеме согласно федеральным клиническим рекомендациям и инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата: 45 мг подкожно (вес пациента 62 кг), через 4 нед. – повторное введение, далее поддерживающая терапия – введения через каждые 12 нед. в той же дозе.

Через 4 нед. терапии устекинумабом у пациента была отмечена выраженная положительная динамика

в разрешении псориатического процесса (Δ PASI 75, DLQI = 12). Через 12 нед. от начала терапии устекинумабом псориатический процесс разрешился полностью (Δ PASI 100, DLQI = 6), и этот эффект сохраняется в течение трех лет терапии. Переносимость терапии хорошая, нежелательных явлений не отмечалось. В настоящее время у пациента медикаментозная ремиссия, для поддержания которой планируется дальнейшее продолжение терапии устекинумабом (рис. 1–3).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Отличительная особенность генно-инженерной биологической терапии состоит не только в возможности достижения быстрого и выраженного клинического эффекта, обеспечения долгосрочной стойкой ремиссии заболевания у пациентов даже с очевидной резистентностью к предшествующему лечению, но и в благоприятном соотношении «риск/польза». Знание иммунопатогенетических механизмов,

- **Рисунок 1.** Пациент К., 17 лет. Перед назначением устекинумаба. Распространенный вульгарный псориаз (BSA > 60%, PASI 68)
- **Figure 1.** A 17-year-old patient K., before administration of ustekinumab. Extensive psoriasis vulgaris (BSA > 60%, PASI 68)



- **Рисунок 2.** Пациент К., 17 лет, 4 нед. терапии устекинумабом. Распространенный вульгарный псориаз (Δ PASI 75)
- **Figure 2.** A 17-year-old patient K., 4 weeks of therapy with ustekinumab. Extensive psoriasis vulgaris (Δ PASI 75)



- **Рисунок 3.** Пациент К., 20 лет, 3 года терапии устекинумабом. Распространенный вульгарный псориаз (Δ PASI 100)
- **Figure 3.** A 20-year-old patient K., 3 years of therapy with ustekinumab. Extensive psoriasis vulgaris (Δ PASI 100)



лежащих в основе развития псориаза, позволяет сегодня очень избирательно (таргетно) воздействовать генно-инженерными биологическими препаратами на самые ключевые звенья патогенеза, практически не влияя на защитные факторы иммунной системы пациента, в отличие от стандартной базисной противовоспалительной терапии.

Лечение псориаза у детей и подростков в настоящее время практически включает те же средства и методы, что и у взрослых. Тем не менее большинство из них в педиатрической практике используется без соответствующих показаний, а исследования в отношении эффективности и безопасности все еще отсутствуют [10]. Таргетная терапия, включающая использование генно-инженерных

биологических препаратов, все чаще применяется для лечения детского псориаза [10]. Более того, в настоящее время среди дерматологов все больше сторонников того, что генно-инженерные биологические препараты (устекинумаб, секукинумаб, адалимумаб, иксекизумаб, этанерцепт) могут назначаться как средства первой линии для лечения среднетяжелого и тяжелого псориаза у детей и подростков. Такая точка зрения, в частности, отражена в итальянском консенсусе 2022 г. как практическая рекомендация для врачей [13–18].



Поступила / Received 13.01.2023

Поступила после рецензирования / Revised 27.01.2023

Принята в печать / Accepted 28.01.2023

Список литературы / References

1. Кубанов А.А., Бакулев А.Л., Карамова А.Э., Притуло О.А., Аршинский М.И., Знаменская Л.Ф. и др. *Псориаз: клинические рекомендации*. М.; 2020. 66 с. Режим доступа: <https://www.rodv.ru/upload/iblock/aa2/aa20a2fc65b13df3899140167777092d.pdf>.
2. Kubanov A.A., Bakulev A.L., Karamova A.E., Pritulo O.A., Arshinsky M.I., Znamenskaya L.F. et al. *Psoriasis: clinical recommendations*. Moscow; 2020. 66 p. (In Russ.) Available at: <https://www.rodv.ru/upload/iblock/aa2/aa20a2fc65b13df3899140167777092d.pdf>.
3. 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>.
4. Tollefson M.M., Van Houten H.K., Asante D., Yao H., Kremers H.M. Association of psoriasis with the development of concomitant diseases in children with psoriasis. *JAMA Dermatol*. 2018;154(3):286–292. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2017.5417>.
5. Хобейш М.М. *Практическое руководство по терапии пациентов с псориазом, псориазическим артритом генно-инженерными биологическими препаратами*. СПб.; 2021. 140 с.
6. Hobeish M.M. *Practical guide to the therapy of patients with psoriasis, psoriatic arthritis with genetically engineered biological drugs*. St Petersburg; 2021. 140 p. (In Russ.)
7. Radi G., Campanati A., Diotallevi F., Bianchelli T., Offidani A. Novel Therapeutic Approaches and Targets for Treatment of Psoriasis. *Curr Pharm Biotechnol*. 2021;22(1):7–31. <https://doi.org/10.2174/1389201021666200629150231>.
8. Armstrong A.W., Read C. Pathophysiology, Clinical Presentation, and Treatment of Psoriasis: A Review. *JAMA*. 2020;323(19):1945–1960. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.40067>.
9. Nast A., Smith C., Spuls P.I., Avila Valle G., Bata-Csörgö Z., Boonen H. et al. EuroGuiDerm Guideline on the systemic treatment of Psoriasis vulgaris – Part 2: specific clinical and comorbid situations. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35(2):281–317. <https://doi.org/10.1111/jdv.16926>.
10. Griffiths C.E.M., Armstrong A.W., Gudjonsson J.E., Barker J.N.W.N. Psoriasis. *Lancet*. 2021;397(10281):1301–1315. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32549-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32549-6).
11. Абдулганиева Д.И., Бакулев А.Л., Знаменская Л.Ф., Коротаева Т.В., Кохан М.М., Лила А.М. и др. Проект междисциплинарных рекомендаций по диагностике, методам оценки степени активности воспалительного процесса, терапевтической эффективности и применению генно-инженерных биологических препаратов у пациентов с сочетанными иммуно-воспалительными заболеваниями (псориаз, псориазический артрит, болезнь Крона). *Альманах клинической медицины*. 2018;(5):426–444. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2018-46-5-426-444>.
12. Abduganieva D.I., Bakulev A.L., Znamenskaya L.F., Korotaeva T.V., Kohan M.M., Lila A.M. et al. A draft of the interdisciplinary guidelines for diagnosis, methods for assessment of the degree of inflammatory activity, therapeutic efficacy, and for the use of biological agents in patients with concomitant immunoinflammatory diseases (psoriasis, psoriatic arthritis, Crohn's disease). *Almanac of Clinical Medicine*. 2018;(5):426–444. (In Russ.) <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2018-46-5-426-444>.
13. Diotallevi F., Simonetti O., Rizzetto G., Molinelli E., Radi G., Offidani A. Biological methods of treatment of childhood psoriasis: state of the Art and Future Perspectives. *Int J Mol Sci*. 2022;23(19):11128. <https://doi.org/10.3390/ijms231911128>.
14. Landells I., Marano K., Hsu M.-K., Lee S., Zhu Yu., Eichenfield L.F. et al. Ustekinumab in adolescents aged 12 to 17 years with moderate to severe plaque psoriasis: results from the CADMUS phase 3 randomized trial. *J Am Acad Dermatol*. 2015;73(4):594–603. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.07.002>.
15. Philip S., Menter A., Nickels A., Barber K., Landells I., Eichenfield L. et al. Ustekinumab for the treatment of plaque psoriasis and severe in children (aged 6 to 12 years): efficacy, safety, pharmacokinetics and biomarkers obtained in an open study CADMUS Jr study. *Br J Dermatol*. 2020;183(4):664–672. <https://doi.org/10.1111/bjd.19018>.
16. Paris K., Fortina A.B., Bianchi L., Fabbrochini G., Gisondi P., Balato A. et al. Update on the treatment of childhood psoriasis: an Italian consensus. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2022;12(8):1753–1775. <https://doi.org/10.1007/s13555-022-00758-2>.
17. Diotallevi F., Simonetti O., Rizzetto G., Molinelli E., Radi G., Offidani A. Biological Treatments for Pediatric Psoriasis: State of the Art and Future Perspectives. *Int J Mol Sci*. 2022;23(19):11128. <https://doi.org/10.3390/ijms231911128>.
18. Golthen K., Winskill C., Theiler M., Buettcher M., Yeh Y.H., Zhang N. et al. Understanding efficacy-safety balance of biologics in moderate-to-severe pediatric psoriasis. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:944208. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.944208>.
19. Cai X.C., Ru Y., Liu L., Sun X.Y., Zhou Y.Q., Luo Y. et al. Efficacy and safety of biological agents for the treatment of pediatric patients with psoriasis: A bayesian analysis of six high-quality randomized controlled trials. *Front Immunol*. 2022;13:896550. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.896550>.
20. Menter A., Kordoro K.M., Davis D.M., Kroshinsky D., Paller A.S., Armstrong A.V. et al. Joint guidelines from the American Academy of Dermatology and the National Psoriasis Foundation for the treatment of psoriasis in children. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(1):161–201. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.08.049>.
21. Hebert A.A., Browning J., Kwong P.S., Duarte A.M., Price H.N., Siegfried E. Managing pediatric psoriasis: update on treatments and challenges – a review. *J Dermatolog Treat*. 2022;33(5):2433–2442. <https://doi.org/10.1080/09546634.2022.2059051>.

Информация об авторах:

Хобейш Марианна Михайловна, к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии с клиникой, руководитель Центра терапии генно-инженерными биологическими препаратами, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; SPIN-код: 4377-8101; mkhobeysh@yandex.ru

Соколовский Евгений Владиславович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; SPIN-код: 6807-7137; s40@mail.ru

Information about the authors:

Marianna M. Khobeysh, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Dermatovenereology with the Clinic, Head of the Center for Therapy with Genetically Engineered Biological Drugs, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; mkhobeysh@yandex.ru

Evgeny V. Sokolovskiy, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Dermatovenereology with Clinic, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; s40@mail.ru

Эффективность наружной противовоспалительной терапии при контактном дерматите у детей грудного возраста

Т.Г. Маланичева^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-7027-0319>, tgmal@mail.ru
 Н.В. Зиятдинова¹, <https://orcid.org/0000-0002-4296-1198>, ziatdin@mail.ru
 И.Н. Сердинская², <https://orcid.org/0000-0003-2297-6314>, inserz@yandex.ru
 Г.Р. Баширова³, g.bachirova@bk.ru

¹ Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Бултерева, д. 49

² Клиника семейной медицины; 420044, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Ямашева, д. 48б

³ Детская республиканская клиническая больница; 420110, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Сафиуллина, д. 14

Резюме

Контактный дерматит у детей является достаточно распространенной патологией и развивается в местах соприкосновения кожи с раздражающими факторами. Он относится к стероид-чувствительным дерматозам, поэтому назначение топических глюкокортикостероидов при данной патологии является обоснованным методом лечения. Эффективным топическим глюкокортикостероидом средней силы является 0,1%-й крем метилпреднизолона ацепонат, оказывающий противовоспалительное и противоаллергическое действие. В данной статье авторы представили собственный опыт и привели клинические случаи эффективного применения 0,1%-го крема метилпреднизолона ацепоната при контактном дерматите у детей. В первом клиническом примере показано включение 0,1%-го крема метилпреднизолона ацепоната 1 раз в день в состав комплексной терапии у ребенка 5 мес. со среднетяжелым течением контактного дерматита, вызванного косметическими веществами (массажным маслом). Лечение привело к выраженной положительной динамике и достижению ремиссии на 8-й день от начала терапии. Клинический пример 2 показал эффективность 0,1%-го крема метилпреднизолона ацепоната, назначенного 1 раз в день в составе комплексной терапии у ребенка 6 мес. с легким течением пеленочного контактного дерматита. Применение барьерных средств (5%-я мазь декспантенол) в течение 3 дней не показало положительной динамики, вследствие чего был назначен 0,1%-й крем метилпреднизолона ацепонат, что привело к купированию острых элементов воспаления в области ягодич и к полной ремиссии на 5-й день применения крема. В третьем клиническом примере показана эффективность топического глюкокортикостероида 0,1%-го крема метилпреднизолона ацепоната, применяемого 1 раз в день в составе комплексной терапии у ребенка 4 мес. с тяжелым течением контактного дерматита, который развился после подмывания промежности и мытья ног хозяйственным мылом. С 5-го дня от начала лечения отмечалась выраженная положительная динамика со стороны кожного процесса, а на 10-й день была достигнута ремиссия, что проявилось купированием острого воспалительного процесса в области ягодич, нижних конечностей, исчезновением зуда и расчесов. Таким образом, приведенные клинические примеры показывают высокую эффективность включения в состав комплексной терапии контактного дерматита у детей (при любой степени тяжести) топического глюкокортикостероида 0,1%-го крема метилпреднизолона ацепоната.

Ключевые слова: стероид-чувствительные дерматозы, зуд, эмоленты, топические кортикостероиды, 0,1%-й крем метилпреднизолона ацепонат

Для цитирования: Маланичева Т.Г., Зиятдинова Н.В., Сердинская И.Н., Баширова Г.Р. Эффективность наружной противовоспалительной терапии при контактном дерматите у детей грудного возраста. *Медицинский совет.* 2023;17(1):131–136. <https://doi.org/10.21518/ms2023-008>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The effectiveness of external anti-inflammatory therapy for contact dermatitis in infants

Tatyana G. Malanicheva^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-7027-0319>, tgmal@mail.ru
 Nelli V. Ziatdinova¹, <https://orcid.org/0000-0002-4296-1198>, ziatdin@mail.ru
 Inna N. Serdinskaya², <https://orcid.org/0000-0003-2297-6314>, inserz@yandex.ru
 Guzel R. Bashirova³, g.bachirova@bk.ru

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

² Family Medicine Clinic; 48b, Yamashev St., Kazan, 420044, Russia

³ Republican Children's Clinical Hospital; 14, Safiullin St., Kazan, 420110, Russia

Abstract

Contact dermatitis in paediatric population is a fairly common pathology, which occurs where the skin comes into contact with irritating factors. It refers to steroid-sensitive dermatoses, therefore, the prescription of topical glucocorticosteroids in this pathology is a proved method of treatment. 0.1% methylprednisolone aceponate cream that has anti-inflammatory and anti-allergic effects is a medium-potency effective topical glucocorticosteroid. In this article, the authors presented their own experience and clinical cases of the effective use of 0.1% methylprednisolone aceponate cream in contact dermatitis in paediatric population. The first clinical case demonstrates the use of 0.1% methylprednisolone aceponate cream once a day as part of the combination therapy in a 5-month-old baby with moderate contact dermatitis caused by cosmetic substances (massage oil). The treatment resulted in a pronounced improvement and the achievement of remission on the 8th day from the start of therapy. The second clinical case demonstrated the effectiveness of 0.1% methylprednisolone aceponate cream used once daily as part of the combination therapy in a 6-month-old baby with mild diaper contact dermatitis. The use of barrier medications (5% dexpanthenol ointment) for 3 days showed no positive changes, due to which 0.1% methylprednisolone aceponate cream was prescribed. The treatment resulted in the relief of acute signs of inflammation in the buttocks and complete remission on the 5th day of the use of the cream. The third clinical case demonstrated the effectiveness of topical glucocorticosteroid in the form of 0.1% methylprednisolone aceponate cream used once daily as part of combination therapy in a 4-month-old baby with severe contact dermatitis, which developed after washing the perineum and feet with laundry soap. The pronounced positive changes in the skin improvement process were observed from the 5th day of the therapy, and a remission was achieved on the 10th day of the therapy, which was demonstrated as relief of acute inflammatory process in the buttocks and lower extremities, and disappearance of itching and scratching. Overall, the above clinical cases showed the high effectiveness of the use of the topical glucocorticosteroid in the form of 0.1% methylprednisolone aceponate cream as part of the combination therapy of contact dermatitis in pediatric population (at any severity level).

Keywords: steroid-sensitive dermatoses, pruritus, emollients, topical corticosteroids, 0.1% methylprednisolone aceponate cream

For citation: Malanicheva T.G., Ziatdinova N.V., Serdinskaya I.N., Bashirova G.R. The effectiveness of external anti-inflammatory therapy for contact dermatitis in infants. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(1):131–136. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-008>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Контактный дерматит у детей является достаточно распространенной патологией и развивается в местах соприкосновения кожи с раздражающими факторами (моющими средствами, косметикой, резиной, металлами, подгузниками, краской в составе тканей и др.), которые вызывают повреждение и воспалительную реакцию кожи [1–6]. Особенностью контактного дерматита у детей является то, что реакция протекает в виде зуда, отека, гиперемии, высыпаний и других признаков воспаления [7]. Контактный дерматит имеет два типа течения – острое и хроническое [8, 9]. При остром течении клинические проявления обнаруживаются практически сразу после контакта с провоцирующим раздражителем и постепенно проходят после прекращения его действия и назначения медикаментозной терапии. Однако при хроническом течении заболевание развивается после нескольких контактов с триггерами и может иметь рецидивирующее течение.

Комплексное лечение контактного дерматита у детей включает следующие этапы:

- исключение контакта с провоцирующим фактором;
- прием препаратов, устраняющих симптомы патологии;
- постоянное соблюдение профилактических мер [10].

Контактный дерматит относится к стероид-чувствительным дерматозам, поэтому назначение топических глюкокортикостероидов (ТГКС) при данной патологии является обоснованным и эффективным методом

лечения [11]. Механизмами фармакотерапевтического действия ТГКС являются: противовоспалительный, иммуносупрессивный, десенсибилизирующий, антипролиферативный, сосудосуживающий и мембраностабилизирующий эффект. Эффективным ТГКС средней силы является 0,1%-й крем метилпреднизолона ацепонат (Комфодерм К), который оказывает противовоспалительное и противоаллергическое действие [12–15]. Комфодерм К подавляет не только воспалительные и аллергические кожные реакции, но и связанные с усиленной пролиферацией, что приводит к положительной клинической динамике за счет уменьшения объективных и субъективных симптомов воспаления. Препарат разрешен к применению детям с 4 мес. жизни и назначается 1 раз в сутки при острых и подострых воспалительных процессах без выраженного мокнутия.

Исходя из вышеизложенного, мы применяли ТГКС 0,1%-й крем Комфодерм К у детей грудного возраста в составе комплексной терапии контактного дерматита и получили высокий терапевтический эффект. Делимся личным опытом и приводим описание клинических случаев применения 0,1%-го крема Комфодерм К при контактном дерматите у детей первого года жизни.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 1

Девочка, 6 мес. Жалобы на очаги покраснения, отека и шелушения на туловище и плече, зуд пораженных участков кожи, беспокойство, нарушение дневного

и ночного сна. Развитие заболевания связывают с применением нового массажного масла. После первого применения появились участки гиперемии, отека, зуд. После 2-го применения массажного масла отмечалось ухудшение со стороны кожного процесса: появились новые участки гиперемии и отека, усилился кожный зуд.

Анамнез жизни: родилась от 2-й беременности, протекавшей с токсикозом 1-й половины, 2-х родов путем кесарева сечения. Масса тела при рождении – 3700 г, длина тела – 53 см. С 5 мес. переведена на искусственное вскармливание, получала адаптированные смеси на основе коровьего молока. Перенесенные заболевания – острое респираторное заболевание 1 раз. Аллергологический анамнез не отягощен, реакции на смеси на основе белка коровьего молока и блюда прикорма не было. Наследственность по аллергическим заболеваниям отягощена: мать ребенка страдает сезонным аллергическим ринитом с 20-летнего возраста.

Объективно: общее состояние средней степени тяжести за счет распространенного кожного процесса. Кожные покровы бледно-розового цвета, сухие. На коже туловища и наружной поверхности плеча отмечаются участки гиперемии, небольшого отека, шелушения, расчесы (рис. 1). Подкожно-жировая клетчатка развита умеренно, распределена равномерно. Лимфатические узлы не увеличены. Большой родничок $1,0 \times 1,5$ см, края плотные. В зеве гиперемии нет. В легких пуэрильное дыхание, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритмичные, частота сердечных сокращений (ЧСС) 124 в мин. Печень выступает из-под края реберной дуги на 1 см, селезенка не пальпируется. Стул неустойчивый, иногда со слизью, диурез в норме.

Общий анализ крови: гемоглобин (Hb) 117 г/л, эритроциты (RBC) $4,3 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты (WBC) $10,6 \times 10^9$ /л; палочкоядерные нейтрофилы (ПЯ) 2%, сегментоядерные (СЯ) 30%, эозинофильные нейтрофилы (ЭОЗ) 4%, лимфоциты (ЛФ) 58%, моноциты (МОН) 6%, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) 3 мм/ч. Общий IgE – 25 ЕД. Специфические IgE: к белку коровьего молока менее 0,35 МЕ/мл (0-й класс).

Ребенку выставлен диагноз «контактный дерматит, вызванный косметическими веществами, эритематозная форма, стадия обострения, среднетяжелое течение».

Лечение. Назначена комплексная терапия: исключить применение массажного масла, учитывая зуд кожи, применять антигистаминные препараты, эмоленты, ТГКС – 0,1%-й крем Комфодерм К, который назначался 1 раз в день. На фоне проводимого лечения с 3-го дня терапии отмечалась выраженная положительная динамика со стороны кожного процесса – уменьшилась выраженность гиперемии, отека, расчесов на туловище и плече (рис. 2). Площадь поражения уменьшилась более чем в 2 раза, отмечалось снижение интенсивности кожного зуда, значительное улучшение ночного и дневного сна.

На 8-й день от начала терапии была достигнута ремиссия заболевания, что проявилось исчезновением острых элементов воспаления на туловище и плече,

● **Рисунок 1.** Клинический пример 1: ребенок, 6 мес., контактный дерматит, вызванный косметическими веществами, эритематозная форма, стадия обострения

● **Figure 1.** Clinical case 1: a 6-month-old baby, contact dermatitis caused by cosmetic substances, erythematous form in the exacerbation phase



● **Рисунок 2.** Клинический пример 1: сохранение кожных проявлений на фоне терапии контактного дерматита

● **Figure 2.** Clinical case 1: persistence of skin symptoms while administering contact dermatitis therapy



● **Рисунок 3.** Клинический пример 1: кожные проявления на 8-й день лечения 0,1%-м кремом Комфодерм К

● **Figure 3.** Clinical case 1: skin symptoms on the 8th day of therapy with Comfoderm K cream 0.1%



купированием зуда, расчесов, гиперемии, шелушения (рис. 3). У ребенка сохранялась сухость кожных покровов, что явилось показанием для продолжения назначения эмолентов. Побочных эффектов отмечено не было.

- **Рисунок 4.** Клинический пример 2: ребенок, 5 мес., пеленочный контактный дерматит, легкое течение, стадия обострения
- **Figure 4.** Clinical case 2: a 5-month-old baby, diaper contact dermatitis caused by cosmetic substances, a mild form in the exacerbation phase



Дальнейшее динамическое наблюдение в течение 8 мес. показало, что у ребенка отмечалась стойкая ремиссия контактного дерматита, обострений не было.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 2

Девочка, 5 мес. Жалобы на появление покраснения в области ягодиц, зуд, беспокойство, нарушение сна. Заболевание связывают со сменой подгузников, на 2-й день после их применения появились очаги гиперемии, на 3-й день очагов стало больше, зуд усилился.

Анамнез жизни: родилась от 1-й беременности, протекавшей с угрозой выкидыша, 1-х срочных родов. Масса тела при рождении – 3900 г, длина тела – 54 см. Находится на естественном вскармливании. Перенесенные заболевания – острый бронхит в 4 мес. Аллергологический анамнез не отягощен, пищевую и лекарственную аллергию отрицает. Наследственность не отягощена: у родителей и ближайших родственников аллергические заболевания отсутствуют.

Объективно: общее состояние удовлетворительное. Кожные покровы физиологической окраски, нормальной влажности. В области ягодиц отмечаются не сливающиеся участки гиперемии, инфильтрации, шелушение, расчесы (рис. 4). Подкожно-жировая клетчатка развита умеренно, распределена равномерно. Лимфатические узлы не увеличены. Большой родничок 1,0 × 1,0 см, края плотные. В зеве гиперемии нет. В легких пузырьное дыхание, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритмичные, ЧСС 120 в мин. Печень выступает из-под края реберной дуги на 1 см, селезенка не пальпируется. Стул, диурез в норме.

Общий анализ крови: Hb 118 г/л, RBC $4,1 \times 10^{12}/л$, WBC $9,0 \times 10^9/л$; ПЯ 1%, СЯ 30%, ЭОЗ 3%, ЛФ 61%, МОН 5%, СОЭ 4 мм/ч. Общий IgE – 20 ЕД.

Ребенку выставлен диагноз «пеленочный контактный дерматит, эритематозная форма, стадия обострения, легкое течение».

Лечение. Назначена комплексная терапия: исключение использования подгузников, их замена на другие после достижения ремиссии, подмывание ребенка теплой

- **Рисунок 5.** Клинический пример 2: кожные проявления на 5-й день лечения 0,1%-м кремом Комфодерм К
- **Figure 5.** Clinical case 2: skin symptoms on the 5th day of therapy with Comfoderm K cream 0.1%



водой после каждой дефекации, применение барьерного средства – 5%-й мази декспантенола. На фоне проводимой терапии в течение 3 дней положительной динамики не отмечалось, что явилось показанием для назначения ТГКС на пораженные участки кожи ягодиц. Из ТГКС назначен 0,1%-й крем Комфодерм К 1 раз в день. Со 2-го дня от начала лечения отмечалась выраженная положительная динамика со стороны кожного процесса, что проявилось уменьшением гиперемии, инфильтрации, кожного зуда, также нормализовался ночной и дневной сон. На 5-й день от начала лечения кремом Комфодерм К достигнута ремиссия, что проявилось купированием острых воспалительных элементов (гиперемии, инфильтрации) в области ягодиц и исчезновением зуда, расчесов (рис. 5). Побочных эффектов отмечено не было. У ребенка в анамнезе в течение 10 мес. отмечалась стойкая ремиссия без обострений.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 3

Мальчик, 4 мес. Жалобы на появление покраснения сливного характера в области нижних конечностей и ягодиц, сильное шелушение, зуд, нарушение сна. Появление симптомов заболевания связывают с подмыванием и мытьем ног ребенка хозяйственным мылом, которое раньше не применялось.

Анамнез жизни: родился от 2-й беременности, протекавшей с сильным токсикозом 1-й половины, 2-х родов путем кесарева сечения. Масса тела при рождении – 3100 г, длина тела – 51 см. Находился на естественном вскармливании до 3 мес., затем переведен на смешанное вскармливание. Перенесенные заболевания – острая респираторная вирусная инфекция в 2 мес. Аллергологический анамнез не отягощен, пищевую и лекарственную аллергию отрицает. Наследственность отягощена: у бабушки по линии матери хроническая крапивница.

Объективно: общее состояние средней тяжести за счет кожного процесса. На коже в области ягодиц, бедер и голеней отмечаются гиперемии сливного характера, инфильтрации, крупнопластинчатое шелушение,

- **Рисунок 6.** Клинический пример 3: ребенок, 4 мес., контактный дерматит, тяжелое течение, стадия обострения
- **Figure 6.** Clinical case 3: a 4-month-old baby, severe contact dermatitis in the exacerbation phase



расчесы (рис. 6). Подкожно-жировая клетчатка развита избыточно, распределена равномерно. Лимфатические узлы не увеличены. Большой родничок $2,0 \times 3,0$ см, края плотные. В зеве гиперемии нет. В легких пуэрильное дыхание, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритмичные, ЧСС 122 в мин. Печень выступает из-под края реберной дуги на 1,5 см, селезенка не пальпируется. Стул, диурез в норме.

Общий анализ крови: Hb 120 г/л, RBC $4,2 \times 10^{12}$ /л, WBC $8,5 \times 10^9$ /л; ПЯ 0%, СЯ 31%, ЭОЗ 4%, ЛФ 60%, МОН 5%, СОЭ 2 мм/ч. Общий IgE – 45 ЕД.

Ребенку выставлен диагноз «контактный дерматит, эритематозная форма, стадия обострения, тяжелое течение».

Лечение. Назначена комплексная терапия: исключение использования хозяйственного мыла, применение эмо- лентов. С 1-го дня назначена противовоспалительная терапия – ТГКС 0,1%-й крем Комфодерм К 1 раз в день. С 5-го дня от начала лечения отмечалась выраженная положительная динамика со стороны кожного процесса, что проявилось в уменьшении выраженности гиперемии, инфильтрации, шелушения, кожного зуда, беспокойства, улучшился сон. На 10-й день от начала лечения 0,1%-м кремом Комфодерм К достигнута ремиссия: купирование острых воспалительных элементов в области ягодич и нижних конечностей (гиперемии, инфильтрации), исчезновение зуда, расчесов, но сохранялась незначительная сухость кожных покровов (рис. 7). Побочных эффектов

- **Рисунок 7.** Клинический пример 3: кожные проявления на 10-й день лечения 0,1%-м кремом Комфодерм К
- **Figure 7.** Clinical case 3: skin symptoms on the 10th day of therapy with Comfoderm K cream 0.1%



отмечено не было. Наблюдение за пациентом в течение 6 мес. показало, что у ребенка имела место стойкая ремиссия, обострений за время наблюдения не было.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, приведенные клинические примеры показывают высокую эффективность включения в комплексную терапию контактного дерматита при любой степени тяжести у детей первого года жизни ТГКС – 0,1%-го крема Комфодерм К, который назначался 1 раз в день. Это проявилось в положительной динамике со стороны кожного процесса и достижении клинической ремиссии заболевания.

Выявленные позитивные результаты от назначения 0,1%-го крема Комфодерм К в составе комплексной терапии могут быть обусловлены подавлением воспалительных и аллергических кожных реакций, а также реакций, связанных с усиленной пролиферацией. Данные эффекты способствуют уменьшению объективных и субъективных симптомов воспаления. Полученные результаты позволяют рекомендовать применение ТГКС 0,1%-го крема Комфодерм К в составе комплексной терапии контактного дерматита у детей с 4 мес. жизни.



Поступила / Received 20.01.2023

Поступила после рецензирования / Revised 06.02.2023

Принята в печать / Accepted 06.02.2023

Список литературы / References

1. Diepgen T.L., Ofenloch R.F., Bruze M., Bertuccio P., Cazzaniga S., Coenraads P.J. et al. Prevalence of contact allergy in the general population in different European regions. *Br J Dermatol.* 2016;174(2):319–329. <https://doi.org/10.1111/bjd.14167>.
2. Herro E.M., Russell K., Jacob S.E. Allergic Contact Dermatitis in Children: A Guide to Diagnosis and Management. *Practical Dermatology for Pediatrics.* 2010;27–34. Available at: http://bmctoday.net/practicaldermatology/peds/pdfs/peds1010_allergiesfea.pdf.
3. Lagrelius M., Wahlgren C.F., Matura M., Kull I., Lidén C. High prevalence of contact allergy in adolescence: results from the population-based BAMSE birth cohort. *Contact Dermatitis.* 2016;74(1):44–51. <https://doi.org/10.1111/cod.12492>.
4. Warshaw E.M., Aschenbeck K.A., DeKoven J.G., Maibach H.I., Taylor J.S., Sasseville D. et al. Piercing and Metal Sensitivity: Extended Analysis of the North American Contact Dermatitis Group Data, 2007–2014. *Dermatitis.* 2017;28(6):333–341. <https://doi.org/10.1097/DER.0000000000000324>.
5. Olms C., Schor J., Yahiaoui-Doktor M. Potential Co-Factors of an Intraoral Contact Allergy – A Cross-Sectional Study. *Dent J (Basel).* 2020;8(3):83. <https://doi.org/10.3390/dj8030083>.
6. Warshaw E.M., Aschenbeck K.A., DeKoven J.G., Maibach H.I., Taylor J.S., Sasseville D. et al. Epidemiology of pediatric nickel sensitivity: Retrospective review of North American Contact Dermatitis Group (NACDG) data 1994–2014. *J Am Acad Dermatol.* 2018;79(4):664–671. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.02.071>.

7. Кроучук Д.П., Манчини А.Дж. *Детская дерматология*. М.: Практическая медицина; 2010. 608 с.
Krowchuk D.P., Mancini A.J. *Pediatric Dermatology – A Quick Reference Guide*. 2nd ed. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics; 2010. 647 p.
8. Martin S.F. New concepts in cutaneous allergy. *Contact Dermatitis*. 2015;72(1):2–10. <https://doi.org/10.1111/cod.12311>.
9. Mowad C.M., Anderson B., Scheinman P., Pootongkam S., Nedorost S., Brod B. Allergic contact dermatitis: Patient diagnosis and evaluation. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74(6):1029–1040. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.02.1139>.
10. Saary J., Qureshi R., Palda V., DeKoven J., Pratt M., Skotnicki-Grant S., Holness L. A systematic review of contact dermatitis treatment and prevention. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53(5):845. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2005.04.075>.
11. Феденко Е.С., Елисютина О.Г. Федеральные клинические рекомендации. Аллергический контактный дерматит (L23). *Российский аллергологический журнал*. 2016;13(6):52–57. <https://doi.org/10.36691/RIA377>.
Fedenko E.S., Elisyutina O.G. Federal clinical recommendations. Allergic contact dermatitis (L23). *Russian Journal of Allergy*. 2016;13(6):52–57. (In Russ.) <https://doi.org/10.36691/RIA377>.
12. García Ponte L., Ebert U. Frontiers of rapid itch relief: a review of methylprednisolone aceponate. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26(Suppl. 6):9–13. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2012.04711.x>.
13. Camarasa J.G., Giménez-Arnu A. Глюкокортикоиды местные. В: Кацамбас А.Д., Лотти Т.М. (ред.). *Европейское руководство по лечению дерматологических заболеваний*. 3-е изд. М.: МЕДпресс-информ; 2014. С. 645–652.
Camarasa J.G., Giménez-Arnu A. Corticosteroids: topical. In: Katsambas A.D., Lotti T.M. (eds.). *European Handbook of Dermatological Treatments*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2003, pp. 731–738. https://doi.org/10.1007/978-3-662-07131-1_126.
14. Кондратьева Ю.С., Кархова В.В. Опыт применения 0,1% метилпреднизолона ацепоната в комплексной терапии стероидчувствительных дерматозов. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2016;92(1):93–98. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2016-92-1-93-98>.
Kondratyeva Yu.S., Karchova V.V. Experience of application 0.1% methylprednisolone aceponate in a complex therapy chronic dermatoses. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2016;92(1):93–98. (In Russ.) <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2016-92-1-93-98>.
15. Luger T.A. Balancing efficacy and safety in the management of atopic dermatitis: the role of methylprednisolone aceponate. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25(3):251–258. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2010.03789.x>.

Информация об авторах:

Маланичева Татьяна Геннадьевна, д.м.н., профессор, 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
Сердинская Инна Николаевна, врач-дерматолог, Клиника семейной медицины; 420044, Россия, Казань, ул. Ямашева, д. 48б; inserz@yandex.ru
Баширова Гузель Рабиновна, врач-педиатр, заведующая отделением паллиативной медицинской помощи, Детская республиканская клиническая больница; 420110, Россия, Казань, ул. Сафиуллина, д. 14; g.bachirova@bk.ru

Information about the authors:

Tatyana G. Malanicheva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Propaedeutics of Children's Diseases and Faculty Pediatrics, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; tgmal@mail.ru
Nelli V. Ziatdinova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Children's Diseases and Faculty Pediatrics, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; ziatdin@mail.ru
Inna N. Serdinskaya, Dermatologist, Family Medicine Clinic; 48b, Yamashev St., Kazan, 420044, Russia; inserz@yandex.ru
Guzel R. Bashirova, Pediatrician, Head of the Palliative Care Department, Republican Children's Clinical Hospital; 14, Safullin St., Kazan, 420110, Russia; g.bachirova@bk.ru

Особенности лечения детей с легкой астмой в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции

Т.Н. Суровенко¹, <https://orcid.org/0000-0001-7676-3213>, Tatiana.Surovenko@gmail.com

Е.Ф. Жукалина², <https://orcid.org/0000-0002-4908-6146>, glushkovaef@gmail.com

Ю.Н. Краснова³, <https://orcid.org/0000-0002-2650-7067>, krasnova73@mail.ru

¹ Тихоокеанский государственный медицинский университет; 690002, Россия, Владивосток, ул. Острякова, д. 2

² Институт иммунологии; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24

³ Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 664049, Россия, Иркутск, мкр-н Юбилейный, д. 100

Резюме

Наше общество все еще борется с распространением вируса SARS-Cov-2, причиной развития новой коронавирусной инфекции. Вакцинопрофилактика этой инфекции у детей до 12 лет пока недоступна в России. У многих детей новая коронавирусная инфекция протекает на фоне сопутствующей патологии, в т. ч. бронхиальной астмы как самой распространенной хронической болезни среди детей. Лечение бронхиальной астмы успешно проводится педиатрами благодаря современным клиническим рекомендациям и доступности лекарственных средств. Это один из примеров, когда внедрение новых методов диагностики и лечения сделало заболевание контролируемым в большинстве случаев. Несмотря на очевидные успехи, лечение бронхиальной астмы в настоящее время претерпевает изменения, и это касается в большей степени именно легкой астмы. Эксперты GINA при пересмотре руководства в 2021–2022 гг. особое внимание обратили на необходимость раннего назначения противовоспалительной терапии, преимущественно низкими дозами ИГКС, независимо от того, как протекает астма – с персистирующими симптомами или интермиттирующими. Так как дети часто болеют ОРВИ и вирусные инфекции являются самым частым триггером обострения бронхиальной астмы у детей, особое значение имеет базисная терапия бронхиальной астмы у детей, способная снизить количество вирус-индуцированных обострений. Наряду с ИГКС, общепризнанными лидерами в базисной терапии бронхиальной астмы, при лечении детей с легкой астмой с вирус-индуцированными обострениями не теряет своего значения монтелукаст, пероральный антилейкотриеновый препарат. В последние годы описаны его дополнительные свойства, которые позволяют педиатрам использовать монтелукаст при легкой астме у детей в современных условиях пандемии COVID-19.

Ключевые слова: бронхиальная астма, легкая астма, базисная терапия бронхиальной астмы, лечение, антилейкотриены, монтелукаст

Для цитирования: Суровенко Т.Н., Жукалина Е.Ф., Краснова Ю.Н. Особенности лечения детей с легкой астмой в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции. *Медицинский совет.* 2023;17(1):138–146. <https://doi.org/10.21518/ms2022-037>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Features of the treatment of children with mild asthma in the context of the COVID-19 pandemic

Tatiana N. Surovenko¹, <https://orcid.org/0000-0001-7676-3213>, Tatiana.Surovenko@gmail.com

Evgeniya F. Zhukalina², <https://orcid.org/0000-0002-4908-6146>, glushkovaef@gmail.com

Iuliia N. Krasnova³, <https://orcid.org/0000-0002-2650-7067>, krasnova73@mail.ru

¹ Pacific State Medical University; 2, Ostriakov St., Vladivostok, 690002, Russia

² Institute of Immunology, Moscow; 24, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia

³ Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 100, Microdistrict Yubileyny, Irkutsk, 664049, Russia

Abstract

Our society is still struggling with the spread of the SARS-Cov-2 virus, the cause of the development of the new coronavirus infection (COVID-19). Vaccine prophylaxis of this infection in children under 12 years old is not yet available in Russia. In many children, COVID-19 occurs against the background of concomitant pathology, including bronchial asthma (BA) as the most common chronic disease among children. BA treatment is successfully carried out by pediatricians due to modern clinical guidelines and the availability of medicines. This is one of the examples when the introduction of new methods of diagnosis and treatment made the disease controllable in most cases. Despite the obvious successes, the treatment of asthma is currently undergoing changes, and this applies specifically to mild asthma. When revising the guidelines in 2021–2022, GINA experts drew particular attention to the need for early prescription of anti-inflammatory therapy, mainly with low doses of ICS, regardless of whether asthma progresses with persistent or intermittent symptoms. Since children often suffer from ARVI and viral infections are the most frequent trigger of BA exacerbation in children, basic BA therapy in children is of particular importance, which can reduce the number of virus-induced exacerbations. Along with ICSs, generally recognized leaders in the basic therapy of BA, in the

treatment of children with mild asthma with virus-induced exacerbations, montelukast, oral Cysteinyl Leukotriene Receptor Antagonist (LTRA), does not lose its importance. In recent years, additional properties have been described that allow pediatricians to use montelukast for mild asthma in children in the current context of the COVID-19 pandemic.

Keywords: asthma, basic therapy of asthma, mild asthma, treatment, antileukotrienes, montelukast

For citation: Surovenko T.N., Zhukalina E.F., Krasnova Iu.N. Features of the treatment of children with mild asthma in the context of the COVID-19 pandemic. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(1):138–146. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2022-037>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Диагностика и лечение бронхиальной астмы (БА) в последние годы существенно продвинулись. В большинстве случаев удается держать заболевание под контролем, а качество жизни детей и их родителей – на достойном уровне. Однако у детей младше 5 лет как диагностика, так и лечение все еще является проблемой.

Часто детская астма в этом возрасте проявляется хроническим кашлем без развернутых приступов удушья или появления затруднения дыхания в период ОРВИ, и ребенок лечится с диагнозами «ОРВИ с бронхообструктивным синдромом», «острый обструктивный бронхит», «астматический бронхит» и т. д. в течение нескольких лет до подтверждения диагноза БА. Это связано с реальными трудностями диагностического процесса в этом возрасте в связи с необходимостью дифференциальной диагностики с врожденной патологией, невозможностью проведения оценки функции внешнего дыхания с помощью спирографии, оценки пиковой скорости выдоха – пикфлоуметрии, полноценного аллергологического обследования. Тем более важным является в этой ситуации информированность практикующих педиатров об особенностях клинической картины и ранней диагностики БА в этом возрасте.

Многие педиатры считают, что диагноз астмы возможен после 3-летнего возраста, тогда как развитие БА даже на 1 году жизни возможно и является одной из характерных особенностей современной детской астмы. Поэтому очень важна правильная оценка педиатром таких

диагностических признаков БА раннего возраста, как затрудненное свистящее дыхание (wheezing), рецидивирующий сухой навязчивый кашель, особенно у детей с отягощенной по аллергии наследственностью, с уже имеющимися симптомами пищевой аллергии, атопического дерматита или аллергического ринита. Эти дети склонны часто болеть ОРВИ, протекающими с обструкцией дыхательных путей, а также развитием осложнений – чаще острых отитов, в более старшем возрасте – синуситов.

БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА И COVID-19

С начала эпидемии прошло более 2 лет, и за это время накопились некоторые данные как по течению БА на фоне COVID-19, так и особенностям этой инфекции у пациентов с астмой [1–3].

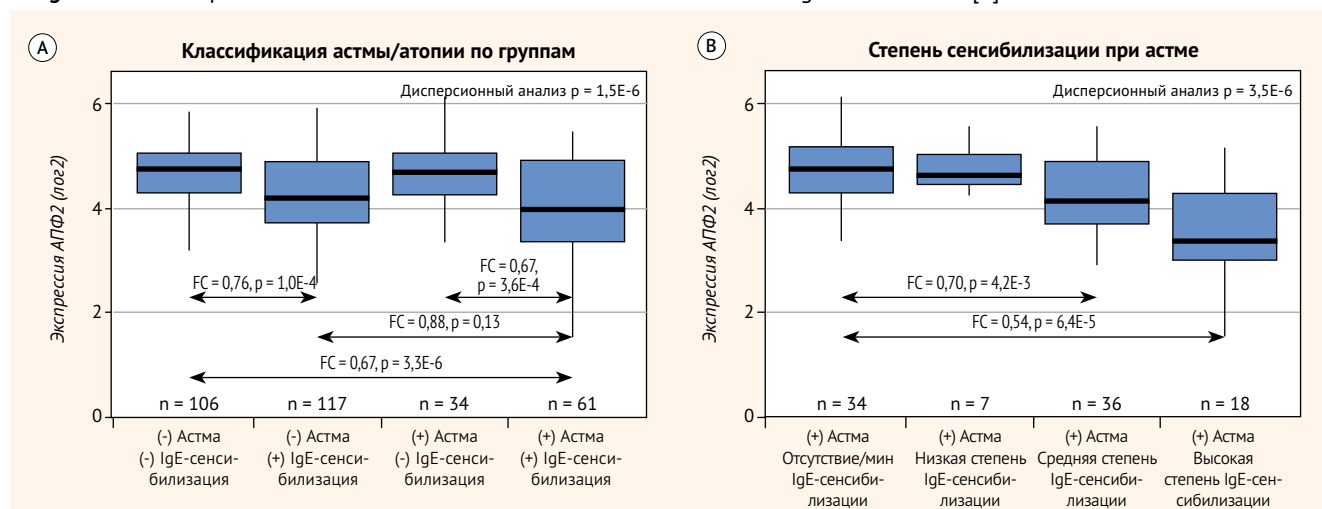
Эпидемиологические исследования показали, что астма не является фактором риска развития тяжелой новой коронавирусной инфекции [4, 5].

Более того, крупномасштабное исследование астмы у детей в Европе показало улучшение контроля БА и функции легких на фоне пандемии, что может быть связано со снижением экспозиции аллергенов и улучшением приверженности к лечению [6].

Одной из причин этого, как показали D. Jackson et al. в 2020 г. [7], является снижение экспрессии рецепторов ACE2 у детей с респираторной аллергией как с астмой, так и без нее, но с наличием высокого уровня сенсibilизации (рис. 1). Это было обнаружено ими при обследовании

● **Рисунок 1.** Уровень экспрессии ACE2 у детей с бронхиальной астмой и аллергической сенсibilизацией [7]

● **Figure 1.** ACE2 expression level in children with bronchial asthma and allergic sensitization [7]



318 детей из когорты исследования Urban Environment and Childhood Asthma (URECA), у которых в возрасте 11 лет брали образцы назального эпителия.

Авторы изучили экспрессию рецептора-2 к ангиотензинпревращающему ферменту (angiotensin-converting enzyme-2 receptor – ACE2) в назальном эпителии детей с сенсibilизацией (Sens) и аллергической астмой (asthma) и показали выраженное снижение экспрессии рецептора у детей с астмой и высокой сенсibilизацией.

Как известно, ACE2 являются рецепторами также для вируса SARS-CoV-2, который использует именно этот рецептор для проникновения в клетку. Высокая его экспрессия предрасполагает к более тяжелому течению инфекции, что и происходит при некоторых других заболеваниях: диабете, гипертензии, курении и др. [8].

Как оказалось, снижение экспрессии ACE2 зависит от уровня интерлейкина-13 (IL-13), маркера T2-воспаления, которое играет большую роль в патогенезе как аллергического, так и некоторых других фенотипов астмы с 2-м типом воспаления, атопического дерматита, аллергического ринита, хронического полипозного риносинусита и др. (рис. 2). Как показали D. Jackson et al. [7], при повышении секреции IL-13 как бронхиальным, так и назальным эпителием экспрессия ACE2 значимо снижается в обоих локациях. Таким образом, воспаление 2-го типа при астме оказывает модулирующее действие на экспрессию рецепторов ACE2 и гипотетически может снизить риск заболевания и тяжесть течения новой коронавирусной инфекции.

На тяжесть течения коронавирусной инфекции при сочетании с БА и АР могут оказывать также и противовоспалительная терапия этих заболеваний – назальные и ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС), а также монтелукаст [9].

При анализе заболеваемости, частоты госпитализации и тяжести COVID-19 у пациентов с астмой оказалось, что длительное лечение монтелукастом снижает частоту инфекций и госпитализаций, при этом у госпитализированных пациентов снижает тяжесть клинических проявлений [10]. В другом исследовании этого же 2021 г.

не подтверждено влияние монтелукаста на восприимчивость к этой инфекции [11].

Однако ясно, что монтелукаст как минимум не увеличивает риск госпитализации и смертности пациентов с БА при COVID-19, так же как и низкие и средние дозы иГКС, хотя иГКС увеличивают экспрессию ACE2 в эпителии дыхательных путей [12–14].

Как показано недавними исследованиями, монтелукаст является ингибитором главной протеазы SARS-CoV-2 [15].

Это легло в основу научной гипотезы, что монтелукаст может быть полезен для лечения COVID-19, которая в настоящее время проверяется в клинических исследованиях [16–18].

С другой стороны, новая коронавирусная инфекция может быть причиной обострения БА, привести к отказу или невозможности проведения базисной терапии, особенно аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ) и применения биологических препаратов из-за снижения доступности плановой медицинской помощи.

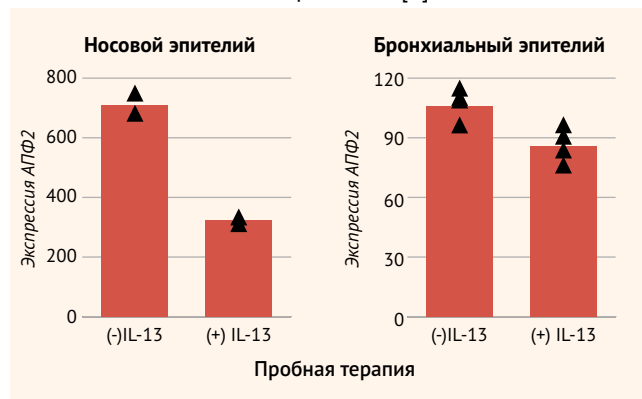
БАЗИСНАЯ ТЕРАПИЯ ДЕТЕЙ С ЛЕГКОЙ АСТМОЙ

В 2021–2022 гг. были пересмотрены Международные согласительные документы¹ и Российские клинические рекомендации по БА [19] с внесением изменений тактики лечения в условиях пандемии. Общие рекомендации сводятся к необходимости продолжения обоснованной базисной терапии, включая иГКС, биологические препараты и МТ. Если возможно – ограничить применение небулайзерной терапии и спирометрии для снижения риска распространения инфекции.

Особо подчеркивается риск легкой астмы, которая может привести к тяжелому обострению и даже к смертельному исходу вследствие непредсказуемости встречи с триггером (вирусами, пылью, поллютантами) и/или недостаточной приверженности лечению. По причине отсутствия базисной терапии не исключен риск передозировки короткодействующих b2-агонистов (КДБА), которые в течение 50 лет были препаратами первой линии для неотложной помощи при астме. Эксперты GINA пришли к выводу, что пришло время для пересмотра самого понятия «легкая БА» и внедрения альтернативных методов лечения легкой астмы.

Для легкой астмы у взрослых и подростков с 12 лет предлагается использовать две возможности или траектории: первая (предпочтительная) – на 1–2-й ступени лечения для интермиттирующей и персистирующей астмы (эти группы объединены, и сами понятия интермиттирующей и персистирующей астмы, как и определение легкой БА, будут пересмотрены) применять низкие дозы иГКС с формотеролом по требованию для купирования приступов удушья; вторая (альтернативная) – на 1-й ступени при интермиттирующей астме применять иГКС вместе с КДБА по требованию, на 2-й ступени при персистирующей астме – низкие дозы иГКС в качестве базисной терапии и КДБА для неотложной помощи (рис. 3). При

● **Рисунок 2.** Зависимость экспрессии ACE2 в зависимости от уровня IL13 в назальном и бронхиальном эпителии [7]
● **Figure 2.** Dependence of ACE2 expression on the IL13 level in the nasal and bronchial epithelium [7]



¹ 2022 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Available at: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2022>.

- **Рисунок 3.** Терапия бронхиальной астмы у взрослых и подростков старше 12 лет (адаптировано из GINA 2022 г.*)
 ● **Figure 3.** Therapy of bronchial asthma in adults and adolescents older than 12 years (adapted from GINA 2022*)

Взрослые и подростки старше 12 лет

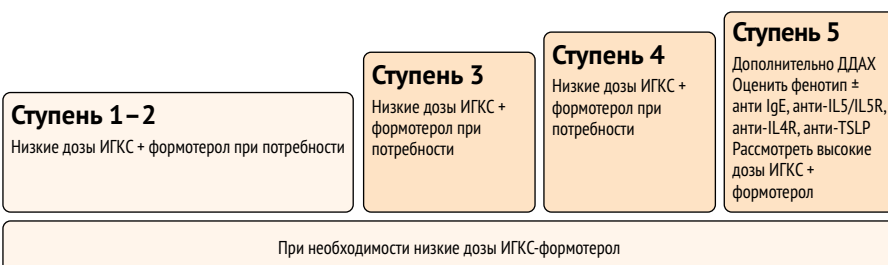
Индивидуализация лечения бронхиальной астмы:

оценка, коррекция терапии, контроль ответа



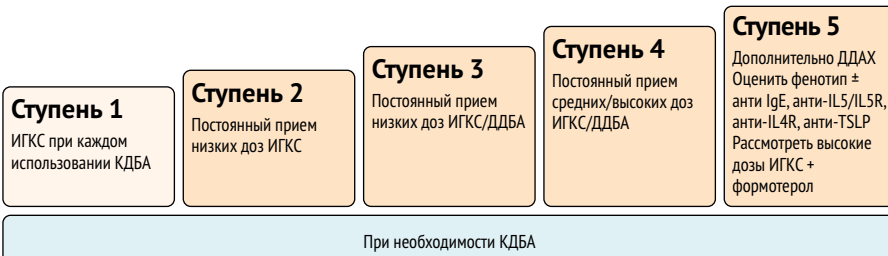
Предпочтительная терапия для контроля заболевания

Использование ИГКС-формотерол в качестве средства для купирования симптомов снижает риск обострения по сравнению с КДБА

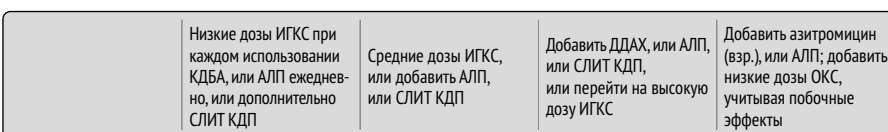


Альтернативная терапия для контроля заболевания

Прежде чем рассматривать возможность использования КДБА для купирования симптомов, убедитесь, что пациент будет придерживаться ежедневного контроля



Другие варианты контроля заболевания



* 2022 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Available at: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2022>.

Примечание. ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; ДДАХ – М-холинолитики длительного действия; КДБА – агонисты β₂-адренорецепторов короткого действия; ДДБА – агонисты β₂-адренорецепторов длительного действия; АЛП – антилейкотриеновые препараты; СЛИТ КДП – сублингвальная аллерген-специфическая иммунотерапия клещами домашней пыли; ОКС – оральные глюкокортикостероиды.

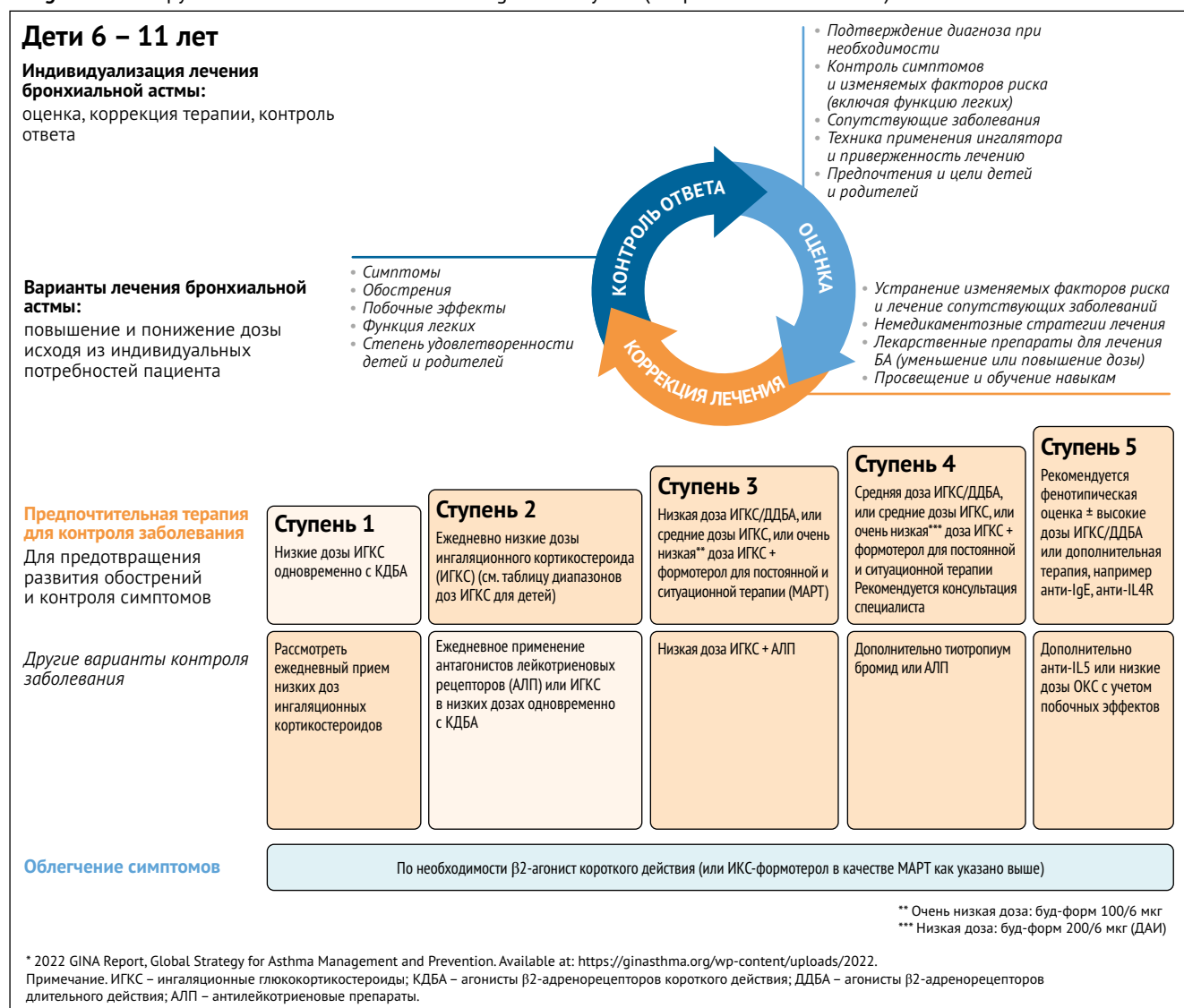
легкой астме у детей этого возраста предлагаются и другие варианты лечения: дополнительное использование АЛП (монтелукаста) и сублингвальной аллерген-специфической терапии (СЛИТ) клещами домашней пыли (КДП) для контроля заболевания. При каждом использовании КДБА по требованию предполагается ингаляция глюкокортикостероида.

У детей 6–11 лет сохраняется одна траектория для лечения легкой астмы: предпочтительный путь – на 1-й степени – низкие дозы иГКС и КДБА по требованию, на 2-й степени – применение низких доз иГКС ежедневно и КДБА по требованию. Альтернативный путь – на 1–2-й степени – применение низких доз иГКС или антагонистов лейкотриеновых рецепторов (монтелукаста) (рис. 4).

У детей 5 лет и младше эксперты GINA рекомендуют применять на 1-й степени, когда наблюдаются нечастые обострения, связанные с вирусными инфекциями, и/или редкие симптомы между ними – интермиттирующие короткие курсы иГКС в случае вирусной инфекции. На 2-й степени, когда симптомы, требующие неотложной помощи, наблюдаются 3 раза в год и чаще, требуется назначение или иГКС в низких дозах ежедневно (предпочтительный путь), или антагонистов лейкотриеновых рецепторов (монтелукаста) ежедневно или периодически – курсов иГКС при респираторных инфекциях (рис. 5).

Как следует из логики руководства GINA 2022 г., монотерапия КДБА (сальбутамол и др.) более не рекомендуется из-за потенциальной опасности такой терапии, при их

- **Рисунок 4.** Терапия бронхиальной астмы у детей 6–11 лет (адаптировано из GINA 2022 г.*)
 ● **Figure 4.** Therapy of bronchial asthma in children aged 6–11 years (adapted from GINA 2022*)



применении отныне необходимо одновременное/последовательное применение ИГКС.

Российские клинические рекомендации, пересмотренные Российским респираторным обществом, Российской ассоциацией аллергологов и клинических иммунологов (РААКИ) и Союзом педиатров России в 2021 г., в основном соответствуют международным рекомендациям (рис. 6). При легкой астме у подростков с 12 лет рекомендуется будесонид/формотерол 160/4,5 мкг в режиме по потребности, детям младше 12 лет предпочтительным является применение низких доз ИГКС или антагонистов лейкотриеновых рецепторов (монтелукаста), для неотложной помощи по требованию – КДБА. Монотерапия КДБА более не рекомендуется.

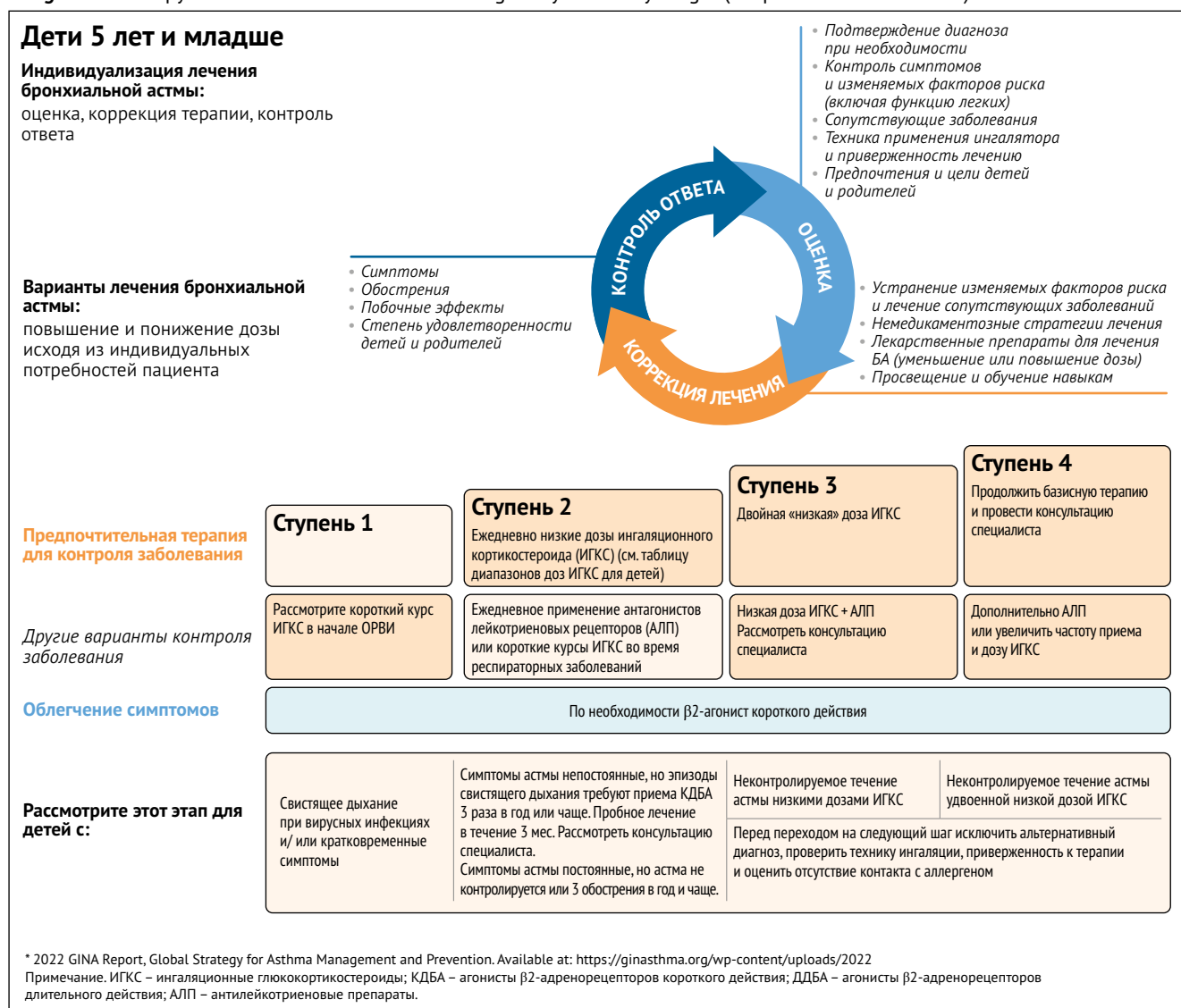
У детей до 5 лет регулярная терапия может начинаться с низких доз ИГКС, с 2 лет – монотерапия АЛП (монтелукаст). Предпочтение в доставке ИГКС отдается небулайзерной терапии у детей (с 6 мес. – будесонид суспензия), с 6 лет – также беклометазон, с 1 года – флутиказон со спейсером.

В национальных рекомендациях АЛП (монтелукаст) особо рекомендуются для терапии БА в сочетании с аллергическим ринитом, при вирус-индуцированной БА, астме физического усилия.

Таким образом, детям до 5 лет не рекомендована АСИТ, В-агонисты и М-холинолитики длительного действия (ДДБА и ДДАХ), применение многих дозированных ИГКС также ограничено возрастом и средством доставки. В связи с возрастными трудностями в технике ингаляций часто эти дети получают ИГКС через небулайзер, что в настоящей эпидемической ситуации небезопасно для окружающих в связи с риском распространения COVID-19.

Для детей с легкой БА старше 5 лет, особенно в сочетании с АР, в дополнение к базисной терапии рекомендован метод аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ), в т. ч. сублингвальной (СЛИТ) [19]. Этот метод могут применять только аллергологи после уточнения спектра сенсибилизации. Возможности специфической аллергодиагностики существенно расширились в последние годы

- **Рисунок 5.** Терапия бронхиальной астмы у детей 5 лет и младше (адаптировано из GINA 2022 г.*)
 ● **Figure 5.** Therapy of bronchial asthma in children aged 5 years and younger (adapted from GINA 2022*)



за счет определения специфических IgE к рекомбинантным аллергенам методами т. н. молекулярной или компонентной диагностики.

МЕСТО МОНТЕЛУКАСТА В БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ ЛЕГКОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

Для детей с легкой БА любого возраста, находящихся в состоянии длительной ремиссии или полного контроля над симптомами заболевания, остается актуальной проблема сохраняющейся гиперреактивности бронхов или специфической и неспецифической чувствительности бронхов к раздражителям.

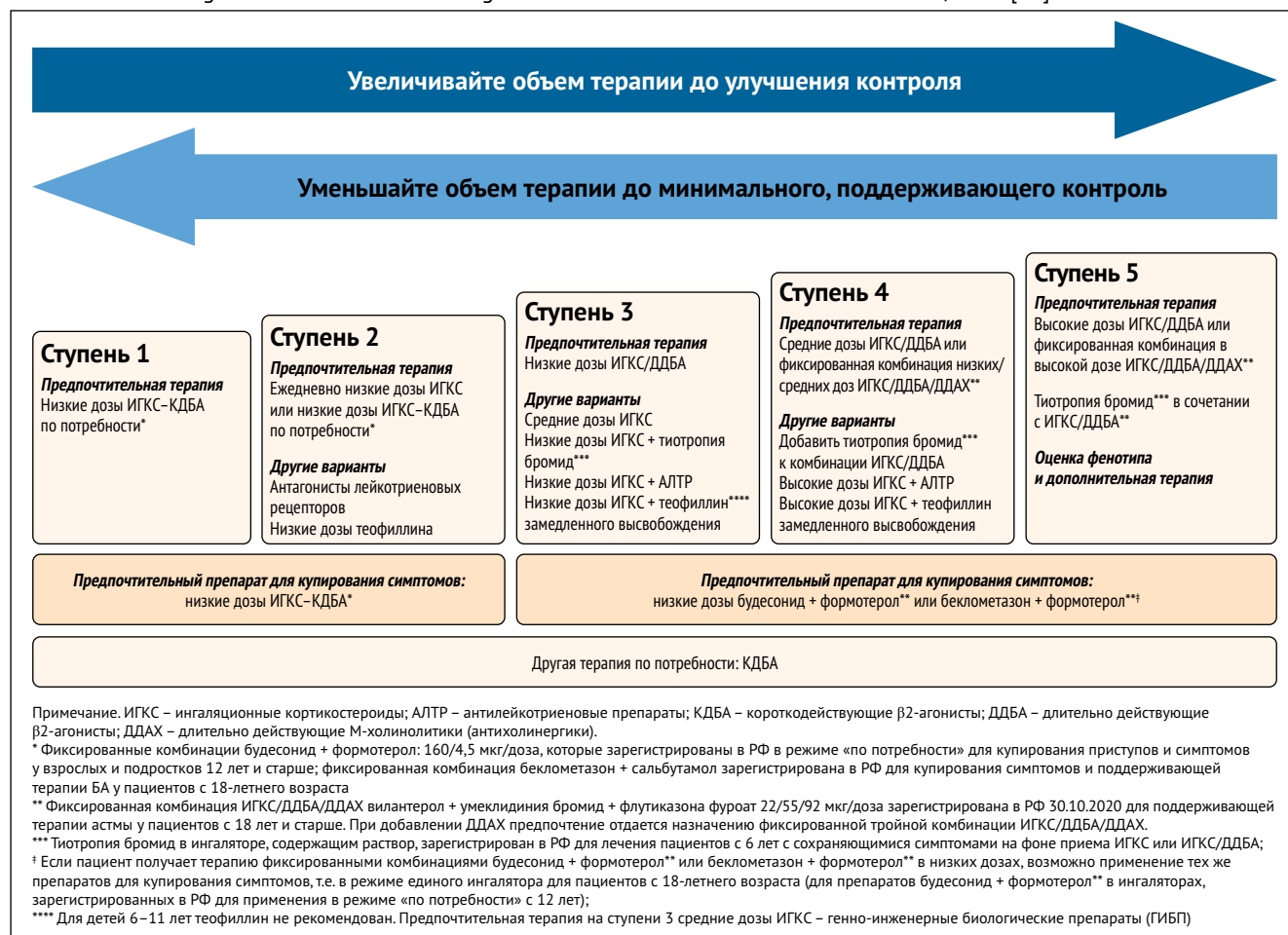
Подбор препарата для базисной терапии легкой БА, способного контролировать гиперреактивность бронхов при БА, связанную с физической нагрузкой, холодным или сухим воздухом, другими неспецифическими раздражителями (дымом, запахами и т. д.), и по возможности в текущей эпидситуации благоприятно влияющего на профилактику и тяжесть течения новой

коронавирусной инфекции, является актуальной клинической задачей.

В условиях пандемии результаты двойного слепого многоцентрового исследования PREVIA, в котором было изучено влияние монтелукаста на частоту обострений БА, индуцированных вирусной инфекцией, у детей в возрасте от 2 до 5 лет, становятся, как никогда, актуальными. Пациенты получали монтелукаст в возрастной дозировке в течение 12 мес. Средняя частота обострений БА в группе монтелукаста снизилась на 31,9%; количество случаев респираторных инфекций снизилось на 29% относительно результата в группе плацебо. По сравнению с плацебо прием монтелукаста снижал общую частоту применения кортикостероидов на 39,8%. В течение всего периода наблюдения (один год) эффективность монтелукаста была стабильной [20].

Учитывая прямое действие монтелукаста на воспаление и гиперреактивность бронхиального дерева путем ингибирования секреции провоспалительных цитокинов, можно рассматривать монтелукаст для базисной терапии детей с легкой астмой с обострениями, вызванными

- **Рисунок 6.** Ступенчатая терапия бронхиальной астмы согласно клиническим рекомендациям Российского респираторного общества, Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов и Союза педиатров России, 2021 г. [19]
- **Figure 6.** Bronchial asthma step-up therapy according to the clinical guidelines of the Russian Respiratory Society, the Russian Association of Allergists and Clinical Immunologists and the Union of Paediatricians of Russia, 2021 [19]



вирусной инфекцией, начиная с 2 лет. Применение монтелукаста возможно после курсового применения иГКС во время обострения при легкой астме. In vivo выявлено, что продукция лейкотриенов не снижается у больных, принимавших иГКС, что объясняет спаринг-эффект терапии иГКС и антилейкотриеновыми препаратами (АЛП) [21–23]. Последовательное назначение противовоспалительных препаратов позволяет индивидуализировать терапию при вирус-индуцированной астме, как отдельном фенотипе БА.

Другие клинические ситуации, где может быть полезен МК: сочетание БА с АР или полипозным риносинуситом и при других фенотипах БА, не полностью контролируемых стандартной терапией и имеющих отличия в характере воспалительного процесса, таких как астма физического усилия, БА у курящего человека, аспириновая БА, астма у больных с ожирением, выраженная гиперреактивность дыхательных путей на запахи, сухой или холодный воздух и т. д. Обладая системным воздействием, АЛП способны оказать влияние на воспалительный процесс в мелких дыхательных путях [23].

К примеру, при ожирении неинтенсивный системный воспалительный процесс может способствовать развитию

гиперреактивности дыхательных путей у ребенка и появлению симптоматики БА, а также утяжелению симптоматики, утрате контроля, недостаточной эффективности базисной терапии иГКС. Как было показано в исследовательской программе CAMP (Childhood Asthma Management Program), вышеописанные метаболические эффекты способствуют воспалению дыхательных путей и препятствуют достижению контроля БА в детском возрасте [24, 25].

Применение монтелукаста при БА в сочетании с ожирением актуально для детей и более старшего возраста так же, как и взрослых [24].

Назначение монтелукаста может быть полезным также в особых клинических ситуациях, к примеру при отказе родителей использовать иГКС для лечения детей с легкой астмой или у детей с проблемами ингаляционной техники, поскольку монтелукаст применяется перорально [26].

Фармакологическая эффективность иГКС не подлежит сомнению в настоящее время. Однако низкая приверженность к лечению способна существенно снизить эффект терапии иГКС в реальной клинической практике. J. Ducharme et al. в 2012 г. исследовали реальную эффективность монтелукаста по сравнению с иГКС у детей с легкой астмой [27]. В этом исследовании в условиях

реальной клинической практики врачами выписывались в качестве контролирующей терапии как иГКС, так и монтеукаст соответственно рекомендациям. Одна группа детей должна была получать монтеукаст в течение 97% времени наблюдения. Другой группе детей назначались иГКС в среднем на 62% времени наблюдения, что в обоих случаях соответствовало рекомендациям по выбору терапевтической схемы при легкой БА. При оценке приверженности к лечению оказалось, что родители пациентов приобрели иГКС только в половине случаев (51%) против 74% случаев приобретения монтеукаста в аптеках соответственно. В результате дети, которым был назначен иГКС, использовали лекарство в течение 24% времени за весь период наблюдения, а те, кому был назначен монтеукаст, использовали препарат в течение 38% времени за весь период наблюдения. Исследование показало, что комплаентность (приверженность к лечению) при назначении перорального препарата монтеукаста достоверно выше, чем ингаляционных препаратов. В данном исследовании не было межгрупповых различий в частоте приема пероральных кортикостероидов или посещений отделений неотложной помощи, но дети, которым были выписаны иГКС, чаще нуждались в приемах врача и применении КДБА по требованию [27].

С этой точки зрения интересны результаты двух исследований, проведенных в Южной Корее и опубликованных в 2019 г. В первом анализировалась база данных заявлений Корейского национального медицинского страхования за период с 2010 по 2014 г. АЛП, включая монтеукаст, чаще всего выписывались детям всех возрастов с астмой. Частота назначения иГКС для пациентов с астмой в возрасте ≥ 6 лет была $< 15\%$. Эти результаты позволяют предположить, что корейские педиатры предпочитали назначать АЛП, в т. ч. монтеукаст, а не иГКС. Во втором анализировались результаты опроса 1 838 детей с БА и их родителей в Южной Корее. Оказалось, что 38% детей с БА получали ингаляционное лечение и 50% пациентов – АЛП перорально. При этом 70% пользователей АЛП по сравнению с 34% пользователей ингаляторов отмечают, что их метод лечения прост в использовании [28].

При применении в монотерапии у детей в возрасте от 6 до 14 лет лечение монтеукастом (5 мг/сут) привело к значительному увеличению ОФВ₁ (объем форсированного выдоха за 1 секунду, первичный клинический результат) в ходе 8-недельного рандомизированного двойного слепого исследования. Более того, значительное

улучшение наблюдалось по ряду вторичных конечных точек, оценивающих симптомы, частоту обострений, использование КДБА и качество жизни. Одновременное введение монтеукаста (5 мг/сут) и ингаляционного будесонида (200 мкг дважды в день) привело к тенденции к увеличению ОФВ₁ ($p = 0,06$, первичная конечная точка), а также статистически значимому сокращению как использования КДБА по требованию, так и процента дней с обострениями астмы по сравнению с будесонидом плюс плацебо. В связи с доказанной эффективностью монтеукаста применяется при астме средней и тяжелой степени тяжести как добавление к иГКС [23]. Частично этот эффект связан с возможностью монтеукаста как системного препарата достигать нижних дыхательных путей и улучшать проходимость мелких бронхов, что очень важно для контроля астмы. Причем важно, что его действие не дублирует противовоспалительные эффекты иГКС, а реализуется через подавление совсем других механизмов воспаления [27, 29].

Безопасность применения монтеукаста подтверждена при лечении детей с двух лет как с астмой, так и аллергическим ринитом [23, 30], однако рекомендуется внимательно наблюдать за поведением ребенка, качеством его сна, о чем FDA (Американское агентство по контролю за лекарствами и пищевыми продуктами) сделано предупреждение в 2020 г.² [31].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, применение монтеукаста при легкой астме у детей, тем более в условиях пандемии COVID-19, имеет свои преимущества в связи с его основными и дополнительными эффектами.

Возможность использования у детей с двух лет, хорошая приверженность к лечению в связи с пероральной формой приема, доказанная эффективность в базисной терапии астмы и аллергического ринита, воздействие на гиперреактивность дыхательных путей при физической нагрузке, снижение частоты заболеваемости ОРВИ и новой коронавирусной инфекцией, снижение тяжести их симптомов позволяют шире использовать этот препарат в педиатрической практике.



Поступила / Received 24.05.2022

Поступила после рецензирования / Revised 15.12.2022

Принята в печать / Accepted 25.12.2022

² <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-requires-boxed-warning-about-serious-mental-health-side-effects-asthma-and-allergy-drug>.

Список литературы / References

1. Kekic S., Karali Z., Cicek F., Canitez Y., Sapan N. The Impact of the COVID-19 Pandemic in Adolescents with Asthma. *J Korean Med Sci*. 2021;36(49):e339. <https://doi.org/10.3346/jkms.2021.36.e339>.
2. Bakakos A., Bakakos P., Rovina N. Unraveling the Relationship of Asthma and COVID-19. *J Pers Med*. 2021;11(12):1374. <https://doi.org/10.3390/jpm11121374>.
3. Gao Y.D., Agache I., Akdis M., Nadeau K., Klimek L., Jutel M. et al. The effect of allergy and asthma as a comorbidity on the susceptibility and outcomes of COVID-19. *Int Immunol*. 2021;dxab107. <https://doi.org/10.1093/intimm/107>.
4. Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239–1242. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>.
5. Metbulut A.P., Mustafaoğlu Ö., Şen G., Kanık Yüksek S., Külhaş Çelik İ., Akça H. et al. Evaluation of the Clinical and Laboratory Findings of Asthmatic Children with SARS-CoV-2 Infection. *Int Arch Allergy Immunol*. 2021;182(10):989–996. <https://doi.org/10.1159/000517153>.
6. Papadopoulos N.G., Mathioudakis A.G., Custovic A., Deschildre A., Phipatanakul W., Wong G. et al. Childhood asthma outcomes during the COVID-19 pandemic: Findings from the PeARL multi-national cohort. *Allergy*. 2021;76(6):1765–1775. <https://doi.org/10.1111/all.14787>.

7. Jackson DJ., Busse W.W., Bacharier L.B., Meyer K., George T.O., Robert A.W. et al. Association of respiratory allergy, asthma, and expression of the SARS-CoV-2 receptor ACE2. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146(1):203–206.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.04.009>.
8. Brake S.J., Barnsley K., Lu W., McAlinden K.D., Eapen M.S., Sohal S.S. Smoking upregulates angiotensin-converting enzyme-2 receptor: a potential adhesion site for novel coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19). *J Clin Med.* 2020;9(3):841. <https://doi.org/10.3390/jcm9030841>.
9. Peters M.C., Sajuthi S., Deford P., Christenson S., Rios C.L., Montgomery M.T. et al. COVID-19-related Genes in Sputum Cells in Asthma. Relationship to Demographic Features and Corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;202(1):83–90. <https://doi.org/10.1164/rccm.202003-0821OC>.
10. Khan A.R., Misday C., Yegya-Raman N., Sinae K., Navaneeth N., Sheraz S. et al. Montelukast in hospitalized patients diagnosed with COVID-19. *J Asthma.* 2022;59(4):780–786. <https://doi.org/10.1080/02770903.2021.1881967>.
11. Green I., Merzon E., Vinker S., Golan-Cohen A., Magen E. COVID-19 Susceptibility in Bronchial Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(2):684–692.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.11.020>.
12. Choi Y.J., Park J.Y., Lee H.S., Suh J., Song J.Y., Byun M.K. et al. Effect of asthma and asthma medication on the prognosis of patients with COVID-19. *Eur Respir J.* 2021;57(3):2002226. <https://doi.org/10.1183/13993003.02226-2020>.
13. Chhiba K.D., Patel G.B., Vu Th.T., Chen M.M., Guo A., Kudlaty E. et al. Prevalence and characterization of asthma in hospitalized and nonhospitalized patients with COVID-19. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146(2):307–314.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.06.010>.
14. O'Beirne S. L., Salit J., Kaner R.J., Ronald G.C., Yael S. Up-regulation of ACE2, the SARS-CoV-2 receptor, in asthmatics on maintenance inhaled corticosteroids. *Respir Res.* 2021;22(1):200. <https://doi.org/10.1186/s12931-021-01782-0>.
15. Huynh T., Wang H., Luan B. Exploration of the Molecular Mechanism of Clinically Oriented Drugs for Possibly Inhibiting SARS-CoV-2's Main Protease. *J Phys Chem Lett.* 2020;11(11):4413–4420. <https://doi.org/10.1021/acs.jpclett.0c00994>.
16. Barré J., Sabatier J.M., Annweiler C. Montelukast Drug May Improve COVID-19 Prognosis: A Review of Evidence. *Front Pharmacol.* 2020;11:1344. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.01344>.
17. Fidan C., Aydoğdu A. As a potential treatment of COVID-19: Montelukast. *Med Hypotheses.* 2020;142:109828. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109828>.
18. Funk C.D., Ardakani A. A novel strategy to mitigate the hyperinflammatory response to COVID-19 by targeting leukotrienes. *Front Pharmacol.* 2020;11:1214. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.01214>.
19. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Васильева О.С., Геппе Н.А. и др. *Бронхиальная астма: клинические рекомендации.* 2021. 114 с. Режим доступа: https://spulmo.ru/upload/rekomendaciy_bronh_astma_21_23.pdf.
Chuchalin A.G., Avdeyev S.N., Aysanov Z.R., Belevskiy A.S., Vasil'yeva O.S., Geppe N.A. et al. *Bronchial asthma. Clinical guidelines.* 2021. 114 p. (In Russ.) Available at: https://spulmo.ru/upload/rekomendaciy_bronh_astma_21_23.pdf.
20. Суровенко Т.Н., Глушкова Е.Ф. Новый взгляд на аллерген-специфическую иммунотерапию у детей. *Медицинский совет.* 2016;16:134–140. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-16-134-140>.
21. Surovenko T.N., Glushkova E.F. New look on specific immunotherapy in children. *Meditsinskiy Sovet.* 2016;16:134–140. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-16-134-140>.
22. Hans B., Stefen Z., Man'a Luz G., Sebastian L.J., Leen G., Joris M. et al. Montelukast Reduces Asthma Exacerbations in 2- to 5-Year-Old Children with Intermittent Asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171(4):315–322. <https://doi.org/10.1164/rccm.200407-894OC>.
23. Kloeffer K.M., DeMore J.P., Vrtis R.F., Swenson C.A., Gaworski K.L., Bork J.A. et al. Effects of montelukast on patients with asthma after experimental inoculation with human rhinovirus 16. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2011;106(3):252–257. <https://doi.org/10.1016/j.anaai.2010.11.021>.
24. Han J., Jia Y., Takeda K., Shiraishi Y., Okamoto M., Dakhama A. et al. Montelukast during primary infection prevents airway hyperresponsiveness and inflammation after reinfection with respiratory syncytial virus. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182(4):455–463. <https://doi.org/10.1164/rccm.200912-1811OC>.
25. Hon K.L., Leung T.F., Leung A.K. Clinical effectiveness and safety of montelukast in asthma. What are the conclusions from clinical trials and meta-analyses? *Drug Des Devel Ther.* 2014;8:839–850. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S39100>.
26. Peters-Golden M., Swern A., Bird S.S., Hustad C.M., Grant E., Edelman J.M. Influence of body mass index on the response to asthma controller agents. *Eur Respir J.* 2006;27(3):495–503. <https://doi.org/10.1183/09031936.06.00077205>.
27. Forno E., Lescher R., Strunk R., Weiss S., Fuhlbrigge A., Celedón J.C. Childhood Asthma Management Program Research Group. Decreased response to inhaled steroids in overweight and obese asthmatic children. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(3):741–749. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.12.010>.
28. Castro-Rodriguez J.A., Rodriguez-Martinez C.E., Ducharme F.M. Daily inhaled corticosteroids or montelukast for preschoolers with asthma or recurrent wheezing: A systematic review. *Pediatr Pulmonol.* 2018;53(12):1670–1677. <https://doi.org/10.1002/ppul.24176>.
29. Ducharme F.M., Noya F.J., Allen-Ramey F.C., Maiese E.M., Gingras J., Blais L. Clinical effectiveness of inhaled corticosteroids versus montelukast in children with asthma: prescription patterns and patient adherence as key factors. *Curr Med Res Opin.* 2012;28(1):111–119. <https://doi.org/10.1185/03007995.2011.640668>.
30. Kim C.K., Callaway Z., Choi J., Kim H.B., Kwon E.M., Chang Y.S. et al. KAPARD Work Group on Asthma Medication Compliance. Multicenter Adherence Study of Asthma Medication for Children in Korea. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2019;11(2):222–230. <https://doi.org/10.4168/aair.2019.11.2.222>.
31. Chauhan B.F., Ducharme F.M. Anti-leukotriene agents compared to inhaled corticosteroids in the management of recurrent and/or chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;2012(5):CD002314. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002314.pub3>.
32. Nayak A., Langdon R.B. Montelukast in the treatment of allergic rhinitis: an evidence-based review. *Drugs.* 2007;67(6):887–901. <https://doi.org/10.2165/00003495-200767060-00005>.

Информация об авторах:

Суровенко Татьяна Николаевна, д.м.н., профессор Института педиатрии, Тихоокеанский государственный медицинский университет; 690002, Россия, Владивосток, ул. Острякова, д. 2; Tatiana.Surovenko@gmail.com

Жукалина Евгения Федоровна, к.м.н., врач аллерголог-иммунолог поликлинического отделения, Институт иммунологии; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; glushkovaef@gmail.com

Краснова Юлия Николаевна, д.м.н., профессор, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 664049, Россия, Иркутск, мкр-н Юбилейный, д. 100; krasnova73@mail.ru

Information about the authors:

Tatiana N. Surovenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Institute for Paediatrics, Pacific State Medical University; 2, Ostriakov St., Vladivostok, 690002, Russia; Tatiana.Surovenko@gmail.com

Evgeniya F. Zhukalina, Cand. Sci. (Med.), Allergist/Immunologist of the Outpatient Department, Institute of Immunology, Moscow; 24, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; glushkovaef@gmail.com

Iuliia N. Krasnova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 100, Microdistrict Yubileyny, Irkutsk, 664049, Russia; krasnova73@mail.ru

Влияние интерферон-альфа-содержащих препаратов на реакции врожденного иммунитета и популяционный и субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови

А.Н. Казимирский¹, Ж.М. Салмаси¹, И.В. Кукек², ilyakukes@gmail.com, Г.В. Порядин¹, Л.Ю. Семенова¹, М.И. Панина¹

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

² Международная ассоциация клинических фармакологов и фармацевтов; 109147, Россия, Москва, ул. Малая Калитниковская, д. 2, к. 1

Резюме

Введение. Интерферон-содержащие препараты широко распространены, однако их влияние на реакции клеток врожденного иммунитета и параметры адаптивного иммунитета не исследовано.

Цель. Исследовать влияние интерферон-альфа-содержащих препаратов на формирование нейтрофильных экстраклеточных ловушек, популяционный и субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови в условиях клеточного культивирования.

Материалы и методы. Использовали периферическую кровь 12 здоровых доноров и 6 больных с острым воспалением, которая служила источником нейтрофилов и лимфоцитов. Стимуляция нейтрофильных экстраклеточных ловушек проводилась 2 способами – спонтанно, без стимуляции, с помощью липополисахарида.

Результаты и обсуждения. Исследование реакций врожденного иммунитета: за время инкубации (4 ч) нейтрофилы здоровых доноров демонстрируют незначительное спонтанное формирование нейтрофильных экстраклеточных ловушек. Под влиянием липополисахарида наблюдается их значительное увеличение: через 2 ч инкубации – до $31,59 \pm 2,32\%$, а через 4 ч – до $42,93 \pm 3,56\%$. Виферон не оказывает существенного влияния на численность нейтрофильных экстраклеточных ловушек, но значительно увеличивает их размеры. Кипферон ограничивает избыточное формирование нейтрофильных экстраклеточных ловушек, уменьшая численность этих структур, а также существенно уменьшает их размеры и изменяет их морфологическое строение. Эргоферон вызывает не только быстрое увеличение численности нейтрофильных экстраклеточных ловушек, но и существенно изменяет морфологическое строение этих структур. Под влиянием Эргоферона наблюдаются чрезвычайно длинные волокна ДНК, выходящие за пределы поля зрения. Кипферон стимулирует образование сразу нескольких морфологических форм нейтрофильных экстраклеточных ловушек.

Заключение. Виферон и Кипферон главным образом поддерживают развитие реакций врожденного иммунитета. При этом препарат Кипферон демонстрирует ограничение интенсивности воспалительной реакции, увеличение численности активных NK-клеток. Проведенное многоуровневое исследование позволяет выявить новые свойства и механизмы действия используемых фармакологических препаратов на основе интерферона-α, подтверждающих за счет своего действия эффективную стимуляцию отдельных звеньев иммунитета.

Ключевые слова: интерферон-альфа-содержащие препараты, нейтрофильные экстраклеточные ловушки, лимфоциты, здоровые доноры, острый воспалительный процесс

Для цитирования: Казимирский А.Н., Салмаси Ж.М., Кукек И.В., Порядин Г.В., Семенова Л.Ю., Панина М.И. Влияние интерферон-альфа-содержащих препаратов на реакции врожденного иммунитета и популяционный и субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови. *Медицинский совет.* 2023;17(1):148–158. <https://doi.org/10.21518/ms2023-011>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Effect of interferon-alpha-containing drugs on innate immunity reactions and population and subpopulation composition of peripheral blood lymphocytes

Alexander N. Kazimirskii¹, Jean M. Salmasi¹, Ilya V. Kukes², ilyakukes@gmail.com, Gennady V. Poryadin¹, Lydmila Y. Semenova¹, Marina I. Panina¹

¹ Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

² International Association of Clinical Pharmacologists and Pharmacists; 2, Bldg. 1, Malaya Kalitnikovskaya St., Moscow, 109147, Russia

Abstract

Introduction. Interferon-containing drugs are frequently used, but their effect on the innate immune cells response and adaptive immunity parameters is not well known.

Aim. To investigate the effect of interferon-alpha-containing drugs on the production of neutrophil extracellular traps, the population and subpopulation composition of peripheral blood lymphocytes in cell culture conditions.

Materials and methods. We used peripheral blood from 12 healthy donors and 6 patients with acute inflammation, which was used as a neutrophil and lymphocyte source. Neutrophil extracellular traps were induced by two methods: either spontaneously, without stimulation, or by lipopolysaccharides.

Results and discussions. The investigation of innate immunity responses showed that neutrophils from healthy donors demonstrated a slight spontaneous production of neutrophil extracellular traps during incubation (4 h). The significant NET increase was observed after stimulation with lipopolysaccharides up to $31.59 \pm 2.32\%$ after 2-hour incubation period, and up to $42.93 \pm 3.56\%$ after 4-hour incubation period. Viferon does not have a significant effect on the number of neutrophilic extracellular traps, but significantly increases their size. Kipferon limits the excessive production of neutrophil extracellular traps, reducing the number of these structures, and also significantly reduces their size and changes their morphology. Ergoferon causes not only a rapid increase in the number of neutrophilic extracellular traps, but also significantly changes their morphology. The extremely long DNA fibers that go beyond the scope of view are observed when exposed to Ergoferon. Kipferon stimulates the production of several morphological forms of neutrophilic extracellular traps at once.

Conclusion. The development of innate immune responses is mainly maintained by Viferon and Kipferon. At the same time, Kipferon restrains the intensity of the inflammatory reaction and increases the number of active NK cells. The conducted multilevel study allow researchers to identify new properties and mechanisms of action of administered pharmacological products containing interferon- α , which confirm the effective stimulation of individual components of the immune system due to their action.

Keywords: interferon-alpha-containing drugs, neutrophil extracellular traps, lymphocytes, healthy donors, acute inflammatory process

For citation: Kazimirskii A.N., Salmasi J.M., Kukes I.V., Poryadin G.V., Semenova L.Y., Panina M.I. Effect of interferon-alpha-containing drugs on innate immunity reactions and population and subpopulation composition of peripheral blood lymphocytes. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(1):148–158. <https://doi.org/10.21518/ms2023-011>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Интерфероны – многофункциональная система цитокинов, играющих важнейшую роль в защите организма от патогенов. Их особая функция в организме определяется участием в инициации защитных реакций организма, регуляции иммунных процессов, а также разрешении воспалительной реакции и предупреждении осложнений.

Поступление вируса в организм через слизистые барьеры приводит к инфицированию значительного числа клеток-мишеней. Внутриклеточная защитная система распознает вирусную РНК и некоторые внутриклеточные патогены и запускает две главные ответные реакции инфицированной клетки. Происходят активация синтеза и секреция интерферонов I типа (IFN α и IFN β), а затем – запуск апоптоза инфицированной клетки. Интерферон альфа активирует нейтрофилы и индуцирует секрецию интерферона гамма (IFN γ), привлекающего в очаг воспаления цитотоксические лимфоциты. Апоптозирующие клетки индуцируют активированные нейтрофилы к формированию нейтрофильных экстраклеточных ловушек, которые способны захватывать остатки гибнущих клеток и патогены. В дальнейшем происходит ретракция сетевидных нейтрофильных экстраклеточных ловушек, они поглощаются фагоцитирующими клетками, которые в свою очередь развивают процессы антигенной презентации.

Совокупность данных, полученных в последнее время и обобщенных в ряде наших исследований [1–7],

показывает, что эффективность противoinфекционного ответа существенно зависит как от защитных реакций самих инфицированных клеток, так и от реакций клеток врожденного иммунитета, развивающихся на ранних этапах инфицирования. В реакциях обоих типов важную роль играют интерфероны. Интерферонсодержащие препараты широко распространены, однако их влияние на реакции клеток врожденного иммунитета и параметры адаптивного иммунитета не исследовано. Не ясно также и то, как комбинация интерферона альфа с комплексом специфических и неспецифических антител влияет на иммунную систему человека. Поэтому представляется важным проведение исследования, направленного на выяснение этого вопроса.

Нейтрофильные внеклеточные ловушки (НЭЛ, NET – neutrophil extracellular traps) – это одна из форм жизнедеятельности нейтрофила, которую он приобретает при активации, связанной с появлением патогена. НЭЛ защищают от инфекции, в частности, от крупных патогенов, но они также вовлечены в патологические негативные процессы при слишком сильной плохо контролируемой активации. Таким образом, НЭЛ эффективны и безопасны при отсутствии их избыточного количества при контакте нейтрофила с патогеном.

Механизмы патологического действия на организм НЭЛ включают продукцию ими активных форм кислорода (АФК), продуцируемые НАДФН-оксидазой или митохондриями, которые активируют миелопероксидазу (МПО),

нейтрофильную эластазу (НЭ) и протеин-аргининдезинимазу типа 4 (PAD4).

Сам процесс образования НЭЛ, который имеет обозначение от английского NET – НЕТоз запускается в ответ на появление патогена, но с другой стороны активность этого процесса должна регулироваться организмом в обратную сторону, чтобы предотвратить чрезмерное повреждение тканей во время острого воспаления или хронического воспалительного заболевания.

Таким образом, имеет большое практическое значение оценка влияния ряда иммуномодулирующих лекарственных средств на активность НЕТоза.

Цель настоящего исследования заключалась в изучении влияния фармакологических препаратов Виферон, Кипферон и Эргоферон на формирование нейтрофильных экстраклеточных ловушек и популяционный и субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови в условиях клеточного культивирования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе использовали периферическую кровь 12 здоровых доноров и 6 больных с острым воспалением, которая служила источником нейтрофилов и лимфоцитов. Стимуляция НЭЛ проводилась 2 способами – спонтанно, без какой-либо стимуляции (контроль 1), и с помощью липополисахарида (LPS), который является естественным компонентом мембраны многих бактерий (контроль 2), за счет которого иммунная система распознает данные бактерии как чужеродные.

Получение клеточных фракций нейтрофилов

В исследовании использовали клеточные фракции нейтрофилов. Венозную кровь (10 мл) помещали в силиконизированную пробирку с ЭДТА для предотвращения свертывания. Для выделения нейтрофилов из венозной крови, обработанной ЭДТА, кровь разводили 2 раза натрий-фосфатным буферным раствором, pH 7,4, и наслаивали на двойной градиент плотности стерильных растворов фиколла-верографина. Плотность верхнего слоя градиента составляет 1,077, а нижнего – 1,119. После центрифугирования (1600 об/мин, 30 мин) на границе между градиентами появляется кольцо гранулоцитов с чистотой 98–100%, эритроциты при этом осаждаются на дно пробирки. Кольцо нейтрофильных гранулоцитов отбирали, переносили в пробирки для центрифугирования, дважды отмывали от примесей фиколла буферным раствором, используя центрифугирование для осаждения клеток (1200 об/мин, 15 мин). Стерильно выделенные нейтрофилы переносили в среду RPMI-1640 и использовали в экспериментах по культивированию. Жизнеспособность выделенных нейтрофилов составляла не менее 90%, которую определяли в тесте с 0,1% раствором трипанового синего.

Культивирование клеток крови с препаратами. К стерильно выделенным нейтрофилам добавляли экстракты исследуемых фармакологических препаратов и проводили инкубацию с клетками в атмосфере 5% CO₂ при 37 °C во всех экспериментах. В пробе объема 200 мкл,

приготовленной на среде RPMI-1640, содержались нейтрофилы и исследуемый фармакологический препарат. Конечная концентрация клеток в среде культивирования составляла $2 \cdot 10^5$ клеток/мл.

Иммуофлюоресцентное окрашивание нейтрофильных экстраклеточных ловушек. Для обнаружения и подсчета нейтрофильных экстраклеточных ловушек использовали флюоресцентную микроскопию. Для этого нейтрофилы после окончания инкубации помещали в лунки на предметном стекле, образованные наплавлением пленки Parafilm (Sigma) на стекло с отверстиями диаметром 5 мм. Стекло в лунках предварительно обрабатывали 0,1% поли-L-лизинем для увеличения адгезии клеток. Затем в каждую лунку вносили 20 мкл суспензии нейтрофилов из проб после культивирования. Для адгезирования нейтрофилов предметные стекла с нанесенной суспензией нейтрофилов помещали во влажную камеру и инкубировали в течение 30 мин при 37 °C. После окончания процедуры адгезии в лунки добавляли 10 мкл флюоресцентного красителя Syber Green (Evrogen) и выдерживали окрашенные пробы в течение 10 мин в темноте при 37 °C. Для удаления излишков красителя предметные стекла с адгезированными нейтрофилами промывали в натрийфосфатном буферном растворе в течение 2 мин и микроскопировали под иммерсией.

Среди 100 нейтрофилов подсчитывали количество нейтрофильных экстраклеточных ловушек. Результаты выражали в процентах как отношение количества нейтрофильных экстраклеточных ловушек к общему количеству нейтрофилов.

Получение клеточных фракций лимфоцитов

В исследовании использовали клеточные фракции лимфоцитов. Венозную кровь здоровых доноров или больных холециститом помещали в силиконизированную пробирку с ЭДТА для предотвращения свертывания. Лимфоциты выделяли в одноступенчатом градиенте плотности в стерильных условиях. Кровь разводили 1 : 5 – 50 мМ натрийфосфатным буферным раствором, pH 7,4, и наслаивали 10 мл разведенной крови на 2 мл раствора фиколла-верографина с удельным весом 1,077 и центрифугировали 30 мин при 600 g. Мононуклеарные клетки, содержащиеся в интерфазе, осторожно собирали, переносили в силиконизированные пробирки и дважды отмывали ресуспендированием с последующим центрифугированием в 50 мМ натрийфосфатном буферном растворе при 300 g в течение 10 мин. Клетки, предназначенные для определения исходной экспрессии CD-антигенов на лимфоцитах, ресуспендировали в буферном растворе с фосфатами, доводя до концентрации $2 \cdot 10^5$ клеток/мл, pH 7,4. Содержание лимфоцитов в клеточной взвеси определяли их визуальным подсчетом в камере Горяева. Жизнеспособность лимфоцитов, определяемая по прокрашиванию погибших клеток 0,1% раствором трипанового синего, составляла не менее 98%.

Определение содержания в периферической крови и в культуре *in vitro* лимфоцитов, экспрессирующих антигены CD3, CD4, CD8, CD16, CD20, CD72, CD38, CD25, CD71, HLA-DR, CD95, CD54, проводили с помощью

моноклональных антител (Сорбент, РФ) в реакции непрямой иммунофлюоресценции. Для оценки исходной экспрессии поверхностных антигенов лимфоцитами периферической крови использовали взвесь клеток в среде RPMI-1640, pH 7,4.

Культивирование лимфоцитов с препаратом. К стерильно выделенным лимфоцитам добавляли исследуемый фармакологический препарат и проводили инкубацию с клетками в атмосфере 5% CO₂ при 37 °C в течение 2 ч во всех экспериментах. В пробе объема 200 мкл, приготовленной на среде RPMI-1640, содержались лимфоциты и исследуемый фармакологический препарат. Конечная концентрация клеток в среде культивирования составляла $2 \cdot 10^5$ клеток/мл.

Иммунофлюоресцентное окрашивание лимфоцитов. Для обнаружения и подсчета лимфоцитов использовали флюоресцентную микроскопию. Для этого лимфоциты после окончания инкубации помещали в лунки на предметном стекле, образованные наплавлением пленки Parafilm (Sigma) на стекло с отверстиями диаметром 5 мм. Стекло в лунках предварительно обрабатывали 0,1% поли-L-лизинном для увеличения адгезии клеток. Затем в каждую лунку вносили 20 мкл суспензии лимфоцитов из проб после культивирования клеток с препаратом. Адгезирование лимфоцитов на стекло проводили во влажной камере в течение 30 мин при 37 °C.

После окончания процедуры адгезии в лунки добавляли 10 мкл раствора моноклональных антител. Препарат выдерживали в течение 30 мин при 4 °C, затем снова промывали охлажденным 50 мМ натрийфосфатным буферным раствором и вносили в лунки по 10 мкл рабочего раствора Fab-фрагментов антител мыши, меченных флюорохромом. Для связывания меченых Fab-фрагментов с моноклональными антителами, локализованными на поверхности лимфоцитов, препараты инкубировали 30 мин при +4 °C. После окончания процедуры связывания препараты промывали охлажденным 50 мМ натрийфосфатным буферным раствором и покрывали 20 мкл раствора глицерина с натрийфосфатным буферным раствором (в соотношении 1 : 1). Препарат микроскопировали в водной иммерсионной системе с использованием люминесцентного микроскопа «Люмам И3».

Экстрагирование препаратов. Для экстрагирования препаратов Виферона, Кипферона и Эргоферона из готовых лекарственных форм к ним добавляли 5 мл натрийфосфатного буферного раствора 50 мМ, pH 7,4, и инкубировали 30 мин при 37 °C. Затем проводили обработку на виброплатформе в течение 10 мин и центрифугировали 30 мин при 600 g. Водорастворимую фракцию отбирали и использовали в экспериментах по культивированию клеток. Во всех экспериментах экстракт исследуемых фармакологических препаратов занимал десятую часть объема пробы культивирования клеток.

Активация нейтрофилов. Стерильно выделенные нейтрофилы здоровых доноров активировали препаратом LPS Sigma (*Klebsiella pneumoniae*) в конечной концентрации 50 мкг/мл. За время инкубации 2 ч используемый липополисахарид вызывал активацию интактных нейтрофилов

и 30%-ное раскрытие нейтрофильных экстраклеточных ловушек.

Статистическая обработка. Статистическая обработка полученных результатов с целью оценки достоверности регистрируемых изменений проводилась при большой выборке – с помощью критерия t Стьюдента, при малой выборке – с ненормальным распределением, а также при сравнении попарно связанных вариантов – с применением непараметрических критериев Вилкоксона и Манна – Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

Исследование реакций врожденного иммунитета

Формирование НЭЛ под влиянием LPS и действие фармакологических препаратов Виферона, Кипферона и Эргоферона приведены на *рис. 1, 2* и в *табл. 1*.

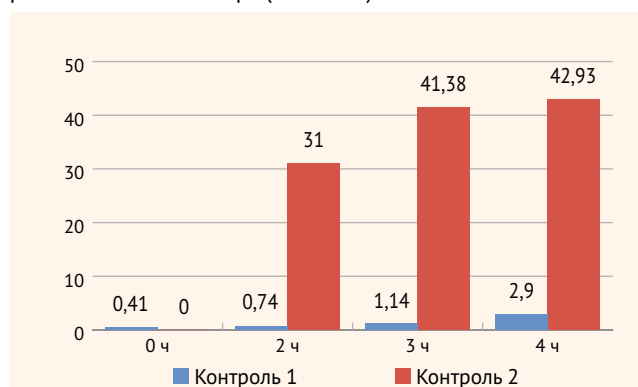
За время инкубации (4 ч) нейтрофилы здоровых доноров демонстрируют незначительное спонтанное формирование нейтрофильных экстраклеточных ловушек (контроль 1, *рис. 1*). Этот эффект, видимо, вызван механической стимуляцией интактных клеток, которая ведет к их активации. Однако этот эффект незначителен, и за весь период инкубации (4 ч) численность нейтрофилов, формирующих НЭЛ, не превышает 3%. Под влиянием LPS наблюдается значительное увеличение количества НЭЛ. Так, уже через 2 ч инкубации нейтрофилов здоровых доноров с LPS численность НЭЛ увеличивается до $31,59 \pm 2,32\%$, а через 4 ч инкубации возрастает до $42,93 \pm 3,56\%$ (контроль 2, *рис. 1*). Этот эффект описан в литературе и вызван активацией нейтрофилов, которые получают сигналы активации через рецепторы врожденного иммунитета TLR4.

Действие препаратов Виферон, Кипферон и Эргоферон изучали на нейтрофилах здоровых доноров, получивших стимулирующее воздействие путем обработки LPS (*рис. 2*).

Влияние Виферона на формирование НЭЛ, индуцированное LPS, практически отсутствует.

● **Рисунок 1.** Спонтанное формирование нейтрофильных экстраклеточных ловушек (контроль 1) и LPS-индуцированное образование нейтрофильных экстраклеточных ловушек (контроль 2)

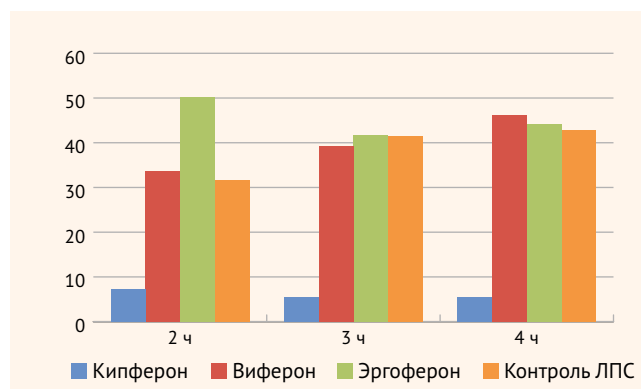
● **Figure 1.** Spontaneous production of neutrophilic extracellular traps (Control 1) and LPS-induced production of neutrophilic extracellular traps (Control 2)



Примечание. По горизонтальной оси – время инкубации нейтрофилов (ч). По вертикальной оси – количество нейтрофильных экстраклеточных ловушек (%).

● **Рисунок 2.** Влияние препаратов Кипферон, Виферон и Эргоферон на LPS-индуцированное образование нейтрофильных экстраклеточных ловушек

● **Figure 2.** Effect of Kipferon, Viferon and Ergoferon on LPS-induced production of neutrophil extracellular traps



Примечание. По горизонтальной оси – время инкубации нейтрофилов (ч). По вертикальной оси – количество нейтрофильных экстраклеточных ловушек (%).

Через 2, 3 и 4 ч инкубации количество НЭЛ, образованных нейтрофилами, активированными LPS, под влиянием этого препарата практически совпадает с численностью НЭЛ без действия Виферона. Полученные результаты свидетельствуют об отсутствии достоверного влияния Виферона на формирование НЭЛ, индуцированное LPS.

Динамика раскрытия НЭЛ под влиянием Кипферона совершенно иная. Результаты свидетельствуют о значительном подавляющем эффекте этого препарата на формирование НЭЛ, который был индуцирован LPS в интактных нейтрофилах здоровых доноров.

Так, уже через 2 ч инкубации Кипферона с нейтрофилами, активированными LPS, формирование НЭЛ значительно снижается до уровня $7,23 \pm 0,48\%$, тогда как в контроле численность НЭЛ составляет $31,59 \pm 2,32\%$ ($p < 0,01$). В продолжении инкубации Кипферона с активированными нейтрофилами этот эффект ингибирования раскрытия НЭЛ еще больше усиливается. Через 3 и 4 ч инкубации численность НЭЛ под влиянием Кипферона составляет $5,58 \pm 1,05\%$ ($p < 0,001$) и $5,51 \pm 0,87\%$ ($p < 0,001$) по сравнению с контролем – $41,38 \pm 3,83$ и $42,93 \pm 3,56\%$ соответственно.

Эргоферон оказывает значительное стимулирующее действие на формирование НЭЛ через 2 ч инкубации.

Эргоферон с активированными LPS нейтрофилами – количество НЭЛ значительно увеличивается и составляет $50,29 \pm 2,04\%$ ($p < 0,01$), превышая контрольные значения ($31,59 \pm 2,32\%$) в 1,6 раза. Через 3 и 4 ч инкубации этого препарата с нейтрофилами, активированными LPS, достоверных отличий в формировании НЭЛ по сравнению с контролем не наблюдается.

Результаты этого раздела исследования показывают, что все применяемые препараты характеризуются различным влиянием на формирование НЭЛ. Кроме этого, структура формирующихся НЭЛ под влиянием исследуемых препаратов также существенно различается.

Исследуемые препараты существенно влияют на морфологию НЭЛ. В контрольных исследованиях, где не применялся какой-либо лекарственный препарат, LPS индуцирует формирование НЭЛ в сетевидной форме нейтрофилами здоровых доноров (рис. 3), причем в течение 2 ч инкубации размеры НЭЛ не превышают десяти клеточных диаметров (рис. 4).

Виферон не оказывает существенного влияния на численность НЭЛ, но значительно увеличивает размеры формирующихся нейтрофильных ловушек. Регистрируются НЭЛ, имеющие размеры в несколько десятков клеточных диаметров (рис. 5, 6). Необходимо отметить, что все НЭЛ имеют сетевидное строение, характерное для инфекционного воспаления.

Кипферон, в отличие от достаточно близкого по фармакологическому составу Виферона, ограничивает избыточное формирование НЭЛ, уменьшая численность этих структур, а также существенно уменьшает их размеры и изменяет их морфологическое строение (рис. 7, 8). Наши исследования показывают, что под влиянием Кипферона обнаруживаются как нитевидные структуры (рис. 7), ранее нами обнаруженные при асептическом воспалении, так и сетевидные формы НЭЛ (рис. 8), характерные для инфекционного воспаления. Размеры найденных под влиянием Кипферона НЭЛ не превышают 10 клеточных диаметров.

Эргоферон вызывает не только быстрое увеличение численности НЭЛ, но и существенно изменяет морфологическое строение этих структур. Под влиянием Эргоферона наблюдаются чрезвычайно длинные волокна ДНК, выходящие за пределы поля зрения. Полный размер

● **Таблица 1.** Влияние препаратов Виферон, Кипферон, Эргоферон на формирование НЭЛ нейтрофильными лейкоцитами у здоровых доноров, индуцированными LPS

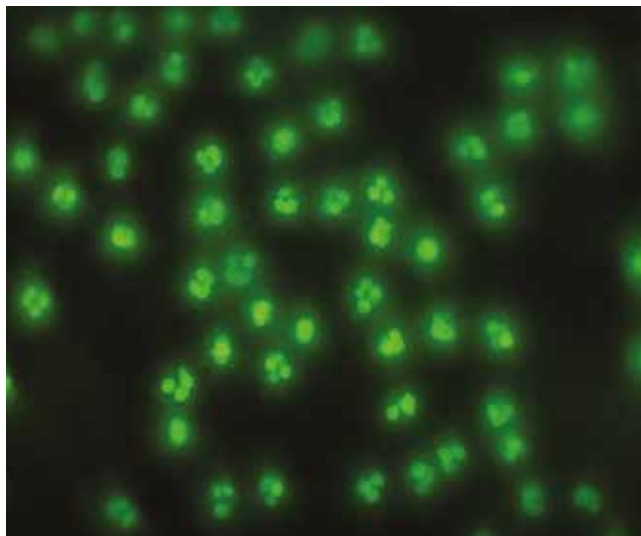
● **Table 1.** Effect of Viferon, Kipferon, Ergoferon on the LPS-induced production of NETs by neutrophilic leukocytes in healthy donors

Время инкубации нейтрофилов (ч)	Спонтанное формирование НЭЛ (контроль 1) в %	LPS-индуцированное формирование НЭЛ (контроль 2) в %	Влияние на LPS-индуцированные НЭЛ в %		
			Виферон	Кипферон	Эргоферон
0	$0,41 \pm 0,17$	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных
2	$0,74 \pm 0,12$	$31,59 \pm 2,32^*$	$33,55 \pm 4,25$	$7,23 \pm 0,48^*$	$50,29 \pm 2,04^*$
3	$1,14 \pm 0,20$	$41,38 \pm 3,83^{##}$	$39,28 \pm 3,32$	$5,58 \pm 1,05^{**}$	$41,60 \pm 5,62$
4	$2,93 \pm 0,45$	$42,93 \pm 3,56^{###}$	$46,18 \pm 5,01$	$5,51 \pm 0,87^{**}$	$44,22 \pm 9,32$

Примечание. Результаты представлены как $M \pm m$ (среднее \pm ошибка среднего). # – $p < 0,05$ по сравнению с контролем 1; ## – $p < 0,01$ по сравнению с контролем 1; ### – $p \leq 0,001$ по сравнению с контролем 1; * – $p < 0,01$ по сравнению с контролем 2; ** – $p < 0,001$ по сравнению с контролем 2.

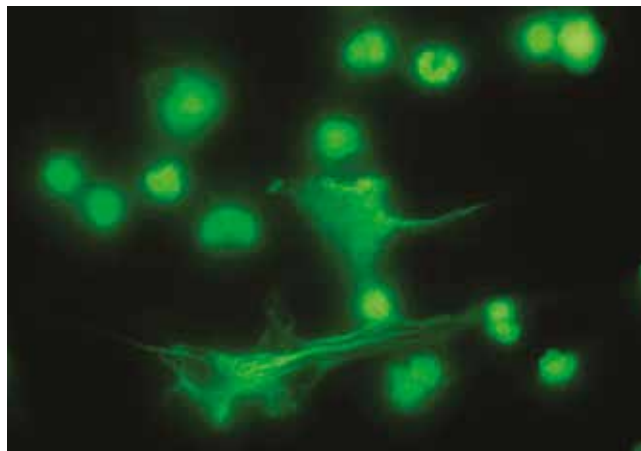
● **Рисунок 3.** Нейтрофилы здоровых доноров. Окрашивание двухцепочечной ДНК Cyber Green

● **Figure 3.** Neutrophils from healthy donors. SYBR Green staining of double-stranded DNA



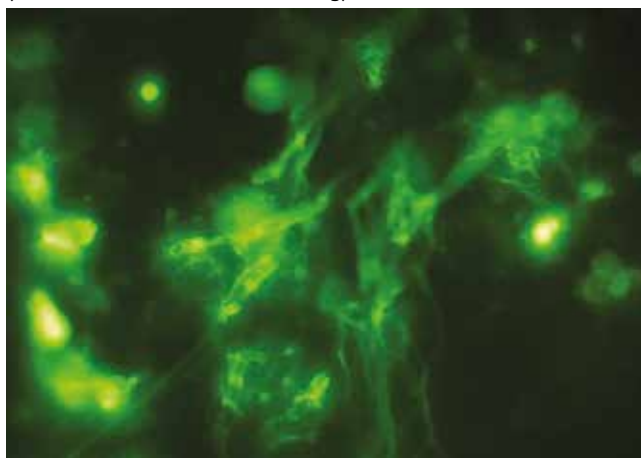
● **Рисунок 4.** Нейтрофильные экстраклеточные ловушки, формирующиеся нейтрофилами здоровых доноров, индуцированные добавлением LPS. Окрашивание двухцепочечной ДНК Cyber Green

● **Figure 4.** Neutrophil extracellular traps produced by healthy donor neutrophils in response to LPS addition. SYBR Green staining of double-stranded DNA



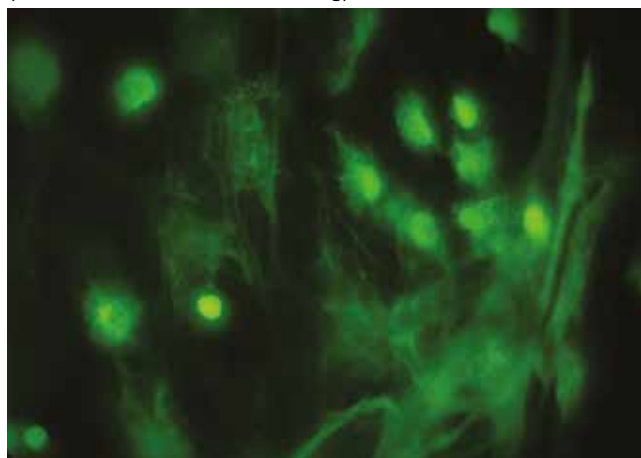
● **Рисунок 5.** Нейтрофильные экстраклеточные ловушки под влиянием Виферона (2 ч инкубации с препаратом)

● **Figure 5.** Neutrophil extracellular traps exposed to Viferon (2-hour incubation with the drug)



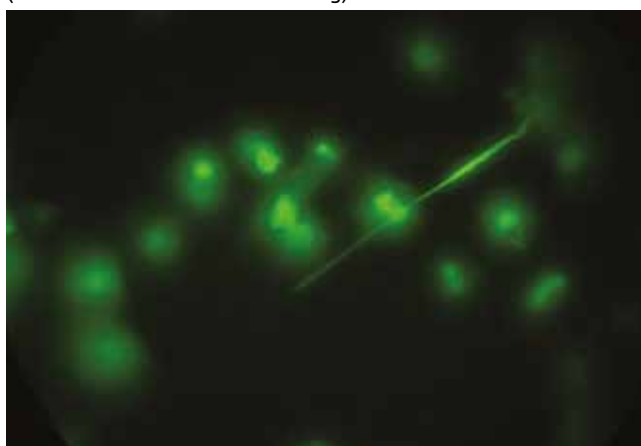
● **Рисунок 6.** Нейтрофильные экстраклеточные ловушки под влиянием Виферона (3 ч инкубации с препаратом)

● **Figure 6.** Neutrophil extracellular traps exposed to Viferon (3-hour incubation with the drug)



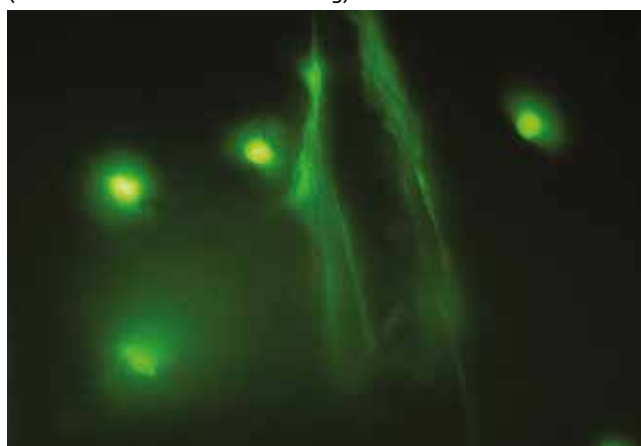
● **Рисунок 7.** Нейтрофильные экстраклеточные ловушки под влиянием Кипферона (2 ч инкубации с препаратом)

● **Figure 7.** Neutrophil extracellular traps exposed to Kipferon (2-hour incubation with the drug)

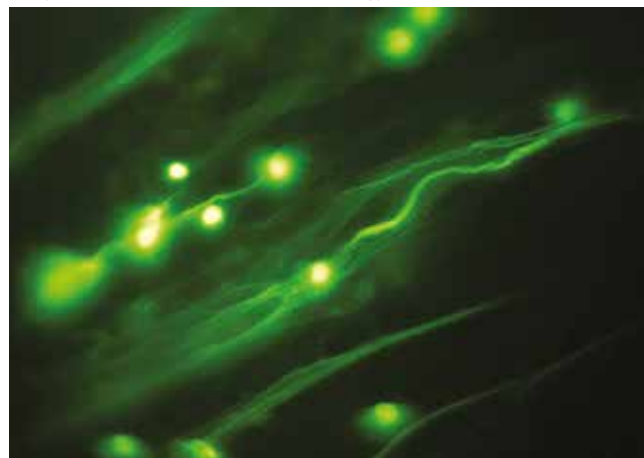


● **Рисунок 8.** Нейтрофильные экстраклеточные ловушки под влиянием Кипферона (3 ч инкубации с препаратом)

● **Figure 8.** Neutrophil extracellular traps exposed to Kipferon (3-hour incubation with the drug)



- **Рисунок 9.** Нейтрофильные экстраклеточные ловушки под влиянием Эргоферона (2 ч инкубации с препаратом)
- **Figure 9.** Neutrophil extracellular traps exposed to Ergoferon (2-hour incubation with the drug)



НЭЛ, по-видимому, значительно превышает несколько десятков клеточных диаметров. Поэтому представить полную структуру НЭЛ невозможно. *Рис. 9* демонстрирует фрагмент структуры НЭЛ, формирующейся под действием Эргоферона. НЭЛ представляет собой волокнистую структуру, состоящую из параллельных переплетающихся толстых и тонких нитей ДНК. Ранее такие структуры НЭЛ в наших исследованиях не встречались.

Ориентируясь на результаты наших предыдущих работ, и результаты данной экспериментальной работы, следует отметить, что Кипферон стимулирует образование сразу нескольких морфологических форм НЭЛ. Помимо сетевидной формы НЭЛ, которая участвует в захвате патогена, образуются и нитевидные НЭЛ. Функция НЭЛ с такой морфологической структурой продолжает изучаться. Это имеет потенциальное клиническое значение, т.к. Кипферон позволяет формировать несколько разновидностей НЭЛ для более эффективного подавления ими патогена.

Влияние Виферона, Кипферона и Эргоферона на популяционный и субпопуляционный состав лимфоцитов здоровых доноров

В пределах настоящего исследования определяли изменения популяционного и субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови, полученных от здоровых доноров под влиянием препаратов Виферона, Кипферона и Эргоферона. Результаты этого исследования в сопоставлении с показателями здоровых доноров приведены в *табл. 2*.

Влияние исследуемых фармакологических препаратов на популяционный и субпопуляционный состав лимфоцитов здоровых доноров в целом незначительное.

Виферон не влияет как на общее содержание Т-лимфоцитов (CD3), так и на численность субпопуляций Т-лимфоцитов (CD4 и CD8). Под влиянием Виферона наблюдается незначительное увеличение субпопуляции естественных киллерных клеток (CD56⁺-лимфоциты). Количество В-лимфоцитов, а также численность клеток, экспрессирующих активационные антигены лимфоцитов, под влиянием Виферона не изменяется.

- **Таблица 2.** Влияние препаратов Виферон, Кипферон, Эргоферон на популяционный и субпопуляционный состав лимфоцитов с учетом активационных антигенов у здоровых доноров

● **Table 2.** Effect of Viferon, Kipferon, Ergoferon on the population and subpopulation composition of lymphocytes with due account for activation antigens in healthy donors

Маркеры лимфоцитов	Контроль (n = 6)	Виферон (n = 6)	Кипферон (n = 6)	Эргоферон (n = 6)
Т-лимфоциты (%)				
CD3	66,83 ± 3,66	67,91 ± 3,83	66,04 ± 2,38	54,80 ± 3,34*
CD4	37,78 ± 1,65	47,56 ± 2,73	36,57 ± 4,07	37,50 ± 3,38
CD8	26,18 ± 0,96	28,91 ± 3,15	24,50 ± 1,13	27,84 ± 1,66
НК-клетки (%)				
CD16	12,88 ± 0,82	11,43 ± 1,35	7,54 ± 0,67*	15,90 ± 2,56
CD56	4,47 ± 0,52	7,20 ± 1,09*	7,58 ± 1,18*	4,74 ± 0,49
В-лимфоциты (%)				
CD20	14,88 ± 1,38	13,12 ± 1,34	12,52 ± 1,35	11,93 ± 0,94
CD72	5,38 ± 0,89	8,14 ± 2,14	5,96 ± 0,31	7,74 ± 0,49
Активационные маркеры лимфоцитов (%)				
CD23	5,25 ± 0,99	5,04 ± 0,88	3,89 ± 0,30	4,18 ± 0,52
CD25	5,97 ± 1,44	4,44 ± 0,54	4,26 ± 0,31	6,07 ± 0,56
CD71	6,94 ± 1,05	6,04 ± 0,81	6,99 ± 0,67	6,60 ± 1,01
HLA-DR	11,62 ± 0,93	12,14 ± 1,89	14,25 ± 1,34	11,45 ± 0,97
CD95	6,19 ± 0,94	6,74 ± 1,46	7,04 ± 0,60	5,46 ± 0,63
CD54	5,49 ± 0,98	6,60 ± 0,82	6,73 ± 0,82	5,49 ± 1,08

Примечание. Результаты представлены как М ± m (среднее ± ошибка среднего).
*p < 0,05 по сравнению с контролем.

Кипферон также не влияет на численность Т-лимфоцитов и их субпопуляций, но оказывает влияние на НК-клеточное звено иммунной системы. Однако под влиянием Кипферона при снижении общего числа НК-клеток (CD16⁺-лимфоциты) в 1,7 раза увеличивается количество активированных НК-клеток (CD56⁺-клетки) в 1,6 раза. Количество В-лимфоцитов, а также численность клеток, экспрессирующих активационные антигены лимфоцитов, под влиянием Кипферона не изменяется. Эти результаты могут интерпретировать свойство препарата Кипферона поддерживать баланс иммунной системы между более эффективной нейтрализацией патогена и ограничением количества самих НК-клеток, чье избыточное количество может быть ассоциировано с дополнительными осложнениями от воспалительного процесса, влияющими на организм пациента.

Эргоферон снижает общее количество Т-лимфоцитов до 54,80 ± 3,34% по сравнению с контрольными показателями здоровых доноров – 66,83 ± 3,66%. Причем численность субпопуляций Т-лимфоцитов (CD4 и CD8) под

влиянием этого препарата практически не изменяется. Этот эффект, по-видимому, вызван экранировкой части Т-клеточных рецепторов. Количество НК-клеток, В-лимфоцитов, а также численность клеток, экспрессирующих активационные антигены лимфоцитов, под влиянием Эргоферона не изменяется.

Влияние Виферона, Кипферона и Эргоферона на популяционный и субпопуляционный состав лимфоцитов пациентов с острым воспалением

Результаты исследования популяционного и субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови, полученных от пациентов с острым воспалительным процессом под влиянием препаратов Виферона, Кипферона и Эргоферона, приведены в *табл. 3*.

Воспаление вызывает ряд изменений в популяционном и субпопуляционном составе лимфоцитов. В частности отмечается снижение численности Т-лимфоцитов (CD3⁺-клетки), увеличение количества НК-клеток (CD16⁺-лимфоциты), В-лимфоцитов (CD20⁺-клетки), активационных антигенов лимфоцитов (CD 23, CD25, CD71), а также количества лимфоцитов, экспрессирующих рецептор запуска активационного апоптоза CD95. Помимо этого воспаление существенно увеличивает численность лимфоцитов, экспрессирующих рецептор адгезии (молекулу межклеточной коммуникации) CD54 (ICAM-1).

Изменения популяционного и субпопуляционного состава лимфоцитов, характерные для острого инфекционного воспалительного процесса, были исследованы нами ранее [8, 9]. В настоящем исследовании изменения популяционного и субпопуляционного состава лимфоцитов при остром инфекционном воспалении полностью соответствуют ранее полученным данным.

Виферон не влияет на общее содержание Т-лимфоцитов (CD3⁺-клетки) и на численность субпопуляций Т-лимфоцитов (CD4⁺- и CD8⁺-лимфоциты). Под влиянием Виферона наблюдается увеличение субпопуляции естественных киллерных клеток (НК-клетки, CD16⁺), а также их активированных форм (CD56⁺-лимфоциты).

Численность В-лимфоцитов не изменяется, но увеличивается в 1,4 раза вероятность у ряда В-лимфоцитов развивать интенсивный синтез иммуноглобулинов (увеличение CD72⁺-лимфоцитов). Под влиянием Виферона регистрируется существенное повышение в 1,9 раза численности активированных В-лимфоцитов (CD23⁺-клетки). Повышение содержания в крови CD23⁺-клеток отражает активацию В-клеточного звена иммунной системы.

Количество клеток, экспрессирующих другие активационные антигены лимфоцитов (CD25, CD71, HLA-DR), под влиянием этого препарата практически не изменяется. Не изменено также количество клеток, экспрессирующих маркер активационного апоптоза (CD95⁺-клетки). Виферон существенно, в 1,6 раза, снижает численность клеток, экспрессирующих молекулу межклеточной коммуникации CD54 (ICAM-1), участвующую в презентации антигенов.

Наиболее выраженные количественные изменения популяционного и субпопуляционного состава лимфоцитов под влиянием Виферона регистрируются

● **Таблица 3.** Влияние препаратов Виферон, Кипферон, Эргоферон на популяционный и субпопуляционный состав лимфоцитов с учетом активационных антигенов у пациентов с острым воспалением

● **Table 3.** Effect of Viferon, Kipferon, Ergoferon on the population and subpopulation composition of lymphocytes with due account for activation antigens in patients with acute inflammation

Маркеры лимфоцитов	Больные, контроль (n = 6)	Виферон (n = 6)	Кипферон (n = 6)	Эргоферон (n = 6)
Т-лимфоциты (%)				
CD3	54,25 ± 1,95	55,31 ± 1,63	51,0 ± 1,00	36,83 ± 2,04*
CD4	34,94 ± 1,50	35,31 ± 2,30	37,77 ± 2,83	32,33 ± 1,66
CD8	25,13 ± 1,18	26,75 ± 1,39	14,30 ± 0,98*	15,20 ± 2,44*
НК-клетки (%)				
CD16	11,53 ± 0,54	14,99 ± 1,32*	20,20 ± 2,13*	5,70 ± 1,52*
CD56	8,56 ± 0,50	12,63 ± 0,93**	6,90 ± 0,30	4,90 ± 0,37*
В-лимфоциты (%)				
CD20	17,67 ± 0,57	16,77 ± 0,69	18,67 ± 1,33	7,67 ± 1,17*
CD72	6,81 ± 0,88	9,84 ± 0,70*	7,77 ± 0,53	6,57 ± 0,86
Активационные маркеры лимфоцитов (%)				
CD23	8,62 ± 0,89	16,01 ± 2,68*	8,60 ± 0,79	3,63 ± 0,48*
CD25	13,46 ± 2,17	14,1 ± 1,64	7,83 ± 0,63*	9,11 ± 1,67*
CD71	13,73 ± 0,84	12,87 ± 1,14	7,59 ± 0,79*	13,21 ± 2,77
HLA-DR	12,90 ± 0,93	11,75 ± 0,61	13,19 ± 1,01	11,20 ± 0,99
CD95	8,47 ± 0,49	10,0 ± 0,67	7,03 ± 0,99	6,46 ± 0,37*
CD54	11,68 ± 0,54	7,29 ± 1,21**	13,93 ± 3,02	8,81 ± 1,25

Примечание. Результаты представлены как М ± m (среднее ± ошибка среднего).
* p < 0,05 по сравнению с контролем; ** p < 0,01 по сравнению с контролем.

в НК-клеточном звене (CD16 и CD56), субпопуляции В-лимфоцитов (CD72) и количестве активированных В-лимфоцитов (CD23). Увеличение В-лимфоцитов, с одной стороны, может иметь как положительное клиническое значение, так в то же время и отрицательное. При длительной активации лимфоцитов на фоне инфекционного процесса могут возникать условия формирования иных форм воспалительных реакций, например реакций при хронических вирусных инфекциях [9] и аутоиммунных процессах [10], а также онкогенных процессах [11]. В таком случае безопасность длительного воздействия на активацию В-лимфоцитов должна отдельно оцениваться в соответствующих клинических исследованиях.

Кипферон оказывает значительное влияние на количество цитотоксических лимфоцитов, не изменяя общую численность Т-лимфоцитов (CD3⁺-клетки) и количество Т-лимфоцитов с хелперно-индукторной функцией (CD4⁺-клетки). Предположительно, эти изменения связаны с подавлением экспрессии CD8-антигена на поверхности Т-лимфоцитов. Под влиянием Кипферона увеличивается

количество NK-клеток (CD16+), что характерно для действия интерферонов, и поддерживается врожденный иммунитет. Численность В-лимфоцитов (CD20⁺-клетки) и количество стимулированных антигенами В-лимфоцитов (CD72⁺-клетки) не изменено. Уровень активации В-лимфоцитов не изменяется, т. к. численность активированных В-лимфоцитов (CD23⁺-клетки) совпадает с контрольными значениями. Количество лимфоцитов, экспрессирующих ранние дифференцировочные активационные антигены (CD25 и CD71), под влиянием Кипферона снижается в 1,7 и 1,8 раза соответственно, по сравнению с контролем. Количество зрелых, функционально активных лимфоцитов (HLA-DR⁺-клетки) под влиянием этого препарата не изменяется.

Не изменяется также численность лимфоцитов, экспрессирующих маркер активационного апоптоза (CD95⁺-клетки). Кипферон не влияет на количество клеток, экспрессирующих рецептор адгезии и молекулу межклеточной коммуникации CD54 (ICAM-1). Это указывает, что Кипферон стимулирует, главным образом, системы врожденного иммунитета, позволяя сформировать такой тип ответа, который более локально и быстро отвечает на инфекцию, ограничивает ее распространение и формирование дальнейших осложнений [12].

Это утверждение сочетается с результатами другой части данной экспериментальной работы, где отражены преимущественно изменения в лимфоцитах, активированных воспалением, под влиянием Кипферона. Они проявляются в NK-клеточном звене и активационных маркерах лимфоцитов. Это приводит к увеличению численности натуральных киллерных клеток, сопровождающееся снижением количества цитотоксических Т-лимфоцитов, а также нормализацией численности лимфоцитов, экспрессирующих ранние активационные антигены.

Эргоферон содержит в своем составе набор антител к гамма-интерферону человека, гистамину, рецептору CD4, но не содержит в своем составе интерферон альфа. Его влияние на популяционный и субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови выражено особенно сильно. Из 13 исследованных маркеров лимфоцитов, характеризующих параметры адаптивного иммунитета, Эргоферон в условиях наших экспериментов вызывает снижение численности 8 субпопуляций лимфоцитов.

Это может быть объяснено подавлением экспрессии поверхностных рецепторов лимфоцитов под влиянием антител, входящих в состав препарата. В какой степени эти изменения влияют на функциональную активность исследуемых популяций и субпопуляций лимфоцитов можно только предполагать [13–15].

Регистрируется резкое снижение количества как NK-клеток (CD16⁺-лимфоциты), так и активированных NK-клеток (CD56⁺-лимфоциты), в 2,0 и в 1,7 раза соответственно, по сравнению с контролем. Значительно снижено в 2,3 раза количество В-лимфоцитов (CD20⁺-клетки). При этом численность примированных антигенами В-лимфоцитов (CD72⁺-клетки) не изменяется. С наибольшей

вероятностью можно ожидать развития иммунодепрессивного эффекта впоследствии [16–17], что требует дальнейшей научно-клинической оценки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование позволяет оценить механизмы иммуномодулирующего действия нескольких лекарственных препаратов на отдельные звенья иммунного ответа при рассмотрении экспериментальной модели бактериальной инфекции у пациентов.

Виферон и, главным образом, Кипферон поддерживают развитие реакций врожденного иммунитета. Врожденный иммунитет, как известно, – это ответ нашего организма на инфекцию в острую фазу воспаления. Он включается наиболее быстро, а его активность наиболее важна для пациента в первые 7–10 дней с момента появления симптомов заболевания.

При этом препарат Кипферон демонстрирует ограничение интенсивности воспалительной реакции, что проявляется снижением количества НЭЛ, а также изменением их морфологической структуры на менее «агрессивную» форму. Кроме того, отмечается увеличение численности активных NK-клеток, чья важнейшая функция – нейтрализация бактерий и вирусов, а также клеток организма, которые они уже заразили. Это также имеет важное клиническое значение для предупреждения осложнений на фоне присоединения вторичной инфекции.

Отмечается разница во взаимодействии препаратов Кипферон и Виферон на систему адаптивного иммунитета. В рамках условий проведенного исследования отмечается, что Кипферон за счет, по-видимому, комплекса иммуноглобулинов в его составе стимулирует преимущественно врожденный иммунитет, что является достаточным для уничтожения микробной угрозы.

Что касается препарата Эргоферон, то по результатам оценки реакций врожденного иммунитета видна его провоспалительная направленность стимуляции иммунного ответа на представленной модели. В то же время Эргоферон обладает способностью существенно снижать содержание в крови популяций и субпопуляций лимфоцитов, ответственных за формирование адаптивного иммунитета.

Полученные данные позволяют утверждать, что эффект препаратов интерферона-α связан, в первую очередь, с их влиянием на реакции клеток врожденного иммунитета. Влияние этих препаратов на популяционный и субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови здоровых людей, отражающий состояние адаптивного иммунитета, не столь клинически значительно.

Таким образом, проведенное многоуровневое исследование позволяет выявить новые свойства и механизмы действия используемых фармакологических препаратов на основе интерферона-α, подтверждающих за счет своего действия эффективную стимуляцию отдельных звеньев иммунитета.



Поступила / Received 10.01.2023
Поступила после рецензирования / Revised 24.01.2023
Принята в печать / Accepted 26.01.2023

Список литературы / References

1. Казимирский А.Н., Порядин Г.В., Салмаси Ж.М., Семенова Л.Ю. Эндогенные регуляторы иммунной системы (sCD100, малоновый диальдегид, аргиназа). *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2018;164(5):693–700. <https://doi.org/10.1007/s10517-018-4061-6>. Kazimirskii A.N., Poryadin G.V., Salmasi J.M., Semenova L.Yu. Endogenous regulators of the immune system (sCD100, malonic dialdehyde, and arginase). *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2018;164(5):693–700. <https://doi.org/10.1007/s10517-018-4061-6>.
2. Kazimirskii A.N., Salmasi J.M., Poryadin G.V. Coordination of Innate and Adaptive Immunity Depending on Neutrophilic Extracellular Traps Formation. *Austin J Clin Immunol*. 2019;6(1):1037. Available at: <https://www.austinpublishinggroup.com/clinical-immunology/fulltext/ajci-v6-id1037.php>.
3. Казимирский А.Н., Салмаси Ж.М., Порядин Г.В. Нейтрофильные экстраклеточные ловушки – регуляторы формирования врожденного и адаптивного иммунитета. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2020;4(1):38–41. <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2020-4-1-38-41>. Kazimirskii A.N., Salmasi J.M., Poryadin G.V. Neutrophil extracellular traps regulate the development of innate and adaptive immune system. *RMJ. Medical Review*. 2020;4(1):38–41. (In Russ.) <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2020-4-1-38-41>.
4. Казимирский А.Н., Салмаси Ж.М., Порядин Г.В. Антивирусная система врожденного иммунитета: патогенез и лечение COVID-19. *Вестник РГМУ*. 2020;5(5):5–14. <https://doi.org/10.24075/vrgmu.2020.054>. Kazimirskii A.N., Salmasi J.M., Poryadin G.V. Antiviral system of innate immunity: COVID-19 pathogenesis and treatment. *Bulletin of Russian State Medical University*. 2020;5(5):5–14. (In Russ.) <https://doi.org/10.24075/brsmu.2020.054>.
5. Порядин Г.В., Салмаси Ж.М., Кукуес И.В., Казимирский А.Н., Данилов А.Б., Лазарева Н.Б., Данилов А.Б. Современные знания о воспалительных заболеваниях различной локализации и этиологии: новые возможности фармакотерапии. *Фарматека*. 2020;27(14):37–46. <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.14.37-46>. Poryadin G.V., Salmasi J.M., Kukes I.V., Kazimirskii A.N., Danilov A.B., Lazareva N.B., Danilov A.B. Modern knowledge of inflammatory diseases of various localization and etiology: new possibilities of pharmacotherapy. *Pharmateca*. 2020;27(14):37–46. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.14.37-46>.
6. Кукуес И.В., Салмаси Ж.М., Терновой К.С., Казимирский А.Н., Ободзинская Т.Е., Лим В.Г. и др. Предпосылки к созданию атласа постковидного воспаления как способа персонализированной фармакотерапии, а также прогнозирования и предупреждения органных и системных дисфункций. *Медицинский совет*. 2021;12(72):72–88. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-72-88>. Kukes I.V., Salmasi J.M., Ternovoy K.S., Kazimirskii A.N., Obodzinskaya T.E., Lim V.G. et al. Prerequisites for the creation of an atlas of postcovid inflammation as a way of personalized pharmacotherapy, as well as predicting and preventing organ and systemic dysfunctions. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;12(72):72–88. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-72-88>.
7. Салмаси Ж.М., Казимирский А.Н., Кукуес И.В., Порядин Г.В., Поздняков Д.И. Интерферонсодержащие препараты: клиникофармакологические и иммунологические задачи применения при респираторных заболеваниях. *Медицинский совет*. 2021;11(210):210–220. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-11-210-220>. Salmasi J.M., Kazimirskii A.N., Kukes I.V., Poryadin G.V., Pozdnyakov D.I. Interferon-containing drugs: clinical, pharmacological, and immunological points of their use for respiratory diseases treatment. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;11(210):210–220. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-11-210-220>.
8. Казимирский А.Н., Салмаси Ж.М., Порядин Г.В., Кукуес И.В. Современные иммунофармакологические возможности оценки свойства бензидами-на для влияния на клетки врожденного и адаптивного иммунитета. *Медицинский совет*. 2021;11(111):111–117. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-11-111-117>. Kazimirskii A.N., Salmasi J.M., Poryadin G.V., Kukes I.V. Modern immunopharmacological methods of discovering new properties of benzydamine by its influence on innate and adaptive immune cells. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;11(111):111–117. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-11-111-117>.
9. Hua S., Viganò S., Tse S., Zhengyu O., Harrington S., Negroni J. et al. Pegylated Interferon- α -Induced Natural Killer Cell Activation Is Associated With Human Immunodeficiency Virus-1 DNA Decline in Antiretroviral Therapy-Treated HIV-1/Hepatitis C Virus–Coinfected Patients. *Clin Infect Dis*. 2018;66(12):1910–1917. <https://doi.org/10.1093/cid/cix1111>.
10. Rönnblom L., Lövgren T., Bse U., Alm G.V. Production of IFN- α by Natural IFN- α Producing Cells (NIPC), induced by apoptotic cells and autoantibodies via Fc γ RII, could be a pivotal event in the etiopathogenesis of SLE. *Arthritis Res Ther*. 2002;4(7). Available at: <https://arthritis-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/ar514>.
11. Buddingh E.P., Ruslan S.E., Berghuis D., Gelderblom H., Anninga J.K., Hogendoorn P.C. et al. Intact interferon signaling in peripheral blood leukocytes of high-grade osteosarcoma patients. *Cancer Immunol Immunother*. 2012;61(6):941–947. <https://doi.org/10.1007/s00262-012-1232-6>.
12. Wiesolek H.L., Bui T.M., Lee J.J., Dalal P., Finkielstein A., Batra A. et al. Intercellular Adhesion Molecule 1 Functions as an Efferocytosis Receptor in Inflammatory Macrophages. *Am J Pathol*. 2020;190(4):874–885. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2019.12.006>.
13. Marshak A., Doherty P.C., Wilson D.B. The control of specificity of cytotoxic T lymphocytes by the major histocompatibility complex (AG-B) in rats and identification of a new alloantigen system showing no AG-B restriction. *J Exp Med*. 1977;146(6):1773–1790. <https://doi.org/10.1084/jem.146.6.1773>.
14. Kappler J.W., Marrack P. The role of H-2-linked genes in helper T-cell function: I. In vitro expression in B cells of immune response genes controlling helper T-cell activity. *J Exp Med*. 1977;146(6):1748–1764. <https://doi.org/10.1084/jem.146.6.1748>.
15. Li J., Barreda D.R., Zhang Y.A., Boshra H., Gelman A.E., Lapatra S. et al. B lymphocytes from early vertebrates have potent phagocytic and microbicidal abilities. *Nat Immunol*. 2006;7(10):1116–1124. <https://doi.org/10.1038/ni1389>.
16. Cross A.H., Klein R.S., Piccio L. Rituximab combination therapy in relapsing multiple sclerosis. *Ther Adv Neural Disord*. 2012;5(6):311–319. <https://doi.org/10.1177/1756285612461165>.
17. Kläsener K., Jellusova J., Andrieux G., Salzer U., Böhler C., Steiner S.N. et al. CD20 as a gatekeeper of the resting state of human B cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2021;118(7):e2021342118. <https://doi.org/10.1073/pnas.2021342118>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Кукуес И.В.
 Концепция и дизайн исследования – Порядин Г.В., Салмаси Ж.М., Кукуес И.В.
 Написание текста – Казимирский А.Н., Кукуес И.В.
 Сбор и обработка материала – Казимирский А.Н., Семенова Л.Ю.
 Обзор литературы – Казимирский А.Н.
 Перевод на английский язык – Кукуес И.В.
 Анализ материала – Казимирский А.Н., Салмаси Ж.М.
 Статистическая обработка – Панина М.И.
 Редактирование – Кукуес И.В., Салмаси Ж.М., Панина М.И.
 Утверждение окончательного варианта статьи – Салмаси Ж.М., Кукуес И.В.

Contribution of authors:

Concept of the article – Ilya V. Kukes
 Study concept and design – Gennady V. Poryadin, Jean M. Salmasi, Ilya V. Kukes
 Text development – Alexander N. Kazimirskii, Ilya V. Kukes
 Collection and processing of material – Alexander N. Kazimirskii, Lydmila Y. Semenova
 Literature review – Alexander N. Kazimirskii
 Translation into English – Ilya V. Kukes
 Material analysis – Alexander N. Kazimirskii, Jean M. Salmasi
 Statistical processing – Marina I. Panina
 Editing – Ilya V. Kukes, Jean M. Salmasi, Panina M.I.
 Approval of the final version of the article – Jean M. Salmasi, Ilya V. Kukes

Информация об авторах:

Казимирский Александр Николаевич, д.б.н., доцент, ведущий научный сотрудник отдела молекулярных технологий, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0002-3079-4089>; alnica10@mail.ru

Салмаси Жеан Мустафаевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патофизиологии и клинической патофизиологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0001-8524-0019>; profjms@yandex.ru

Кукес Илья Владимирович, к.м.н., врач клинический фармаколог, иммунолог, руководитель научно-клинического отдела, Международная ассоциация клинических фармакологов и фармацевтов; 109147, Россия, Москва, ул. М. Калитниковская, д. 2/1; <https://orcid.org/0000-0003-1449-8711>; ilyakukes@gmail.com

Порядин Геннадий Васильевич, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, профессор кафедры патофизиологии и клинической патофизиологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0003-2010-3296>; poryadin_GV@rsmu.ru

Семенова Людмила Юрьевна, д.м.н., доцент, профессор кафедры патофизиологии и клинической патофизиологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0003-1000-0453>; Semenovaly@mail.ru

Панина Марина Ивановна, д.м.н., профессор, профессор кафедры патофизиологии и клинической патофизиологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0002-7651-0037>; pan-mar@list.ru

Information about the authors:

Alexander N. Kazimirskii, Dr. Sci. (Biol.), Associate Professor, Leading Researcher, Department of Molecular Technologies, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3079-4089>; alnica10@mail.ru

Jean M. Salmasi, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pathophysiology and Clinical Pathophysiology, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8524-0019>; profjms@yandex.ru

Ilya V. Kukes, Cand. Sci. (Med.), Laureate of the Grant of the President of the Russian Federation, Clinical Pharmacologist, Immunologist, Head of the Scientific and Clinical Department, International Association of Clinical Pharmacologists and Pharmacists; 2, Bldg. 1, Malaya Kalitnikovskaya St., Moscow, 109147, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1449-8711>; ilyakukes@gmail.com

Gennady V. Poryadin, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Pathophysiology and Clinical Pathophysiology, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2010-3296>; poryadin_GV@rsmu.ru

Lydmila Y. Semenova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Pathophysiology and Clinical Pathophysiology, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1000-0453>; Semenovaly@mail.ru

Marina I. Panina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Pathophysiology and Clinical Pathophysiology, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7651-0037>; pan-mar@list.ru

Распространенность паратонзиллярных абсцессов у детей Тюменского региона

Н.Е. Кузнецова[✉], <https://orcid.org/0000-0002-8587-6508>, kne61@mail.ru

И.М. Вешкурцева, <https://orcid.org/0000-0003-0215-7709>, vizabella-64@mail.ru

Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54

Резюме

Введение. Паратонзиллярный абсцесс (ПТА) – это нагноение паратонзиллярной клетчатки, которое чаще является осложнением острого или хронического тонзиллита и требует срочной медицинской помощи. Вопросы диагностики и лечения ПТА представляют одну из актуальных проблем детской оториноларингологии. Основной пик заболеваемости приходится на подростковый период, что связано с изменением иммунобиологических свойств организма в этом возрасте. У детей до 3 лет заболевание встречается крайне редко, однако рост числа ПТА у детей с 4,2 до 12,1% и развитие паратонзиллитов у детей младше 3 лет настораживают в отношении тяжести постстрептококковых осложнений. Своевременная диагностика, лечение и профилактика ПТА имеют важное значение для предотвращения потенциально серьезных осложнений.

Цель. Изучить распространенность ПТА у детей, провести анализ результатов профилактики растительным лекарственным препаратом, содержащим корни алтея, цветки ромашки, травы хвоща, тысячелистника и одуванчика лекарственного, листья грецкого ореха и кору дуба.

Материалы и методы. Проведена выборка историй болезни 19 017 человек, госпитализированных в детское оториноларингологическое отделение Областной клинической больницы №2 (г. Тюмень), изучена распространенность ПТА и других заболеваний глотки. Длительность проспективного наблюдения пациентов составила 10 лет (2009–2019). Проанализированы такие клинические данные, как боль в горле, увеличение шейных и подчелюстных лимфоузлов, жар, дисфагия, гнусавость голоса, тризм жевательной мускулатуры. Оценивались половые, возрастные особенности, данные о рецидиве. Всем пациентам с ПТА было выполнено вскрытие и дренирование гнойной полости с назначением антибактериальной терапии и растительного препарата в послеоперационном периоде. Чтобы исследовать клиническую эффективность и переносимость растительного препарата в группе детей с хроническим тонзиллитом, ассоциированным с ПТА, было проведено нерандомизированное слепое исследование.

Результаты. Распространенность ПТА составляет 3,2%, заболевание наблюдается у детей среднего и старшего школьного возраста, чаще болеют девочки – 52% случаев.

Заключение. Распространенность ПТА в детском возрасте не имеет тенденции к снижению. Применение антисептического растительного лекарственного препарата в послеоперационном периоде способствует быстрому купированию симптомов ПТА, предотвращению рецидива заболевания и потенцированию антибактериальной терапии.

Ключевые слова: паратонзиллярный абсцесс, дренирование, боль в горле, профилактика, растительный препарат

Для цитирования: Кузнецова Н.Е., Вешкурцева И.М. Распространенность паратонзиллярных абсцессов у детей Тюменского региона. *Медицинский совет.* 2023;17(1):160–165. <https://doi.org/10.21518/ms2023-021>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Prevalence of peritonsillar abscesses in children of the Tyumen region

Nadezhda E. Kuznetsova[✉], <https://orcid.org/0000-0002-8587-6508>, kne61@mail.ru

Izabella M. Veshkurtseva, <https://orcid.org/0000-0003-0215-7709>, vizabella-64@mail.ru

Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia

Abstract

Introduction. Peritonsillar abscess (PTA) is a suppuration of the peritonsillar fiber, which is more often a complication of acute tonsillitis, requires urgent medical care. Issues of diagnosis and treatment of PTA are one of the urgent problems of pediatric otorhinolaryngology. The main peak of the incidence occurs in adolescence, which is associated with a change in the immunobiological properties of the body at this age. In children under 3 years of age, the disease is extremely rare, but the increase in the number of PTA in children from 4.2 to 12.1% and the development of peritonsillitis in children under 3 years of age are alarming about the severity of post-streptococcal complications. Timely diagnosis, treatment and prevention of PTA are essential to prevent potential serious complications.

Aim. To study the prevalence of PTA in children, to analyze the results of prevention with a herbal preparation.

Materials and methods. A sample of medical histories of 19,017 people hospitalized in the children's ENT department of Regional Clinical Hospital No. 2 (Tyumen) was carried out, the prevalence of PTA and other diseases of the pharynx was studied. The duration of prospective observation of patients was 10 years (2009–2019). Clinical data such as sore throat, enlargement of the cervical and submandibular lymph nodes, fever, dysphagia, nasality of the voice, trismus of the masticatory muscles were analyzed.

Gender, age characteristics, data on relapse were evaluated. All patients with PTA were opened and drained of the purulent cavity with the appointment of antibacterial therapy and the herbal preparation in the postoperative period.

Results. The highest incidence of PTA is observed in children of middle and high school age, more often girls are sick – 52% of cases. A more rapid relief of the main symptoms and relapses of PTA was recorded in the group of children who received the herbal preparation as a prophylaxis.

Conclusions. The prevalence of PTA in childhood does not tend to decrease. Prophylactic use of the herbal preparation in the postoperative period contributes to a more rapid relief of the main symptoms of PTA and prevention of recurrence of the disease.

Keywords: prevalence, urgent care, peritonsillar abscess, drainage, antibiotic, sore throat, children, prophylaxis, herbal preparation

For citation: Kuznetsova N.E., Veshkurtseva I.M. Prevalence of peritonsillar abscesses in children of the Tyumen region. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(1):160–165. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-021>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Паратонзиллярный абсцесс (ПТА) – это нагноение паратонзиллярной клетчатки, которое чаще является осложнением острого тонзиллита и требует срочной медицинской помощи [1, 2]. Вопросы диагностики и лечения ПТА представляют одну из актуальных проблем детской оториноларингологии. Несмотря на значительные успехи, распространенность ПТА в детском возрасте не имеет тенденции к снижению. Основной пик заболеваемости приходится на подростковый период, что, очевидно, связано с изменением иммунобиологических свойств организма в этом возрасте [1–4]. У детей до 3 лет заболевание встречается крайне редко, однако сообщения ряда авторов о развитии паратонзиллитов у детей младше 3 лет [5] настораживают в отношении тяжести постстрептококковых осложнений [6]. В последние годы отмечается рост числа ПТА у детей с 4,2 до 12,1% [7, 8]. ПТА также может наблюдаться у стационарных пациентов, у которых в анамнезе отсутствовали проявления хронического тонзиллита (ХТ) и абсцессы возникли на фоне его безангинной формы [9]. Классическая картина представлена ведущими симптомами: дисфагия, жар, гнусавость голоса, тризм жевательных мышц. При осмотре зева наблюдается асимметрия паратонзиллярной области, покраснение, смещение небного язычка к противоположной стороне, увеличение шейных и подчелюстных лимфоузлов. Лечение обычно включает разрез и дренирование с последующим использованием антибактериальной терапии [5].

Известно, что при лечении ПТА потребность в последующей тонзиллэктомии составляет от 10 до 20% [10], при этом следует учитывать, что сама тонзиллэктомия связана с риском развития заболеваний верхних дыхательных путей: астмы, гриппа, пневмонии, хронической обструктивной болезни легких [11]. Авторы также отмечают риск развития среднего отита и синусита после адено-тонзиллэктомии до 4–5 раз, а краткосрочные преимущества операции не перекрывают долгосрочные риски [12]. Диагностика острых воспалительных заболеваний глотки, особенно ее флегмонозных форм, представляет определенные трудности в связи с их глубоким расположением в пара- и ретрофарингеальном пространстве. В то же время в современных условиях существует возможность значительно повысить эффективность и качество

обработки диагностической информации с помощью математических методов.

Одной из форм применения математических и компьютерных методов диагностики заболеваний являются системы поддержки принятия врачебных решений [13]. Своевременная диагностика, лечение и профилактика ПТА имеет важное значение для предотвращения потенциально серьезных осложнений у детей. Среди известных препаратов системного воздействия на очаг воспаления в тканях небных миндалин в арсенале оториноларинголога следует отметить комплексный фитопрепарат Тонзилгон Н (производство Bionorica SE, Германия). Исследование *in vitro* препарата Тонзилгон Н на культуре клеток легочного эпителия свидетельствует о подавлении воспаления в дыхательных путях за счет снижения продукции интерлейкина-8 и β-дефензина-2 человека в эпителиальных клетках, повышение врожденных и адаптивных механизмов иммунной системы, положительное влияние на антиоксидантную защиту у детей с ХТ [14].

В связи с важной ролью небных миндалин в иммуногенезе проблема ХТ и ПТА продолжает оставаться актуальной и требует применения эффективных и безопасных лекарственных средств, отвечающих современным требованиям клинической фармакологии. Для лечения ХТ у детей, перенесших ПТА, сокращения продолжительности и частоты рецидивов заболевания, облегчения симптомов и во избежание бактериальной суперинфекции традиционно используют фитопрепараты с иммуномодулирующими свойствами, так как они обладают положительным действием при отсутствии побочных эффектов, что особенно важно в педиатрической практике. Примером такого лечения является применение растительного лекарственного препарата Тонзилгон Н (Bionorica SE, Германия), который обладает высоким уровнем безопасности и клинической эффективностью, подтвержденной результатами исследований, а производство соответствует требованиям GMP (Good Manufacturing Practic – Надлежащая производственная практика).

Тонзилгон Н – комбинированный растительный препарат, представленный двумя удобными формами – каплями для приема внутрь и таблетки, покрытые оболочкой. Его активными растительными компонентами являются корень алтея, цветки ромашки, трава тысячелистника, кора дуба, листья грецкого ореха, трава хвоща и одуванчика лекарственного, которые используются в клинической

практике уже много лет. Эти лекарственные растения обладают иммуномодулирующими, противовоспалительными, антибактериальными и противовирусными свойствами. Листья грецкого ореха, трава тысячелистника проявляют противовоспалительную активность. Экстракт коры дуба дополнительно оказывает противовирусное

● **Таблица.** Распространенность паратонзиллярного абсцесса в 2009–2019 гг.

● **Table.** Prevalence of paratonsillar abscess in 2009–2019 y.

Год	Выписано детей	Патология глотки	Паратонзиллярный абсцесс
2009	1562	321	75
2010	1609	340	63
2011	1628	301	47
2012	1673	312	47
2013	1609	322	48
2014	1660	332	49
2015	1834	366	55
2016	1838	348	53
2017	1674	559	64
2018	1956	780	62
2019	1974	855	53
Всего	19 017	3780	616

● **Рисунок 1.** Распространенность паратонзиллярного абсцесса среди всех выписанных детей

● **Figure 1.** Incidence of PTA among all discharged children



● **Рисунок 2.** Распространенность патологии глотки среди всех выписанных детей

● **Figure 2.** Incidence of throat's pathology among all discharged children



действие. Активные компоненты ромашки, алтея и хвоща стимулируют защитные механизмы организма за счет повышения фагоцитарной активности макрофагов и гранулоцитов. Экстракты этих растений усиливают внутриклеточное разрушение фагоцитированных микроорганизмов, а также потенцируют действие антибиотиков при их совместном назначении, что улучшает результаты курса антибактериальной терапии.

Цель исследования – изучить распространенность ПТА у детей, провести анализ результатов профилактики растительным лекарственным препаратом Тонзилгон Н.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведена выборка архивных материалов истории болезни 19 017 детей, госпитализированных в детское оториноларингологическое отделение Областной клинической больницы №2 (Тюмень) (ГБУЗ ТО ОКБ №2) с заболеваниями лор-органов, изучена распространенность ПТА и других заболеваний глотки, проанализированы результаты клинического наблюдения с использованием растительного лекарственного препарата Тонзилгон Н, которое проводилось в 2018–2019 гг.

Детское оториноларингологическое отделение ГБУЗ ТО ОКБ №2 является единственным в Тюменской области отделением, оказывающим круглосуточную экстренную помощь больным детям, а также основным центром плановой госпитализации детей с заболеваниями лор-органов (таблица).

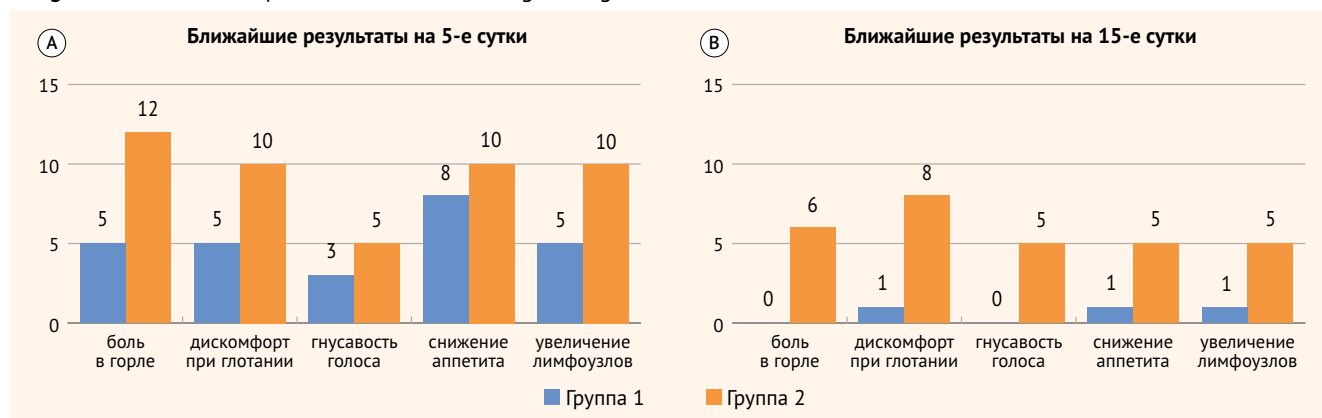
РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

ПТА в структуре патологии глотки составил 17% (616 детей), тогда как в общей структуре госпитализированных детей на долю ПТА приходится 3,2%, что свидетельствует о высокой распространенности этих заболеваний у детей (рис. 1).

Доля заболеваний глотки в общей нозологии составила 17%, что свидетельствует о высокой встречаемости в клинической практике, является общемедицинской проблемой, остается в центре внимания детских оториноларингологов, педиатров и в наши дни (рис. 2).

Наиболее высокая заболеваемость ПТА наблюдается у детей среднего и старшего школьного возраста – 418 человек (68%). На долю детей младшего возраста (от 3 до 4 лет) приходится 4,2% (26 чел.), в возрасте от 5 до 7 лет было госпитализировано 7,8% (48), от 8 до 11 лет – 20,7% (127), от 12 до 15 лет – 30,9% (228), тогда как на возрастную группу старше 16 лет приходится 37% (14). В половом аспекте наиболее высокий удельный вес среди госпитализированных детей с ПТА приходится на девочек – 52% (320), тогда как у мальчиков данное заболевание выявлено у 48% (295). У большинства детей (98,5%) зарегистрированы односторонние ПТА, у 1,5% – двусторонние. ПТА имеет сезонный характер: в зимнее время поступило 25,8% (159), в весеннее – 27,7% (171), летнее – 25% (154) и осеннее – 21,5% (132) пациентов.

Рисунок 3. Динамика жалоб на фоне приема Тонзилгона Н
 Figure 3. Patients' complaints time course during Tonsilgon N treatment



$P > 0,05$. А – ближайшие результаты на 5-е сутки; Б – ближайшие результаты на 15-е сутки.

Диагностика ПТА осуществлялась на основании жалоб детей и их родителей, данных анамнеза, стандартного осмотра лор-органов, клинко-лабораторного исследования, фарингоскопии, фиброларингоскопии. При длительном и осложненном течении заболевания проводилась компьютерная, магнитно-резонансная томография головы и шеи. Консультации педиатра, торакального и челюстно-лицевого хирурга, анестезиолога-реаниматолога выполнялись по показаниям. При осмотре детей старшего возраста основными жалобами были боль в горле, затруднение при открывании рта, гнусавость голоса, подъем температуры до фебрильных цифр. У детей младшего возраста преобладали жалобы на недомогание, слабость, отказ от еды, повышенное слюноотделение, подъем температуры до фебрильных цифр, храп во сне, увеличение подчелюстных, шейных лимфоузлов. Длительность заболевания составила $5 \pm 0,26$ дня. Все дети были госпитализированы в оториноларингологическое отделение в экстренном порядке. В 100% случаев было проведено дренирование абсцесса с аспирацией экссудата и последующим бактериологическим исследованием чувствительности к антибиотикам. У 37,6% детей вскрытие и дренирование абсцесса проводилось в условиях операционной под интубационным наркозом.

Всем детям в послеоперационный период назначалась антибактериальная, местная терапия антисептиками (орошение зева физиологическим раствором 0,9% 3 раза в день) и обезболивающая терапия (парацетамол, ибупрофен), назначена щадящая диета. Стартовая антибактериальная терапия в 94% случаев назначалась ингибиторозащищенными аминопенициллинами (ампициллин + сульбактам или амоксициллин + клавулановая кислота), которые высокоактивны в отношении большинства микроорганизмов при ПТА [2]. В случае применения накануне аминопенициллинов назначался цефтриаксон в сочетании с метронидазолом, при высеве *Pseudomonas aeruginosa* применяли цефоперазон + сульбактам. Курс антибактериальной терапии составлял $6,8 \pm 1,5$ дня.

Значительное уменьшение боли и тризма жевательной мускулатуры отмечалось сразу после дренирования абсцесса и начала антибактериальной терапии. Однако

многие симптомы, такие как боли в горле, дискомфорт при глотании, гнусавость голоса, снижение аппетита, на момент выписки сохранялись. Среднее число койко-дней в стационаре составило $6,8 \pm 1,5$. Все пациенты выписывались в удовлетворительном состоянии с улучшением под наблюдением оториноларинголога амбулаторно.

После выписки пациенты методом случайной выборки были разделены на 2 группы: 1-ю основную и 2-ю контрольную по 20 чел. Группы исследования статистически значимо не различались по полу и возрасту. Средний возраст 1-й группы составил $11 \pm 4,3$ года, 2-й – $10 \pm 4,5$ года. В 1-й группе было 10 мальчиков, 10 девочек; во 2-й – 8 мальчиков, 12 девочек. В 1-й группе после выписки был назначен растительный лекарственный препарат Тонзилгон Н в каплях внутрь в следующих дозах: дети в возрасте 6–11 лет получали 15 капель 6 раз в день, дети в возрасте 12 лет и старше – 25 капель 6 раз в день 5 дней, затем по 15 и 25 капель (соответственно возрасту) 3 раза в день 14 дней. Профилактический курс лечения по 15 и 25 капель (соответственно возрасту) 3 раза в день 14 дней повторно назначен через 3 мес. Во 2-й контрольной группе растительный лекарственный препарат не назначался. Эффективность лечения в послеоперационном периоде оценивалась по ближайшим и отдаленным результатам на 5-й, 15-й день и через 1 год. Для объективной оценки динамики клинических симптомов оценивались следующие клинические признаки по критериям: динамика боли в горле, дискомфорт при глотании, гнусавость голоса, снижение аппетита, уменьшение количества увеличенных подчелюстных, шейных лимфоузлов, рецидив заболевания. Результаты оценены по критерию Стьюдента для независимых переменных. Ближайшие результаты на 5-е сутки представлены на рис. 3А.

Отмечалось, что в 1-й основной группе по сравнению со 2-й контрольной улучшение состояния в виде субъективных ощущений и объективной симптоматики наступило на 5 суток быстрее и проявлялось меньшим количеством жалоб, значение t-критерия Стьюдента – 10,77. Различия статистически значимы ($p = 0,000000$). Ближайшие результаты на 15-е сутки представлены на рис. 3Б.

Отмечалось, что в 1-й основной группе по сравнению со 2-й контрольной на 15-е сутки восстановление после заболевания проявлялось меньшим количеством жалоб, стойким улучшением самочувствия и полным отсутствием клинических симптомов. Значение t-критерия Стьюдента – 8,94. Различия статистически значимы ($p = 0,000000$).

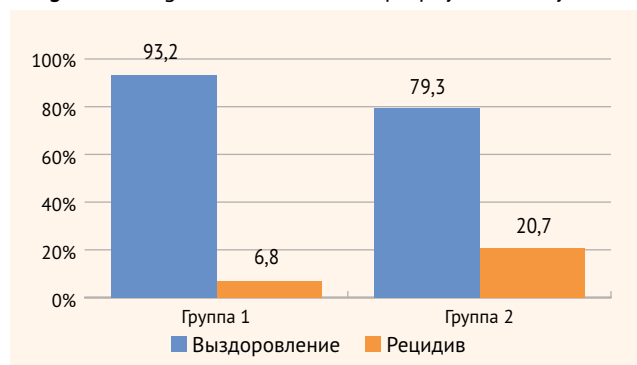
Рецидив заболевания оценивался по данным статистики и случаев повторного поступления в ГБУЗ ТО ОКБ №2 детского оториноларингологического отделения на оперативное лечение. Ближайшие и отдаленные результаты профилактического курса лечения растительным лекарственным препаратом Тонзилгон Н у детей, перенесших ПТА, через 1 год показал, что выздоровление в 1-й группе наступило у 93,2% пациентов, рецидив заболевания зафиксирован у 6,8% детей. Во 2-й контрольной группе выздоровление наступило у 79,3%, рецидив отмечен у 20,7% (рис. 4). Более быстрое купирование основных симптомов и меньшее число рецидивов ПТА регистрировалось в группе детей, получавших в качестве профилактики растительный препарат Тонзилгон Н.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ПТА в структуре патологии лор-органов в детском возрасте составляет 3,6%, а среди патологии глотки – более 18%. Наиболее часто ПТА является односторонним процессом, чаще встречается у девочек и детей старшего возраста. Лучшие результаты лечения и профилактики регистрировались в группе детей, получавших в качестве профилактики растительный препарат Тонзилгон Н. Применение фитопрепарата в составе комплексной терапии приводит

● **Рисунок 4.** Отдаленные результаты профилактики паратонзиллярного абсцесса через 1 год

● **Figure 4.** Long-term results of PTA prophylaxis in 1 year



к уменьшению воспалительных процессов в паратонзиллярной клетчатке, потенцирует действие антибиотиков при их совместном назначении, устраняет основные жалобы в послеоперационном периоде, улучшает самочувствие ребенка и сокращает число рецидивов.

Данное клиническое наблюдение по применению препарата Тонзилгон Н показывает, что компоненты лекарственного средства оказывают клинически доказанное противовоспалительное, антисептическое и иммуномодулирующее действие и показаны к применению с целью лечения заболеваний верхних дыхательных путей, профилактики таких серьезных осложнений, как ПТА, а также в качестве дополнения к курсу антибактериальной терапии.

Поступила / Received 20.01.2023
Поступила после рецензирования / Revised 07.02.2023
Принята в печать / Accepted 14.02.2023

Список литературы / References

- Носуля Е.В. Паратонзиллит. *Вестник оториноларингологии*. 2013;78(3):65–70. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2013/3/030042-46682013315>. Nosulia E.V. Paratonsillitis. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2013;78(3):65–70. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2013/3/030042-46682013315>.
- Сиренко Н.В., Корнеев А.А., Алексеев С.И., Артюшкин С.А. Клинические особенности паратонзиллярного абсцесса у детей в условиях многопрофильного стационара. *Российская оториноларингология*. 2019;18(5):67–73. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2019-5-67-73>. Sirenko N.V., Korneenkov A.A., Alekseenko S.I., Artyushkin S.A. Clinical features of peritonsillar abscess in children in a hospital. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2019;18(5):67–73. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2019-5-67-73>.
- Стагниева И.В., Бойко Н.В., Быкова В.В. Распространенность паратонзиллярных абсцессов у детей. *Российская оториноларингология*. 2019;18(3):54–58. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2019-3-54-58>. Stagnieva I.V., Boiko N.V., Kim A.S., Bykova V.V. The prevalence of peritonsillar abscesses in children in the Tyumen region and the tactics of surgical treatment. *Detskaya Otorinolaringologiya*. 2014;(1):49–51. (In Russ.)
- Klug T.E. Incidence and microbiology of peritonsillar abscess: the influence of season, age, and gender. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014;33(7):1163–1167. <https://doi.org/10.1007/s10096-014-2052-8>.
- Khayr W., Taepke J. Management of peritonsillar abscess: needle aspiration versus incision and drainage versus tonsillectomy. *Am J Ther*. 2005;12(4):344–350. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16041198>.
- Бойко Н.В., Ким А.С., Стагниева И.В., Лодочкина О.Е., Филоненко Н.А. Значение показателей антистрептолизина О при определении показаний к тонзилэктомии у детей. *Вестник оториноларингологии*. 2018;83(4):73–77. <https://doi.org/10.17116/otorino201883473>. Boiko N.V., Kim A.S., Stagnieva I.V., Lodochnikina O.E., Filonenko N.A. The significance of antistreptolysin O characteristics for the determination of indications for tonsillectomy in the children. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2018;83(4):73–77. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino201883473>.
- Извин А.И., Кузнецова Н.Е. К вопросу о распространенности паратонзиллярных абсцессов у детей в Тюменском регионе и тактике хирургического лечения. *Детская оториноларингология*. 2014;(1):49–51. Izvin A.I., Kuznetsova N.E. To the question of the prevalence of peritonsillar abscesses in children in the Tyumen region and the tactics of surgical treatment. *Detskaya Otorinolaringologiya*. 2014;(1):49–51. (In Russ.)
- Летифов Г.М., Бойко Н.В., Ким А.С., Стагниева И.В. Оценка эффективности лечения острого тонзиллофарингита при острых респираторных вирусных инфекциях у детей. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2018;97(4):168–172. Режим доступа: <https://pediatrjournal.ru/archive?show=365§ion=5294>. Letifov G.M., Boyko N.V., Kim A.S., Stagnieva I.V. Evaluation of efficacy of treatment of acute tonsillopharyngitis associated with acute respiratory viral infections in children. *Pediatr – Zhurnal im G.N. Speranskogo*. 2018;97(4):168–172. (In Russ.) Available at: <https://pediatrjournal.ru/archive?show=365§ion=5294>.
- Арзамасов С.Г., Иванец И.В. Паратонзиллярный абсцесс при безангинной форме хронического тонзиллита. *Вестник оториноларингологии*. 2013;(3):25–28. Режим доступа: <http://www.entru.org/files/preview/2011/03/3>. Arzamazov S.G., Ivanets I.V. Paratonsillar abscess in the angina-free form of chronic tonsillitis. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2013;(3):25–28. (In Russ.) Available at: <http://www.entru.org/files/preview/2011/03/3>.
- Bhattacharyya N., Kepnes L.J., Shapiro J. Efficacy and quality-of-life impact of adult tonsillectomy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2001;127(11):1347–1350. <https://doi.org/10.1001/archotol.127.11.1347>.

11. Mitchell R.B., Archer S.M., Ishman S.L., Rosenfeld R.M., Coles S., Finestone S.A. et al. Clinical Practice Guideline: Tonsillectomy in Children (Update). *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019;160(Suppl. 1):S1–S42. <https://doi.org/10.1177/0194599818801757>.
12. Schraff S., McGinn J.D., Derkay C.S. Peritonsillar abscess in children: a 10-year review of diagnosis and management. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2001;57(3):213–218. [https://doi.org/10.1016/s0165-5876\(00\)00447-x](https://doi.org/10.1016/s0165-5876(00)00447-x).
13. Ястремский А.П. *Диагностика острых воспалительных заболеваний глотки с применением информационных технологий.* Тюмень: Тюменский дом печати; 2021. 178 с.
- Yastremsky A.P. *Diagnosis of acute inflammatory diseases of the pharynx with the use of information technologies.* Tyumen: Tyumenskiy dom pechati; 2021. 178 p. (In Russ.)
14. Тарасова Г.Д., Гаращенко Т.И., Молчанова Е.В., Гаращенко М.В. Тонзиллярная проблема: новое в диагностике и лечении. *Детская оториноларингология.* 2019;(3):18–23. Режим доступа: <https://mediamedichi.ru/wp-content/uploads/2021/11/chlor2019-3.pdf>.
Tarasova G.D., Garashchenko T.I., Molchanova E.V., Garashchenko M.V. Tonsillar problem: new in diagnosis and treatment. *Detskaya Otorinolaringologiya.* 2019;(3):18–23. (In Russ.) Available at: <https://mediamedichi.ru/wp-content/uploads/2021/11/chlor2019-3.pdf>.

Информация об авторах:

Кузнецова Надежда Ефимовна, к.м.н., доцент кафедры оториноларингологии, Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54; kne61@mail.ru

Вешкурцева Изабелла Михайловна, к.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины, Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54; vizabella-64@mail.ru

Information about the authors:

Nadezhda E. Kuznetsova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia; kne61@mail.ru

Izabella M. Veshkurtseva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia; vizabella-64@mail.ru

Анализ соматометрических показателей детей с рецидивирующими подвывихами С1–С2 позвонков

Е.П. Федорова¹, В.Н. Кузьмин^{2✉}, vnkuzmin@rambler.ru, Л.А. Гончарова³, Н.Ю. Танюшева⁴, А.М. Куркин⁵, М.Р. Алимусаева³

¹ Астраханский государственный университет; 414056, Россия, Астрахань, ул. Татищева, д. 20а

² Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

³ Астраханский государственный медицинский университет; 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, д. 121

⁴ Астраханский государственный технический университет; 414056, Россия, Астрахань, ул. Татищева, 16

⁵ Областная детская клиническая больница имени Н.Н. Силищевой; 414011, Россия, Астрахань, ул. Медиков, д. 6

Резюме

Введение. Проблема нестабильности в шейном отделе позвоночника у детей неоднократно обсуждалась в медицинской литературе и становилась предметом дискуссий. Это связано со значительным повышением численности и рецидивированием подвывихов в сегменте С1–С2. Высказывается предположение о взаимосвязи данной патологии с системной дисплазией соединительной ткани, однако требуются доказательные исследования.

Цель. Провести статистический анализ отдельных соматометрических показателей у детей с рецидивирующими подвывихами С1–С2 позвонков и признаками соединительнотканной дисплазии.

Материалы и методы. Проводился анализ измерений избранных параметров тела у детей предпубертатного возраста с острой и рецидивирующей кривошеей на фоне системной дисплазии соединительной ткани. Изучены данные 186 детей в возрасте 9–11 лет в сравнительных группах за период 2016–2021 гг. Применялись современные методы статистики.

Результаты. Получены зависимости, подтверждающие гипотезу о взаимосвязи астенического телосложения (высокий рост, пониженный вес и окружность грудной клетки) и рецидивирования дислокаций в сегменте С1–С2.

Выводы. При сопоставлении средних значений для двух независимых выборок, составленных из показателей основной группы и группы сравнения, подтвержден вывод, полученный при визуальном осмотре и соматометрическом обследовании пациентов с диагнозом кривошеи при приеме в стационар: рецидивы присущи детям с высоким ростом, низким весом, меньшей окружностью груди и меньшей окружностью запястья.

Ключевые слова: дети, системная дисплазия соединительной ткани, острая и рецидивирующая кривошея, статистический анализ

Для цитирования: Федорова Е.П., Кузьмин В.Н., Гончарова Л.А., Танюшева Н.Ю., Куркин А.М., Алимусаева М.Р. Анализ соматометрических показателей детей с рецидивирующими подвывихами С1–С2 позвонков. *Медицинский совет.* 2023;17(1):166–170. <https://doi.org/10.21518/ms2022-003>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Analysis of somatometric parameters of children with recurrent subluxations of C1–C2 vertebrae

Elena P. Fedorova¹, Vladimir N. Kuzmin^{2✉}, vnkuzmin@rambler.ru, Ludmila A. Goncharova³, Nataliia Yu. Tanyushcheva⁴, Andrey M. Kurkin⁵, Madina R. Alimusaeva³

¹ Astrakhan State University Astrakhan; 20a, Tatishchev St., Astrakhan, 414056, Russia

² Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia

³ Astrakhan State Medical University; 121, Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia

⁴ Astrakhan State Technical University; 16, Tatishchev St., Astrakhan, 414056, Russia

⁵ Regional Children's Clinical Hospital named after N.N. Silishcheva; 6, Medikov St., Astrakhan, 414011, Russia

Abstract

Introduction. The problem of instability in the cervical spine in children has been repeatedly discussed in the medical literature and has become the subject of discussion. This is due to a significant increase in the number and recurrence of subluxations in the C1–C2 segment. An assumption is made about the relationship of this pathology with systemic connective tissue dysplasia, but evidence-based studies are required.

Aim. To make a statistical analysis of individual somatometric indicators in children with recurrent subluxations of the C1–C2 vertebrae and signs of connective tissue dysplasia.

Materials and methods. The analysis of measurements of selected body parameters in pre-pubertal children with acute and recurrent torticollis against the background of systemic connective tissue dysplasia was carried out. The data of 186 children aged 9–11 years in comparative groups for the period 2016–2021 were studied. Modern methods of statistics were used.

Results. Dependences were obtained confirming the hypothesis of the relationship between asthenic physique (high height, low weight and chest circumference) and recurrent dislocations in the C1–C2 segment

Conclusions. When comparing the average values for two independent samples made up of the indicators of the main group and the comparison group, the conclusion obtained during visual examination and somatometric examination of patients diagnosed with torticollis at admission to the hospital was confirmed: relapses are inherent in children with high growth, low weight, smaller chest circumference and smaller wrist circumference.

Keywords: children, systemic connective tissue dysplasia, acute and recurrent torticollis, statistical analysis

For citation: Fedorova E.P., Kuzmin V.N., Goncharova L.A., Tanyushcheva N.Yu., Kurkin A.M., Alimusaeva M.R. Analysis of somatometric parameters of children with recurrent subluxations of C1–C2 vertebrae. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(1):166–170. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2022-003>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Дети с рецидивирующими подвывихами C1–C2 позвонков составляют значительную часть пациентов травматологических отделений, о чем свидетельствуют публикации последних лет как в нашей стране, так и за рубежом [1–5]. В качестве основной причины исследователи указывают на атлanto-окципитальное блокирование [6–8], нейроваскулярные расстройства и другие причины [8, 9]. Отдельные специалисты отмечают связь системной дисплазии соединительной ткани у детей с повторяющимися подвывихами в сегменте C1–C2 позвонков [10–13]. В целом ряде наблюдений подчеркивается часто повторяющаяся нестабильность в шейном отделе позвоночника у марфаноподобных пациентов [14–17], иногда с наличием перекрестных симптомов [18]. В Астрахани и Астраханской области на протяжении двух последних десятилетий отмечается значительное увеличение численности детей с рецидивами кривошеи на фоне системного диспластического процесса в соединительной ткани. Мы усматриваем взаимосвязь этих клинических процессов, однако нам не известны исследования указанной зависимости с позиций доказательной медицины и медицинской статистики [19, 20].

Цель – определить зависимость частоты рецидивирования острой кривошеи у детей от некоторых соматометрических показателей с помощью методов медицинской статистики.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для подтверждения данной гипотезы нами были проведены клинические наблюдения, а также соматометрические исследования в определенных группах детей.

Были сформированы группы для сравнительных наблюдений в возрастной категории 9–11 лет, поскольку именно в этом возрасте выявлено абсолютное большинство пациентов с острой и рецидивирующей кривошей (68,5%) от общего числа наблюдений данной патологии за период 2016–2021 гг.

В исследовании принимало участие 186 детей в возрасте от 9 до 11 лет, из них 96 мальчиков и 90 девочек. Были составлены 2 выборки, в качестве группировочного признака выбрано наличие рецидива. В результате получены 2 независимые выборки: в 1-й выборке, состоящей из 84 человек, рецидив не наблюдался, во 2-й выборке, состоящей из 102 человек, рецидив наблюдался. Описательные статистики выборки, состоящей из 2 групп, представлены в *табл. 1*.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В исследовании приняты следующие статистические гипотезы:

■ H0: в физиологических показателях детей, имеющих и не имеющих рецидивы, не существует достоверных различий.

■ H1: в физиологических показателях детей, имеющих и не имеющих рецидивы, существуют достоверные различия.

Проведена проверка на нормальность распределения количественных переменных:

■ рост участников 1-й группы (в которой рецидив не наблюдался);

■ вес участников 1-й группы;

■ окружность грудной клетки участников 1-й группы;

■ окружность запястья участников 1-й группы;

■ рост участников 2-й группы (в которой наблюдался рецидив);

■ вес участников 2-й группы;

■ окружность грудной клетки участников 2-й группы;

■ окружность запястья участников 2-й группы.

В качестве нулевой гипотезы принято, что распределение количественной переменной нормальное. Проведена проверка на нормальность распределения количественных переменных с помощью критерия Колмогорова – Смирнова для одной выборки, т. к. объем первой выборки $n = 84 > 50$ респондентов, объем второй выборки $n = 102 > 50$ респондентов.

Результаты приведены в *табл. 2*.

● **Таблица 1.** Описательные статистики ($n = 186$)

● **Table 1.** Descriptive statistics ($n = 186$)

Параметры	Минимальное значение	Максимальное значение	Среднее значение	Стандартное отклонение
Рост, см	122,40	162,40	143,31	6,60
Вес, кг	24,60	42,90	35,59	3,61
Окружность груди	53,00	66,00	59,95	4,10
Окружность запястья	10,50	12,50	11,59	0,59
Индекс массы тела	3,36	5,07	4,06	0,39
Индекс груди	2,11	2,62	2,40	0,19
Индекс запястья	11,13	13,76	12,39	0,77

Источник: расчеты выполнены на основе проведенного авторами экспериментального наблюдения.

Так как распределение данных количественных признаков не отличается от нормального, то для проверки гипотез воспользовались критерием Стьюдента для независимых выборок (табл. 3).

В качестве критического уровня значимости принимаем $p = 0,05$. Для проверки равенства дисперсий использовали тест Ливиня.

Пояснения: ввиду того что показатели уровня значимости критерия Ливиня по весу пациентов, а также

показатели уровня значимости критерия Стьюдента ниже стандартных уровней степени доверия к сделанным выводам, указаны нулевые значения.

Данный тест показал значимые различия в средних значениях роста, веса, окружности грудной клетки и окружности запястья между группами, в которых не было рецидива, и группами, в которых рецидив был.

Зависимость между переменными можно проверить с помощью графиков (рис. 1–4).

● **Таблица 2.** Распределение количественных переменных

● **Table 2.** Distribution of quantitative variables

Переменные	Значение z критерия	Уровень значимости (двусторонняя гипотеза)	Вывод
Рост участников 1-й группы	1,137	0,151	Принимаем нулевую гипотезу, что распределение нормальное
Вес участников 1-й группы	1,207	0,109	Принимаем нулевую гипотезу, что распределение нормальное
Окружность грудной клетки участников 1-й группы	1,107	1,172	Принимаем нулевую гипотезу, что распределение нормальное
Окружность запястья участников 1-й группы	1,605	0,012	Принимаем нулевую гипотезу, что распределение нормальное
Рост участников 2-й группы	0,811	0,526	Принимаем нулевую гипотезу, что распределение нормальное
Вес участников 2-й группы	0,943	0,336	Принимаем нулевую гипотезу, что распределение нормальное
Окружность грудной клетки участников 2-й группы	0,864	0,445	Принимаем нулевую гипотезу, что распределение нормальное
Окружность запястья участников 2-й группы	1,014	0,255	Принимаем нулевую гипотезу, что распределение нормальное

Источник: расчеты выполнены на основе проведенного авторами экспериментального наблюдения.

● **Таблица 3.** Результаты расчета критерия Стьюдента для независимых выборок

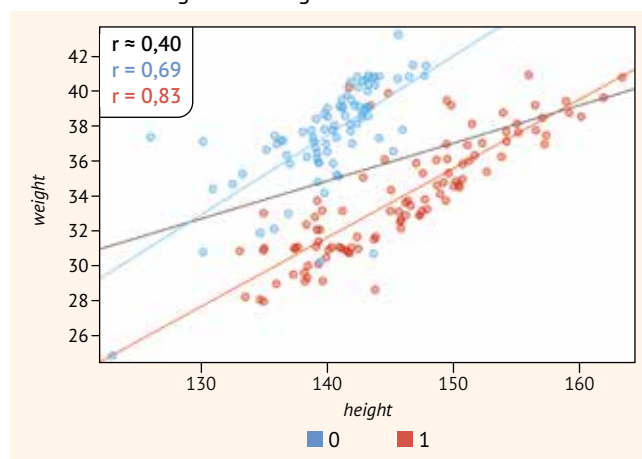
● **Table 3.** Calculations of the t value for independent samples

Переменные	Средние значения		Критерий равенства дисперсий Ливиня		Критерий равенства средних значений в 2 выборках Стьюдента	
	Для 1-й группы	Для 2-й группы	F	Значимость	t	Значимость
Рост, см	140,18	145,88	26,6	0,00***	-6,483	0,000***
Вес, кг	37,56	33,96	6,652	0,011**	7,769	0,000***
Окружность грудной клетки	63,78	56,79	9,928	0,002**	21,849	0,000**
Окружность запястья	12,08	11,17	0,291	0,590	15,810	0,000***

Примечание. *Уровень значимости 0,05, **уровень значимости 0,01, ***уровень значимости 0,005.

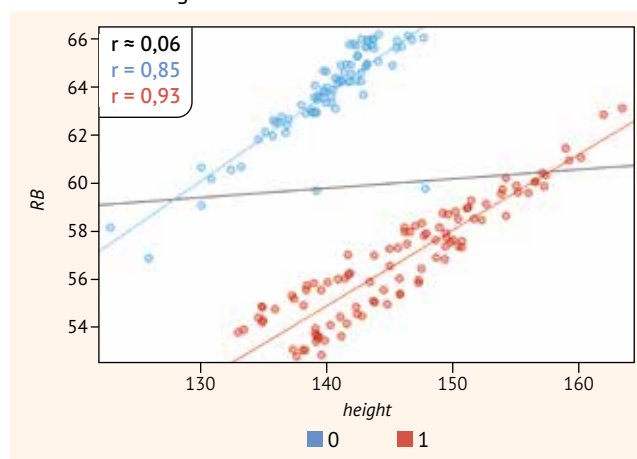
● **Рисунок 1.** Диаграмма зависимости частоты рецидива кривошеи от роста и веса детей

● **Figure 1.** Dependence of the frequency of torticollis recurrence on the height and weight of children

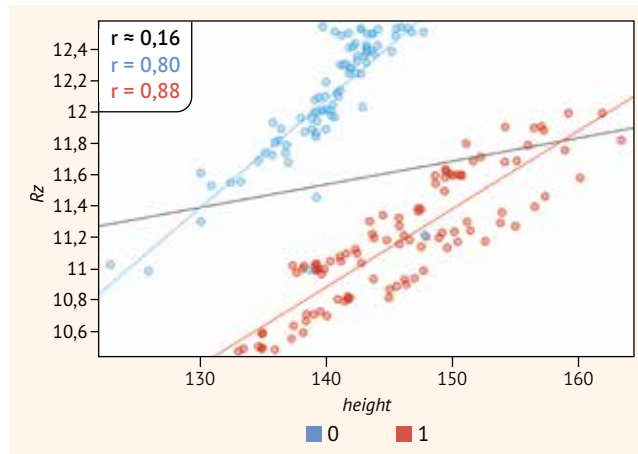


● **Рисунок 2.** Диаграмма зависимости частоты рецидива кривошеи от роста и длины окружности грудной клетки детей

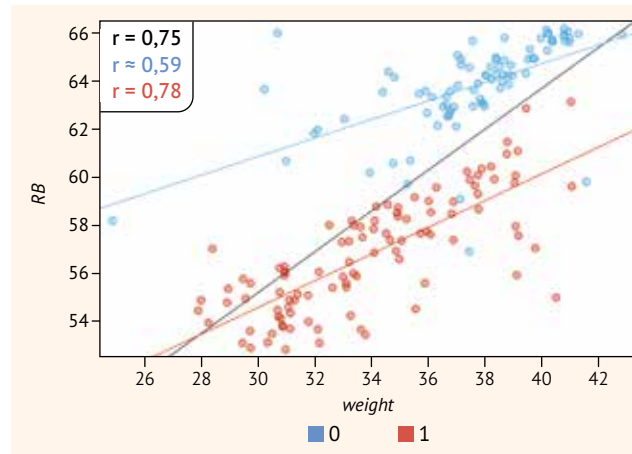
● **Figure 2.** Dependence of the frequency of torticollis recurrence on the height and circumference chest of children



● **Рисунок 3.** Диаграмма зависимости частоты рецидива кривошеи от веса и длины окружности грудной клетки детей
 ● **Figure 3.** Dependence of the frequency of torticollis recurrence on the weight and circumference chest of children



● **Рисунок 4.** Диаграмма зависимости частоты рецидива кривошеи от веса и окружности запястья детей
 ● **Figure 4.** Dependence of the frequency of torticollis recurrence on the weight and wrist circumference of children



ВЫВОДЫ

Проведенное исследование позволило статистически обосновать гипотезу, выдвинутую в ходе соматометрического обследования пациентов при приеме для стационарного лечения по поводу кривошеи.

При сравнении средних значений для 2 независимых выборок, составленных из показателей основной группы и группы сравнения, подтвержден вывод, полученный при визуальном осмотре и соматометрическом обследовании пациентов при приеме в стационар с диагнозом

кривошеи: рецидивы присущи детям с высоким ростом, низким весом, меньшей окружностью груди и меньшей окружностью запястья.

При этом вес и окружность груди являются наиболее значимыми факторами в прогнозе рецидива кривошеи у детей, тогда как рост ребенка оказывает менее выраженное влияние. Еще менее значимой переменной является объем запястья.

Поступила / Received 02.11.2022
 Поступила после рецензирования / Revised 24.11.2022
 Принята в печать / Accepted 24.11.2022

Список литературы / References

1. Козлов О.О., Краснорядов Г.А., Цыбанов А.С. Синдром острой кривошеи у детей. *Вестник Бурятского государственного университета*. 2015;(12):39–45. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=24333828>.
2. Kozlov O.O., Krasnoryadov G.A., Tsybanov A.S. Syndrom of acute torticollis children. *Vestnik Buryatskogo Gosudarstvennogo Universiteta*. 2015;(12):39–45. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=24333828>.
3. Gencpinara P., Erkan M. Non-traumatic atlanto-axial rotatory subluxation: A rare cause of neck stiffness. *Turk J Emerg Med*. 2015;15(3):145–146. <https://doi.org/10.1016/j.tjem.2015.11.011>.
4. Lustrin E.S., Karakas S.P., Ortiz A.O., Cinnamon J., Castillo M., Vaheesan K. et al. Pediatric cervical spine: normal anatomy, variants, trauma. *Radiographics*. 2008;23(3):539–560. <https://doi.org/10.1148/rg.233025121>.
5. Maigne J.Y., Mutschler C., Doursounian L. Acute torticollis in an adolescent: case report and MRI study. *Spine*. 2003;28(1):13–15. <https://doi.org/10.1097/00007632-200301010-00026>.
6. Ветрилэ С.Т., Колесов С.В. *Краниовертебральная патология*. М.: Медицина; 2007. 320 с. Режим доступа: <https://search.rsl.ru/ru/record/01003089276>.
7. Vetrile S.T., Kolesov S.V. *Craniovertebral pathology*. Moscow: Meditsina; 2007. 320 p. (In Russ.) Available at: <https://search.rsl.ru/ru/record/01003089276>.
8. Губин А.В., Бурцев А.В., Рябых С.О., Савин Д.М., Очинова П.В., Коркин А.А. Хирургическое лечение детей с нетравматическим застарелым атланто-аксиальным ротационным блокированием. *Травматология и ортопедия России*. 2015;4(78):87–94. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=25406785>.
9. Gubin A.V., Burtsev A.V., Ryabikh S.O., Savin D.M., Ochirova P.V., Korkin A.A. Surgical treatment of children with non-traumatic old atlanto-axial rotatory fixation. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2015;4(78):87–94. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=25406785>.
10. Яриков А.В., Фраерман А.П., Перльмуттер О.А., Симонов А.Е., Смирнов И.И. Травма субаксиального уровня шейного отдела позвоночника: клиническая картина, диагностика, тактика лечения. *Здоровье. Медицинская экология. Наука*. 2018;3(75):89–97. <https://doi.org/10.5281/zenodo.1488060>.
11. Yarikov A.V., Fraerman A.P., Perlmutter O.A., Simonov A.E., Smirnov I.I. Injury of the subaxial level of the cervical spine: clinical picture, diagnosis, treatment tactics. *Health. Medical Ecology. Science*. 2018;3(75):89–97. (In Russ.) <https://doi.org/10.5281/zenodo.1488060>.
12. Лиев А.А., Скоробогач М.И., Татыанченко В.К. Роль ротационного подвывиха атланта в формировании миофасциального болевого синдрома и сколиотической деформации позвоночника. *Хирургия позвоночника*. 2008;(3):81–87. <https://doi.org/10.14531/ss2008.3.81-87>.
13. Liev A.A., Skorobogach M.I., Tatyanchenko V.K. The role of rotational subluxation of the atlas in the development of myofascial pain syndrome and scoliotic spinal deformity. *Hirurgia Pozvonochnika*. 2008;(3):81–87. (In Russ.) <https://doi.org/10.14531/ss2008.3.81-87>.
14. Ульянов Э.В., Губин А.В. *Признаки патологии шеи в клинических синдромах: пособие для врачей*. СПб.: Синтез Бук; 2011. 79 с. Режим доступа: https://www.researchgate.net/publication/276308508_Priznaki_patologii_sei_v_klinicheskikh_sindromah_Cervical_Spine_in_Clinical_Syndromes.
15. Ulrich E.V., Gubin A.V. *Signs of neck pathology in clinical syndromes: a manual for doctors*. St Petersburg: Sintez Buk; 2011. 79 p. (In Russ.) Available at: https://www.researchgate.net/publication/276308508_Priznaki_patologii_sei_v_klinicheskikh_sindromah_Cervical_Spine_in_Clinical_Syndromes.
16. Табе Е.Э., Малахов О.А., Челпаченко О.Б., Жердев К.В., Тайбулатов Н.И., Васильченко В.В. Оптимальные методы диагностики нестабильности шейного отдела позвоночника у детей и подростков. *Российский педиатрический журнал*. 2013;(1):45–50. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18818222>.
17. Tabе E.E., Malakhov O.A., Chelpachenko O.B., Zherdev K.V., Taybulatov N.I., Vasilchenko V.V. Optimal methods for diagnosis of cervical spine instability in children. *Russian Pediatric Journal*. 2013;(1):45–50. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18818222>.
18. Румянцев Г.Н., Виноградов А.Ф., Рассказов Л.В., Крестьяшин В.М., Мурга В.В., Иванов Ю.Н. и др. Роль дисплазии соединительной ткани в формировании хирургической патологии в детском возрасте (Обзор литературы). *Верхневолжский медицинский журнал*. 2019;18(3):27–32. Режим доступа: <http://medjournal.tvergma.ru/423/1/07.pdf>.
19. Rumyantseva G.N., Vinogradov A.F., Rasskazov L.V., Krest'yashin V.M., Murga V.V., Ivanov Yu.N. et al. The role of connective tissue dysplasia

- in the formation of surgical pathology in childhood (Literature review). *Upper Volga Medical Journal*. 2019;18(3):27–32. (In Russ.) Available at: <https://medjournal.tvergma.ru/423/1/07.pdf>.
12. Демин В.Ф., Ключников С.О., Ключникова М.А. Значение соединительнотканых дисплазий в патологии детского возраста. *Вопросы современной педиатрии*. 2005;4(1):50–56. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18023068>.
Demin V.F., Kliuchnikov S.O., Kliuchnikova M.A. The implication of connective tissue dysplasia in childhood pathology. *Current Pediatrics*. 2005;4(1):50–56. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18023068>.
 13. Тябют Т.Д., Каратыш О.М. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани. *Современная ревматология*. 2009;(2):19–22. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=13121695>.
Tyabut T.D., Karatysh O.M. Undifferentiated connective tissue dysplasia. *Sovremennaya Revmatologiya*. 2009;(2):19–22. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=13121695>.
 14. Кильдиярова Р.Р., Нечаева Г.И., Чернышева Т.Е. *Дисплазия соединительной ткани*. М.: ГЭОТАР-медиа; 2020. 160 с. <https://doi.org/10.33029/9704-5325-4-DYS-2020-1-160>.
Kildiyarova R.R., Nechaeva G.I., Chernysheva T.E. *Connective tissue dysplasia*. Moscow: GEOTAR-media; 2020. 160 p. (In Russ.) <https://doi.org/10.33029/9704-5325-4-DYS-2020-1-160>.
 15. Творогова Т.М., Воробьева А.С. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани с позиции дисэлементоза у детей и подростков. *РМЖ*. 2012;(24):1215. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Nedifferencirovannaya_displaziya_soedinitelnoy_tkani_s_pozicii_dizelementoza_u_detey_i_podrostkov.
Tvorogova T.M., Vorobyeva A.S. Undifferentiated connective tissue dysplasia from the position of dyselementosis in children and adolescents. *RMJ*. 2012;(24):1215. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Nedifferencirovannaya_displaziya_soedinitelnoy_tkani_s_pozicii_dizelementoza_u_detey_i_podrostkov.
 16. Калаева Г.Ю., Хохлова О.И., Деев И.А., Самойлова Ю.Г. Распространенность и клиническая характеристика дисплазии соединительной ткани у подростков. *Педиатрическая фармакология*. 2017;14(5):373–379. <https://doi.org/10.15690/pf.v14i5.1785>.
Kalaeva G.Y., Khokhlova O.I., Deev I.A., Samoilova J.G. The incidence and clinical characteristics of connective tissue dysplasia in adolescents. *Pediatric Pharmacology*. 2017;14(5):373–379. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/pf.v14i5.1785>.
 17. Кадурина Т.И., Горбунова В.Н. *Дисплазия соединительной ткани: руководство для врачей*. СПб.: ЭЛБИ-СПб; 2009. 702 с. Режим доступа: <https://search.rsl.ru/ru/record/01004334261>.
Kadurina T.I., Gorbunova V.N. *Connective tissue dysplasia: a guide for doctors*. St Petersburg: ELBI-SPb; 2009. 702 p. (In Russ.) Available at: <https://search.rsl.ru/ru/record/01004334261>.
 18. Алекперов Р.Т. Смешанное заболевание соединительной ткани, недифференцированное заболевание соединительной ткани и перекрестные синдромы. *Альманах клинической медицины*. 2019;47(5):435–444. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2019-47-022>.
Aleksperov R.T. Mixed connective tissue disease, undifferentiated connective tissue disease and overlap syndromes. *Almanac of Clinical Medicine*. 2019;47(5):435–444. (In Russ.) <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2019-47-022>.
 19. Ланг Т.А., Сесик М. *Как описывать статистику в медицине*. М.: Практическая медицина; 2016. 480 с. Режим доступа: <https://knigogid.ru/books/1088072-kak-opisyvat-statistiku-v-medicine/toread>.
Lang T.A., Sesik M. *How to report statistics in medicine*. Philadelphia: American College of Physicians; 2006.
 20. Юнкеров В.И., Григорьев С.Г. *Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований*. СПб.: Военно-медицинская академия; 2002. 267 с. Режим доступа: <https://search.rsl.ru/ru/record/01001845946>.
Junkero V.I., Grigoriev S.G. *Mathematical and statistical processing of medical research data*. St Petersburg: Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 2002. 267 p. (In Russ.) Available at: <https://search.rsl.ru/ru/record/01001845946>.

Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors:

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Информация об авторах:

Федорова Елена Петровна, к.э.н., доцент кафедры экономической теории, Астраханский государственный университет; 414056, Россия, Астрахань, ул. Татищева, д. 20а; <https://orcid.org/0000-0002-7431-2125>; lenafedorova@mail.ru

Кузьмин Владимир Николаевич, д.м.н., профессор, руководитель центра перинатальных инфекций, кафедра репродуктивной медицины и хирургии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0003-4022-9814>; vnkuzmin@rambler.ru

Гончарова Людмила Анатольевна, д.м.н., профессор кафедры детской хирургии, Астраханский государственный медицинский университет; 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, д. 121; <https://orcid.org/0000-0002-1450-7158>; sanomed@rambler.ru

Танюшева Наталия Юрьевна, к.э.н., профессор кафедры экономики и управления предприятием, Астраханский государственный технический университет; 414056, Россия, Астрахань, ул. Татищева, 16; <https://orcid.org/0000-0002-7277-7316>; n.tanyushcheva@yandex.ru

Куркин Андрей Михайлович, заведующий отделением травматологии и ортопедии, Областная детская клиническая больница имени Н.Н. Силищевой; 414011, Россия, Астрахань, ул. Медиков, д. 6; kurkin_odkb@mail.ru

Алимусаева Мадина Руслановна, ординатор, Астраханский государственный медицинский университет; 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, д. 121; alimusaeva.madina1616@mail.ru

Information about the authors:

Elena P. Fedorova, Cand. Sci. (Econ.), Associate Professor of the Department of Economic Theory, Astrakhan State University Astrakhan; 20a, Tatishchev St., Astrakhan, 414056, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7431-2125>; lenafedorova@mail.ru

Vladimir N. Kuzmin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Center for Perinatal Infections, Department of Reproductive Medicine and Surgery, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4022-9814>; vnkuzmin@rambler.ru

Ludmila A. Goncharova, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Pediatric Surgery, Astrakhan State Medical University; 121, Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1450-7158>; sanomed@rambler.ru

Natalia Yu. Tanyushcheva, Dr. Sci. (Econ.), Professor of the Department of Economics and Enterprise Management, Astrakhan State Technical University; 16, Tatishchev St., Astrakhan, 414056, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7277-7316>; n.tanyushcheva@yandex.ru

Andrey M. Kurkin, Head of the Department of Traumatology and Orthopedics, Regional Children's Clinical Hospital named after N.N. Silishcheva; 6, Medikov St., Astrakhan, 414011, Russia; kurkin_odkb@mail.ru

Madina R. Alimusaeva, Intern, Astrakhan State Medical University; 121, St. Bakinskaya, Astrakhan, 414000, Russia; alimusaeva.madina1616@mail.ru

Исследование диффузионной способности легких методом однократного вдоха монооксида углерода с задержкой дыхания (DLCO-SB) при муковисцидозе у детей: методы интерпретации результатов

С.Г. Быстрова^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0003-3037-9384>, cerafima.bystrova@yandex.ru

О.И. Симонова^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-2367-9920>, oisimonova@mail.ru

Э.Э. Ахмедова², <https://orcid.org/0000-0002-7529-2541>, akhmedova.ee@nczd.ru

О.В. Кустова², <https://orcid.org/0000-0002-6668-0761>, kustova@nczd.ru

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

² Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей; 119296, Россия, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1

Резюме

Введение. Прогрессирование легочной и сердечной недостаточности является самой частой причиной смерти пациентов с муковисцидозом (95%). В связи с этим для пациентов с муковисцидозом (МВ) очень важен мониторинг состояния бронхо-легочной системы. Структурные изменения визуализируются по компьютерной томографии органов грудной клетки, а для их оценки применяется балльная шкала Броди. У детей старше 5 лет функциональные показатели легких определяют по спирометрии, бодиплетизмографии, исследованию диффузионной способности легких, а результаты оценивают в процентах от должных (%Д) значений. При тесте диффузионной способности легких по монооксиду углерода (CO) с однократным вдохом (single-breath, SB) определяют легочную диффузию (diffusion capacity of the lungs) – DLCO-SB, альвеолярный объем (VA-SB) и их отношение (KCO-SB). При наличии недоступных для перфузии газа зон VA-SB может не отражать истинный VA. Для пациентов с муковисцидозом предложено при расчете KCO использовать VA, определяемый по бодиплетизмографии, или проводить коррекцию DLCO-SB (%Д) и KCO-SB (%Д) по VA.

Цель. Оценить информативность нескорректированных DLCO-SB и KCO-SB, информативность этих показателей с поправкой на VA, а также KCO с расчетом VA по бодиплетизмографии у детей с муковисцидозом.

Материалы и методы. В пульмонологическом отделении ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» обследованы 28 детей с муковисцидозом (8–18 лет), которым проводились тест диффузионной способности легких, спирометрия, бодиплетизмография, лабораторные и антропометрические измерения и компьютерная томография органов грудной клетки.

Результаты и обсуждение. Выявлено, что у большинства пациентов показатели теста диффузионной способности легких были в пределах нормы, а снижение наблюдалось у детей старше 14 лет на фоне выраженной бронхоэктазии.

Выводы. Диффузионная способность легких у детей с муковисцидозом является информативным исследованием, однако для этого необходимо проводить коррекцию на альвеолярный объем.

Ключевые слова: диффузионная способность легких, дети, муковисцидоз, спирометрия, бодиплетизмография, компьютерная томография органов грудной клетки, шкала Броди, альвеолярный объем

Для цитирования: Быстрова С.Г., Симонова О.И., Ахмедова Э.Э., Кустова О.В. Исследование диффузионной способности легких методом однократного вдоха монооксида углерода с задержкой дыхания (DLCO-SB) при муковисцидозе у детей: методы интерпретации результатов. *Медицинский совет.* 2023;17(1):172–181. <https://doi.org/10.21518/ms2022-011>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Single-breath diffusion capacity of the lungs for carbon monoxide in children with cystic fibrosis: methods of interpreting results

Serafima G. Bystrova^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0003-3037-9384>, cerafima.bystrova@yandex.ru

Olga I. Simonova^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-2367-9920>, oisimonova@mail.ru

Elina E. Akhmedova², <https://orcid.org/0000-0002-7529-2541>, akhmedova.ee@nczd.ru

Olga V. Kustova², <https://orcid.org/0000-0002-6668-0761>, kustova@nczd.ru

¹ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

² National Medical Research Center for Children's Health; 2, Bldg. 1, Lomonosovsky Ave, Moscow, 119296, Russia

Abstract

Introduction. Progression of pulmonary and heart failure often causes death in patients with cystic fibrosis (95%). Therefore, monitoring of lung condition is very important for patients with cystic fibrosis (CF). Structural changes are visualized by computed tomography of the chest (CT) and are scored using the Brody scale. For children older than 5 years, pulmonary function tests (PFTs) tests (which are evaluated in percent of predicted (%) values) are available, such as spirometry, body plethysmography (BP), diffusion capacity of the lungs (DL) test. The results of the single-breath (SB) DL for carbon monoxide test are DLCO-SB, alveolar volume (VA-SB) and their ratio (KCO-SB). In the presence of non-communicative zones for gas perfusion, VA-SB may not present true VA. For patients with CF, it is proposed to use VA determined by BP for calculating KCO-BP, or to adjust the predicted DLCO-SB and KCO-SB for VA.

Aim. To assess the informativeness DLCO-SB, KCO-SB and KCO-BP in children with CF.

Materials and methods. 28 children with CF (8–18 years old) were examined in the department of pulmonology of the National Research Center for Children's Health. PFTs included DLCO-SB, spirometry and BP. Additionally, we evaluated the data of the blood gas and acid-base values, age, body mass index and CT scores.

Results and discussion. We found that in most patients DLCO-SB and KCO-SB were within the normal range, and decreased in children older than 14 years with background of severe bronchiectasis.

Conclusion. Thus, in children with CF the DL test is informative, and adjustment for VA is useful.

Keywords: diffusion capacity of the lungs, children, cystic fibrosis, spirometry, body plethysmography, computed tomography of the chest, Brody's scoring system, alveolar volume

For citation: Bystrova S.G., Simonova O.I., Akhmedova E.E., Kustova O.V. Single-breath diffusion capacity of the lungs for carbon monoxide in children with cystic fibrosis: methods of interpreting results. *Meditinskiy Sovet*. 2023;17(1):172–181. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2022-011>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Муковисцидоз (МВ), или кистозный фиброз (Cystic fibrosis), – одно из самых частых орфанных заболеваний. МВ является моногенным, наследуемым по аутосомно-рецессивному типу, полисистемным заболеванием, которое характеризуется распространенным поражением всех экзокринных желез организма, в частности, кистозным перерождением поджелудочной железы (ПЖ) и поражением дыхательной системы вследствие нарушения функции и структуры хлорных каналов мембран эпителиальных клеток [1]. Это вызывается мутациями (вариантами нуклеотидной последовательности) в гене трансмембранного регулятора проводимости муковисцидоза (MBTP или CFTR, Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator). На данный момент выявлен 401 патогенный вариант¹, из которых наиболее часто в России встречаются: F508del (52,79%), CFTRdele2,3 (6,32%), E92K (2,65%), 2184insA (2,02%), 2143delT (1,65%), 3849+10kbC>T (1,65%), N1303K (1,33%), G542X (1,33%), W1282X (1,11%), L138ins (1,06%) [1]. Различные мутации объединяют в 6 классов, отражающих их функциональные последствия, а те из них, которые ассоциируются с панкреатической недостаточностью и выраженным поражением легких (I–III классы), относят к «тяжелым». В свою очередь, прогрессирование легочной и сердечной недостаточности является самой частой причиной смерти пациентов (95%) [1].

В связи с этим для пациентов с МВ в клинической практике очень важен мониторинг состояния бронхолегочной системы. Дети старше 5–6 лет способны выполнять различные дыхательные маневры, необходимые для проведения спирометрии (СПМ), бодиплетизмографии (БПГ), а также исследования диффузионной способности легких

по монооксиду углерода методом однократного вдоха с задержкой дыхания [2].

Результатом исследования диффузионной способности легких по монооксиду углерода (CO) является определение двух основных показателей: диффузионной способности легких (DLCO-SB, Single breath diffusing capacity for CO) и отношения этого показателя к доступному для исследования альвеолярному объему (VA-SB, alveolar volume) – DLCO/VA, который, в свою очередь, принято обозначать KCO. Последний показатель позволяет оценивать газотранспортную способность единицы альвеолярного объема, VA-SB – это показатель, который также определяется в ходе проведения исследования диффузионной способности легких при помощи физиологически инертного газа (гелия или метана) [3]. В клинической практике у детей показатели СПМ и БПГ, DLCO-SB и KCO-SB часто оцениваются в процентах по отношению к должным значениям (%Д), а сниженным считается показатель < 80 %Д [4, 5].

При наличии обструкции дыхательных путей, а также недоступных для перфузии тестового газа (смеси инертного газа, CO и воздуха) зон или «воздушных ловушек» метод однократного вдоха с 10-секундной задержкой дыхания может не отражать истинный альвеолярный объем, а низкий VA-SB может изменить KCO-SB, который будет нормальным или повышенным [6]. У пациентов с МВ хронический бронхит характеризуется сочетанием бронхоэктатической болезни и паренхиматозного фиброза, в связи с чем логично предположить влияние этих факторов на диффузионную способность легких. Несмотря на это, российские и зарубежные исследования, посвященные оценке диффузионной способности легких (DLCO) у больных МВ, показали противоречивые результаты: выявлялись повышенные, пониженные и нормальные значения [7–11]. Так, например, в исследовании

¹ https://cftr2.org/mutations_history.

Е.Л. Амелиной с соавт. в 55% случаев (у 12 из 22 пациентов, 15 мужчин и 18 женщин в возрасте от 18 до 27 лет) диффузионная способность легких была снижена и в среднем составляла $75,34 \pm 24,94$ %Д, а снижение КСО было выявлено в 14% случаев, однако без падения показателей в целом по группе ($84,98 \pm 16,78$ %Д) [11]. В других исследованиях у детей и взрослых были получены данные о незначительном повышении DLCO на ранних стадиях МВ и его снижении на поздних стадиях заболевания [12, 13]. Кроме того, в исследовании 21 взрослого пациента с МВ обнаружено, что корреляция между DLCO и изменениями по данным компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК), измеренными в баллах (по шкале Броди), была более сильной, чем для показателей СПМ и БПГ [14]. А.В. Черняк с соавт. обследовали 54 (34 с «тяжелыми» генотипами) взрослых больных МВ с медианным возрастом 25 лет (20 мужчин и 34 женщины), находящихся в состоянии клинической ремиссии, что определялось отсутствием изменений клинических симптомов и $ОФВ_1 \geq 90\%$ от лучших значений за последний год [11]. В этой группе пациентов исследование диффузионной способности легких, которое проводилось после физиотерапии и ингаляционной лекарственной терапии, выявило снижение DLCO ($M = 79,9 \pm 16,1$, $Me = 79,3$ [70,5; 91,1] (%Д)) в 23 (42,6%) случаях, пропорциональное таковому альвеолярного объема, но не КСО, который был сохранен у всех больных ($M = 98,4 \pm 11,7$, $Me = 97,2$ [90,4; 105,8] (%Д)). Авторами количественно оценивались структурные изменения по КТ ОГК с применением шкалы Балла, показаны значимые корреляции средней силы DLCO (%Д) с количеством бронхоэктазов и суммарным баллом, слабые значимые корреляции – с показателями выраженности бронхоэктазов, перибронхиальной инфильтрации, генерации пораженных бронхов, количества мукоидных пробок, а также булл, при этом КСО (%Д) имел слабую значимую связь только с количеством булл. Следует отметить, что в исследовании с участием 48 детей с МВ продемонстрирована полная воспроизводимость шкал количественной оценки структурных изменений по КТ ОГК (Кастиль, Броди, Хелбих, Сантамария и Балла) [15].

В недавнем ретроспективном поперечном исследовании, в котором анализировали данные 74 пациентов с МВ в возрасте 26 ± 10 лет с различной степенью тяжести заболевания легких (76% обследованных имели как минимум одну «тяжелую» мутацию), авторы использовали альтернативный КСО, который они обозначили как КСО-ВР (ВР – Body plethysmography) [6]. Рассчитывалось отношение $DLCO-SB$ к $VA-BP$, который, в свою очередь, определяли методом вычитания анатомического мертвого пространства из общей емкости легких (ОЕЛ) по данным БПГ и оценивали отношение $DLCO$ к альвеолярному объему, рассчитанному данным способом. КСО-ВР коррелировал с объемом форсированного выдоха за 1 сек ($ОФВ_1$) и с парциальным давлением углекислого газа в артериальной крови, а также был снижен, в то время как КСО-SB был нормальным или повышенным. В свою очередь, анатомическое мертвое пространство (объем газа

в дыхательных путях, которые не участвуют в газообмене) в мл у пациентов с индексом массы тела (ИМТ) < 30 кг/м² может быть получено по формуле J. Cotes из расчета $2,2$ мл на 1 кг массы тела [16] или $1,32 \times$ рост (в см) $+ 0,86 \times$ возраст (в годах) – 110 на основании уравнения E. Harris et al. [17].

Однако текущие рекомендации по проведению теста диффузионной способности легких постулируют, что, если $VA-SB$ замещается другой величиной, например $VA-BP$, применение эталонных (должных) уравнений для расчета $DLCO$ становится сомнительным [18]. Важно отметить, что ранее описана важность корректировки должных значений $DLCO-SB$ и $KCO-SB$ как для здоровых лиц, так и для пациентов с такими заболеваниями, как астма, эмфизема, саркоидоз и внелегочные патологии [19], а также у взрослых больных МВ [7]. Уравнения для корректировки [19]:

$$DLCO-SB_{\text{должн.}} \text{ с поправкой на } VA = DLCO-SB_{\text{должн.}} \times [0,58 + 0,42 \times (VA-SB / VA-BP_{\text{должн.}})]$$

$$KCO-SB_{\text{должн.}} \text{ с поправкой на } VA = KCO-SB_{\text{должн.}} \times [0,42 + 0,58 / (VA-SB / VA-BP_{\text{должн.}})]$$

Так, в исследовании 52 взрослых пациентов с МВ эти показатели с поправкой на альвеолярный объем были ниже нескорректированных значений и достоверно коррелировали с показателями СПМ и БПГ [7].

Учитывая различные подходы к интерпретации результатов исследования диффузионной способности легких у пациентов с МВ, а также отсутствие данных о скорректированных по альвеолярному объему значениях этих показателей у детей с МВ и их корреляции с показателями КТ ОГК, мы проанализировали $DLCO$ и KCO несколькими методами.

Цель – оценить информативность нескорректированных $DLCO-SB$ и $KCO-SB$, информативность этих показателей с поправкой на альвеолярный объем, а также $KCO-BP$ у детей с МВ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было обследовано 28 детей (12 мальчиков и 16 девочек) с МВ в возрасте от 8 до 18 лет, находившихся на госпитализации в отделении пульмонологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» МЗ РФ в 2020–2022 гг. Для всех пациентов было получено информированное добровольное согласие родителей и детей в возрасте 15 лет и старше. Исследование одобрено локальным этическим комитетом. Всем детям проводилось исследование диффузионной способности легких по монооксиду углерода с задержкой дыхания на 10 сек с помощью современного газоанализатора быстрого реагирования, который позволяет более точно определять альвеолярный объем, чем классические системы. Также в рамках стандартного обследования² всем пациентам проводились СПМ, БПГ, определение уровня гемоглобина (Hb), антропометрические измерения (рост, масса тела, ИМТ, стандартизированная оценка (z-score) ИМТ по программе WHO Anthro),

² Приказ Минздрава России от 06.08.2021 №835н «Об утверждении стандарта медицинской помощи детям при кистозном фиброзе (муковисцидозе) (диагностика, лечение и диспансерное наблюдение)».

22 пациентам – КТ ОГК с оценкой по шкале Броди в баллах (6 пациентам КТ ОГК проводилось в предыдущую госпитализацию, однако эти данные не учитывались). Для 25 детей были проанализированы газовый состав и кислотно-щелочное состояние капиллярной крови, у 3 пациентов данный анализ был выполнен, однако его результаты оказались неинформативными в результате нарушения преаналитического этапа. КСО-ВР рассчитывали, как описано выше, на основании отношения DLCO-SB к альвеолярному объему по БПГ.

Следует отметить, что нами оценивались показатели диффузионной способности легких в процентах от должных значений, а не стандартизированная оценка их отклонения (z-score) от нижней границы нормы, в связи с тем что нам были доступны только аналогичные результаты СПМ и БПГ. При оценке показателей диффузионного теста %Д рассчитывали по данным эталонных значений Y. Kim et al. [20] и A. Thomas et al. [21], рекомендованных Американским торакальным и Европейским респираторным обществами [18]. Для проведения статистических расчетов мы выбрали первые, в связи с тем что они были получены на большей выборке и включали пациентов старше 17 лет ($n = 497$ против $n = 297$, возраст 5–19 лет против возраста 5–17 лет соответственно). К недостаткам исследования Y. Kim, по мнению A. Thomas, относится то, что данные были получены с использованием двух различных приборов для измерения, однако недавнее российское исследование сравнительной оценки определения диффузионной способности легких с помощью приборов MasterScreen Jaeger и Easy OnePro значимых различий не выявило [22]. В свою очередь, показатели СПМ и БПГ представлены в %Д на основании текущих норм (прогнозируемых значений) Европейского респираторного общества. Также нами проанализированы результаты функциональных легочных тестов в %Д по нормам A. Zapletal et al. [23], предустановленных в программном обеспечении аппаратов. Исследование СПМ, БПГ и DLCO проводилось на аппарате MasterScreen Jaeger (Германия).

Поскольку связь монооксида углерода с Hb является важным фактором переноса CO, мы использовали значение DLCO с коррекцией по гемоглобину согласно рекомендациям [18]. Бронхолитической ингаляционной терапии непосредственно перед проведением теста диффузионной способности легких не проводилось, т. к. по данным ранее опубликованных работ у здоровых добровольцев и пациентов с обратимой и необратимой обструкцией сальбутамол не оказывал значительного влияния на DLCO [18].

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программы "Statistica 6". Проводился корреляционный анализ, также для сравнения групп использовали непараметрические критерии Манна – Уитни и Уилкоксона для независимых и зависимых выборок соответственно, различия в группах были представлены в виде медиан и межквартильного размаха в группах ($Me [Q_{0,25} - Q_{0,75}]$), в т. ч. для баллов по шкале Броди, что сделано для упрощения представления данных. Полученные результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

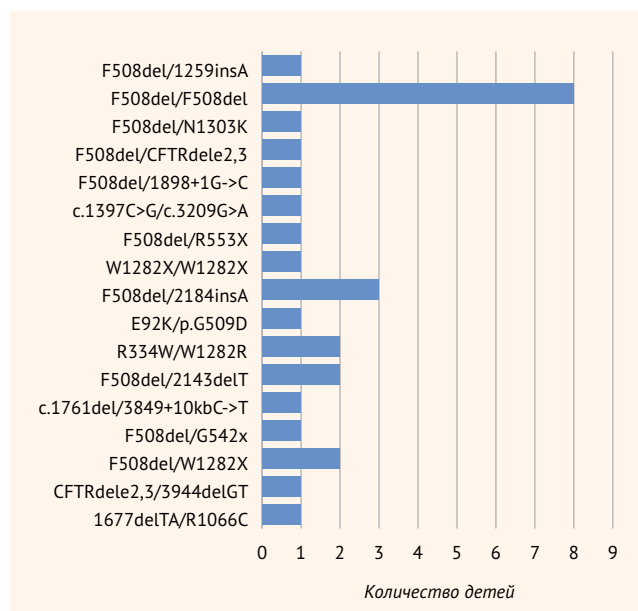
Средний возраст пациентов составил 14,5 (8,2–17,9) лет, медианный возраст – $14,9 \pm 2,8$ года. «Тяжелый» генотип имели 24 пациента, 8 пациентов (29%) были гомозиготны по мутации F508del. Распространенность различных комбинаций мутаций представлена на рис. 1.

При разделении пациентов на группы у детей с «тяжелыми» мутациями ($n = 22$) парциальное давление углекислого газа в капиллярной крови (pCO_2 , мм рт. ст.) было достоверно ($p = 0,027$) выше ($Me = 41,1 [38,0; 42,3]$ против $Me = 34,4 [32,9; 39,1]$), чем у пациентов, в генотипе которых была как минимум одна «легкая» мутация ($n = 3$), а парциальное давление кислорода (pO_2 , мм рт. ст.) – достоверно ($p = 0,010$) ниже ($Me = 67,6 [63,0; 70,9]$ против $Me = 76,2 [75,5; 82,6]$) (рис. 2). Сатурация, измеренная пульсоксиметром, и гемоглобин крови значимых различий не показали, однако показатель DLCO, согласно рекомендациям, был скорректирован по гемоглобину.

Различия в группах с «тяжелым» и «легким» генотипом у показателей КСО-SB (%Д) ($p = 0,095$), по данным эталонных значений Y. Kim et al. и A. Thomas et al., а также различия отношения остаточного объема легких (ООЛ) к общей емкости легких (ОЕЛ), измеренных при проведении исследования диффузионной способности легких (ООЛ-SB/ ОЕЛ-SB, %) ($p = 0,082$), не были статистически значимы, вероятно, на фоне большого разброса показателей в группе детей с «тяжелыми» мутациями и малочисленности группы с «легким» генотипом (рис. 3), однако можно предположить взаимосвязь данных тенденций. Остальные анализируемые показатели (КТ ОГК, БПГ, СПМ, показатели антропометрии, кислотно-щелочного состояния капиллярной крови, DLCO и КСО-ВР) в группах также не различались.

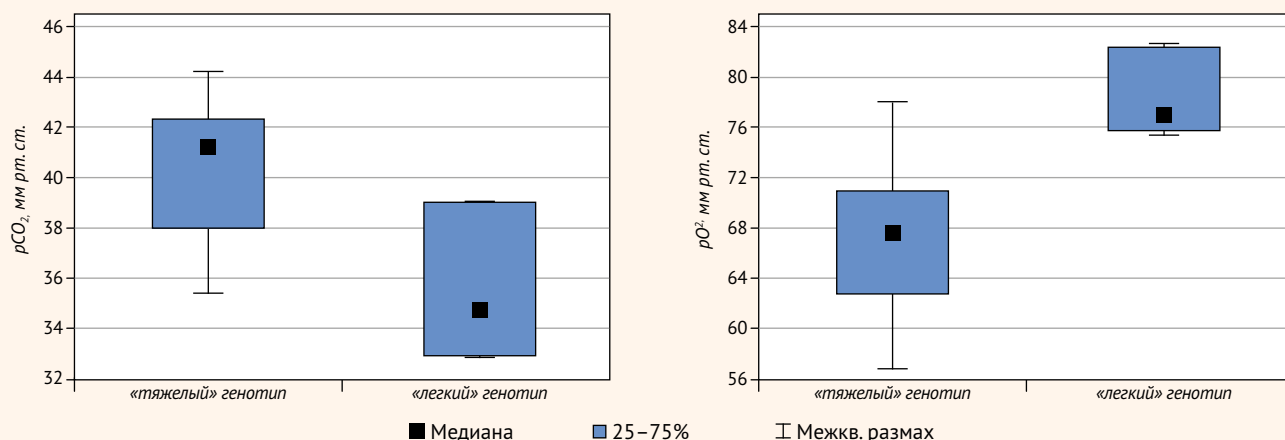
● **Рисунок 1.** Генотип (мутации в гене *MBTP*) у обследованных пациентов

● **Figure 1.** Genotype (*CFTR* gene mutations) of the examined patients



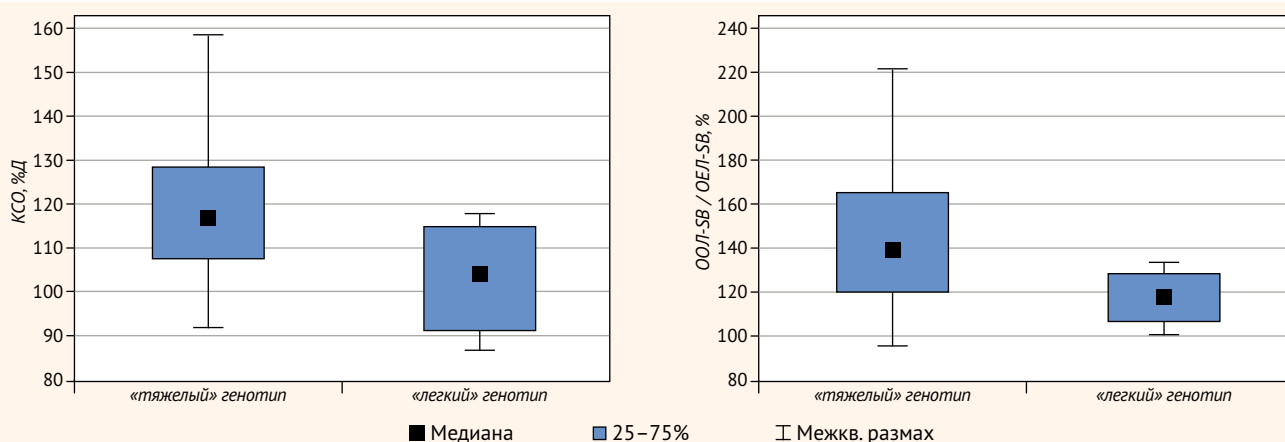
● **Рисунок 2.** Парциальное давление углекислого газа и кислорода в капиллярной крови (мм рт. ст.) в зависимости от генотипа пациентов

● **Figure 2.** The partial pressure of carbon dioxide and oxygen in capillary blood (mm Hg) according to genotype amongst patients



● **Рисунок 3.** Показатели теста диффузионной способности легких по монооксиду углерода методом однократного вдоха с задержкой дыхания (KCO-SB (%Д) и ООЛ-SB/ОЕЛ-SB, %) в зависимости от генотипа пациентов

● **Figure 3.** Findings of the carbon monoxide diffusion capacity test by single inspiration breath hold method (KCO-SB (% D) and RV-SB/TLC-SB, %) according to genotype amongst patients



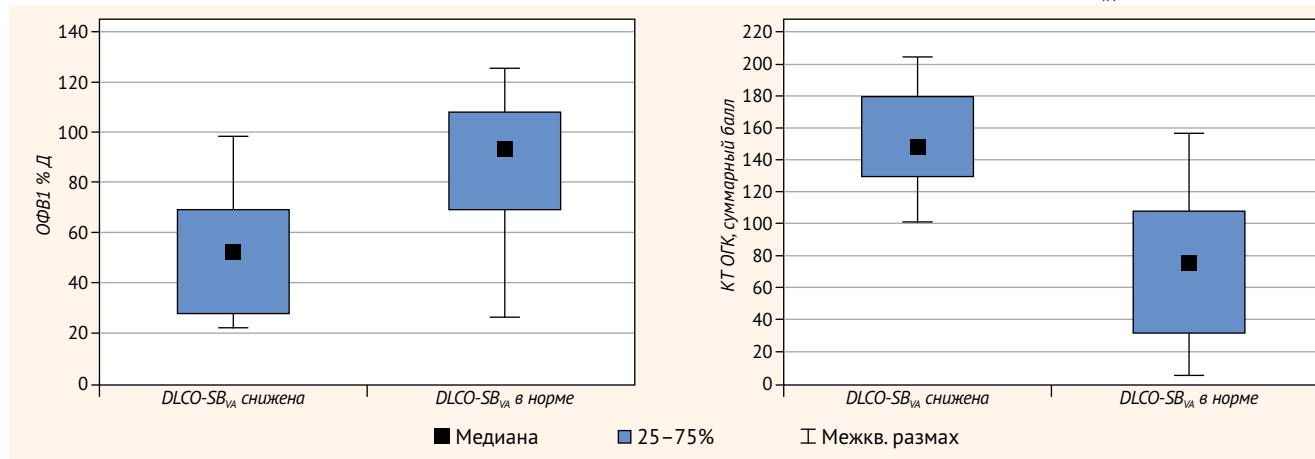
При анализе KCO-SB и DLCO-SB без корректировки на альвеолярный объем последний показатель был ниже 80 %Д лишь у 1 пациента по Y. Kim et al., у 2 детей – по A. Thomas A. et al., у 5 пациентов – по нормам A. Zapletal et al., в то время как скорректированный по альвеолярному объему DLCO-SB (DLCO-SB_{VA}) был понижен у 9 пациентов по Y. Kim et al. и у 6 детей по прогнозируемым значениям A. Thomas A. et al. По нормам Y. Kim и A. Thomas KCO-SB был в норме или повышен у всех обследованных, а KCO-BP был снижен лишь у 1 ребенка, в то время как KCO-SB_{VA} был снижен у 3 и 2 детей по Y. Kim и A. Thomas соответственно.

Мы разделили пациентов на группы по DLCO-SBVA по эталонным значениям Y. Kim et al.: группа 0 – < 80 %Д (n = 9; 8 детей с «тяжелым» генотипом), группа 1 – > 80 %Д (n = 19; 16 пациентов с «тяжелым» генотипом). В этих группах не было выявлено статистической значимости различий по KCO-SB (%Д) и ООЛ-SB/ОЕЛ-SB (%), а также измеренным по БПГ внутригрудному объему газа (ВГО) и ОЕЛ (ОЕЛ-ВР). Значимо (p < 0,05) в группе детей с DLCO-SBVA < 80 %Д были ниже

показатели KCO-BP (%Д), VA-SB (%Д), VA-BP (%Д), VA-SB/ОЕЛ-SB (%), жизненной емкости легких (ЖЕЛ (%Д)), ОФВ₁ (%Д), форсированной ЖЕЛ (ФЖЕЛ (%Д)), ОФВ₁/ФЖЕЛ (%Д), пиковой скорости выдоха (ПСВ (%Д)), максимальных объемных скоростей выдоха (МОС (%Д)) при 25, 50 или 75% ФЖЕЛ, а выше следующие показатели: бронхиального сопротивления (БС), рСО₂ (мм рт. ст.), ООЛ (%Д), ООЛ/ОЕЛ (%Д), суммарного балла КТ ОГК по шкале Броди, бронхоэктазов, мукоидных пробок, перибронхиальных утолщений, паренхиматозных изменений, в т. ч. зон «матового стекла», кист и булл, кроме того, выявлена тенденция к повышению зон повышенной воздушности, но статистической значимости не обнаружено (p = 0,078) (рис. 4, табл. 1).

Возраст в вышеуказанных группах не различался (p > 0,05), однако значимо коррелировал с показателями DLCO-SB, VA-SB, DLCO-SB_{VA}, KCO-SB_{VA}, но не с KCO-SB и KCO-BP. Кроме того, возраст значимо коррелировал среди показателей СПМ с ОФВ₁, ОФВ₁/ФЖЕЛ, МОС 50 и МОС 75, а по КТ ОГК – с суммарным баллом, бронхоэктазами, мукоидными пробками и зонами повышенной

- **Рисунок 4.** Различия функциональных показателей и структурных изменений у пациентов в зависимости от $\text{DLCO-SB}_{\text{VA}}$
- **Figure 4.** Differences in functional parameters and structural changes in patients depending on $\text{DLCO-SB}_{\text{VA}}$



- **Таблица 1.** Показатели функциональных тестов и КТ ОГК в группах детей в зависимости от наличия (группа 0) или отсутствия (группа 1) снижения $\text{DLCO-SB}_{\text{VA}}$

- **Table 1.** Findings of the functional tests and chest CT in the groups of children depending on the presence (group 0) or absence (group 1) of a decrease in $\text{DLCO-SB}_{\text{VA}}$

Показатели	Статистические данные				
	Me [$Q_{0,25}$ – $Q_{0,75}$], группа 0	Me [$Q_{0,25}$ – $Q_{0,75}$], группа 1	н, группа 0	н, группа 1	p
Возраст, лет	16,1 [14,5; 16,5]	14,4 [11,7; 16,3]	9	19	0,117
KCO-BP, %Д	96,4 [88,3; 106,1]	114,9 [102,3; 126,0]	9	19	0,010
KCO-SB, %Д	117,2 [110,1; 122,7]	114,7 [101,0; 128,0]	9	19	0,633
KCO-SB _{VA} , %Д	83,3 [81,4; 87,0]	104,1 [94,9; 112,3]	9	19	0,000
DLCO-SB _{VA} , %Д	68,8 [64,5; 75,8]	101,4 [94,9; 115,7]	9	19	0,000
DLCO-SB, %Д	91,7 [86,6; 94,5]	119,2 [110,7; 130,8]	9	19	0,000
ООЛ / ОЕЛ (SB), %	33,1 [30,7; 34,9]	33,1 [26,8; 39,5]	9	19	0,809
VA / ОЕЛ (SB), %	97,1 [96,5; 97,2]	97,8 [97,5; 98,1]	9	19	0,000
БС, %Д	325,2 [187,9; 488,0]	140,6 [93,0; 194,0]	9	19	0,019
ОЕЛ-ВР, %Д	89,0 [82,3; 95,8]	95,5 [88,3; 106,1]	9	19	0,263
ЖЕЛ-ВР, %Д	65,0 [44,7; 74,9]	88,0 [75,8; 93,8]	9	19	0,009
ВГО, %Д	136,1 [112,7; 153,0]	100,0 [78,7; 184,0]	9	19	0,383
ООЛ, %Д	197,3 [112,4; 251,2]	97,8 [97,5; 98,1]	9	19	0,028
ООЛ / ОЕЛ (ВР), %	48,4 [30,6; 60,8]	24,5 [19,9; 35,5]	9	19	0,011
ООЛ / ОЕЛ (ВР), %Д	224,8 [141,7; 284,8]	115,1 [92,2; 163,8]	9	19	0,010
z-score ИМТ	-1,6 [-3,3; -0,9]	-1,0 [-2,0; -0,4]	9	19	0,332
Hb	137,0 [130,0; 145,0]	130,0 [124,0; 138,0]	9	19	0,129
Ph	7,401 [7,386; 7,423]	7,411 [7,391; 7,427]	8	17	0,669
pCO ₂ (мм рт. ст.)	41,5 [40,5; 43,2]	39,1 [36,7; 41,6]	8	17	0,049
pO ₂ (мм рт. ст.)	66,9 [64,3; 71,6]	68,9 [64,2; 75,5]	8	17	0,549
Лактат	2,2 [1,8; 2,6]	2,2 [1,6; 2,6]	8	17	0,887
Концентрация бикарбоната	25,4 [24,7; 25,9]	24,3 [23,1; 25,6]	8	17	0,120
ФЖЕЛ, %Д	63,8 [45,3; 79,2]	90,1 [76,4; 109,3]	9	19	0,019
ОФВ ₁ , %Д	51,8 [27,3; 69,0]	95,2 [67,8; 108,9]	9	19	0,006
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ, %Д	71,8 [66,3; 88,6]	101,5 [93,9; 104,5]	9	19	0,001
ПСВ, %Д	62,0 [51,5; 85,1]	102,0 [73,0; 114,1]	9	19	0,028

- **Таблица 1 (окончание).** Показатели функциональных тестов и КТ ОГК в группах детей в зависимости от наличия (группа 0) или отсутствия (группа 1) снижения $DLCO-SB_{VA}$
- **Table 1 (ending).** Findings of the functional tests and chest CT in the groups of children depending on the presence (group 0) or absence (group 1) of a decrease in $DLCO-SB_{VA}$

Показатели	Статистические данные				
	Me [$Q_{0,25}-Q_{0,75}$], группа 0	Me [$Q_{0,25}-Q_{0,75}$], группа 1	n, группа 0	n, группа 1	p
МОС 25, %Д	37,0 [24,0; 79,7]	102,0 [73,0; 121,8]	9	19	0,006
МОС 50, %Д	29,3 [17,3; 52,0]	97,0 [57,7; 128,6]	9	19	0,003
МОС 75, %Д	15,6 [13,7; 35,2]	77,8 [39,1; 122,2]	9	19	0,003
МОС 25–75, %Д	15,2 [13,7; 23,6]	55,3 [43,4; 62,1]	9	19	0,013
КТ, суммарный балл	147,5 [128; 180,8]	77,25 [30,8; 105,5]	7	15	0,001
Бронхоэктазы, балл	54,75 [48,3; 60,3]	23 [5,8; 49,3]	7	15	0,002
Мукоидные пробки, балл	27 [23; 3]	11 [3; 20]	7	15	0,001
Перибронх. утолщ., балл	39,5 [35,3; 5]	21 [17; 21,75]	7	15	0,003
Паренхима, балл	13 [12; 16]	5 [1; 9]	7	15	0,003
Распр. паренх. утолщ., балл	5 [5; 7]	1 [1; 4]	7	15	0,006
«Матовое стекло», балл	6 [4; 10]	2 [0; 3]	7	15	0,011
Кисты или буллы, балл	1 [1; 1]	0 [0; 0]	7	15	0,030
Зоны пов. воздушн., балл	11 [10; 20]	8 [0; 14]	7	15	0,078

Примечание: красным выделены статистически значимые ($p < 0,05$) различия.

- **Таблица 2.** Корреляции показателей исследования диффузионной способности легких, возраста и $ОФВ_1$ с показателями КТ ОГК по шкале Броди
- **Table 2.** Correlations of diffusing lung capacity test results, age and FEV_1 with the chest CT findings according to the Brodie scale

Показатели	Статистические данные					
	Суммарный балл КТ	Бронхоэктазы	Мукоидные пробки	Перибронхиальные утолщения	Паренхима	Зоны повышенной воздушности
KCO-BP	-0,562	-0,526	-0,578	-0,460	-0,549	-0,501
KCO-SB	0,390	0,333	0,310	0,459	0,287	0,392
KCO-SB _{VA}	-0,571	-0,564	-0,618	-0,510	-0,479	-0,382
DLCO-SB _{VA}	-0,727	-0,727	-0,718	-0,647	-0,633	-0,532
DLCO-SB	-0,680	-0,697	-0,685	-0,565	-0,583	-0,504
Возраст	0,564	0,645	0,583	0,372	0,239	0,568
ОФВ ₁	-0,865	-0,858	-0,842	-0,741	-0,671	-0,779
ООЛ-BP	0,782	0,745	0,788	0,682	0,583	0,754
ООЛ/ОЕЛ (BP)	0,857	0,803	0,840	0,795	0,669	0,795

Примечание: красным выделены статистически значимые ($p < 0,05$) $n = 22$.

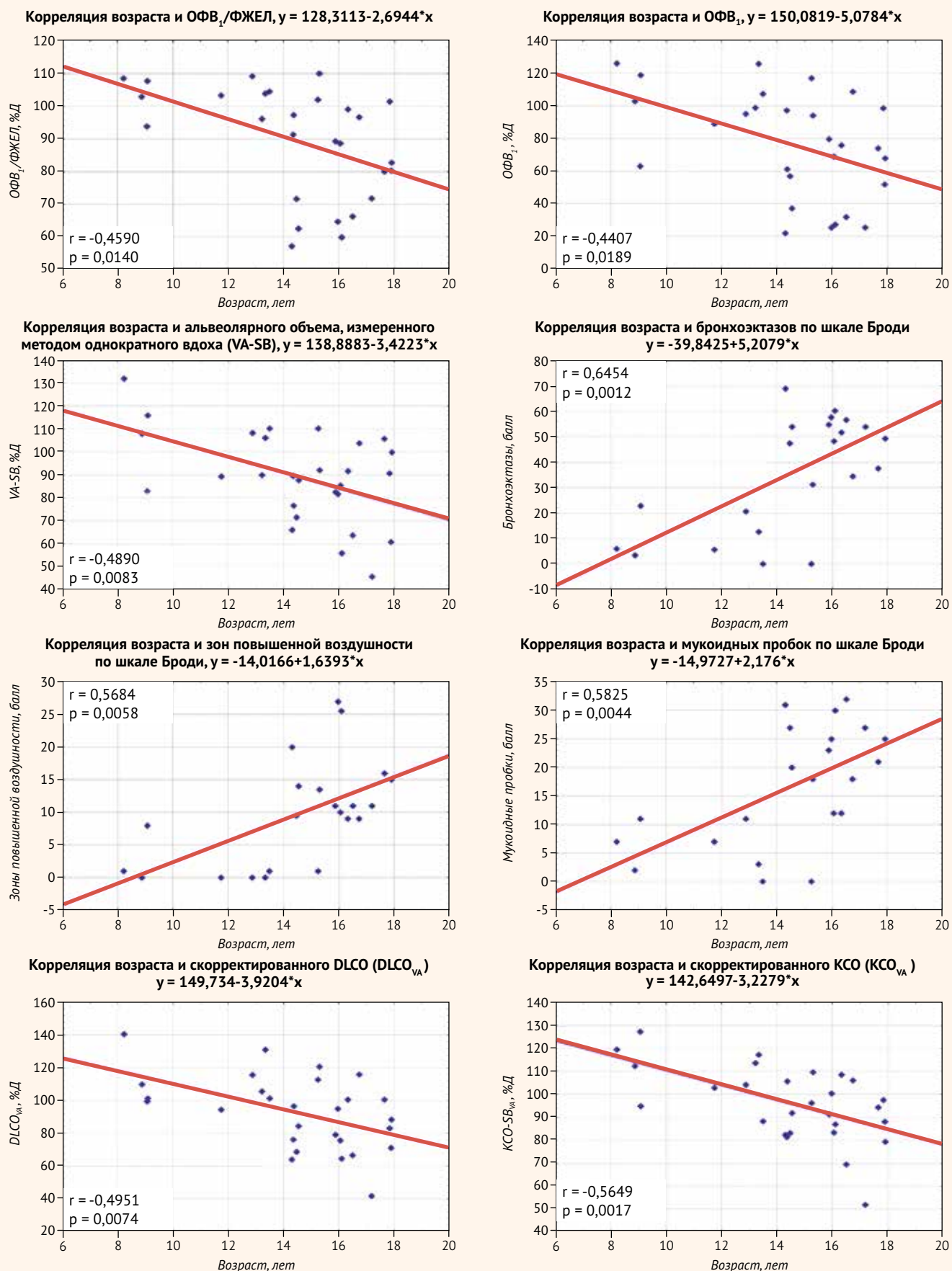
воздушности (рис. 5). Среди показателей БПГ слабая незначимая связь (имеющая характер тенденции) с возрастом была обнаружена только для ООЛ (%Д) ($r = 0,351$; $p = 0,067$) и ООЛ/ОЕЛ (%Д) ($r = 0,333$; $p = 0,083$).

Показатели КТ ОГК по шкале Броди лучше коррелировали с $DLCO-SB_{VA}$, $KCO-SB_{VA}$, чем с $DLCO-SB$ и $KCO-BP$, а с $KCO-SB$ корреляции выявлено не было. $KCO-BP$ и $DLCO-SB$ в целом хуже отражали состояние легких, чем показатели, скорректированные по альвеолярному объему, однако $KCO-BP$, но не $KCO-SB_{VA}$, значимо был обратно связан с показателем зон повышенной

воздушности по КТ ОГК, что, вероятно, обусловлено увеличением ОЕЛ-BP (и, следовательно, $VA-BP$) за счет ООЛ-BP (табл. 2). Среди всех обследованных $VA-BP$ (Me = 97,4 (min-max: 64,4–119,1) %Д) был выше $VA-SB$ (Me = 89,8 (min-max: 45,7–132,0) %Д), однако различия не были статистически значимы ($p = 0,092$). Для пациентов, которым проводилось КТ ОГК, различия альвеолярных объемов были аналогичными: $VA-BP$ (Me = 101,4 (min-max: 65,7–119,1) %Д) и $VA-SB$ (Me = 91,9 (min-max: 45,7–132,0) %Д, $p = 0,149$). Таким образом, представляется сомнительным определение диффузионной

Рисунок 5. Корреляции возраста и показателей легких у пациентов

Figure 5. Correlation of age with lung parameters in patients



способности в том альвеолярном объеме, который рассчитан методом БПГ.

По результатам проведенного исследования выявлено, что у большинства пациентов с муковисцидозом показатели диффузионного теста были в пределах нормы, а снижение наблюдалось только у пациентов старше 14 лет параллельно с усугублением бронхоэктазии.

ВЫВОДЫ

Таким образом, полученные результаты позволяют сделать вывод об информативности исследования диффузионной способности легких в клинической практике при ведении детей с муковисцидозом. Кроме того, для

повышения информативности метода целесообразна корректировка полученных результатов с поправкой на альвеолярный объем, т. к. при интерпретации результатов диффузионного теста без этой коррекции снижение диффузионной способности легких у некоторых пациентов может быть пропущено или недооценено.

В связи с вышеизложенным необходимы дальнейшие исследования диффузионной способности легких с корректировкой на альвеолярный объем на большей выборке детей с муковисцидозом, особенно старшего возраста и с тяжелым течением заболевания.

Поступила / Received 13.12.2022
Поступила после рецензирования / Revised 10.01.2023
Принята в печать / Accepted 14.01.2023

Список литературы / References

- Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Куцев С.И., Авдеев С.Н., Полевиченко Е.В., Белевский А.С. и др. *Кистозный фиброз (муковисцидоз): клинические рекомендации*. М.; 2021. Режим доступа: <https://mukoviscid.org/doc/%D0%9A%D0%A0372.pdf>.
- Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Kutsev S.I., Avdeev S.N., Polevichenko E.V., Belevsky A.S. et al. *Cystic fibrosis (cystic fibrosis): clinical recommendations*. Moscow; 2021. (In Russ.) Available at: <https://mukoviscid.org/doc/%D0%9A%D0%A0372.pdf>.
- Лукина О.Ф. Особенности исследования функции внешнего дыхания у детей и подростков. *Практическая пульмонология*. 2017;(4):39–43. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-issledovaniya-funktsii-vneshnego-dyhaniya-u-detey-i-podrostkov>.
- Lukina O.F. Pulmonary function tests in children and adolescents. *Prakticheskaya Pulmonologiya*. 2017;(4):39–43. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-issledovaniya-funktsii-vneshnego-dyhaniya-u-detey-i-podrostkov>.
- Савушкина О.И., Неклюдова Г.В., Черняк А.В. Теоретические, методические и клинические аспекты исследования диффузионной способности легких. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2016;(59):119–124. Режим доступа: <https://cfpd.elpub.ru/jour/article/view/911>.
- Savushkina O.I., Neklyudova G.V., Chernyak A.V. Theoretical, methodological and clinical aspects of study of lung diffusion capacity. *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration*. 2016;(59):119–124. (In Russ.) Available at: <https://cfpd.elpub.ru/jour/article/view/911>.
- Айсанов З.Р., Каменева М.Ю., Черняк А.В., Перельман Ю.М., Приходько А.Г., Чушкин М.И. и др. *Спирометрия*. М.; 2021. 62 с. Режим доступа: https://spulmo.ru/upload/spirometriya_16_12_2021_extEd.pdf?t=1.
- Aisanov Z.R., Kameneva M.Yu., Chernyak A.V., Perelman Yu.M., Prihodko A.G., Chushkin M.I. et al. *Spirometry*. Moscow; 2021. 62 p. (In Russ.) Available at: https://spulmo.ru/upload/spirometriya_16_12_2021_extEd.pdf?t=1.
- Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Чикина С.Ю., Черняк А.В., Калманова Е.Н. Федеральные клинические рекомендации Российского респираторного общества по использованию метода спирометрии. *Пульмонология*. 2014;(6):11–24. Режим доступа: <https://journal.pulmonology.ru/pulm/article/view/488>.
- Chuchalin A.G., Aysanov Z.R., Chikina S.Yu., Chernyak A.V., Kalmanova E.N. Federal guidelines of Russian Respiratory Society on spirometry. *Pulmonologiya*. 2014;(6):11–24. (In Russ.) Available at: <https://journal.pulmonology.ru/pulm/article/view/488>.
- Vilozni D., Dagan A., Sarouk I., Bar-Aluma B.E., Ashkenazi M., Bezalel Y., Efrati O. Advanced Lung Disease in Patients with Cystic Fibrosis Is Associated with Low Diffusion Capacity. *Isr Med Assoc J*. 2020;22(12):770–774. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33381950/>.
- Espirito J.D., Ruppel G., Shrestha Y., Kleinhenz M.E. The diffusing capacity in adult cystic fibrosis. *Respir Med*. 2003;97:606–611. <https://doi.org/10.1053/rmed.2003.1487>.
- Chemery L., Fekete K., Guillot S., Roussey M., Desrues B., Dabadie E. et al. Diffusing capacity for carbon monoxide (T(LCO)) and oxygen saturation during exercise in patients with cystic fibrosis. *Arch Pediatr*. 2004;11(9):1060–1066. <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2004.04.019>.
- Merkus P.J., Govaere E.S., Hop W.H., Stam H., Tiddens H.A., de Jongste J.C. Preserved diffusion capacity in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2004;37(1):56–60. <https://doi.org/10.1002/ppul.10357>.
- Амелина Е.Л., Марченков Я.В., Черняк А.В., Красовский С.А. Количественная оценка результатов компьютерной томографии высокого разрешения органов грудной клетки у взрослых больных муковисцидозом. *Пульмонология*. 2009;(1):59–66. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2009-0-1-59-66>.
- Amelina E.L., Marchenkov Y.V., Cherniak A.V., Krasovsky S.A. Computed tomography scoring in adults with cystic fibrosis (CF): correlation with clinical and functional measurements. *Pulmonologiya*. 2009;(1):59–66. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2009-0-1-59-66>.
- Черняк А.В., Неклюдова Г.В., Красовский С.А., Михайличенко К.Ю., Науменко Ж.К., Поливанов Г.Э. Метод вымывания азота при множественном дыхании и структурные изменения бронхолегочной системы у взрослых больных муковисцидозом. *Пульмонология*. 2020;(2):193–203. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-2-193-203>.
- Chernyak A.V., Neklyudova G.V., Krasovskiy S.A., Mikhaylichenko K.Yu., Naumenko Z.K., Polivanov G.E. Nitrogen leaching in multiple breathing and structural changes in the bronchopulmonary system in adult patients with cystic fibrosis. *Pulmonologiya*. 2020;(2):193–203. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-2-193-203>.
- Keens T.G., Mansell A., Krastins I.R., Levison H., Bryan A.C., Hyland R.H., Zamel N. Evaluation of the single-breath diffusing capacity in asthma and cystic fibrosis. *Chest*. 1979;76(1):41–44. <https://doi.org/10.1378/chest.76.1.41>.
- Wheatley C.M., Foxx-Lupo W.T., Cassuto N.A., Wong E.C., Daines C.L., Morgan W.J., Snyder E.M. Impaired lung diffusing capacity for nitric oxide and alveolar-capillary membrane conductance results in oxygen desaturation during exercise in patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2011;10(1):45–53. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2010.09.006>.
- Dressel H., Filser L., Fischer R., Marten K., Müller-Lisse U., de la Motte D. et al. Lung diffusing capacity for nitric oxide and carbon monoxide in relation to morphological changes as assessed by computed tomography in patients with cystic fibrosis. *BMC Pulm Med*. 2009;9:30. <https://doi.org/10.1186/1471-2466-9-30>.
- de Jong P.A., Nakano Y., Lequin M.H., Mayo J.R., Woods R., Paré P.D., Tiddens H.A. Progressive damage on high resolution computed tomography despite stable lung function in cystic fibrosis. *Eur Respir J*. 2004;23(1):93–97. <https://doi.org/10.1183/09031936.03.00006603>.
- Cotes J.E., Chinn D.J., Quanjer P.H., Roca J., Yernault J.C. Standardization of the measurement of transfer factor (diffusing capacity). *Eur Respir J*. 1993;6(16 Suppl.):41–52. <https://doi.org/10.1183/09041950.041s1693>.
- Harris E.A., Seelye E.R., Whitlock R.M. Revised standards for normal resting dead-space volume and venous admixture in men and women. *Clin Sci Med*. 1978;55(1):125–128. <https://doi.org/10.1042/cs0550125>.
- Измерение диффузионной способности легких по монооксиду углерода методом одиночного вдоха: стандарты Американского торакального и Европейского респираторного обществ (часть 2). *Пульмонология*. 2019;(3):269–291. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-3-269-291>.
- Measurement of Single-Breath Diffusing Capacity of the Lungs for Carbon Monoxide: new standards of European Respiratory Society and American Thoracic Society (part 2). *Pulmonologiya*. 2019;(3):269–291. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-3-269-291>.
- Johnson D.C. Importance of adjusting carbon monoxide diffusing capacity (DLCO) and carbon monoxide transfer coefficient (KCO) for alveolar volume. *Respir Med*. 2000;94(1):28–37. <https://doi.org/10.1053/rmed.1999.0740>.
- Kim Y.-J., Hall G.L., Christoph K., Tabbey R., Yu Z., Tepper R.S., Eigen H. Pulmonary diffusing capacity in healthy caucasian children. *Pediatr Pulmonol*. 2011;47(5):469–475. <https://doi.org/10.1002/ppul.21564>.
- Thomas A., Hanel B., Marott J., Buchvald F., Mortensen J., Nielsen K.G. The single-breath diffusing capacity of CO and NO in healthy children

- of European descent. *PLoS ONE*. 2014;9(12):e113177. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0113177>.
22. Дьякова С.Э., Мизерницкий Ю.Л. Новые возможности исследования функции внешнего дыхания у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2018;(4):79–83. Режим доступа: <https://www.ped-perinatology.ru/jour/article/view/700>.
- Diakova S.E., Mizernitskiy Yu.L. New possibilities of the study of respiratory function in children. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2018;(4):79–83. (In Russ.) Available at: <https://www.ped-perinatology.ru/jour/article/view/700>.
23. Zapletal A., Samanek M., Paul T. Lung function in children and adolescents. *Methods, Reference Values*. 1987;22:114–218.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Быстрова С.Г., Симонова О.И.
 Концепция и дизайн исследования – Быстрова С.Г.
 Написание текста – Быстрова С.Г.
 Сбор и обработка материала – Быстрова С.Г., Ахмедова Э.Э., Кустова О.В.
 Обзор литературы – Быстрова С.Г., Кустова О.В., Ахмедова Э.Э., Симонова О.И.
 Перевод на английский язык – Быстрова С.Г.
 Анализ материала – Быстрова С.Г., Симонова О.И.
 Статистическая обработка – Быстрова С.Г.
 Редактирование – Симонова О.И.
 Утверждение окончательного варианта статьи – Быстрова С.Г., Симонова О.И.

Contribution of authors:

Concept of the article – Serafima G. Bystrova, Olga I. Simonova
 Study concept and design – Serafima G. Bystrova
 Text development – Serafima G. Bystrova
 Collection and processing of material – Olga V. Kustova, Elina E. Akhmedova, Serafima G. Bystrova
 Literature review – Serafima G. Bystrova, Olga V. Kustova, Elina E. Akhmedova, Olga I. Simonova
 Translation into English – Serafima G. Bystrova
 Material analysis – Serafima G. Bystrova
 Statistical processing – Serafima G. Bystrova
 Editing – Olga I. Simonova
 Approval of the final version of the article – Serafima G. Bystrova, Olga I. Simonova

Информация об авторах:

Быстрова Серафима Григорьевна, аспирант 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; лаборант лаборатории редких наследственных болезней детей, Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей; 119296, Россия, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1; serafima.bystrova@yandex.ru
Симонова Ольга Игоревна, д.м.н., 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; заведующая пульмонологическим отделением, Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей; 119296, Россия, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1; oisimonova@mail.ru
Ахмедова Элина Эльдаровна, врач функциональной диагностики, Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей; 119296, Россия, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1; akhmedova.ee@nczd.ru
Кустова Ольга Владимировна, врач-рентгенолог, Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей; 119296, Россия, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1; kustova@nczd.ru

Information about the authors:

Serafima G. Bystrova, Postgraduate Student of the Department of Pediatrics and Pediatric Rheumatology of the N.F. Filatov Clinical Institute of Child Health, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; Laboratory Assistant in the Laboratory of Childhood Rare Genetic Diseases, National Medical Research Center for Children's Health; 2, Bldg. 1, Lomonosovsky Ave, Moscow, 119296, Russia; serafima.bystrova@yandex.ru
Olga I. Simonova, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Pediatrics and Pediatric Rheumatology of the N.F. Filatov Clinical Institute of Child Health, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; Head of the Pulmonology Department, National Medical Research Center for Children's Health; 2, Bldg. 1, Lomonosovsky Ave., Moscow, 119296, Russia; oisimonova@mail.ru
Elina E. Akhmedova, Functional Diagnostics Doctor, National Medical Research Center for Children's Health; 2, Bldg. 1, Lomonosovsky Ave., Moscow, 119296, Russia; akhmedova.ee@nczd.ru
Olga V. Kustova, Radiologist, National Medical Research Center for Children's Health; 2, Bldg. 1, Lomonosovsky Ave., Moscow, 119296, Russia; kustova@nczd.ru

Мукополисахаридоз III типа: обзор литературы и клиническое наблюдение

Р.А. Гудков¹, <https://orcid.org/0000-0002-4060-9692>, comancherro@mail.ru

А.В. Дмитриев¹, <https://orcid.org/0000-0002-8202-3876>, aakavd@yandex.ru

Н.В. Федина¹, <https://orcid.org/0000-0001-6307-7249>, k2ataka@mail.ru

В.И. Петрова¹, <https://orcid.org/0000-0001-5205-0956>, gtpf17@gmail.com

А.Л. Заплатников², <https://orcid.org/0000-0003-1303-8318>, zaplatnikov@mail.ru

¹ Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 390026, Россия, Рязань, ул. Высоковольная, д. 9

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

Резюме

Введение. Мукополисахаридоз III типа (синдром Санфилиппо) является редким мультисистемным заболеванием, обусловленным накоплением гликозаминогликанов в клетках различных органов, приводящим к нарушению их функции, специфическим фенотипическим признакам и прогрессирующим нейрокогнитивным нарушениям. Нейропатические проявления лидируют в клинической картине болезни как по времени манифестации, так и по тяжести. В большинстве случаев на первом и даже втором годах жизни дети имеют нормальное развитие или неотчетливо выраженные отклонения. В отсутствие заместительной ферментотерапии при данном типе мукополисахаридоза быстро развивается грубая задержка интеллектуального и речевого развития, наблюдаются рецидивирующие респираторные эпизоды в виде пневмоний и бронхообструкций, ребенок рано инвалидизируется. Полиморфизм и неспецифичность клинических проявлений, отсутствие настороженности врачей к орфанным заболеваниям являются частой причиной поздней диагностики мукополисахаридоза. В статье представлен обзор данных о распространенности, генетических и фенотипических вариантах мукополисахаридоза III типа, особенностях ведения пациентов и представление клинического наблюдения ребенка с данной патологией.

Клиническое наблюдение. Представлено собственное пролонгированное клиническое наблюдение случая мукополисахаридоза III типа у пациента, находившегося под нашим наблюдением в течение 12 лет. Диагноз установлен и подтвержден в возрасте трех лет. Заболевание манифестировало психоневрологическим регрессом и системными соматическими проявлениями. В динамике у ребенка прогрессировали моторный дефицит, когнитивные нарушения с развитием деменции и рецидивирующий аспирационный синдром.

Заключение. Классическую клиническую картину мукополисахаридоза III типа отличает агрессивное развитие когнитивных и двигательных нарушений на 2–3-м году жизни, характерные фенотипические и соматические проявления болезни. Данный случай демонстрирует множественность проблем и необходимость взаимодействия врачей различных специальностей.

Ключевые слова: синдром Санфилиппо, мукополисахаридоз, дети, нейрокогнитивные нарушения, лизосомная болезнь накопления

Для цитирования: Гудков Р.А., Дмитриев А.В., Федина Н.В., Петрова В.И., Заплатников А.Л. Мукополисахаридоз III типа: обзор литературы и клиническое наблюдение. *Медицинский совет.* 2023;17(1):182–188. <https://doi.org/10.21518/ms2022-012>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Type III mucopolysaccharidosis: literature review and clinical observation

Roman A. Gudkov¹, <https://orcid.org/0000-0002-4060-9692>, comancherro@mail.ru

Andrey V. Dmitriev¹, <https://orcid.org/0000-0002-8202-3876>, aakavd@yandex.ru

Natalia V. Fedina¹, <https://orcid.org/0000-0001-6307-7249>, k2ataka@mail.ru

Valeria I. Petrova¹, <https://orcid.org/0000-0001-5205-0956>, gtpf17@gmail.com

Andrey L. Zaplatnikov², <https://orcid.org/0000-0003-1303-8318>, zaplatnikov@mail.ru

¹ Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov; 9, Vysokovoltynaya St., Ryazan, 390026, Russia

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

Abstract

Introduction. Mucopolysaccharidosis type III (Sanfilippo syndrome) is a rare multi-stem disease caused by the accumulation of glycosaminoglycans (GAG) in the cells of various organs, leading to a violation of their function, specific phenotypic signs and progressive neurocognitive disorders. Neurologic manifestations are leading in the clinical picture of the disease, as by the time of manifestation, and by severity. In most patients, in the first and even second years of life, children have normal development or indistinctly pronounced deviations. In the absence of substitute enzyme therapy for this type of MPS, a severe delay in intel-

lectual and speech development develops rapidly, recurrent respiratory episodes in the form of pneumonia and bronchial obstruction are observed, the child is disabled early. Polymorphism and non-specificity of clinical manifestations, lack of alertness of doctors to orphan diseases are a common cause of late diagnosis of MPS. The article presents an overview of data on the prevalence, genetic and phenotypic variants of type III mucopolysaccharidosis, features of patient management and presentation of clinical observation of a child with this pathology.

Clinical observation. We present our own prolonged clinical observation of a type III MPS case in a patient who has been under our supervision for 12 years. The diagnosis was established and confirmed at the age of three years. The disease was manifested by neuropsychiatric regression and systemic somatic manifestations. Motor deficits, cognitive impairments with the development of dementia and recurrent aspiration syndrome progressed in the dynamics of the child.

Conclusions. The classical clinical picture of type III MPS is distinguished by the aggressive development of cognitive and motor disorders at 2–3 years of life, characteristic phenotypic and somatic manifestations of the disease. This case demonstrates the multiplicity of problems and the need for interaction between doctors of various specialties.

Keywords: Sanfilippo syndrome, mucopolysaccharidosis, children, developmental delay, lysosomal storage disease

For citation: Gudkov R.A., Dmitriev A.V., Fedina N.V., Petrova V.I., Zaplatnikov A.L. Type III mucopolysaccharidosis: literature review and clinical observation. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(1):182–188. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2022-012>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Синдром Санфилиппо, или мукополисахаридоз III типа (МПС III), – лизосомальная болезнь накопления с аутосомно-рецессивным типом наследования, вызванная мутациями в генах, кодирующих синтез ферментов, участвующих в расщеплении гепарансульфата, приводящих к его накоплению в лизосомах, и проявляющаяся клинически прежде всего прогрессирующей деменцией, а также различными соматическими нарушениями [1]. Причиной развития болезни являются многочисленные мутации в генах *SGSH* (17q25.3), *NAGLU* (17q21.2), *HGSNAT* (8p11.21) и *GNS* (12q14), ответственных за выработку четырех различных ферментов и соответствующих четырем подтипам данного МПС: МПС IIIA, B, C и D [2]. Синдром Санфилиппо характеризуется значительным клиническим полиморфизмом по сроку и тяжести поражения нервной системы и соматических проявлений.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

МПС III типа, вероятно, является наиболее частой формой из всех мукополисахаридозов. По данным систематического обзора Tamas Zelei et al., суммарная частота всех четырех подтипов составляет от 0,17 до 2,35 на 100 000 живорождений при частоте наиболее распространенного МПС IIIA до 1,62 на 100 000 [3]. По другим данным, частота заболевания составляет 0,28–4,1 на 100 000 живорожденных [4, 5]. Общее количество таких пациентов в мире насчитывает 12–19 000 [6]. Распространенность МПС III типа в РФ, по данным Н.В. Бучинской, составляет от 0,88 в Северо-Западном до 0,37 на 100 000 в Центральном федеральных округах.

Отдельные подтипы имеют географическую очаговость, для многих зафиксированных мутаций прослеживается «эффект основателя». Большинство случаев, не связанных с родственными браками, являются сложными гетерозиготами. Расчетная оценка заболеваемости, проведенная на основании анализа частоты носительства

патогенных мутаций по данным популяционных геномных данных (Aggregation Consortium Exome и Genome Aggregation Database), определила показатели, превышающие данные региональных регистров пациентов [7]. В особенности это превышение касалось более редких подтипов (C, D), что может быть объяснено наличием стертых и поздних форм. Указанное исследование показало предполагаемую частоту для подтипа A – в Бразилии 0,17–3,27; в Восточной Азии – 0,96–7,56 на 100 000; для подтипа B – в Африке 6,05–9,88; в Южной Азии – 0,08–2,49; для подтипа C – в Африке 0,1–2,36 и для подтипа D – в Африке 0,85–1,72 на 100 000.

Нейронопатические проявления лидируют в клинической картине болезни как по времени манифестации, так и по тяжести. В большинстве случаев на первом и даже втором годах жизни дети имеют нормальное развитие или неотчетливо выраженные отклонения. Начальные проявления болезни – остановка речевого развития и познавательной деятельности – развиваются постепенно. Чаще всего пациенты наблюдаются с диагнозами задержки нервно-психического развития, синдрома дефицита внимания или расстройств аутистического спектра. Синдром Санфилиппо следует исключать у всех пациентов раннего возраста, имеющих проблемы нервно-психического развития, особенно если последние имеют нарастающий характер. Отчетливые нарушения поведения в виде расторможенности, агрессивности, неадекватных эмоциональных реакций, нарушения сна, неспособности к обучению и коммуникации формируются к 3–4 годам. В последующем наблюдается регресс двигательных навыков, бульбарные нарушения, судороги. Вместе с тем у некоторых пациентов возможна относительная сохранность когнитивных функций на втором и даже третьем десятилетии жизни [8].

Несмотря на то что психоневрологические симптомы являются ведущими в клинической картине МПС III типа, именно дисморфические и соматические проявления заболевания могут стать поводом для его диагностики у детей с проблемами нервно-психического развития.

Лицевой дисморфизм выражен меньше, чем при других типах МПС, а при подтипах С и D может быть неочевиден. Поражение опорно-двигательного аппарата вариационно и может включать слабо или умеренно выраженные суставные контрактуры, вертебральные деформации, дисплазию тазобедренных суставов, преждевременную остановку роста, а также специфические изменения в сочленении 1–2-го шейных позвонков (что может представлять проблемы при проведении хирургических и анестезиологических вмешательств). К наиболее демонстративным соматическим проблемам детей с МПС III типа следует отнести гиперплазию лимфоидной ткани глотки с развитием рецидивирующих инфекций лор-органов, хронического отита и тугоухости (как с кондуктивным, так и с нейросенсорным компонентом), обструктивное апноэ сна. Сочетание бульбарных и обструктивных респираторных нарушений способствует развитию аспирационного синдрома, характерны повторные пневмонии и бронхообструктивный синдром. В отличие от других типов МПС для синдрома Санфилиппо в меньшей мере свойственно развитие катаракты, чаще наблюдается поражение сетчатки и зрительного нерва. Гепатомегалия (реже гепатоспленомегалия) также менее выражена и встречается не многим более чем у половины пациентов. Гастроэнтерологические проявления болезни в виде диареи и запоров наблюдаются у большинства пациентов. Кардиопатия с клапанными нарушениями и гипертрофией миокарда редко достигает манифестной выраженности [9–11].

Подтипы МПС III типа клинически проявляют себя различно. Однако в пределах каждого подтипа спектр нейropsychических и соматических синдромов, их тяжесть и возраст манифестации варьируют в широких пределах, что связано с разнообразием мутаций и частотой компаунд-гетерозигот. В наибольшей мере определенные сходные характеристики имеют случаи, описанные в регионально-этнических группах с повышенной заболеваемостью. Подтипы А и В сходны по клинике и характеризуются наиболее агрессивным течением с быстрым развитием деменции и двигательных нарушений и продолжительностью жизни 15–19 лет. По данным корейских исследователей (всего 32 пациента, имевших 7 различных мутаций), у детей с МПС IIIA и IIIB заболевание имело быстро прогрессирующий фенотип с манифестацией в $2,8 \pm 0,8$ года и постановкой диагноза в $6,3 \pm 2,2$ года. В качестве наиболее раннего симптома отмечена задержка речи (88,2%), задержка моторики (76,5%), общее отставание (64,7%) и гиперактивность (41,2%). В исследовании А. Meyer et al., включавшем 85 пациентов с МПС IIIA и IIID из Испании и Турции, первые симптомы заболевания дебютировали в 7-месячном возрасте, регрессия речевой, двигательной и когнитивной функций проявилась к 3,3 года с потерей всех трех оцениваемых способностей к 12,5 года [12–14].

Подтипы С и D встречаются существенно реже и имеют большую вариационность, более позднюю манифестацию и мягкое течение. Возможны атипичные случаи с негрубыми парциальными поведенческими

и речевыми расстройствами. Именно подтипы С и D, а также некоторые сложные гетерозиготы подтипов А и В чаще всего имеют позднюю диагностику или остаются недиагностированными [15, 16].

Сообщения о случаях МПС III типа с поздней манифестацией не являются редкостью. Так, D. Lorenz et al. сообщают о диагностике МПС IIIA типа у пациентки в возрасте 28 лет, сложной гетерозиготе по p.R245H и p.S298P с мягким фенотипом [17]. Интересные сообщения из Нидерландов о 12 взрослых пациентах из 6 семей с МПС III типа (11 МПС IIIA, 1 МПС IIIB) с легким или не нейропатическим фенотипом, у которых средний возраст постановки диагноза составил 43 года (диапазон 3–68). У восьми пациентов диагноз был установлен семейным скринингом [18].

Эффективного лечения МПС III типа на сегодняшний день нет, основу ведения пациентов составляет симптоматическая терапия, в т. ч. с использованием нейролептиков и антиконвульсантов, а также социально-педагогическое сопровождение [19]. Разрабатываются препараты ферментозаместительной терапии, в т. ч. для интратекального введения [20]. Попытки трансплантации гемопоэтических стволовых клеток не предотвращали неврологическую прогрессию и когнитивные нарушения при относительной стабилизации двигательных способностей [21]. Сообщалось о разработке новой стратегии в лечении с применением аденоассоциированной или лентивирусной векторной опосредованной генной терапии [22].

Приводим собственное пролонгированное клиническое наблюдение ребенка с мукополисахаридозом III типа с 2011 г. до настоящего времени.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Впервые ребенок поступил в областную детскую клиническую больницу в возрасте 3 лет с жалобами на субфебрильную температуру, затрудненное носовое дыхание (ночной храп), малопродуктивный приступообразный кашель, одышку. По месту жительства получал антибактериальную терапию без эффекта.

Из анамнеза: родился от III нормально протекавшей беременности, II родов на сроке 35–36 нед., преждевременное излитие околоплодных вод, безводный период 14 ч, слабость родовой деятельности, кесарево сечение. При рождении вес 2 750 г, длина тела 50 см, оценка по шкале Апгар 6/7 баллов. После рождения находился в отделении патологии новорожденных с диагнозом «Перинатальное поражение ЦНС, синдром двигательных расстройств. Врожденная пневмония. Неонатальная желтуха». Грудное вскармливание до 6 мес. В 12 мес. при росте 76 см весил 10 200 г. Держал голову с 2 мес., сидел самостоятельно с 8 мес., ходил без опоры с 14 мес. К возрасту 1,5 года речь была представлена несколькими слоговыми словами. Привит по возрасту. Аллергологический анамнез без особенностей. Наследственность не отягощена: родители и сестра здоровы, каких-либо фенотипических особенностей

не имеют. Ребенок проживает в отдаленной сельской местности, социально-гигиенические условия и уход удовлетворительные.

С двух лет прослеживается регресс психомоторных навыков: инверсия сна с бодрствованием в ночное время, снизился интерес к совместной игре и эмоциональная окрашенность общения, легко раздражался, при ходьбе появилась хромота. С этого же возраста дебютировали рецидивирующие респираторные эпизоды, выражающиеся нарушением носового дыхания, сопением. На третьем году жизни появились отчетливо выраженные приступы психомоторного возбуждения, сопровождающиеся продолжительным ноющим криком с гримасой, резкими движениями, сопротивлением при попытке успокоить ребенка. Недостаточно реагировал на обращенную речь. Усилились нарушения ночного сна. Общая двигательная активность не нарушалась, но присутствовала гиперактивность, родители испытывали проблемы с контролем за поведением ребенка. В это же время стал поперхиваться жидкой пищей при кормлении. Появились дизурические явления в виде учащения мочеиспусканий, беспокойства, частого упуска мочи, отсутствовал контроль дефекации. Отмечалась постоянная заложенность носа с периодическим появлением слизисто-гнойных выделений и влажным кашлем, а также ночной храп с эпизодами апноэ.

Впервые госпитализирован в инфекционное отделение областной детской клинической больницы в возрасте трех лет по поводу острой респираторной инфекции. При поступлении отмечались умеренно выраженные интоксикационные и респираторные симптомы. Физическое развитие выше среднего $+1,9SD$, гармоничное, рост 103 см, вес 20 кг. При осмотре обращали на себя внимание фенотипические признаки: грубые черты лица, широкая переносица, короткая шея, эпикант, утолщенный кончик носа, жесткие сухие волосы, темные сросшиеся брови (рис. 1).

Отмечена умеренно выраженная деформация кистей по типу когтистой лапы с укорочением пальцев. Носовое

дыхание затруднено, гипертрофия небных миндалин 2-й степени, рыхлые, отечные, без налетов. Кожа на ощупь плотноватая (утолщенная). Лимфатические узлы не увеличены. Отмечалась одышка с частотой дыхания до 40 в минуту и вспомогательными движениями в плечевом поясе. В легких с обеих сторон выслушивались влажные мелкопузырчатые хрипы. На верхушке сердца при аускультации негромкий систолический шум, тахикардия до 120 в минуту, сатурация 98%. Живот был умеренно увеличен в объеме, определялось увеличение печени и селезенки до 5 и 3 см соответственно с умеренным уплотнением. Отмечались эпизоды жидкого стула.

При осмотре ребенок легко возбудим, отмечена двигательная и речевая расторможенность. Сидел самостоятельно, но при посадке совершал вспомогательные движения. Ходил с поддержкой за руку неуверенно, без поддержки мог упасть. Речь представлена несколькими слоговыми словами, голос низкого тембра, также издавал различные неразборчивые звуки. Обращенную речь родителей понимал и выполнял команды избирательно, контакт ослабевал при нахождении говорящего на расстоянии или вне поля зрения ребенка. В неврологическом статусе отмечена диффузная мышечная гипотония, повышение сухожильных рефлексов. Менингеальных, патологических глазных и очаговых симптомов не выявлялось.

При рентгенологическом исследовании органов грудной клетки визуализировались очаги инфильтрации в верхней доле справа. Эхокардиография сердца выявила перегрузку правых отделов. При УЗИ органов брюшной полости отмечена умеренно выраженная гепатоспленомегалия и гиперплазия мезентериальных лимфатических узлов. Костный возраст соответствовал паспортному.

Фенотипические особенности пациента и динамика психоневрологического статуса позволили заподозрить мукополисахаридоз. Диагноз был подтвержден в лаборатории ФГБНУ «МГНЦ» биохимическим методом по повышенной экскреции с мочой гепарансульфата (107,9 мг/мкмоль креатинина) и дефициту активности гепаран-N-сульфатазы.

В последующем ребенок дважды госпитализировался в отделение психоневрологии и психосоматической патологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России с диагнозом «Мукополисахаридоз III A типа (синдром Санфилиппо)»; задержка психоречевого развития, псевдобульбарный синдром, вторичная кардиомиопатия (недостаточность митрального, трикуспидального, аортального клапанов и клапана легочной артерии, НК 1-й ст.), множественные контрактуры крупных и мелких суставов конечностей, стеноз шейного отдела позвоночного канала. Терапия включала перициазин (Неулептил) и рисперидон.

В течение периода наблюдения отмечалось медленное прогрессирование симптоматики до полного регресса речи, навыков самообслуживания и самоконтроля. Наибольшие проблемы в уходе за ребенком представляли нарушения ночного сна и приступы психомоторного возбуждения с аутоагрессией в дневное время. Улучшение ночного сна с помощью увеличения

● **Рисунок 1.** Пациент М. в возрасте 3 лет (2011 г.)

● **Figure 1.** Patient M., aged 3 years (2011)



дозы перициазина снижало частоту и выраженность дневных приступов. Постепенно нарастали проблемы с приемом пищи: наблюдалось частое поперхивание, кашель при кормлении, попадание жидкой пищи в нос. Во время ночного сна отмечались многократные эпизоды обструктивного апноэ. Не контролировал тазовые функции. Острые респираторные инфекции и аспирационные эпизоды 3–5 раз в год приводили к развитию бронхиальной обструкции с дыхательной недостаточностью. Многократно диагностировался отит.

К возрасту 12 лет ребенок имел среднее гармоничное физическое развитие (рост 148 см, вес 38 кг, ИМТ 17,3, окружность головы 60 см). Был неспособен к самообслуживанию, беспомощен, передвигался с поддержкой или в коляске (рис. 2). Отмечалось неадекватное поведение, совершал различные нецеленаправленные и спонтанные движения, в т. ч. самотравмирующие. При попытке осмотра возбуждение нарастало. Узнавал близких и выполнял их простые команды, кратковременно сосредотачивал внимание при общении с родителями. При осмотре внимание ребенка привлекалось кратковременно. Речь в виде немодулированных, негативно окрашенных звуков. Патологическая глазная симптоматика отсутствовала, движение глазных яблок в полном объеме, фотореакция зрачков живая, симметричная. Мышечная сила и тонус снижены. Патологические стопные и кистевые рефлексy, оральные автоматизмы не вызывались. Чувствительность не нарушалась. Функции тазовых органов не контролировал. Отмечалось значительное нарушение носового дыхания, большой язык, гиперплазия десен. Дыхание проводилось по всем полям, жесткое, единичные сухие хрипы с обеих сторон, умеренное тахипноэ до 30–34 в минуту, сатурация 98%. Тоны сердца приглушены, негрубый систолический шум на верхушке и в V точке, частота сердечбиений 90–106 в минуту, артериальное давление 110/75 мм рт. ст. Функция глотания умеренно нарушена, давился пищей и жидкостью. Живот выступающий, край печени пальпировался на 2 см ниже реберной дуги, эластичный, селезенка – край в подреберье. Небольшая пупочная грыжа, умеренно выраженные множественные контрактуры как крупных, так и мелких суставов, асимметрия осанки. Стул один раз в 2–3 дня с тенденцией к запорам.

С целью контроля над усилившимися приступами возбуждения и нарушением ночного сна была предпринята попытка увеличения дозы перициазина, что привело к развитию трехростковой цитопении (тромбоцитопения до $59 \times 10^9/\text{л}$, лейкопения до $2,7 \times 10^9/\text{л}$, анемия до 82 г/л), расцененной как реакция на прием нейролептических препаратов. В последующем при снижении дозы препарата отмечена редукция цитопении, но и вместе с тем возвращение тяжести поведенческих нарушений. Прием препарата был продолжен в уменьшенной дозе (9 мг/сут), однако цитопения (с преобладанием тромбоцитопении) сохранялась и периодически нарастала.

В 13 лет ребенок перенес тяжелую полисегментарную пневмонию с плевритом и дыхательной недостаточностью 2-й степени. Усиление дисфагии, неспособность

● **Рисунок 2.** Пациент М. 12 лет (2020 г.)

● **Figure 2.** Patient M., 12 years old (2020)



употреблять достаточный объем питания, потеря массы тела и нарушение нутритивного статуса послужили основанием для постановки гастростомы. В послеоперационном периоде назначался трамадол, что сопровождалось уменьшением частоты и выраженности приступов возбуждения. В последующем использование трамадола внутрь в суточной дозе 300 мг было продолжено в связи с положительным эффектом на состояние ребенка и отсутствием других доступных эффективных вариантов.

На амбулаторном этапе паллиативного лечения продолжал получать перициазин, трамадол, каптоприл, верошпирон. За время нахождения дома отмечались эпизоды десатурации после еды и во сне до 88–90%, что требовало дополнительной дотации увлажненного кислорода, по поводу чего ребенок был снабжен кислородным концентратором. В анализах сохранялась выраженная тромбоцитопения. В динамике состояния отмечались прогрессирующие неврологические нарушения, проявившиеся спастичностью и единичным эпизодом клонико-тонических судорог, потребовавшие проведение модификации терапии с назначением габапентина и баклофена.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный пациент имеет классическую клиническую картину МПС III типа с агрессивным развитием когнитивных и двигательных нарушений на 2–3-м году жизни, характерными фенотипическими и соматическими проявлениями болезни. Данный случай демонстрирует множественность проблем и необходимость взаимодействия врачей различных специальностей. Мы хотели бы отметить сложность фармакологической коррекции психоневрологической симптоматики и высокий риск побочных действий препаратов и их взаимодействия. MC

Поступила / Received 15.12.2022

Поступила после рецензирования / Revised 05.01.2023

Принята в печать / Accepted 10.01.2023

Список литературы / References

- Benetó N., Vilageliu L., Grinberg D., Canals I. Sanfilippo Syndrome: Molecular Basis, Disease Models and Therapeutic Approaches. *Int J Mol Sci.* 2020;21(21):7819. <https://doi.org/10.3390/ijms21217819>.
- Бучинская Н.В., Чикова И.А., Исупова Е.А., Калашникова О.В., Костик М.М., Часнык В.Г. Современные подходы к терапии мукполисахаридозов у детей. *Вопросы современной педиатрии.* 2014;13(3):35–43. <https://doi.org/10.15690/vsp.v13i3.1026>.
- Buchinskaya N.V., Chikova I.A., Isupova E.A., Kalashnikova O.V., Kostik M.M., Chasnyk V.G. Modern approaches to therapy for children with mucopolysaccharidosis. *Current Pediatrics.* 2014;13(3):35–43. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vsp.v13i3.1026>.
- Zelei T., Csetneki K., Vokó Z., Siffel C. Epidemiology of Sanfilippo syndrome: results of a systematic literature review. *Orphanet J Rare Dis.* 2018;13(1):53. <https://doi.org/10.1186/s13023-018-0796-4>.
- Buhrman D., Thakkar K., Poe M., Escobar M.L. Natural history of Sanfilippo syndrome type A. *J Inherit Metab Dis.* 2014;37(3):431–437. <https://doi.org/10.1007/s10545-013-9661-8>.
- Cross E.M., Grant S., Jones S., Bigger B.W., Wraith J.E., Mahon L.V. et al. An investigation of the middle and late behavioural phenotypes of Mucopolysaccharidosis Type III. *J Neurodev Disord.* 2014;6(1):46. <https://doi.org/10.1186/1866-1955-6-46>.
- Kong W., Wu S., Zhang J., Lu C., Ding Y., Meng Y. Global epidemiology of mucopolysaccharidosis type III (Sanfilippo syndrome): an updated systematic review and meta-analysis. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2021;34(10):1225–1235. <https://doi.org/10.1515/jpem-2020-0742>.
- Borges P., Pasqualim G., Giugliani R., Vairo F., Matte U. Estimated prevalence of mucopolysaccharidoses from population-based exomes and genomes. *Orphanet J Rare Dis.* 2020;15(1):324. <https://doi.org/10.1186/s13023-020-01608-0>.
- Valstar M.J., Ruijter G.J., van Diggelen O.P., Poorthuis B.J., Wijburg F.A. Sanfilippo syndrome: a mini-review. *J Inherit Metab Dis.* 2008;31(2):240–252. <https://doi.org/10.1007/s10545-008-0838-5>.
- Wagner V.F., Northrup R.A. Mucopolysaccharidosis Type III. In: Adam M.P., Ardinger H.H., Pagon R.A., Wallace S.E., Bean L.J.H., Gripp K.W., Amemiya A. (eds.). *GeneReviews*®. Seattle (WA): University of Washington; 2019. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31536183>.
- Lavery C., Hendriksz C.J., Jones S.A. Mortality in patients with Sanfilippo syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2017;12(1):168. <https://doi.org/10.1186/s13023-017-0717-y>.
- Сарыева О.П., Кулида Л.В., Проценко Е.В., Малышева М.В. Кардиомиопатии у детей – клинические, генетические и морфологические аспекты. *Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова.* 2020;28(1):99–110. <https://doi.org/10.23888/PAVLOVJ202028199-110>.
- Saryeva O.P., Kulida L.V., Protchenko E.V., Malysheva M.V. Cardiomyopathy in children – clinical, genetic and morphological aspects. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald.* 2020;28(1):99–110. (In Russ.) <https://doi.org/10.23888/PAVLOVJ202028199-110>.
- Kim M.-S., Yang A., Noh E.-S., Kim C., Bae G.Y., Lim H.H. et al. Natural History and Molecular Characteristics of Korean Patients with Mucopolysaccharidosis Type III. *J Pers Med.* 2022;12(5):665. <https://doi.org/10.3390/jpm12050665>.
- Meyer A., Kossow K., Gal A. Scoring evaluation of the natural course of mucopolysaccharidosis type IIIA (Sanfilippo syndrome type A). *Pediatrics.* 2007;120(5):e1255–e1261. <https://doi.org/10.1542/peds.2007-0282>.
- Emre S., Terzioğlu M., Tokatlı A., Coskun T., Ozalp I., Weber B., Hopwood J.J. Sanfilippo syndrome in Turkey: Identification of novel mutations in subtypes A and B. *Hum Mutat.* 2002;19(2):184–185. <https://doi.org/10.1002/humu.9009>.
- Ruijter G.J., Valstar M.J., van de Kamp J.M., van der Helm R.M., Durand S., van Diggelen O.P. et al. Clinical and genetic spectrum of Sanfilippo type C (MPS IIIC) disease in The Netherlands. *Mol Genet Metab.* 2008;93(2):104–111. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2007.09.011>.
- Tylki-Szymańska A., Czartoryska B., Górka D., Piesiewicz-Grzonkowska E. Type III D mucopolysaccharidosis (Sanfilippo D): clinical course and symptoms. *Acta Paediatr Jpn.* 1998;40(5):492–494. <https://doi.org/10.1111/j.1442-200X.1998.tb01977.x>.
- Lorenz D., Musacchio T., Kunstmann E., Grauer E., Pluta N., Stock A. et al. A case report of Sanfilippo syndrome – the long way to diagnosis. *BMC Neurol.* 2022;22(1):93. <https://doi.org/10.1186/s12883-022-02611-7>.
- Nijmeijer S.C.M., van den Born L.I., Kievit A.J.A., Stepien K.M., Langendonk J., Marchal J.P. et al. The attenuated end of the phenotypic spectrum in MPS III: from late-onset stable cognitive impairment to a non-neuronopathic phenotype. *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14(1):249. <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1232-0>.
- Исупова Е.О. Опыт применения арт-терапии в работе с психиатрическими пациентами. *Личность в меняющемся мире: здоровье, адаптация, развитие.* 2018;6(1):20. Режим доступа: http://humjournal.rzgmu.ru/upload-files/01_20_18/06-Isupova.pdf.
- Isupova E.O. The experience of using art therapy in work with psychiatric patients. *Personality in a Changing World: Health, Adaptation, Development.* 2018;6(1):20. (In Russ.) Available at: http://humjournal.rzgmu.ru/upload-files/01_20_18/06-Isupova.pdf.
- Fedele A.O. Sanfilippo syndrome: causes, consequences, and treatments. *Appl Clin Genet.* 2015;8:269–281. <https://doi.org/10.2147/TACG.S57672>.
- Köhn A.F., Grigull L., du Moulin M., Kabisch S., Ammer L., Rudolph C., Muschol N.M. Hematopoietic stem cell transplantation in mucopolysaccharidosis type IIIA: A case description and comparison with a genotype-matched control group. *Mol Genet Metab Rep.* 2020;23:100578. <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2020.100578>.
- Seker Yilmaz B., Davison J., Jones S.A., Baruteau J. Novel therapies for mucopolysaccharidosis type III. *J Inherit Metab Dis.* 2021;44(1):129–147. <https://doi.org/10.1002/jimd.12316>.

Согласие пациентов на публикацию: пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Basic patient privacy consent: patient signed informed consent regarding publishing their data.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Дмитриев А.В., Заплатников А.Л.**

Концепция и дизайн исследования – **Дмитриев А.В., Гудков Р.А.**

Написание текста – **Гудков Р.А., Федина Н.В.**

Сбор и обработка материала – **Гудков Р.А.**

Обзор литературы – **Федина Н.В.**

Перевод на английский язык – **Дмитриев А.В., Петрова В.И.**

Анализ материала – **Дмитриев А.В., Заплатников А.Л.**

Статистическая обработка – **Гудков Р.А.**

Редактирование – **Дмитриев А.В., Петрова В.И.**

Утверждение окончательного варианта статьи – **А.Л. Заплатников**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Andrey V. Dmitriev, Andrey L. Zaplatnikov**

Study concept and design – **Andrey V. Dmitriev, Roman A. Gudkov**

Text development – **Roman A. Gudkov, Natalia V. Fedina**

Collection and processing of material – **Roman A. Gudkov**

Literature review – **Natalia V. Fedina**

Translation into English – **Andrey V. Dmitriev, Valeria I. Petrova**

Material analysis – **Andrey V. Dmitriev, Andrey L. Zaplatnikov**

Statistical processing – **Roman A. Gudkov**

Editing – **Andrey V. Dmitriev, Valeria I. Petrova**

Approval of the final version of the article – **Andrey L. Zaplatnikov**

Информация об авторах:

Гудков Роман Анатольевич, к.м.н., доцент кафедры детских болезней с курсом госпитальной педиатрии, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 390026, Россия, Рязань, ул. Высоковольная, д. 9; comancherо@mail.ru

Дмитриев Андрей Владимирович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой детских болезней с курсом госпитальной педиатрии, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 390026, Россия, Рязань, ул. Высоковольная, д. 9; aakavd@yandex.ru

Федина Наталья Васильевна, к.м.н., доцент кафедры детских болезней с курсом госпитальной педиатрии, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 390026, Россия, Рязань, ул. Высоковольная, д. 9; k2ataka@mail.ru

Петрова Валерия Игоревна, к.м.н., доцент кафедры детских болезней с курсом госпитальной педиатрии, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 390026, Россия, Рязань, ул. Высоковольная, д. 9; gtpf17@gmail.com

Заплатников Андрей Леонидович, д.м.н., профессор, проректор по учебной работе, заведующий кафедрой неонатологии имени профессора В.В. Гаврюшова, профессор кафедры педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; zaplatnikov@mail.ru

Information about the authors:

Roman A. Gudkov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Children's Diseases with a Course of Hospital Pediatrics, Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov; 9, Voskovoltnaya St., Ryazan, 390026, Russia; comancherо@mail.ru

Andrey V. Dmitriev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatric Diseases with a Course of Hospital Pediatrics, Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov; 9, Voskovoltnaya St., Ryazan, 390026, Russia; aakavd@yandex.ru

Natalia V. Fedina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Children's Diseases with a Course of Hospital Pediatrics, Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov; 9, Voskovoltnaya St., Ryazan, 390026, Russia; k2ataka@mail.ru

Valeria I. Petrova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Children's Diseases with a Course of Hospital Pediatrics, Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov; 9, Voskovoltnaya St., Ryazan, 390026, Russia; gtpf17@gmail.com

Andrey L. Zaplatnikov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Vice-Rector for Academic Affairs, Head of the Department of Neonatology named after Professor V.V. Gavryushov, Professor of the Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; zaplatnikov@mail.ru

Лечебное питание – важнейший фактор в лечении и реабилитации детей раннего возраста с инфекционными заболеваниями

Т.Л. Пилат¹, <https://orcid.org/0000-0002-5930-8849>, tpilat@leovit.ru

Р.А. Ханферьян², <https://orcid.org/0000-0003-1178-7534>, khanfer1949@gmail.com

¹ Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф. Измерова; 105275, Россия, Москва, проспект Буденного, д. 31

² Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Резюме

В статье представлены современные данные о роли лечебного питания в лечении и реабилитации детей с острыми вирусными заболеваниями. Описаны основные нарушения в нутритивном статусе детей с вирусными заболеваниями верхних дыхательных путей, а также обусловленные коронавирусом инфицированием. В работе подробно описаны свойства, показания к применению новых продуктов лечебного питания в комплексной терапии и реабилитации детей раннего возраста и старше с различными вирусными заболеваниями. Разработанные продукты лечебного питания содержат растительные компоненты с противовирусной, иммуностропной, антиоксидантной, противовоспалительной активностью. Подробно описаны клинико-биохимические эффекты специализированного продукта общеукрепляющего действия для детей с 12 мес., содержащего витамины и биологически активный фитокомплекс, который обеспечивает снижение титров АСЛ-О, повышение концентрации сывороточного IgA, показателей фагоцитарной активности. Клиническое исследование нового отечественного продукта лечебного питания, применяемого при простуде, показало его эффекты по улучшению общего состояния и ускорению сроков выздоровления, уменьшению воспаления в лор-органах и кашля. Авторы статьи рекомендуют при протекании вирусных заболеваний (грипп, COVID-19 и др.) с симптомами нарушений функции желудочно-кишечного тракта в качестве лечебного питания для детей с 1 года лечебный кисель при нарушениях в ЖКТ, который способствует снижению воспалительных процессов слизистой ЖКТ и нормализует микробиоту. Для детей более старшего возраста (с 12 лет) разработаны и клинически исследованы: лечебный напиток при вирусных заболеваниях с витамином D и напиток для детоксикации, обладающие иммуностропной и детоксикационной активностью соответственно. Все исследованные отечественные продукты лечебного питания клинически безопасны. В статье приведены подробные рекомендации по применению новых продуктов лечебного питания при вирусной патологии у детей.

Ключевые слова: специализированные продукты, лечебные кисели, детское питание, ОРВИ, простуда, грипп, COVID-19, воспаление, интоксикация, желудочно-кишечный тракт

Для цитирования: Пилат Т.Л., Ханферьян Р.А. Лечебное питание – важнейший фактор в лечении и реабилитации детей раннего возраста с инфекционными заболеваниями. *Медицинский совет.* 2023;17(1):189–197. <https://doi.org/10.21518/ms2023-037>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Therapeutic nutrition is the most important factor in the treatment and rehabilitation of young children with infectious diseases

Tatiana L. Pilat¹, <https://orcid.org/0000-0002-5930-8849>, tpilat@leovit.ru

Roman A. Khanferyan², <https://orcid.org/0000-0003-1178-7534>, khanfer1949@gmail.com

¹ Izmerov Research Institute of Occupational Health; 31, Budyonnyy Ave., Moscow, 105275, Russia

² Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklaya St., Moscow, 117198, Russia

Abstract

The article presents current data on the role of therapeutic nutrition in the treatment and rehabilitation of children with acute viral diseases. The main violations in the nutritional status of children with viral diseases of the upper respiratory tract, as well as those caused by coronavirus infection, are described. The paper describes in detail the properties, indications for the use of new health food products in the complex therapy and rehabilitation of young children and older with various viral diseases. The developed therapeutic food products contain plant components with antiviral, immunotropic, antioxidant, anti-inflammatory activities. The clinical and biochemical effects of a specialized product of general strengthening action for children from 12 months of age, containing vitamins and a biologically active phytocomplex, which provides a decrease in ASL-O titers, an increase in the concentration of serum IgA, and indicators of phagocytic activity, are described in detail. A clinical study

of a new domestic medical food product used for colds showed its effects in improving the general condition and accelerating the recovery time, reducing inflammation in the ENT organs and coughing. The authors of the article recommend that in the course of viral diseases (influenza, COVID-19, etc.) with symptoms of dysfunction of the gastrointestinal tract, as a therapeutic food for children from 1 year old, therapeutic jelly for disorders in the gastrointestinal tract, which helps to reduce inflammation of the gastrointestinal mucosa and normalizes microbiota. For older children (from 12 years of age) the following have been developed and clinically studied: a healing drink for viral diseases with vitamin D and a detoxification drink with immunotropic and detoxification activities, respectively. All studied domestic health food products are clinically safe. The article provides detailed recommendations on the use of new therapeutic food products for viral pathology in children.

Keywords: specialized products, therapeutic jelly, baby food, CRVD, flu, cold, COVID-19, inflammation, intoxication, gastrointestinal tract

For citation: Pilat T.L., Khanferyan R.A. Therapeutic nutrition is the most important factor in the treatment and rehabilitation of young children with infectious diseases. *Meditsinsky Sovet*. 2023;17(1):189–197. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-037>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Ученым давно известно, что между питанием и инфекцией у человека существует сложная двусторонняя связь. Инфекции могут ухудшить состояние питания, заставляя организм тратить энергию на борьбу с болезнью, не позволяя организму усваивать потребляемые питательные вещества и напрямую истощая ресурсы в случае присутствия паразитов [1].

Среди инфекционной патологии острые респираторные вирусные заболевания (ОРВИ) занимают ведущее место в структуре общей инфекционной заболеваемости у детей. В среднем дети болеют ОРВИ до 6–10 раз в год [2]. Частые ОРВИ могут приводить к нарушению физического и нервно-психического развития ребенка, способствуют снижению функциональной активности иммунитета и срыву компенсаторно-адаптационных механизмов [3].

Особенно остро проблемы, связанные с питанием детей, проявились во время пандемии COVID-19, когда были выявлены значительные нарушения в нутритивном статусе и установлена важная роль потребления ряда ключевых микронутриентов и биологически активных соединений растительного происхождения во время заболевания и в постковидный период [4–6].

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) определяет недоедание как недостаток, избыток или дисбаланс в потреблении человеком энергии и/или определенных питательных веществ по отношению к их потребностям¹. Известная в научной среде концепция порочного круга между питанием и инфекцией в настоящее время эволюционирует и включает дисбактериоз и колонизацию вирусными и бактериальными патогенами [7, 8].

В связи с этим необходимы углубленные исследования не только по более активному изучению сложных механизмов, лежащих в основе мальабсорбции и нехватки питательных веществ, но и разработке путей диетической коррекции рационов питания с целью более физиологической профилактики, лечения и реабилитации

вирусных и инфекционных заболеваний, нормализации микробиома, снижения воспалительных процессов, репарации слизистых оболочек кишечника.

Дети с недоеданием и, соответственно, с недостаточным уровнем потребления микронутриентов и биологически активных веществ подвержены значительно более высокому риску диареи, причем у детей с недоеданием отмечается как более высокая заболеваемость, так и более тяжелая форма заболевания [9, 10].

ДИЕТИЧЕСКОЕ И ЛЕЧЕБНОЕ ПИТАНИЕ В ПРОФИЛАКТИКЕ И ТЕРАПИИ ВИРУСНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

На сегодняшний день идентифицировано более 200 респираторных специфических вирусов. Риновирусы являются основной причиной ринита в 30–50% случаев, коронавирусы – в 10–15%, респираторно-синцитиальные вирусы, вирусы парагриппа и аденовирусы – приблизительно 5% на каждый случай [11].

Поскольку на сегодняшний день не существует общепризнанной специфической терапии для лечения ОРВИ, лечение в основном симптоматическое. Противовирусные препараты рекомендуются только в подтвержденных случаях гриппа у детей в возрасте до 2 лет, ослабленным детям и детям с хроническими заболеваниями, а также в случаях тяжелого течения заболевания. Антибактериальная терапия не показана, поскольку нет никаких доказательств пользы от использования антибиотиков для ОРВИ у детей или взрослых. Существует доказательство того, что антибиотики вызывают значительные побочные эффекты, когда даются для лечения обычной простуды [12].

Вместе с тем при вирусных заболеваниях в педиатрической практике широко используются лекарственные растения, обладающие противовирусным, антибактериальным, противовоспалительным и иммунорегулирующим действиями, а также улучшающие дренажную функцию бронхов.

Достаточно часто в целях профилактики и в комплексных схемах лечения ОРВИ и их осложнений

¹ World Health Organisation. What is malnutrition? Available at: <http://www.who.int/features/qa/malnutrition/en>.

педиатры назначают лекарственные растения, обладающие общеукрепляющей активностью, а также растения с высоким содержанием витаминов с антиоксидантной и иммуномодулирующей активностью (С, Е), а также микроэлементы [13–15]. Это связано со свойствами указанных соединений. Так, витамин Е благоприятно влияет на иммунную систему: усиливает клеточный и гуморальный иммунный ответ, повышает пролиферацию лимфоцитов, синтез иммуноглобулинов и IL-2, активность NK-клеток, он оказывает выраженное антиоксидантное действие на иммунные клетки, что способствует стабилизации активности иммунной системы. Витамин С стимулирует иммунную систему, обладает капилляроукрепляющей активностью, а его эффект дополняют и усиливают флавоноиды. Цинк способствует выработке антител, защищающих от инфекционных заболеваний. Благоприятным воздействием на иммунную систему обладают и растительные компоненты. Так, эхинацея пурпурная, солодка, цветочная пыльца, родиола розовая и другие обладают противовоспалительными и иммуномодулирующими свойствами. Родиола розовая стимулирует клеточный иммунитет; глицирризиновая и глицирретовая кислоты и их производные, выделенные из корня солодки, усиливают выработку антител, стимулируют пролиферацию Т- и В-лимфоцитов, реакцию гиперчувствительности замедленного типа, фагоцитарную активность макрофагов, а также активность лизоцима; эхинацея пурпурная стимулирует клеточное и гуморальное звено иммунной системы, в результате повышается активность макрофагов, нейтрофилов и Т-лимфоцитов; цветочная пыльца оказывает иммуностимулирующее действие за счет увеличения фагоцитарной активности нейтрофилов Т- и В-лимфоцитов [16–18].

Такие природные компоненты способствуют активации противовирусных защитных механизмов организма, оказывая положительное влияние на неспецифическую иммунную реакцию вследствие стимуляции фагоцитоза и регуляции активности специфических субстанций хемотаксиса посредством индукции продукции цитокинов (интерферона). Это, в свою очередь, способствует антибактериальному действию и предупреждению развития вторичной инфекции и осложнений [19].

Витамины, микроэлементы и минералы составляют группу питательных веществ, поддерживающих иммунный ответ вируса-хозяина. Они могут регулировать и воздействовать на клетки врожденного иммунитета, включая нейтрофилы, естественные клетки-киллеры, моноциты и макрофаги, продукцию цитокинов [20, 21].

Природные компоненты с иммуномодулирующей активностью имеют ряд преимуществ перед синтетическими лекарственными средствами: обладают мягким иммуномодулирующим действием, имеют низкую токсичность, активируют функции не только иммунной, но и нервной и эндокринной систем благодаря наличию комплекса биологически активных веществ [17–19, 22].

При лечении ОРВИ и для профилактики их осложнений необходим достаточный питьевой режим (теплое питье). Традиционно назначают напитки с лекарственными

растениями: отвары, чаи, кисели. Особенно широко в диетическом лечебном питании используют кисели на овсяной основе. Кисель оказывает благоприятное влияние на функциональную активность различных систем организма, повышает его детоксикационные способности, благотворно воздействует на функции печени, почек, органов кроветворения [23].

Следует учитывать, что при вирусных заболеваниях у детей отмечается снижение аппетита вплоть до отказа в приеме пищи и питья. Поэтому очень важно иметь возможность предлагать им лечебные продукты питания приятного вкуса, которые бы ими хорошо поедались и не вызывали отказов. Специально для этого были разработаны и клинически апробированы кисели «ЛЕОВИТ» для детей с 1 года (табл.). Все напитки хорошо употреблялись детьми, отказов не было.

Специализированный продукт диетического лечебного и диетического профилактического питания «Кисель общеукрепляющий ЛЕОВИТ» LeoKids для детей с 12 мес. содержит витамины и биологически активный фитокомплекс: витамины С и Е, цинк, эхинацею, солодку, родиолу розовую, цветочную пыльцу, корицу, овес, яблоко, свеклу. Клиническое исследование, проведенное у детей с воспалительной патологией лор-органов, показало его высокую эффективность. Назначение продукта в течение 2–3 нед. в комплексной терапии на фоне базовой стандартной терапии дало положительный клинический эффект в 100% случаев. В то же время стандартная терапия дала положительный эффект только у 80% пациентов. При этом положительная динамика клинических симптомов наступила на 4–5 дней раньше, чем в группе сравнения. Проведенное иммунологическое обследование показало: снижение титра АСЛ-О: исходные показатели составляли 1:400–1:1000 (среднее логарифмическое выражение 2,7), а после приема фитотерапевтического средства диапазон показателей составил 1:200–1:400 (среднее логарифмическое – 2,15); у детей со сниженной концентрацией сывороточного IgA отмечена тенденция к его увеличению: от 0,3–0,5 до 0,5–0,7 г/л ($p < 0,05$); у детей повысились показатели завершенности фагоцитоза и достигли нормальных показателей [24, 25].

Таким образом, был быстрее достигнут более выраженный противовоспалительный, иммуномодулирующий и общеукрепляющий эффект, что подтверждалось и вышеуказанными лабораторными показателями. Ни у кого из больных не было отмечено побочных явлений и аллергических реакций.

«Кисель при простуде» LeoKids для детей раннего возраста от одного года содержит биологически активный фитокомплекс: витамин С, ромашку, мать-и-мачеху, девясил, солодку, черную смородину, яблоки, малину, свеклу, овес, пищевые волокна, эффективность которого доказана клинически у детей с простудами. Его прием в течение 4–5 дней на фоне стандартной терапии способствовал улучшению общего состояния и ускорению сроков выздоровления, ослаблению воспаления в лор-органах и кашля. Быстрее разрешались клинические признаки простуды: боль при глотании, першение

- **Таблица.** Специализированные продукты лечебного питания при инфекционных заболеваниях различной этиологии
- **Table.** Foods for special medical purposes in infectious diseases of diverse etiology

Наименование	Предназначен	Показания к применению	Действие
Кисель общеукрепляющий «ЛЕОВИТ» (содержит: витамины С и Е, цинк, эхинацею, солодку, родиолу розовую, цветочную пыльцу, корицу, овес, яблоко, свеклу)	Детям с 1 года	В период повышенной заболеваемости, а также в лечении питанием часто болеющих детей для ускорения сроков выздоровления и профилактики осложнений. После перенесенного заболевания для повышения физической выносливости и умственной работоспособности	<ul style="list-style-type: none"> • Обладает противовоспалительной, антимикробной, противовирусной, противогрибковой активностью. • Укрепляет иммунитет путем: <ul style="list-style-type: none"> – стимуляции антителообразования, – повышения пролиферативной активности лимфоцитов, – стимуляции функциональной активности фагоцитарных клеток. • Повышает невосприимчивость организма к воздействию вирусов, бактерий и других микроорганизмов (респираторные вирусы, вирус гриппа и др.). • Оказывает общеукрепляющее действие в восстановительный период после перенесенных заболеваний. • Снижает утомляемость. • Повышает физическую работоспособность при повышенных физических нагрузках и бактериально-вирусных заболеваниях
Кисель при простуде (содержит витамин С, ромашку, мать-и-мачеху, девясил, солодку, черную смородину, яблоки, малину, свеклу, овес, пищевые волокна)	Детям с 1 года	В период лечения и долечивания сезонных простудных заболеваний, в т. ч. острых респираторных вирусных инфекций для ускорения сроков выздоровления. Для снижения риска развития осложнений на фоне сезонных простудных заболеваний	<ul style="list-style-type: none"> • Обладает общеукрепляющей, противовоспалительной, болеутоляющей активностью. • Улучшает отхождение мокроты и уменьшает кашель. • Улучшает состояние желудочно-кишечного тракта. • Укрепляет иммунитет. • Снижает тяжесть и устраняет симптомы простуды (в т.ч. повышенная температура, лихорадка, потливость, головная боль, боль в горле при глотании, боль при дыхании, слизь в лагунах и на задней стенке глотки, увеличение небных миндалин, их отека, налеты и фолликулы на миндалинах, головная боль, першение в горле, тошнота, уменьшение и устранение чувства разбитости, слабости, общего недомогания)
Кисель при кашле (содержит витамин С, солодку, пармелию, иссоп, имбирь, мать-и-мачеху, шалфей, чабрец)	Детям с 1 года	В период лечения и долечивания ОРЗ и других заболеваний органов дыхательных путей, сопровождающихся кашлем. Для снижения риска развития осложнений на фоне ОРЗ и других заболеваний органов дыхательных путей	<ul style="list-style-type: none"> • Ускоряет появление продуктивного кашля, разжижение и отхождение мокроты. • Способствует снижению частоты и полному прекращению кашля, улучшает дыхание. • Обеспечивает противовоспалительное, бронхолитическое, отхаркивающее, муколитическое, противовирусное, противомикробное действие. • Снижает тяжесть симптомов ОРЗ и других заболеваний (в т.ч. бронхит, пневмония), сопровождающихся кашлем (выраженный кашлевой синдром (сухой и влажный кашель), обусловленный заболеваниями трахеобронхиального дерева, повышенная температура, головная боль, затрудненное дыхание, одышка, боли при кашле, боли при дыхании, охриплость и боль в горле). • Значительно улучшает общее состояние, уменьшает чувство разбитости, слабости, общего недомогания. • Сокращает сроки течения заболевания и снижает риск развития осложнений
Кисель желудочный «ЛЕОВИТ» (содержит яблоки, морковь, тыкву, овес, экстракт прополиса, родиолу розовую, зверобой, мяту, куркуму, укроп, пищевые волокна)	Детям с 1 года	При вирусных заболеваниях с вовлечением желудочно-кишечного тракта. В период антибиотикотерапии	<ul style="list-style-type: none"> • Способствует снижению воспалительных процессов в желудочно-кишечном тракте. • Оказывает эпителизирующее и заживляющее действие на слизистую желудочно-кишечного тракта. • Способствует повышению антимикробной активности фармакотерапии. • Оказывает спазмолитическое и болеутоляющее действие. • Улучшает состояние микробиома кишечника. • Способствует ослаблению и устранению симптомов со стороны ЖКТ (тяжесть, дискомфорт и боли в желудочно-кишечном тракте; изжога, тошнота, отрыжка и другие диспептические проявления). • Улучшает аппетит, положительно влияет на моторно-эвакуаторные функции желудочно-кишечного тракта. • Ускоряет сроки выздоровления и способствует профилактике осложнений
Напиток при вирусных заболеваниях с витамином D (содержит витамины D и С, рутин, прополис, календулу, мелиссу, пустырник, глюконат кальция, пищевые волокна)	С 12 лет	При гриппе, простуде, вирусных заболеваниях, COVID-19. При LONG COVID	<ul style="list-style-type: none"> • Оказывает противовирусное, общеукрепляющее, противовоспалительное и болеутоляющее действие. • Улучшает общее самочувствие. • Снижает тяжесть и устраняет симптомы бактериально-вирусных заболеваний (повышенная температура и ее колебания, озноб, мышечная и головная боль, кашель, мокрота, одышка, тошнота, тяжесть, боль в глазах). • Улучшает психологический и энергетический статус. • Уменьшает активность воспаления. • Укрепляет стенки сосудов. • Подавляет симптомы желудочно-кишечного дискомфорта. • Укрепляет иммунитет. • Улучшает биохимические показатели крови

- **Таблица (окончание).** Специализированные продукты лечебного питания при инфекционных заболеваниях различной этиологии
- **Table (ending).** Foods for special medical purposes in infectious diseases of diverse etiology

Наименование	Предназначен	Показания к применению	Действие
Напиток для детоксикации (содержит: витамины С, Е, ниацин, В6, рибофлавин, А, цинк, марганец, селен, L-цистин, янтарную кислоту, экстракты зеленого чая, расторопши, лопуха, одуванчика, куркуму, яблоки, чернику, свеклу, кофеин, муку овсяную, лимонную кислоту)	С 12 лет	При гриппе, простуде, вирусных заболеваниях, COVID-19. При LONG COVID. При экзогенной и эндогенной интоксикации. После медикаментозной терапии	<ul style="list-style-type: none"> • Обеспечивает детоксикацию организма, вызванную интоксикацией при неинфекционных и инфекционных, в т. ч. COVID-19, грипп, и других заболеваниях, в постковидный период и после фармакотерапии. • Снижает интоксикацию. • Улучшает работу печени и ее антитоксическую функцию. • Защищает желудочно-кишечный тракт от токсинов и улучшает его работу. • Оказывает антиоксидантное действие, снижает окислительный стресс и повышает общую антиокислительную активность организма. • Уменьшает слабость, утомляемость и тревожность. • Улучшает биохимические показатели крови

в горле, гиперемия небных дужек, увеличение небных миндалин, налет на миндалинах, зернистость задней стенки глотки. При субъективной оценке у пациентов значительно снижалось чувство разбитости, слабости, общего недомогания, улучшалось психоэмоциональное состояние. При лечении не было отмечено побочных явлений, аллергических реакций и иных симптомов непереносимости [25–27].

При изучении клинической эффективности у детей с острыми ангинами и обострениями хронического тонзиллита, фарингита, бронхопневмонии было отмечено, что фитокомплекс специализированного пищевого продукта для детей «Кисель при простуде» на фоне стандартной терапии способствовал улучшению общего состояния детей и ускорению сроков их выздоровления, уменьшению воспаления в лор-органах и кашля. Применение такого фитотерапевтического средства приводило к более быстрому разрешению клинических признаков простуды: боли при глотании, першения в горле, гиперемии небных дужек, гиперемии, увеличения небных миндалин, налета на миндалинах, гиперемии, зернистости задней стенки глотки. В основной группе отмечалось более быстрое уменьшение воспалительной симптоматики, чем в группе сравнения, при идентичной тяжести патологии. Так, в течение 3–5 дней ликвидировалась лихорадка, слабость, капризность, существенно уменьшилась гиперемия, отечность слизистых оболочек небных миндалин и небных дужек, исчезли зернистость и слизь на задней стенке глотки, ликвидировались боли при глотании, болезненность тонзиллярных переднешейных лимфоузлов. Лейкоцитоз и СОЭ существенно уменьшились к 5-му дню заболевания. Среднее время пребывания в стационаре составило в основной группе 5,6 дня, а в контрольной при идентичной патологии – 7,9. При субъективной оценке у пациентов значительно уменьшилось чувство разбитости, слабости, общего недомогания, улучшалось психоэмоциональное состояние [25, 26].

Кашель, как известно, самый частый симптом ОРЗ у детей. Он является ведущим защитным рефлексом, способствующим удалению чужеродных веществ из респираторного тракта. При лечении кашля, в т. ч. у детей раннего возраста, широко используют такие природные

средства, как солодка, мать-и-мачеха, анис, алтей, иссоп, имбирь, шалфей, чабрец, пармелия. Эфирные масла способствуют восстановлению защитных барьеров верхних дыхательных путей, оказывают антисептическое действие на возбудителей заболевания, корректируют иммунитет, вносят активный вклад в противовоспалительное действие. Корни солодки обладают не только отхаркивающим действием, но и противовоспалительным. Фармакологическое действие корней солодки объясняется наличием тритерпенового сапонина – глицирризиновой кислоты. С глицирризином (моноаммонийная соль глицирризиновой кислоты) связывают повышение секреторной функции эпителия дыхательных путей, изменение поверхностно-активных свойств легочного сурфактанта и стимулирующее действие на функцию ресничек эпителия. Под влиянием препаратов солодки разжижается мокрота, становится более легким ее откашливание [19].

Многочисленными публикациями подтверждается спазматическое действие флавоноидов, в т. ч. бронхоспазмолитическое, миотропное спазмолитическое действие на мускулатуру кишечника, противокашлевое, муколитическое действие. Кроме того, флавоноиды обладают антиоксидантным действием [19].

Учитывая эти данные, нами был разработан и исследован лечебный продукт «Кисель при кашле» LeoKids для детей с 12 мес. – содержит витамин С и биологически активный фитокомплекс: солодку, пармелию, иссоп, имбирь, мать-и-мачеху, шалфей, чабрец. Клиническая эффективность указанного продукта была проанализирована в группе детей раннего возраста, болеющих трахеитом, бронхитом и пневмонией с выраженным кашлевым синдромом. Курс лечения составлял 10–21 день. В группе больных, получавших базовую терапию совместно с фитотерапевтическим средством, с первых дней отмечали выраженную положительную динамику дренажной функции бронхов, чему способствовало разжижение и смягчение секрета вышеописанными растительными компонентами. При этом картина менялась ко 2–3-му дню: кашель становился влажным, с интенсивным отхаркиванием мокроты. С этого момента отмечалось снижение и частоты кашля с полным его прекращением к 10-м сут. Терапия сопровождалась нормализацией дыхательной функции

и снижением одышки. Уже к 4-м сут. дыхание у пациентов, получавших «Кисель при кашле», становилось спокойным и глубоким, что сопровождалось улучшением аускультативных показателей. Хрипы и шумы в легких устранились к 6–7-му дню. Нормализация дыхательной функции способствовала улучшению общего состояния пациентов, и при субъективной оценке уже к 4–7-м сут. пациенты не отмечали чувства разбитости, слабости, общего недомогания. Лучше стала динамика клинических симптомов, и период выздоровления на 2–3 дня был быстрее, чем у пациентов из группы сравнения. Исследование переносимости базовой и комплексной терапии показало, что включение в терапию вышеуказанного фитотерапевтического средства предотвращает развитие нарушений в деятельности желудочно-кишечного тракта, вызванных антибиотикотерапией [25, 26].

Как уже указывалось ранее, при вирусных заболеваниях (грипп, COVID-19 и др.) нередко возникают симптомы нарушений со стороны ЖКТ. При указанной патологии рекомендуется использовать в качестве лечебного питания для детей с 12 мес. лечебный «Кисель желудочный ЛЕОВИТ» [27], который содержит природные компоненты, эффективные при болезнях желудочно-кишечного тракта: лекарственные и пищевые растения (яблоки, морковь, тыкву, овес, родиолу розовую, зверобой, мяту, куркуму, укроп), прополис, пищевые волокна. Лечение детей с применением диетотерапии специализированным пищевым продуктом диетического лечебного питания «Кисель желудочный ЛЕОВИТ» сопровождалось улучшением состояния больных уже с первых дней употребления и в течение последующих 14 дней, далее практически полное исчезновение клинических проявлений заболевания (боль в эпигастральной области, тошнота, рвота, отрыжка, запоры). Полученный позитивный эффект был стабильным, что подтверждалось при катamnестическом осмотре через 1,5 мес. после лечения. Ни у одного ребенка не было отмечено аллергических и других нежелательных побочных реакций на прием «Киселя желудочного ЛЕОВИТ». Опрос родителей детей показал, что продукт обладает хорошими вкусовыми качествами, что позволило не прерывать проводимую диетотерапию. Следует отметить, что по сравнению с киселем длительные приемы лекарственных трав в традиционном варианте (отвары, настои) проводить значительно труднее, что подтвердили родители всех наблюдаемых детей независимо от возраста.

Для диетотерапии более старших детей (с 12 лет) в период лечения острых инфекционных заболеваний (грипп, COVID-19, вирус Коксаки, герпес, ветряная оспа, корь, аденовирус и др.), а также в период реабилитации, в т. ч. в период LONG COVID, рекомендован к применению специализированный лечебный «Напиток при вирусных заболеваниях с витамином D». Его компоненты играют существенную роль в поддержании жизненно важных функций организма, метаболических процессов и иммунитета. В частности, витамины D и C, рутин, календула, прополис оказывают существенную роль в функционировании как врожденной, так и адаптивной иммунной

системы, миграции лейкоцитов в очаги инфекции, активации фагоцитоза и уничтожения микробов, а также выработке антител. Такие ингредиенты, как Melissa, пустырник, поддерживают эффективность работы иммунной системы, способствуя угнетению воспалительных процессов, оказывая и болеутоляющее действие. Микронутриенты лечебного напитка играют плейотропную роль в поддержании жизненно важных функций организма, синтезе и продукции цитокинов – медиаторов иммунной системы, иммуноглобулинов. Ранее указывалось, что витамин D осуществляет активность путем ряда механизмов, что позволяет говорить о его иммуномодулирующей активности. Так, исследованиями показано, что витамин D в 9 раз увеличивает содержание в крови антимикробных пептидов, нарушающих целостность вирусов и способствующих гибели патогенов [28–30]. Наряду с этим, содержащиеся в составе продукта прополис и витамины D и C участвуют в поддержании защитной функции эпителиального барьера, что позволяет значительно снизить вирусную нагрузку на организм.

В проведенных нами клинических исследованиях лечебного «Напитка при вирусных заболеваниях с витамином D» показано, что его применение в течение первых 7 дней болезни приводит к более выраженному клиническому эффекту у больных по сравнению со стандартным рационом питания и нормализации температурной реакции. При этом в группе сравнения температура на 7-й день снизилась, но не достигала нормальных величин. Применение лечебного напитка способствовало снижению частоты кашлевого симптома в основной группе, жалоб на головную боль, частоты кишечных проявлений, тогда как в группе сравнения ослабление указанной симптоматики было менее выраженным. У пациентов основной группы значительно улучшились и показатели крови. Так, концентрация СРБ в основной группе снизилась в 7,5 раза, в группе сравнения лишь в 2,9 раза, а концентрация СОЭ достоверно снизилась только в группе лиц, получавших диетическое питание ($p < 0,01$) [31–33].

Для острых вирусных заболеваний характерны выраженные симптомы интоксикации. Симптомы интоксикации присутствуют как в дебюте заболевания, во время развернутой клинической картины, так и на этапе выздоровления. Во время активного периода заболевания интоксикация обусловлена действием экзо- и эндотоксинов, в то время как в периоды выздоровления и реабилитации – эндотоксинами, образовавшимися в организме в процессе заболевания, а также в результате использования медикаментозной терапии. Синдром эндогенной интоксикации, сопутствующий многим заболеваниям и патологическим состояниям, также определяет тяжесть и прогноз у больных, инфицированных COVID-19, гриппом и другими вирусными заболеваниями [34–41].

Особая роль в детоксикационной терапии принадлежит детоксикационному питанию [40].

При клиническом исследовании применения лечебного «Напитка для детоксикации» у больных с вирусными заболеваниями было отмечено значительное снижение жалоб на слабость, утомляемость, колебания температуры,

повышенную потливость, головную и мышечные боли, тревожность, снижение внимания и ухудшение памяти. Детоксикационная активность нутритивной поддержки подтверждалась и улучшением показателей ферментов детоксикации печени (АЛТ и АСТ), а также других показателей – маркеров эндогенной интоксикации. Также были клинически подтверждены антиоксидантные, гепатопротекторные, общеукрепляющие, оздоравливающие свойства лечебного напитка для детоксикации организма. «Напиток для детоксикации» может быть использован для снижения интоксикации организма и в качестве энтерального питания (как зондового, так и перорального). Необходимо также отметить, что специализированные продукты диетического питания «Лечебный напиток при вирусных заболеваниях с витамином D» и «Лечебный напиток для детоксикации» включены в методические и клинические рекомендации при инфекционных заболеваниях [42–45].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечебное питание при вирусной патологии у детей – важнейший компонент в профилактике, терапии и реабилитации в детской возрастной группе. В связи с этим разработка подходов к лечебному питанию и высокоэффективных и безопасных продуктов питания – важная медико-социальная задача медицины.

Анализ эффективности отечественной группы продуктов лечебного питания для детей показал их несомненную клиническую эффективность. Наряду с этим, важно отметить, что прием специализированных пищевых продуктов диетического лечебного и профилактического питания для детей раннего возраста от одного года: «Кисель общеукрепляющий ЛЕОВИТ», «Кисель при кашле», «Кисель при простуде», «Кисель желудочный ЛЕОВИТ» и специализированных пищевых продуктов диетического лечебного и диетического профилактического питания для детей с 12 лет «Напиток при вирусных заболеваниях с витамином D», «Напиток для детоксикации» хорошо переносится детьми и не сопровождается побочными и аллергическими реакциями. По сути, в комплексной терапии простуд и вирусных заболеваний, в т. ч. ОРВИ, гриппа, COVID-19 и др., у детей специалисты-педиатры обладают уникальными дополнительными средствами – лечебными напитками производства компании «Левовит», включающими природные компоненты и оказывающими системное положительное действие не только на органы дыхания, желудочно-кишечный тракт, иммунную и нервную системы, но и в целом на все основные функциональные системы организма ребенка.



Поступила / Received 02.01.2023
Поступила после рецензирования / Revised 26.01.2023
Принята в печать / Accepted 28.01.2023

Список литературы / References

- Schneider E.B. The effect of nutrition a status on historical infectious disease morbidity: evidence from the London Foundling Hospital, 1892–1919. *The History of the Family*. 2022. <https://doi.org/10.1080/1081602X.2021.2007499>.
- Учайкин В.Ф. *Диагностика, лечение и профилактика гриппа и острых респираторных заболеваний у детей*. М.; 2001. 16 с.
- Uchaikin V.F. *Diagnosis, treatment and prevention of influenza and acute respiratory diseases in children*. Moscow; 2001. 16 p. (In Russ.)
- Малахов А.Б., Шахназарова М.Д., Фарбер И.М., Велюкорецкая М.Д., Шишов А.А. Современные фитопрепараты в комплексном лечении респираторных заболеваний у детей. *Лечебное дело*. 2016;(2):22–27. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=26536617>.
- Malakhov A.B., Shakhnazarova M.D., Farber I.M., Velikoretskaya M.D., Shishov A.A. Modern herbal remedies in the complex treatment of respiratory diseases in children. *Lechebnoe Delo*. 2016;(2):22–27. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=26536617>.
- Pourghazi F., Eslami M., Ehsani A., Ejtahed H.-S., Qorbani M. Eating habits of children and adolescents during the COVID-19 era: A systematic review. *Front Nutr*. 2022;9:1004953. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.1004953>.
- Zhu P.H., Mhango S.N., Vinnakota A., Mansour M., Coss-Bu J.A. Effects of COVID-19 Pandemic on Nutritional Status, Feeding Practices, and Access to Food Among Infants and Children in Lower and Middle-Income Countries: a Narrative Review. *Curr Trop Med Rep*. 2022;9(4):197–206. <https://doi.org/10.1007/s40475-022-00271-8>.
- Ntambara J., Chu M. The risk to child nutrition during and after COVID-19 pandemic: what to expect and how to respond. *Public Health Nutr*. 2021;24(11):3530–3536. <https://doi.org/10.1017/S1368890021001610>.
- Walson J.L., Berkley J.A. The impact of malnutrition on childhood infections. *Curr Opin Infect Dis*. 2018;31(3):231–236. <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000448>.
- Bourke C.D., Berkley J.A., Prendergast A.J. Immune Dysfunction as a Cause and Consequence of Malnutrition. *Trends Immunol*. 2016;37(6):386–398. <https://doi.org/10.1016/j.it.2016.04.003>.
- Guerrant R.L., Schorring J.B., McAuliffe J.F., de Souza M.A. Diarrhea as a cause and an effect of malnutrition: diarrhea prevents catch-up growth and malnutrition increases diarrhea frequency and duration. *Am J Trop Med Hyg*. 1992;47(1 Pt. 2):28–35. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.1992.47.28>.
- Checkley W., Buckley G., Gilman R.H., Assis A.M., Guerrant R.L., Morris S.S. et al. Multi-country analysis of the effects of diarrhoea on childhood stunting. *Int J Epidemiol*. 2008;37(4):816–830. <https://doi.org/10.1093/ije/dyn099>.
- Карпова Е.П., Тулунов Д.А., Воробьева М.П. Простуда у детей. Как лечить насморк? *Медицинский совет*. 2016;(16):56–58. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-16-56-58>.
- Karpova E.P., Tulupova D.A., Vorobieva M.P. Colds in children. How to treat a runny nose? *Meditsinskiy Sovet*. 2016;(16):5658. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-16-56-58>.
- Kenealy T., Arroll B. Antibiotics for the common cold and acute purulent rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(6):CD000247. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000247.pub3>.
- Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Таточенко В.К., Куличенко Т.В., Бакрадзе М.Д., Полякова А.С. и др. *Клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с острой респираторной вирусной инфекцией*. 2016. Режим доступа: https://minzdrav.gov-murman.ru/files/Klinicheskie_rekomendacii_ORZ.pdf.
- Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Tatochenko V.K., Kulichenko T.V., Bakradze M.D., Polyakova A.S. et al. *Clinical guidelines for the provision of medical care to children with acute respiratory viral infection*. 2016. (In Russ.) Available at: https://minzdrav.gov-murman.ru/files/Klinicheskie_rekomendacii_ORZ.pdf.
- Файзуллина Р.А., Самороднова Е.А., Шошина Н.К. Возможности фитотерапии в педиатрической практике. *Практическая медицина*. 2009;(7):84–88. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/vozmozhnosti-fitoterapii-v-pediatrichekskoy-praktike>.
- Fajzullina R.A., Samorodnova E.A., Shoshina N.K. Opportunities of herbal therapy in pediatric practice. *Practical Medicine*. 2009;(7):84–88. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/vozmozhnosti-fitoterapii-v-pediatrichekskoy-praktike>.
- Зайцева О.В. Часто болеющие дети: некоторые аспекты профилактики и лечения. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2004;6(3):3–6. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=27204557&ysclid=lefo3dtpuq468188504>.
- Zaitseva O.V. Frequently ill children: some aspects of prevention and treatment. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2004;6(3):3–6. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=27204557&ysclid=lefo3dtpuq468188504>.

16. Шур Ю.В., Шур В.Ю., Самотруева М.А. Некоторые механизмы имму-
нотропного и адаптогенного действия фитопрепаратов. *Обзоры по кли-
нической фармакологии и лекарственной терапии*. 2019;17(4):19–29.
<https://doi.org/10.17816/RCF17419-29>.
- Shur J.V., Shur V.Y., Samotruieva M.A. Some mechanisms of immunotropic
and adaptogenic action of phytopreparations. *Reviews on Clinical
Pharmacology and Drug Therapy*. 2019;17(4):19–29. (In Russ.)
<https://doi.org/10.17816/RCF17419-29>.
17. Балтина Л.А., Сахаутдинова Г.М., Зарудий Ф.С., Лазарева Д.Н.,
Толстиков Г.А., Давыдова В.А. Синтез гликопептидов глицирризиновой
кислоты и их иммуномодулирующее действие. *Химико-фармацевти-
ческий журнал*. 1990;24(2):119–121. Режим доступа: [https://elibrary.ru/
item.asp?id=28835773](https://elibrary.ru/item.asp?id=28835773).
- Baltina L.A., Sakhautdinova G.M., Zarudii F.Z., Lazareva D.N., Tolstikov G.A.,
Davydova V.A. Synthesis of glycopeptide derivatives of glycyrrhizinic acid
and their immunomodulatory properties. *Pharmaceutical Chemistry Journal*.
1990;24(2):119–121. (In Russ.) Available at: [https://elibrary.ru/item.
asp?id=28835773](https://elibrary.ru/item.asp?id=28835773).
18. Дубцова Е.А., Комиссаренко И.А., Касьяненко В.И. Цветочная пыльца
и перга: биологическое действие и возможность применения у пожи-
лых. *Клиническая геронтология*. 2007;(1):50–52. Режим доступа:
[https://cyberleninka.ru/article/n/tsvetochnaya-pyltsa-i-perga-
biologicheskoe-deystvie-i-vozmozhnost-primeneniya-u-pozhilyh](https://cyberleninka.ru/article/n/tsvetochnaya-pyltsa-i-perga-biologicheskoe-deystvie-i-vozmozhnost-primeneniya-u-pozhilyh).
- Dubtsova E.A., Komissarenko I.A., Kasyanenko V.I. Flower pollen and perga:
biological effect and possibility of use in the elderly. *Clinical Gerontology*.
2007;(1):50–52. (In Russ.) Available at: [https://cyberleninka.ru/article/n/
tsvetochnaya-pyltsa-i-perga-biologicheskoe-deystvie-i-vozmozhnost-
primeneniya-u-pozhilyh](https://cyberleninka.ru/article/n/tsvetochnaya-pyltsa-i-perga-biologicheskoe-deystvie-i-vozmozhnost-primeneniya-u-pozhilyh).
19. Головкин Д.Н., Шарова О.В., Куркина А.В. Концепции фитотерапии
в практике врача-педиатра. *Современные проблемы науки и образова-
ния*. 2017;(5):484–492. Режим доступа: [https://science-education.ru/ru/
article/view?id=27083](https://science-education.ru/ru/article/view?id=27083).
- Golovkin D.N., Sharova O.V., Kurkina A.V. Concepts of phytotherapy in the
practice of a pediatrician. *Modern Problems of Science and Education*.
2017;(5):484–492. (In Russ.) Available at: [https://science-education.ru/ru/
article/view?id=27083](https://science-education.ru/ru/article/view?id=27083).
20. Grimble R.F. Nutrition a modulation of immune function. *Proc Nutr Soc*.
2001;60(3):389–397. <https://doi.org/10.1079/pns2001102>.
21. Cunningham-Rundless S., McNeely D.F., Moon A. Mechanisms of nutri-
ent modulation of the immune response. *J Allergy Clin Immunol*.
2005;115(6):1119–1128;quiz1129. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2005.04.036>.
22. Лазарева Д.Н., Плечев В.В., Моругова Т.В., Самигуллина Л.И. *Растения,
стимулирующие иммунитет*. Уфа; 2005. 96 с. Режим доступа:
<https://elibrary.ru/qlhapz>.
- Lazareva D.N., Plechev V.V., Morugova T.V., Samigullina L.I. *Plants that stim-
ulate the immune system*. Ufa; 2005. 96 p. (In Russ.) Available at:
<https://elibrary.ru/qlhapz>.
23. Добровольский В.Ф., Павлова Л.П., Лукьянов Л.В., Евстигнеева Н.И.
Продукты космического питания – кисели плодово-ягодные сублимаци-
онной сушки. *Пищевая промышленность*. 2016;(8):26–28. Режим доступа:
<https://elibrary.ru/item.asp?id=26717040>.
- Dobrovolsky V.F., Pavlova L.P., Lukyanov L.V., Evstigneeva N.I. Space food –
fruit and berry kisels of freeze-drying. *Food Industry*. 2016;(8):26–28.
(In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26717040>.
24. Пилат Т.Л., Погожева А.В., Овсянникова М.В. Опыт применения специа-
лизированного продукта «Кисель диетический (лечебный и профилак-
тический) «Общеукрепляющий» в комплексной программе иммунореа-
билитации спортсменов. *Консилиум*. 2013;(3):21–22. Режим доступа:
[https://www.leovit.ru/upload/iblock/ac5/ac5c3f5dcbac6b6a7cab67960
9eff831.pdf](https://www.leovit.ru/upload/iblock/ac5/ac5c3f5dcbac6b6a7cab679609eff831.pdf).
- Pilat T.L., Pogozheva A.V., Ovsyannikova M.V. Experience of using a special-
ized product "Dietary jelly (therapeutic and preventive) "Restorative"
in a comprehensive program of immunorehabilitation of athletes.
Konsilium. 2013;(3):21–22. (In Russ.) Available at: [https://www.leovit.ru/
upload/iblock/ac5/ac5c3f5dcbac6b6a7cab679609eff831.pdf](https://www.leovit.ru/upload/iblock/ac5/ac5c3f5dcbac6b6a7cab679609eff831.pdf).
25. Пилат Т.Л., Шарманов Т.Ш., Абдуллабекова Р.М., Костенко В.В. *Основные
принципы фармаконутрициологии (биологически активные добавки
к пище)*. Астана; Алматы; Шымкент; 2001. 312 с.
- Pilat T.L., Sharmanov T.S., Abdullabekova R.M., Kostenko V.V. *Basic principles
of pharmaconutritionology (biologically active food supplements)*. Astana;
Almaty; Shymkent; 2001. 312 p. (In Russ.)
26. Пилат Т.Л., Иванов А.А. *Биологически активные добавки к пище (теория,
производство, применение)*. М.: Авваллон; 2002. 710 с. Режим доступа:
<https://search.rsl.ru/record/01000968879?ysclid=lefpp87c04624905>.
- Pilat T.L., Ivanov A.A. *Biologically active food additives (theory, production,
application)*. Moscow: Avallion; 2002. 710 p. (In Russ.) Available at:
<https://search.rsl.ru/record/01000968879?ysclid=lefpp87c04624905>.
27. Хавкин А.И., Новикова В.П. Хронический гастрит у детей: новые возмож-
ности диетотерапии. *Фарматека*. 2022;29(9):32–39. [https://doi.org/
10.18565/pharmateca.2022.9.18-25](https://doi.org/10.18565/pharmateca.2022.9.18-25).
- Khavkin A.I., Novikova V.P. Chronic gastritis in children: new potentials
for diet therapy. *Pharmateka*. 2022;29(9):32–39. (In Russ.) [https://doi.org/
10.18565/pharmateca.2022.9.18-25](https://doi.org/10.18565/pharmateca.2022.9.18-25).
28. Шакирова А.Т., Койбагарова А.А., Кожанов А.С., Калыбекова Г.М.,
Дилмурат У.Т. Роль витамина Д во время пандемии COVID-19. *Евразийский союз ученых (ЕСУ)*. 2020;3(10):44–48. Режим доступа:
<https://archive.euroasia-science.ru/index.php/Euroasia/article/view/145>.
- Shakirova A.T., Koibagarova A.A., Kozhanov A.S., Kalybekova G.M.,
Dilmurat U.T. The role of vitamin D during the COVID-19 pandemic.
Eurasian Union of Scientists (ESU). 2020;3(10):44–48. (In Russ.) Available at:
<https://archive.euroasia-science.ru/index.php/Euroasia/article/view/145>.
29. Пигарова Е.А., Поваляева А.А., Дзеранова Л.К., Рожинская Л.Я.,
Мокрышева Н.Г. Роль витамина Д при сезонных острых вирусных
инфекциях и COVID-19. *Терапевтический архив*. 2020;92(11):98–105.
<https://doi.org/10.26442/00403660.2020.11.000785>.
- Pigárova E.A., Povalyayeva A.A., Dzeranova L.K., Rozhinskaya L.Y.,
Mokrysheva N.G. The role of vitamin D in seasonal acute respiratory viral
infections and COVID-19. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2020;92(11):98–105.
(In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.11.000785>.
30. Мальцев С.В. Современные данные о витамине Д – метаболизм, роль
в организме, особенности применения в практике врача. *Практическая
медицина*. 2020;18(4):8–22. Режим доступа: [http://pmarchive.ru/
sovremennye-dannye-o-vitamine-d-metabolizm-rol-v-organizme-
osobennosti-primeneniya-v-praktike-vracha/?ysclid=lefchfdu377265124](http://pmarchive.ru/sovremennye-dannye-o-vitamine-d-metabolizm-rol-v-organizme-osobennosti-primeneniya-v-praktike-vracha/?ysclid=lefchfdu377265124).
- Maltsev S.V. Modern data on vitamin D – metabolism, role in the organ-
ism, and features of application in a doctor's practice. *Practical Medicine*.
2020;18(4):8–22. (In Russ.) Available at: [http://pmarchive.ru/sovremennye-
dannye-o-vitamine-d-metabolizm-rol-v-organizme-osobennosti-
primeneniya-v-praktike-vracha/?ysclid=lefchfdu377265124](http://pmarchive.ru/sovremennye-dannye-o-vitamine-d-metabolizm-rol-v-organizme-osobennosti-primeneniya-v-praktike-vracha/?ysclid=lefchfdu377265124).
31. Пилат Т.Л., Кузьмина Л.П., Коляскина М.М., Радыш И.В., Ханферьян Р.А.
Специализированная нутритивная поддержка пациентов с COVID-19 диети-
ческими лечебными продуктами питания в условиях стационара. *Терапия*.
2021;(2):153–159. <https://doi.org/10.18565/therapy.2021.2.153-159>.
- Pilat T.L., Kuzmina L.P., Kolyaskina M.M., Radysh I.V., Khanferyan R.A.
Specialized nutritional support of hospitalized patients with COVID-19 by
means of dietary medicinal food products. *Therapy*. 2021;(2):153–159.
(In Russ.) <https://doi.org/10.18565/therapy.2021.2.153-159>.
32. Пилат Т.Л., Алексеенко С.Н., Крутова В.А., Акимов М.Ю., Радыш И.В.,
Умнова Т.Н. и др. Проблемы питания больных COVID-19-вирусной
инфекцией и возможности нутритивной коррекции нарушений. *Медицинский совет*. 2021;(4):144–154. [https://doi.org/10.21518/2079-
701X-2021-4-144-154](https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-4-144-154).
- Pilat T.L., Alekseenko S.N., Krutova V.A., Akimov M.Yu., Radysh I.V., Umnova T.N.
et al. Nutritional problems of patients infected with COVID-19 and potential
for nutritional management of disorders. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(4):144–154.
(In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-4-144-154>.
33. Жданов В.М. *Эволюция вирусов*. М.: Медицина; 1990. 373 с. Режим досту-
па: <https://studfile.net/preview/431202>.
- Zhdanov V.M. *The evolution of viruses*. Moscow: Meditsina; 1990. 373 p.
(In Russ.) Available at: <https://studfile.net/preview/431202>.
34. Киселев О.И., Цыбалова Л.М., Покровский В.И. (ред.) *Групп: эпидемиоло-
гия, диагностика, лечение, профилактика*. М.: МИА; 2012. 496 с. Режим
доступа: [https://www.influenza.spb.ru/files/influenza-epidemiology-2012-
contents-ru.pdf](https://www.influenza.spb.ru/files/influenza-epidemiology-2012-contents-ru.pdf).
- Kiselev O.I., Tsybalova L.M., Pokrovskiy V.I. (eds.). *Influenza: epidemiology,
diagnosis, treatment, prevention*. Moscow: MIA; 2012. 496 p. (In Russ.)
Available at: [https://www.influenza.spb.ru/files/influenza-epidemiology-
2012-contents-ru.pdf](https://www.influenza.spb.ru/files/influenza-epidemiology-2012-contents-ru.pdf).
35. Pavlick K.P., Laroux F.S., Fuseler J., Wolf R.E., Gray L., Hoffman J., Grisham M.B.
Role of reactive metabolites of oxygen and nitrogen in inflammatory
bowel disease. *Free Radic Biol Med*. 2002;33(3):311–322. [https://doi.org/
10.1016/S0891-5849\(02\)00853-5](https://doi.org/10.1016/S0891-5849(02)00853-5).
36. Лодягин А.Н., Бытозыренов Б.В., Шикалова И.А., Вознюк И.А. Ацидоз
и токсический гемолиз-цели патогенетического лечения патологии при
COVID-19. *Вестник восстановительной медицины*. 2020;97(3):25–30.
<https://doi.org/10.38025/2078-1962-2020-97-3-25-30>.
- Lodyagin A.N., Batotsyrenov B.V., Shikalova I.A. Voznyuk I.A. Acidosis and
toxic hemolysis – goals of pathogenetic treatment of polyorgan patholo-
gy in COVID-19. *Vestnik Vosstanovitel'noy Mediciny*. 2020;97(3):25–30.
(In Russ.) <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2020-97-3-25-30>.
37. Zhang C., Shi L., Wang F.S. Liver injury in COVID-19: management and chal-
lenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(5):428–430. [https://doi.org/
10.1016/S2468-1253\(20\)30057-1](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30057-1).
38. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., Liang W.H., Ou C.Q., He J.X. et al. Clinical
Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*.
2020;382(18):1708–1720. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>.
39. Cui H.J., Tong X.L., Li P., Hao Y.X., Chen X.G., Li A.G. et al. Serum hepatic
enzyme manifestations in patients with severe acute respiratory syndrome:
retrospective analysis. *World J Gastroenterol*. 2004;10(11):1652–1655.
<https://doi.org/10.3748/wjg.v10.i11.1652>.

40. Пилат Т.Л. (ред.). *Детоксикационное питание*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2012. 688 с. Pilat T.L. (ed.). *Detox nutrition*. Moscow: GEOTAR-Media; 2012. 688 p. (In Russ.)
41. Тутельян В.А., Никитюк Д.Б., Погожева А.В., Шестопалов А.Е., Попова Т.С. (ред.). *Инновации в питании для взрослых*. Вып. 1. М.: МИА; 2021. 176 с. Tutelyan V.A., Nikityuk D.B., Pogozheva A.V., Shestopalov A.E., Popova T.S. (eds.). *Innovations in nutrition for adults*. Issue 1. Moscow: MIA; 2021. 176 p. (In Russ.)
42. Пилат Т.Л., Истомин А.В., Гордеева Е.А., Ханферьян Р.А. Может ли детоксикационное питание быть вспомогательным средством при лечении и реабилитации больных, инфицированных вирусом COVID-19? *Лечащий врач*. 2021;(4):43–49. <https://doi.org/10.51793/OS.2021.99.23.008>. Pilat T.L., Istomin A.V., Gordееva E.A., Khanferyan R.A. Can detox nutrition be an adjunct in the treatment and rehabilitation of patients infected with the COVID-19 virus? *Lechaschi Vrach*. 2021;(4):43–49. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2021.99.23.008>.
43. Мартынов А.И. (ред.). Методические рекомендации «Особенности течения Long-COVID-инфекции. Терапевтические и реабилитационные мероприятия». *Терапия*. 2022;(1 Приложение):1–147. Режим доступа: https://www.rnmot.ru/public/uploads/2022/rnmot/Therapy_pril_block.pdf. Martynov A.I. (ed.). Methodological recommendations "Features of Long-COVID infection clinical course. Therapeutic and rehabilitation measures". *Therapy*. 2022;(1 Suppl.):1–147. (In Russ.) Available at: https://www.rnmot.ru/public/uploads/2022/rnmot/Therapy_pril_block.pdf.
44. Горелов А.В., Понежева Ж.Б., Турапова А.Н., Гришаева А.А., Усенко Д.В., Семененко Т.А. *Острые респираторные вирусные инфекции в схемах и таблицах*. М.; 2022. 44 с. Gorelov A.V., Ponezheva Zh.B., Turapova A.N., Grishaeva A.A., Usenko D.V., Semenenko T.A. *Acute respiratory viral infections in charts and tables*. Moscow; 2022. 44 p. (In Russ.)
45. Ситкин С.И., Еремина Е.Ю., Бакулин И.Г., Журавлева М.С., Сказываева Е.В., Скалинская М.И. *Клостридиальная инфекция: клиническая картина, диагностика, лечение и профилактика: клинические рекомендации для терапевтов и гастроэнтерологов*. М.; 2022. 20 с. Режим доступа: <https://www.rnmot.ru/public/uploads/2022/rnmot/%D0%9C%D0%95%D0%9D%D0%94%D0%90%D0%A6%D0%98%D0%98%20%D0%9D%D0%9A%D0%A2%202022%20%D0%BD%D0%B0%D1%8F%20%D0%B8%D0%BD%D1%84%D0%B5%D0%BA%D1%86%D0%B8%D1%8F.pdf>. Sitkin S.I., Eremina E.Yu., Bakulin I.G., Zhuravleva M.S., Skazyvaeva E.V., Skalinskaya M.I. *Clostridial infection: clinical picture, diagnosis, treatment and prevention: clinical guidelines for therapists and gastroenterologists*. Moscow; 2022. 20 p. (In Russ.) Available at: <https://www.rnmot.ru/public/uploads/2022/rnmot/%D0%9C%D0%95%D0%9D%D0%94%D0%90%D0%A6%D0%98%D0%98%20%D0%9D%D0%9A%D0%A2%202022%20%D0%BD%D0%B0%D1%8F%20%D0%B8%D0%BD%D1%84%D0%B5%D0%BA%D1%86%D0%B8%D1%8F.pdf>.

Информация об авторах:

Пилат Татьяна Львовна, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник, Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф. Измерова; 105275, Россия, Москва, проспект Буденного, д. 31; tpilat@leovit.ru

Ханферьян Роман Авакович, д.м.н., профессор Медицинского института, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; khanfer1949@gmail.com

Information about the authors:

Tatiana L. Pilat, Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher, Izmerov Research Institute of Occupational Health; 31, Budyonnyy Ave., Moscow, 105275, Russia; tpilat@leovit.ru

Roman A. Khanferyan, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; khanfer1949@gmail.com

Качество жизни детей после перенесенной новой коронавирусной инфекции

Е.П. Исаева^{1,2✉}, dora7474@mail.ru, О.В. Зайцева², Э.Э. Локшина², О.А. Муртазаева², С.В. Зайцева^{1,2}, Н.А. Сирота², Д.А. Понкратов¹, И.В. Зябкин¹

¹ Федеральный научно-клинический центр детей и подростков Федерального медико-биологического агентства; 115409, Россия, Москва, ул. Москворечье, д. 20

² Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

Резюме

Введение. После перенесенной инфекции, обусловленной вирусом SARS-CoV-2, в некоторых случаях формируется т. н. постковидный синдром, включающий состояния и симптомы, которые развиваются в течение и/или после перенесенного заболевания, продолжаются более 12 нед., возникают волнообразно или на постоянной основе и не имеют подтвержденного альтернативного диагноза. В качестве проявлений постковидного синдрома можно рассматривать вегетативные, психоэмоциональные расстройства, а также нарушения со стороны сердечно-сосудистой, пищеварительной и некоторых других органов и систем. Многообразие клинических проявлений постковидного синдрома у детей может оказывать существенное влияние на их качество жизни.

Цель. Оценить качество жизни детей в возрасте от 5 до 17 лет после перенесенной новой коронавирусной инфекции.

Материалы и методы. В исследование были включены 92 ребенка в возрасте от 5 до 17 лет, разделенных на две группы. В исследуемую группу вошли 62 ребенка (31 мальчик, 31 девочка; средний возраст – 12,0 (7,4; 14,5) года) после перенесенной новой коронавирусной инфекции. Группу контроля составили 30 детей, перенесших ОРВИ другой этиологии и не болевших COVID-19 (16 девочек и 14 мальчиков; средний возраст – 12,5 (7,5; 15,1) года). Оценка КЖ у детей исследуемых групп была проведена при помощи русской версии опросника PedsQL 4.0. Использовались родительская и детская формы опросника.

Результаты. Средний срок наблюдения после перенесенной коронавирусной инфекции составил 6 мес. (от 3 до 12 мес.). Проанализировано 92 анкеты пациентов: 14 – в группе детей 5–7 лет; 36 – в группе детей 8–12 лет; 42 – в группе детей и подростков 13–17 лет, а также 14 родительских анкет в группе детей 5–7 лет. Показатели качества жизни детей после COVID-19 были статистически значимо снижены по сравнению с группой контроля во всех возрастных группах. Выявлены различия в оценке качества жизни детьми дошкольного возраста и их родителями.

Выводы. У детей через полгода (3–12 мес.) после перенесенной новой коронавирусной инфекции отмечается значительное снижение качества жизни по сравнению с группой контроля.

Ключевые слова: дети, новая коронавирусная инфекция, COVID-19, постковидный синдром, качество жизни

Для цитирования: Исаева Е.П., Зайцева О.В., Локшина Э.Э., Муртазаева О.А., Зайцева С.В., Сирота Н.А., Понкратов Д.А., Зябкин И.В. Качество жизни детей после перенесенной новой коронавирусной инфекции. *Медицинский совет*. 2023;17(1):198–204. <https://doi.org/10.21518/ms2022-013>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Quality of life in children after a new coronavirus infection

Elena P. Isaeva^{1,2✉}, dora7474@mail.ru, Olga V. Zaytseva², Evelina E. Lokshina², Olga A. Murtazaeva², Svetlana V. Zaytseva^{1,2}, Natalia A. Sirota², Denis A. Ponkratov¹, Ilya V. Zybkin¹

¹ Federal Scientific and Clinical Center for Children and Adolescents of the Federal Medical and Biological Agency; 20, Moskvorechye St., Moscow, 115409, Russia

² Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegateskaya St., Moscow, 127473, Russia

Abstract

Introduction. After an infection with the SARS-CoV-2 virus, in some cases, the so-called post-covid syndrome is formed, which includes conditions and symptoms that develop during and / or after the disease, lasting more than 12 weeks, occurring in waves or on a permanent basis, and without a confirmed alternative diagnosis. Vegetative, psycho-emotional disorders, as well as disorders of the cardiovascular system, digestive and some others can be considered as manifestations of the post-covid syndrome. The variety of clinical manifestations of post-COVID syndrome in children can have a significant impact on their quality of life (QoL).

Aim. To estimate the quality of life of children aged 5 to 17 years after COVID-19.

Materials and methods. The study included 92 children aged 5 to 17 years, divided into two groups. The study group included 62 children (31 boys, 31 girls; mean age 12.0 (7.4; 14.5) years) after a new coronavirus infection. The control group consisted of 30 children who had acute respiratory tract infection of a different etiology and did not have COVID-19 (16 girls and 14 boys; mean age 12.5 (7.5; 15.1) years). The assessment of QoL in children of the study groups was carried out using the Russian version of the PedsQL 4.0 questionnaire. Parental and child forms of the questionnaire were used.

Results. The average follow-up period after a coronavirus infection was 6 months (from 3 to 12 months). 92 patient questionnaires were analyzed: 14 in the group of children 5–7 years old, 36 in the group of children 8–12 years old, 42 in the group of children and adolescents 13–17 years old, and 14 parental questionnaires in the group of children 5–7 years old. The indicators of the quality of life of children after COVID-19 were statistically significantly reduced compared to the control group in all age groups. Differences in the assessment of the quality of life by preschool children and their parents were revealed.

Conclusions. A significant decrease in the life quality was revealed in children with COVID-19 history after six months (3–12 months) of the disease manifestation in comparison with control group.

Keywords: children; infants; new coronavirus infection; post-covid syndrome, quality of life

For citation: Isaeva E.P., Zaytseva O.V., Lokshina E.E., Murtazaeva O.A., Zaytseva S.V., Sirota N.A., Ponkratov D.A., Zhabkin I.V. Quality of life in children after a new coronavirus infection. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(1):198–204. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2022-013>.

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

ВВЕДЕНИЕ

У большинства детей новая коронавирусная инфекция (COVID-19) протекает бессимптомно (не менее 25%) или в легкой форме, тяжелое течение у детей отмечается в среднем в 1% случаев. Чаще всего осложненные формы заболевания развиваются у детей с тяжелыми сопутствующими и хроническими заболеваниями [1]. Независимо от степени тяжести COVID-19 как у взрослых, так и у детей, после перенесенного заболевания врачи столкнулись с появлением т. н. постковидного синдрома, который включает в себя симптомы, развивающиеся в течение и/или после перенесенного заболевания, продолжающиеся более 12 нед., возникающие волнообразно или на постоянной основе и не имеющие подтвержденного альтернативного диагноза. В качестве проявлений постковидного синдрома можно рассматривать вегетативные, психоэмоциональные расстройства, а также нарушения со стороны сердечно-сосудистой, пищеварительной и некоторых других систем. На сегодняшний день отсутствует среди специалистов единая трактовка происхождения постковидного синдрома, однако большинство данных свидетельствует, что в его основе лежит комплекс воспалительных и иммунных реакций в ответ на вирус SARS-CoV-2, что сопровождается дисфункцией нейронов, клеток глии, системы мозгового кровотока и гематоэнцефалического барьера. К патогенетическим факторам проявлений постковидного синдрома можно отнести сохраняющиеся гипоперфузию мозга, гипоксию и гипоксемию, влекущие за собой энергодефицит нейрональных структур, нарушения метаболизма, а также индуцированное вирусом SARS-CoV-2 структурное повреждение нейронов коры и подкорковых структур головного мозга [2]. Помимо этого, в основе постковидного синдрома, кроме прямой вирус-опосредованной цитотоксичности, существенную роль играют иммуноопосредованное воспаление и хронический тромбоваскулит [3]. Распространенность симптомов постковидного синдрома у детей значительно варьирует и составляет от 4 до 66% [4–7]. По данным проспективного когортного исследования с использованием протокола ISARIC (International Severe Acute Respiratory and Emerging Infection Consortium), у 25% детей наблюдались стойкие симптомы через несколько месяцев после госпитализации с COVID-19,

среди которых наиболее распространенными были усталость (10,7%), нарушение сна (6,9%) и сенсорные проблемы (5,6%). Множественные симптомы наблюдались у каждого десятого ребенка после COVID-19. Дети в возрасте 6–18 лет, а также дети с аллергическими заболеваниями имели более высокий риск формирования постковидного синдрома [8]. В другом исследовании был проведен рандомизированный ретроспективный анализ историй развития 1 079 детей в возрасте от 0 до 17 лет, перенесших COVID-19, находящихся на динамическом наблюдении в амбулаторной сети в течение 12 мес. У 8,5% детей, чаще школьного возраста, после перенесенного COVID-19 были выявлены клинические проявления постковидного синдрома. При этом отмечалось широкое разнообразие клинической симптоматики: лидировали жалобы на лабильность настроения (возбудимость, плаксивость), раздражительность, тревожность или страхи (страх за свое здоровье, страх одиночества, ощущение, что кто-то наблюдает со стороны), нарушение сна (трудности засыпания, частые пробуждения), кошмарные сновидения, апатия, истерики. Эти симптомы незначимо чаще отмечались у детей школьного возраста – 7–14 лет (52,2%) и 15–17 лет (30,5%) по сравнению с более младшими возрастными группами. Несмотря на разнообразие клинической симптоматики, нарушения со стороны нервной, сердечно-сосудистой, пищеварительной и дыхательной систем в большинстве случаев имели функциональный характер, обусловленный расстройством вегетативной регуляции [3].

В настоящее время установлено, что уровень качества жизни является значимым предиктором состояния здоровья пациента в будущем. Под качеством жизни (КЖ), связанным со здоровьем, или health-related quality of life (HRQOL), понимают «восприятие индивидуумом его положения в жизни в контексте культуры и системы ценностей, в которых индивидуум живет, и в связи с целями, ожиданиями, стандартами и интересами этого индивидуума». Исследование КЖ дает возможность обозначить те явления, которые благоприятствуют улучшению восприятия жизни и ощущению ее наполненности смыслом [9]. Следует отметить, что в педиатрической практике надо учитывать особенности оценки КЖ. Так, до 5 лет все показатели качества жизни определяют родители ребенка; у детей старше 5 лет в оценке КЖ принимают участие не только родители, но и их дети [10].

Оценка качества жизни у детей в постковидном периоде является важным направлением диагностики, позволяющим дать как комплексную оценку состоянию здоровья пациента, так и оценить эффективность проводимых лечебно-диагностических мероприятий. Однако исследования в детской популяции немногочисленны и противоречивы, что и послужило поводом для проведения данного исследования.

Цель – оценить качество жизни детей в возрасте от 5 до 17 лет после перенесенной новой коронавирусной инфекции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено обсервационное одноцентровое одномоментное контролируемое исследование.

Критерии соответствия

Критерии включения в основную группу: дети в возрасте от 5 до 17 лет с наличием в анамнезе новой коронавирусной инфекции (результат ПЦР на SARS-CoV-2 положительный, перенесенной в сроки > 3 мес. до момента включения в исследование).

Критерии включения в группу контроля: дети в возрасте от 5 до 17 лет, которые перенесли ОРВИ, однако результат ПЦР на SARS-CoV-2 был отрицательный.

Критерии исключения: наличие тяжелых хронических некомпенсированных заболеваний в анамнезе, срок < 3 мес. после перенесенной коронавирусной инфекции.

В исследование были включены дети, находившиеся на амбулаторном и стационарном обследовании в ФГБУ «ФНКЦ детей и подростков» ФМБА России в период с января 2021 по май 2022 г.

У всех детей были собраны жалобы, анамнез, проведено общеклиническое обследование. Оценка качества жизни у детей исследуемых групп была проведена при помощи русской версии опросника PedsQL 4.0. Использовались родительская и детская формы опросника. Опросник разработан для следующих возрастных групп: для детей 5–7 лет и для их родителей; для детей 8–12 лет; для детей и подростков 13–17 лет. Данный опросник является общим инструментом исследования качества жизни и включает 23 вопроса для возрастных групп от 5 до 18 лет, объединенных в 4 шкалы: физическое функционирование (ФФ) – 8 вопросов; эмоциональное функционирование (ЭФ) – 5 вопросов; социальное функционирование (СФ) – 5 вопросов; ролевое функционирование – жизнь в детском саду/школе (РФ) – 5 вопросов для детей от 5 до 18 лет.

Для получения результатов по каждой из шкал функционирования вычисляется среднее арифметическое по формуле:

$$X = X_1 + X_2 + X_n / n,$$

где X – итоговое значение по каждой из шкал, X₁, X₂... X_n – баллы, полученные после проведенного шкалирования по каждому вопросу, n – количество вопросов для 4 из каждой шкал функционирования.

Для получения результатов психосоциального функционирования вычисляется суммарный балл по шкалам эмоционального, социального и ролевого функционирования. Для получения суммарного балла по всем шкалам опросника вычисляется среднее значение по всем шкалам функционирования (физическое, эмоциональное, социальное и ролевое). Для оценки ответов использовалась 5-балльная шкала Ликерта. Число баллов при ответе варьировалось от 0 до 4 с последующим шкалированием (табл. 1): чем выше итоговая величина, тем лучше психосоциальный статус ребенка [11].

Анализ в подгруппах

Все участники исследования были разделены на две группы: в исследуемую группу вошли дети после перенесенной новой коронавирусной инфекции (COVID+); группу контроля составили дети, которые перенесли ОРВИ другой вирусной этиологии (COVID-).

Статистический анализ

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы StatTech v. 2.8.5. (разработчик – ООО «Статтех», Россия). Так как большинство изучаемых показателей не имело приближенно-нормального распределения, все данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха. Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. За критический уровень значимости различий принимали ≤ 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование были включены 92 ребенка (45 мальчиков и 47 девочек) в возрасте от 5 до 17 лет, разделенных на две группы. В основную группу вошли 62 ребенка (31 мальчик, 31 девочка) (средний возраст – 12,0 (7,4; 14,5) года) после перенесенной новой коронавирусной инфекции легкого течения. Группу контроля составили 30 детей, перенесших ОРВИ, но не болевших COVID-19 (16 девочек и 14 мальчиков).

Средний срок наблюдения после перенесенной коронавирусной инфекции составил 6 мес. (от 3 до 12 мес.). Проанализировано 92 анкеты пациентов: 14 – в группе детей 5–7 лет, 36 – в группе детей 8–12 лет, 42 – в группе детей и подростков 13–17 лет, а также 14 родительских анкет в группе детей 5–7 лет.

Показатели качества жизни детей после COVID-19 были статистически значимо снижены по сравнению с группой контроля во всех возрастных группах.

● **Таблица 1.** Шкалирование результатов опросника качества жизни PedsQL 4.0

● **Table 1.** Scaling of the PedsQL 4.0 results

Варианты ответов	Никогда	Почти никогда	Иногда	Часто	Почти всегда
Предварительный счет	0	1	2	3	4
Баллы	100	75	50	25	0

В возрастной группе дошкольников, переболевших COVID-19, физическое функционирование по оценке детей оказалось статистически значимо ниже в сравнении со здоровыми сверстниками (50 против 92 баллов). Схожие результаты были получены по шкалам эмоционального и ролевого функционирования, где показатели качества жизни находились в диапазоне от 33 до 42 баллов, и были статистически значимо ниже показателей группы контроля (табл. 2).

Оценка качества жизни родителями детей 5–7 лет после COVID-19 демонстрирует снижение КЖ по шкалам физического и эмоционального функционирования, а также ролевого функционирования в школьных и дошкольных учреждениях. Стоит обратить внимание, что, по мнению родителей, при новой коронавирусной инфекции физический и эмоциональный статус их детей страдает значительно в меньшей степени, чем об этом указывают сами дети (табл. 2).

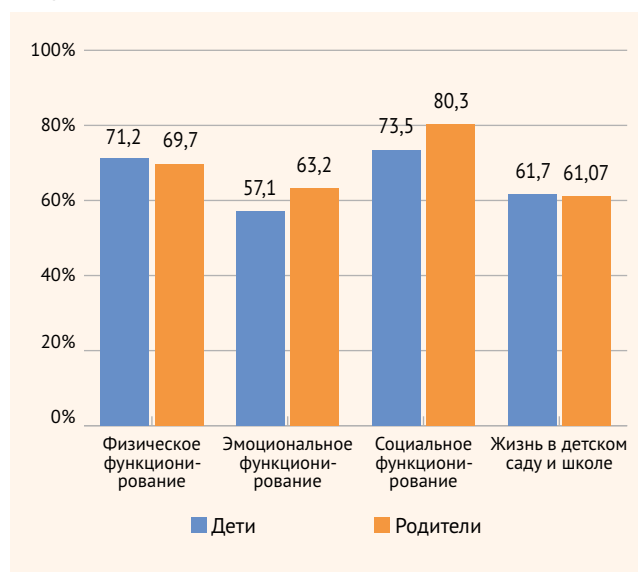
В возрастной группе младших школьников общие тенденции были схожими: самые низкие баллы отмечены респондентами по шкалам ролевого и эмоционального функционирования. Максимальные различия были получены по позициям ролевого (на 31 балл) и физического функционирования (на 23 балла). У подростков после новой перенесенной коронавирусной инфекции на первый план выходит снижение эмоциональной и ролевой составляющей качества жизни.

Таким образом, в возрастной группе детей 5–7 лет выявлены статистически незначимые различия в оценке качества жизни детьми и их родителями (рис. 1). Однако отмечена тенденция к недооценке родителями эмоционального и социального функционирования детей.

Родители считают, что сильнее всего у их детей страдает ролевое (жизнь в детском саду и в школе) и эмоциональное функционирование, уделяя значительно меньше внимания физическому состоянию ребенка и социальным аспектам качества жизни. Опрос самих детей дошкольников выявил, что ролевое, эмоциональное и физическое функционирование страдает в наибольшей степени (оценки в пределах 51–71 балла), заметно меньше, до 73 баллов – социальное функционирование.

● **Рисунок 1.** Оценка качества жизни детьми в возрасте 5–7 лет и их родителями

● **Figure 1.** Quality of life assessment by children of 5 to 7 years of age and their parents



● **Таблица 2.** Показатели качества жизни детей после перенесенного COVID-19 и у детей группы контроля

● **Table 2.** Quality of life indicators in post-COVID-19 children and in the control group

Шкалы функционирования	Возрастные группы					
	5–7 лет (n = 14)		8–12 лет (n = 36)		13–17 лет (n = 42)	
	COVID-	COVID+	COVID-	COVID+	COVID-	COVID+
Детская форма, баллы						
ФФ	92	50 *	85	61 *	95	68 *
ЭФ	80	33 *	75	52 *	88	42 *
СФ	58	90 *	92	75 *	97	78 *
Жизнь в детском саду/школе	42	81 *	51	82 *	90	42 *
Суммарный балл	272	254	303	270	370	230
Родительская форма, баллы						
ФФ	95	72 *	-	-	-	-
ЭФ	87	67 *	-	-	-	-
СФ	96	92 *	-	-	-	-
Жизнь в детском саду/школе	86	62 *	-	-	-	-
Суммарный балл	364	293	-	-	-	-

*p < 0,05 – статистически значимое отличие по сравнению с показателем в группе контроля.

В возрастной группе детей 8–12 лет отмечаются похожие изменения качества жизни. Наиболее низкие баллы характерны для ролевого (64 балла) и эмоционального функционирования (59 баллов). Физический и социальный аспекты качества изменены в значительно меньшей степени (70 и 78 баллов соответственно).

В группе детей 13–18 лет хуже всего подростки оценили свое ролевое состояние (жизнь в школе), несколько выше было эмоциональное функционирование, оценки же физического и социального функционирования были максимальными среди всех возрастных групп (рис. 2).

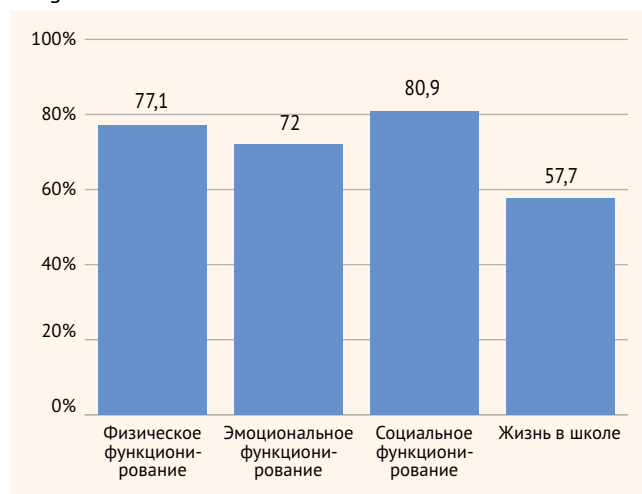
ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, по результатам нашей работы у исследуемых детей после перенесенной новой коронавирусной инфекции отмечается значимое снижение качества жизни. Так, в группе детей дошкольного возраста после COVID-19 было выявлено статистически значимое снижение качества жизни по всем анализируемым шкалам. Эмоциональное функционирование у детей может страдать, прежде всего, из-за самого заболевания, длительных карантинных, нарушения уровня физической активности из-за резко выраженной утомляемости детей в этот период, нарушений сна, переживаний. Ребенок при этом устает, эмоционально лабилен с преобладанием негативных реакций. Низкую оценку качества жизни в детском саду и в школе после перенесенной новой коронавирусной инфекции можно объяснить нарушением внимания, из-за чего могут появляться сложности в выполнении школьных заданий, частые пропуски из-за плохого самочувствия и карантинных.

Снижение качества жизни у детей 8–12 лет после перенесенной новой коронавирусной инфекции преимущественно проявляется снижением по шкалам ролевого и эмоционального функционирования. По нашему мнению, подобные различия связаны с тем, что ребенок в раннем школьном возрасте уже имеет опыт предыдущих острых

● **Рисунок 2.** Оценка качества жизни детьми в возрасте 13–18 лет

● **Figure 2.** Quality of life assessment by children of 13 to 18 years of age



респираторных заболеваний и может более объективно и полно оценить свое качество жизни по сравнению с детьми более младшего возраста. Кроме того, более выраженная эмоциональная реакция может быть связана со страхом неудовлетворительных оценок в школе из-за продолжительных пропусков и негативной реакции родителей, что накладывается на астеновегетативный синдром, развивающийся после перенесенной болезни.

Нарушения ролевой и эмоциональной составляющей качества жизни, выявленные по результатам нашего исследования у подростков после COVID-19, могут проявляться значительными перепадами настроения, переживаниями, нарушениями сна, страхами, тревогами. Аналогично страдает жизнь в школе из-за длительного лечения, карантинных, дети многое пропускают, отстают от программы, внимательность на уроках снижается, информация плохо усваивается. Уровень физической активности также страдает в постковидный период, подростки чувствуют усталость, им бывает тяжело выполнять какие-либо физические нагрузки.

По сравнению со здоровыми сверстниками, у подростков после перенесенной новой коронавирусной инфекции максимальные различия были получены по шкалам ролевого (47 баллов) и эмоционального функционирования (46 баллов), указывающие на то, что при постковидном синдроме более выражены социальная дезадаптация подростков, т. к. он не может из-за болезни вести привычный образ жизни. При этом возникают достаточно сильные, обусловленные спецификой возрастной психологии переживания, связанные как с тревогой за свое здоровье, внешний вид, так и со страхом потери своего социального статуса.

Результаты нашего исследования согласуются с данными, полученными коллегами из Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского, которые отмечают снижение качества жизни у детей после COVID-19 спустя 4 нед. после выздоровления. Наиболее выраженными проявлениями таких изменений КЖ были симптомы дезорганизации сна, проблемы с адаптацией в коллективе, а также значимые проблемы в процессе обучения [12].

Необходимо отметить, что в ходе анализа были выявлены различия в оценке качества жизни у детей дошкольного возраста (5–7 лет) и их родителей, которые не всегда обращают внимание на эмоциональный статус ребенка или не придают должного значения тому, что ребенок может переживать стресс из-за болезни, плохо спать, у него могут возникать какие-либо страхи. По нашему мнению, именно этот факт, а не собственно физический дискомфорт наиболее значимо снижает качество жизни детей-дошкольников.

В возрастной группе от 8 до 12 лет наиболее сильно страдают характеристики ролевого и эмоционального функционирования. Возможно, такие результаты обусловлены тем, что детям нелегко дается учеба, они переживают из-за возможного снижения успеваемости, им бывает тяжело выполнять какие-либо школьные задания, присутствует страх невыполненного домашнего задания, неожиданного вызова к доске. С появлением страха

возникает нарушение сна, а это, в свою очередь, снижает уровень физического здоровья. Именно поэтому очень важно и родителям, и медперсоналу при оценке качества жизни детей обращать внимание на все сферы.

Выявленная в нашем исследовании низкая оценка подростками своего ролевого состояния (жизнь в школе) закономерна. В подростковом возрасте сильнее всего страдает ролевое и эмоциональное функционирование, т. к. пубертатный период характеризуется выраженными поведенческими особенностями (подростки подвержены резким переменам в настроении, в своих желаниях и предпочтениях). Как правило, подростки не уделяют должного внимания состоянию своего здоровья.

Таким образом, по нашим данным, при оценке качества жизни во всех возрастных группах меньше всего страдает социальное функционирование, однако показатели не превышают в среднем 73–80 баллов. Для детей социальное функционирование – это игровая и/или учебная активность, которая проявляется на уровне общения детей в группе. Расширение круга общения, появление новых потребностей, интересов, свойственных для каждого возраста, формируются благодаря социальному функционированию, что в дальнейшем влияет на адаптацию ребенка в коллективе, его успешность в различных сферах социальной жизни. Именно поэтому необходимо обращать внимание даже на незначительные изменения в оценке по данной шкале.

ВЫВОДЫ

У детей через 3–12 мес. после перенесенной новой коронавирусной инфекции отмечается значительное снижение качества жизни по сравнению со сверстниками, перенесшими респираторно-вирусную инфекцию другой этиологии. Во всех возрастных группах после перенесенной COVID-19 отмечается снижение качества жизни детей. При сравнении результатов опроса детей дошкольного возраста и их родителей выявлены различия в оценке качества жизни – родители склонны недооценивать степень влияния болезни на состояние ребенка, особенно его эмоциональный статус. Во всех возрастных группах у детей наиболее значимо страдало ролевое и эмоциональное функционирование, что указывает на потребность ребенка в постковидный период в эмоциональной поддержке со стороны родителей. Участковый педиатр, кроме проведения реабилитационных мероприятий, рекомендованных Методическими рекомендациями «Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей», утвержденными МЗ РФ, должен своевременно направить ребенка на консультацию к медицинскому психологу.



Поступила / Received 19.11.2022

Поступила после рецензирования / Revised 10.12.2022

Принята в печать / Accepted 09.01.2023

Список литературы / References

- Хрипун А.И. (ред.). *Клинический протокол лечения детей с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), находящихся на стационарном лечении в медицинских организациях государственной системы здравоохранения города Москвы*. М.; 2022. 96 с. Режим доступа: <https://niioz.ru/upload/iblock/98f/98f6a2e2cf9a07c8ff598f6d63c051c7.pdf>. Khripun A.I. (ed.). *Clinical protocol for the treatment of children with a new coronavirus infection (COVID-19) undergoing inpatient treatment in medical organizations of the state healthcare system of the city of Moscow*. Moscow; 2021. 96 p. (In Russ.) Available at: <https://niioz.ru/upload/iblock/98f/98f6a2e2cf9a07c8ff598f6d63c051c7.pdf>.
- Захарова И.Н., Османов И.М., Творогова Т.М., Бережная И.В., Махаева А.В. Постковидный синдром у детей в структуре COVID-19. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2022;(1):8–14. Режим доступа: https://omnidoc.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/pediatrica-consilium-medicum/ped2022/ped2022_1/postkovidnyy-sindrom-u-detey-v-strukture-COVID-19. Zakharova I.N., Osmanov I.M., Tvorogova T.M., Berezhnaya I.V., Makhaeva A.V. Post-covid syndrome in children in rare cases of COVID-19. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2022;(1):8–14. (In Russ.) Available at: https://omnidoc.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/pediatrica-consilium-medicum/ped2022/ped2022_1/postkovidnyy-sindrom-u-detey-v-strukture-COVID-19.
- Чернова Т.М., Тимченко В.Н., Баракина Е.В., Жеребцова А.А., Гусарова Н.С., Хабарова Ю.С. и др. Последствия COVID-19 у детей: результаты 12-месячного наблюдения. *Журнал инфектологии*. 2022;(2):96–106. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2022-14-2-96-106>. Chernova T.M., Timchenko V.N., Barakina E.V., Zherebtsova A.A., Gusarova N.S., Khabarova Yu.S. et al. Outcome of COVID-19 in children: results of a 12-month follow-up. *Journal Infectology*. 2022;(2):96–106. (In Russ.) <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2022-14-2-96-106>.
- Ludvigsson J.F. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr*. 2020;109(6):1088–1095. <https://doi.org/10.1111/apa.15270>.
- Zimmermann P., Pittet L.F., Curtis N. How common is long COVID in children and adolescents? *Pediatr Infect Dis J*. 2021;40(12):e482–e487. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000003328>.
- Berg S.K., Dam Nielsen S., Nygaard U., Bundgaard H., Palm P., Rotvig C., Vinggaard Christensen A. Long COVID symptoms in SARS-CoV-2-positive adolescents and matched controls (LongCOVIDKidsDK): a national, cross-sectional study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2022;6(4):240–248. <https://doi.org/10.1016/S2352-4642>.
- Buonsenso D., Pujol F.E., Munblit D., Pata D., McFarland S., Simpson F.K. Clinical characteristics, activity levels and mental Health problems in children with long COVID: a survey of 510 children. *Future Microbiol*. 2022;17(8):577–588. <https://doi.org/10.2217/fmb-2021-0285>.
- Osmanov I.M., Spiridonova E., Bobkova P., Gamirova A., Shikhaleva A., Andreeva M. et al. Risk factors for post-COVID-19 condition in previously hospitalised children using the ISARIC Global follow-up protocol: a prospective cohort study. *Eur Respir J*. 2022;59(2):2101341. <https://doi.org/10.1183/13993003.01341-2021>.
- Афанасьева Е.В. Оценка качества жизни, связанного со здоровьем. *Качественная клиническая практика*. 2010;(1):36–38. Режим доступа: <https://www.clinvest.ru/jour/article/view/126>. Afanasyeva E.V. Assessment of health-related quality of life. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika*. 2010;(1):36–38. (In Russ.) Available at: <https://www.clinvest.ru/jour/article/view/126>.
- Чернышева М.Л., Чернышев А.В., Лебедев В.В. Качество жизни в неонатологии: понятие, значимость, этические аспекты. *Вестник Тамбовского университета. Серия: Естественные и технические науки*. 2010;(5):1520–1523. Режим доступа: <https://journals.tsutmb.ru/go/1810-0198/2010/5/1519-1523>. Chernysheva M.L., Chernyshev A.V., Lebedev V.V. Quality of life in neonatology: concept, significance, ethical aspects. *Tambov University Reports. Series: Natural and Technical Sciences*. 2010;(5):1520–1523. (In Russ.) Available at: <https://journals.tsutmb.ru/go/1810-0198/2010/5/1519-1523>.
- Войтович Т.Н., Чистый А.Г., Бобровниченко В.И. *Метод оценки психосоциального статуса детей с муковисцидозом*. Минск; 2013. Voitovich T.N., Chisty A.G., Bobrovnichy V.I. *Method of assessing the psychosocial status of children with cystic fibrosis*. Minsk; 2013. (In Russ.)
- Просова Е.Е., Лушников А.А., Спаваковский Ю.М., Кузнецова Н.А. Оценка качества жизни детей, перенесших новую коронавирусную инфекцию. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2022;(4):198–199. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=49438491>. Prosova E.E., Lushnikova N.A., Spivakovskiy Y.M., Kuznetsova N.A. Assessment of the quality of life of children who have suffered a new coronavirus infection. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2022;(4):198–199. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=49438491>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Зябкин И.В.**
 Концепция и дизайн исследования – **Исаева Е.П.**
 Написание текста – **Исаева Е.П.**
 Сбор и обработка материала – **Исаева Е.П., Понкратов Д.А.**
 Обзор литературы – **Исаева Е.П., Понкратов Д.А.**
 Перевод на английский язык – **Исаева Е.П., Локшина Э.Э.**
 Анализ материала – **Зайцева О.В., Сирота Н.А., Локшина Э.Э.**
 Статистическая обработка – **Исаева Е.П.**
 Редактирование – **Зайцева О.В., Муртазаева О.А., Сирота Н.А., Локшина Э.Э.**
 Утверждение окончательного варианта статьи – **Зябкин И.В.**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Ilya V. Zyabkin**
 Study concept and design – **Elena P. Isaeva**
 Text development – **Elena P. Isaeva**
 Collection and processing of material – **Elena P. Isaeva, Denis A. Ponkratov**
 Literature review – **Elena P. Isaeva, Denis A. Ponkratov**
 Translation into English – **Elena P. Isaeva, Evelina E. Lokshina**
 Material analysis – **Olga V. Zaytseva, Natalia A. Sirota, Evelina E. Lokshina, Svetlana V. Zaytseva**
 Statistical processing – **Elena P. Isaeva**
 Editing – **Olga V. Zaytseva, Olga A. Murtazaeva, Natalia A. Sirota, Evelina E. Lokshina**
 Approval of the final version of the article – **Ilya V. Zyabkin**

Информация об авторах:

Исаева Елена Петровна, заведующая консультативно-диагностическим центром, Федеральный научно-клинический центр детей и подростков Федерального медико-биологического агентства; 115409, Россия, Москва, ул. Москворечье д. 20; старший лаборант, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0003-0927-0288>; dora7474@mail.ru

Зайцева Ольга Витальевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0003-3426-3426>; olga6505963@yandex.ru

Локшина Эвелина Эдуардовна, к.м.н., профессор кафедры педиатрии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0001-6006-7846>; elokshina@yandex.ru

Муртазаева Ольга Анатольевна, к.м.н., ассистент кафедры педиатрии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0001-6533-099X>; olga-84-mur@mail.ru

Зайцева Светлана Владимировна, к.м.н., врач-пульмонолог, Федеральный научно-клинический центр детей и подростков Федерального медико-биологического агентства; 115409, Россия, Москва, ул. Москворечье д. 20; доцент кафедры педиатрии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0003-1685-234X>; zcv16@mail.ru

Сирота Наталья Александровна, д.м.н., профессор, декан факультета клинической психологии, заведующая кафедрой клинической психологии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0003-2736-9986>; sirotan@mail.ru

Понкратов Денис Александрович, врач-педиатр, Федеральный научно-клинический центр детей и подростков Федерального медико-биологического агентства; 115409, Россия, Москва, ул. Москворечье д. 20; <https://orcid.org/0000-0002-1368-2325>; ponkratov1998@yandex.ru

Зябкин Илья Владимирович, к.м.н., директор, Федеральный научно-клинический центр детей и подростков Федерального медико-биологического агентства; 115409, Россия, Москва, ул. Москворечье д. 20; <https://orcid.org/0000-0002-9717-5872>

Information about the authors:

Elena P. Isaeva, Head of the Consultative and Diagnostic Center, Federal Scientific and Clinical Center for Children and Adolescents of the Federal Medical and Biological Agency; 20, Moskvorechye St., Moscow, 115409, Russia; Senior Laboratory Assistant, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegateskaya St., Moscow, 127473, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0927-0288>; dora7474@mail.ru

Olga V. Zaytseva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatrics, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegateskaya St., Moscow, 127473, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3426-3426>; olga6505963@yandex.ru

Evelina E. Lokshina, Cand. Sci. (Med.), Professor of the Department of Pediatrics, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegateskaya St., Moscow, 127473, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6006-7846>; elokshina@yandex.ru

Olga A. Murtazaeva, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Pediatrics, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegateskaya St., Moscow, 127473, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6533-099X>; olga-84-mur@mail.ru

Svetlana V. Zaytseva, Cand. Sci. (Med.), Pulmonologist, Federal Scientific and Clinical Center for Children and Adolescents of the Federal Medical and Biological Agency; 20, Moskvorechye St., Moscow, 115409, Russia; Associate Professor of the Department of Pediatrics, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegateskaya St., Moscow, 127473, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1685-234X>; zcv16@mail.ru

Natalia A. Sirota, Dr. Sci. (Med.), Professor, Dean of the Faculty of Clinical Psychology, Head of the Department of Clinical Psychology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegateskaya St., Moscow, 127473, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2736-9986>; sirotan@mail.ru

Denis A. Ponkratov, Pediatrician, Federal Scientific and Clinical Center for Children and Adolescents of the Federal Medical and Biological Agency; 20, Moskvorechye St., Moscow, 115409, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1368-2325>; ponkratov1998@yandex.ru

Ilya V. Zyabkin, Cand. Sci. (Med.), Director, Federal Scientific and Clinical Center for Children and Adolescents of the Federal Medical and Biological Agency; 20, Moskvorechye St., Moscow, 115409, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9717-5872>

Острые респираторные вирусные инфекции у детей: как улучшить качество лечения

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

Казанская государственная медицинская академия; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 36

Резюме

Вопросы улучшения качества лечения детей с острыми респираторными инфекциями с минимизацией нежелательных эффектов и уменьшением полипрагмазии остро стоят на повестке дня. Безопасность и эффективность терапии – ключевые критерии качества, что позволяет использовать комплексные биорегуляционные препараты с противовирусным, противовоспалительным и иммуномодулирующим действием в комплексной терапии острых респираторных инфекций у детей. В статье представлены клинические случаи эффективного лечения острой респираторной инфекции при помощи назначения биорегуляционной терапии. В первом случае – ребенок 3 лет, состояние при обращении средней степени тяжести, повышение температуры до 38,4 °С, катаральные проявления. Диагноз: J00 – ОРВИ, острый назофарингит. Во втором случае – ребенок 5 лет с жалобами на фебрильную лихорадку до 38,3 °С, отмечено затруднение носового дыхания (особенно по ночам), слизистое отделяемое из носа, кашель влажный с трудно отхаркиваемой мокротой. Диагноз: J00, J35.2, J35.8 – ОРВИ, гипертрофия носоглоточной миндалины 2-й ст., аденоидит. В третьем случае – ребенок 12 лет с жалобами на фебрильную лихорадку в течение 3 сут. (температура 38,3–38,7 °С). Состояние средней степени тяжести за счет синдрома интоксикации, гипертермии. Жалобы на боль в горле, усиливающуюся при приеме пищи. При фарингоскопии: небные миндалины гиперемизированы, увеличены, отечны, в лакунах – желтоватые наложения. Диагноз: J03.9 – острый тонзиллит неуточненный? Всем пациентам была назначена комплексная биорегуляционная терапия с высоким профилем комплаентности, хорошей переносимостью и отсутствием побочных эффектов. Данная терапия способствовала снижению полипрагмазии и предупреждению рецидивирующих инфекций верхних дыхательных путей.

Ключевые слова: острые респираторные инфекции (ОРИ), биорегуляционная системная медицина, тонзиллит, аденоидит, ринофарингит

Для цитирования: Сафина А.И. Острые респираторные вирусные инфекции у детей: как улучшить качество лечения. *Медицинский совет*. 2023;17(1):206–210. <https://doi.org/10.21518/ms2022-015>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

A cute respiratory viral infections in children: how to improve the quality of treatment

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

Kazan State Medical Academy; 36, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia

Abstract

The issues of improving the quality of treatment of children with acute respiratory infections combined with minimization of the adverse effects and reduction of polypragmasy are high on the agenda. The safety and efficacy of therapy are the key quality criteria, which allows to use complex bioregulatory drugs with antiviral, anti-inflammatory and immunomodulatory effects in the combination therapy of acute respiratory infections in children. The article presents clinical cases of effective treatment of acute respiratory infections using bioregulatory therapy. Clinical case 1: a 3-year-old child, general condition of moderate severity during initial presentation, rise of body temperature up to 38.4 °C, catarrhal manifestations. Diagnosis: J00 – ARVI, acute nasopharyngitis. Clinical case 2: a 5-year-old child, complaints of fever up to 38.3 °C, nasal breathing difficulty (especially at night) reported, nasal discharge, wet cough with difficulty in expectoration of sputum. Diagnosis: J00, J35.2, J35.8 – ARVI, grade 2 pharyngeal tonsil hypertrophy, adenoiditis. Clinical case 3: a 12-year-old child, complaints of fever for 3 days (temperature 38.3–38.7 °C). General condition of moderate severity due to intoxication syndrome, hyperthermia. Complaints of sore throat that was exacerbated by eating. Pharyngoscopy showed hyperemic, enlarged, edematous palatine tonsils, yellowish overlays located in lacunae. Diagnosis: J03.9 Acute tonsillitis, unspecified? All patients were prescribed combination bioregulatory therapy with a high compliance profile, good tolerance and absence of side effects. This therapy contributed to the reduction of polypragmasy and the prevention of recurrent upper respiratory infections.

Keywords: acute respiratory infections (ARI), bioregulatory systemic medicine, tonsillitis, adenoiditis, nasopharyngitis

For citation: Safina A.I. A cute respiratory viral infections in children: how to improve the quality of treatment. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(1):206–210. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2022-015>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Вопросы совершенствования терапии острых респираторных инфекций – актуальная проблема современной практической медицины. Согласно статистике, число препаратов, принимаемых при ОРВИ, в 70% случаев достигает трех и более наименований, что вызывает риск лекарственных взаимодействий и нежелательных явлений. Так, прием двух препаратов приводит к лекарственным взаимодействиям у 6% пациентов, прием пяти увеличивает частоту таких эффектов до 50%, а при приеме 10 препаратов этот показатель достигает 100% случаев [1]. Назначение противовирусных средств в лечении ОРВИ чаще запаздывает, кроме того, к ним может сформироваться устойчивость, которая снижает эффективность терапии. Так, по данным зарубежных авторов, частота развития резистентности вирусов на ингибиторы нейраминидазы амантадин и ремантадин – до 30% [2], осельтамивир – до 4% у взрослых [3] и до 18% у детей [4]. Несмотря на то что острые респираторные инфекции чаще имеют вирусную этиологию, очень часто и обоснованно в лечении ОРИ назначаются антибактериальные препараты. Примерно 28% всех ежегодных расходов на лекарства в США приходится на лечение простуды и гриппа, из них 55% приходится на антибиотики. Отмечается неоправданно высокое (до 70% и выше) назначение врачами первичного звена антибактериальных препаратов. Так, в США в 2004–2008 гг. ≈23% посещений педиатра привели к выписке рецептов на антибиотики. Другое исследование установило, что количество ежегодных рецептов на антимикробные препараты для лечения ОРИ составляло 221 на 1 000 детского населения, но только в 50% случаев они были действительно показаны [5, 6]. Результаты исследований последних лет свидетельствуют, что неоправданно высокое применение антибиотиков при ОРИ повышает резистентность возбудителей и снижает активность мукозального иммунитета респираторного тракта. У ряда детей раннее применение антибиотиков при ОРВИ повышает риск развития астмы: метаанализ 8 исследований показал, что применение антибиотиков вдвое повышает относительный риск (ОР 2,05) бронхиальной астмы [6].

Как мы можем улучшить качество лечения детей с острыми респираторными инфекциями?

Ответы на этот вопрос очевидны:

- Избегать необоснованного назначения лекарственных препаратов и полипрагмазии.
- Уменьшить частоту назначения антибактериальных препаратов.
- Обеспечить безопасность лечения для пациентов.
- Улучшить самочувствие пациентов, т. е. качество жизни пациентов, уменьшив выраженность симптомов заболевания (ринит, кашель, лихорадка и др.).
- Уменьшить риск развития бактериальных осложнений (синусит, отит, пневмония и др.).

БИОРЕГУЛЯЦИОННАЯ ТЕРАПИЯ ОРИ

В практической работе придерживаться этих критериев не всегда удается в силу разных причин. Добиться максимального эффекта в лечении ОРИ минимальными методами можно с помощью комплексных биорегуляционных препаратов, которые может использовать врач любой специальности согласно разработанным показаниям с учетом симптомов заболевания (ринит, кашель, лихорадка и пр.). Эффективность биорегуляционной (гомеопатической) терапии в лечении ОРИ доказана в многочисленных исследованиях. Так, метаанализ 29 исследований (17 РКИ), включавших 5 062 пациента с острыми респираторными инфекциями верхних дыхательных путей, показал положительный результат в пользу гомеопатии [7, 8].

Метаанализ эффективности гомеопатического лечения ОРИ и частоты использования антибиотиков, включавший 9 РКИ и 8 когортных исследований, показал, что результаты гомеопатического лечения были положительными с более быстрым разрешением симптомов заболевания и уменьшением частоты использования антибиотиков [9]. Во Франции было проведено национальное исследование пациентов с ОРВИ (в 74% – с острым ринофарингитом), которое должно было определить, насколько различается использование антибиотиков и симптоматической терапии у пациентов, лечащихся только лекарственными препаратами, комбинацией лекарственных препаратов и гомеопатии, или получающих только гомеопатическое лечение. В результате был сделан вывод, что у пациентов, получающих гомеопатическое лечение, реже возникала потребность в использовании антибиотиков (в 2,2 раза), антипиретиков и противовоспалительных препаратов (в 1,9 раза) [10].

Использование биорегуляционных препаратов основано на принципе, что инфекционная болезнь, как и любая другая, представляет собой динамический процесс, на который необходимо влиять с разных сторон. Именно поэтому в одних случаях лечение предусматривает воздействие на возбудитель заболевания, в других – на усиление защитных сил организма, в третьих – на подавление воспаления, а чаще всего – на все факторы вместе взятые. Можно комбинировать сразу несколько препаратов и сочетать с препаратами общепринятой медицины. Рассмотрим использование биорегуляционных препаратов в лечении ОРИ у детей на клинических примерах.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 1

На приеме у педиатра – ребенок 3 лет. Состояние при обращении средней степени тяжести. Ребенок болен 2 дня. Отмечается повышение температуры до 38,4 °С, заложенность носа и необильные слизистые выделения. В зева – умеренная гиперемия миндалин и язычка, ангина на мягком небе, миндалины умеренно увеличены, отечные, налетов нет. Кашель редкий, сухой. В легких

хрипов нет, тоны сердца ясные, ритмичные. По остальным органам без патологии. При осмотре: ребенок беспокойный, капризный, по словам родителей, отказывается от приема лекарств, нарушен сон. Аллергологический анамнез не отягощен. Ребенок болеет редко, антибактериальные препараты для лечения респираторных инфекций не получал. Диагноз: J00 – ОРВИ, острый назофарингит. Назначено лечение: щадящий режим, обильное питье (вода, фруктовый сок, морсы). Рекомендована элиминационная терапия, т. е. введение в нос физиологического раствора несколько раз в день обеспечивает удаление слизи и восстановление работы мерцательного эпителия [11]. Назначена комплексная биорегуляционная терапия комбинированным препаратом на основе *Vincetoxicum hirundinaria* (винцетоксикум гирундины) в форме подъязычных таблеток и многокомпонентными гомеопатическими свечами. Терапия была направлена на активацию и поддержку собственных защитных систем организма, т. е. на усиление естественной реакции иммунной системы на заражение вирусами [12], что позволяет снизить тяжесть симптомов и ускорить выздоровление. Препарат разрешен с 3-летнего возраста, был назначен ребенку по 1 таблетке х 3 раза в день за 30 мин или спустя 1 ч после приема пищи. Суточную дозу препарата родители растворяли в небольшом количестве воды (примерно 100 мл) и поили ребенка 3 раза в день. Применение гомеопатических ректальных суппозиторий способствовало купированию лихорадочного состояния и снижению воспалительного процесса. Через 3 дня (на 5-й день заболевания) температура у ребенка 36,6 °С, появился аппетит, нормализовался сон. Сохранялась заложенность носа, обильные слизистые выделения. Рекомендовано назначение сосудосуживающих капель (деконгестантов) в нос коротким курсом 3–5 дней, поскольку, хотя данные препараты не укорачивают длительность насморка, они облегчают симптомы заложенности носа, а также помогают восстановить функцию слуховой трубы. Родители отмечали высокую комплаентность проводимой биорегуляционной терапии, хорошую переносимость и отсутствие побочных эффектов. Повторный осмотр на приеме педиатра назначен через 3 дня (8-й день заболевания). Отмечается, что ребенок полностью выздоровел, исчезла клиника заболевания, жалоб нет. Таким образом, врачу-педиатру с помощью биорегуляционной системной терапией удалось провести эффективное и безопасное лечение.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 2

Ребенок 5 лет с жалобами на фебрильную лихорадку до 38,3 °С в течение 3 дней, отмечается затрудненное носовое дыхание (особенно по ночам), слизистое отделяемое из носа, кашель влажный, с трудно отхаркиваемой мокротой, преимущественно ночью и утром после пробуждения. При осмотре отмечается умеренная гиперемия зева, гипертрофия фолликулов по задней стенке глотки, постназальный синдром – стекание отделяемого по задней стенке глотки. Увеличение подчелюстных

и передних шейных лимфоузлов до 0,5 см; консистенция их мягкая, умеренно болезненная при пальпации. Кожные покровы бледные, чистые. Сердечные тоны ясные, ритмичные. В легких дыхание везикулярное, проводится по всем полям, хрипов нет. По другим органам и системам без особенностей. Стул, диурез в норме. Аллергологический анамнез: пищевая аллергия на орехи, цитрусовые, шоколад, яйца. Ребенок часто болеет респираторными инфекциями с 3-летнего возраста (с начала посещения детского сада) – примерно 10–12 раз в год. За последний год болел реже, но 2 раза перенес острый средний отит, получал антибактериальную терапию. Наблюдается у оториноларинголога с диагнозом «Гипертрофия носоглоточной миндалины 2-й ст.». Диагноз: J00, J35.2, J35.8 – ОРВИ, гипертрофия носоглоточной миндалины 2-й ст., аденоидит [13]. Ребенку была назначена комплексная биорегуляционная терапия комбинированным препаратом на основе *Vincetoxicum hirundinaria* (винцетоксикум гирундины) по 1 таблетке сублингвально 3 раза в день и многокомпонентными гомеопатическими свечами с противовирусной, иммуномодулирующей, противовоспалительной целью для купирования лихорадки. Была назначена ирригационно-элиминационная терапия с целью оптимизации туалета полости носа и отхаркивающий муколитический препарат с целью уменьшения выраженности постназального затека. С противовоспалительной целью назначен многокомпонентный гомеопатический лечебный спрей, обладающий также противовирусной активностью и способствующий восстановлению защитного барьера слизистой носа. Режим дозирования назначен следующий: по 1 дозе 3 раза в день впрыскивать в полость носа до исчезновения симптомов аденоидита. Противовирусный эффект препарата заключается в ингибировании репликации вирусов, например респираторно-синцитиального, гриппа, вируса простого герпеса 1-го типа, на 30–40% [14, 15]. Противовоспалительное действие спрея выражается в моделировании выработки провоспалительных (ИФН-γ, ФНО-α) и противовоспалительных (ИЛ-10) медиаторов иммунной системы [16]. Благодаря противовирусным и противовоспалительным свойствам спрей обеспечил нормальное функционирование слизистой оболочки полости носа: значительно снизил дневную и ночную обструкцию носа, улучшил проходимость носовых ходов столь же эффективно, как и ксилонитазолин. Так как спрей не вызывал лекарственной токсичности, его можно было использовать более 2 нед. и сочетать со стандартной терапией [17–19]. При повторном осмотре ребенка через 3 дня от начала лечения отмечалась нормализация температуры, значительное уменьшение отека полости носа, улучшение носового дыхания, уменьшение обструкции во сне и кашля. Полное купирование клинических симптомов аденоидита – на 9-й день терапии. Биорегуляционная терапия комбинированным препаратом на основе *Vincetoxicum hirundinaria* (винцетоксикум гирундины) и гомеопатическим спреем была продолжена до 1 мес. с целью профилактики рецидива аденоидита. После

окончания комплексного лечения безрецидивный интервал составил 4,2 мес., тогда как интервал между обострениями до комплексной биорегуляционной терапии составлял в среднем 2–2,5 мес.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 3

Ребенок 12 лет обратился к педиатру с жалобами на фебрильную лихорадку в течение 3 сут. (температура 38,3–38,7 °C). Состояние средней степени тяжести за счет синдрома интоксикации, гипертермии. Ребенок жалуется на боли в горле, усиливающиеся при приеме пищи. При фарингоскопии: небные миндалины гипертрофированы, увеличены, отечны, в лакунах – желтоватые наложения. Увеличены подчелюстные и переднешейные лимфоузлы до 0,7–1,0 см, умеренно болезненные при пальпации. Язык обложен беловатым налетом. Кожа чистая. В легких – дыхание везикулярное, проводится по всем полям, хрипов нет. Сердечные тоны ясные, ритмичные. По внутренним органам без особенностей. Стул, диурез – в норме. Был выставлен предварительный диагноз: J03.9 – острый тонзиллит неуточненный? Для дифференциальной диагностики вирусного и стрептококкового острого тонзиллита была проведена оценка симптомов по шкале МакАйзека (табл.).

Мы получили максимальное количество баллов, что с высокой долей вероятности свидетельствует о стрептококковой этиологии тонзиллита у ребенка и позволяет врачу-педиатру назначить ребенку антибактериальную терапию [20]. По настоянию родителей был проведен уточняющий экспресс-тест на БГСА, который оказался положительным. Таким образом, окончательный диагноз у ребенка: J03.0 – Острый стрептококковый тонзиллит. Была назначена антибактериальная терапия амоксициллином в дозе 50 мг/кг курсом 10 дней, теплое питье и местный антисептик бензидамина гидрохлорид в виде спрея. С противовоспалительной и иммуномодулирующей целью были назначены комбинированный препарат на основе *Vincetoxicum hirundinaria* (винцетоксикум гирундины) по 2 таблетке сублингвально 3 раза в день и многокомпонентные гомеопатические свечи 3 раза в день. Через 48 ч отмечалось купирование лихорадки, уменьшение боли в горле. Полное выздоровление произошло через 7 дней, однако антибактериальная терапия и лечение комбинированным препаратом на основе *Vincetoxicum hirundinaria* было продолжено по 1 таблетке сублингвально 3 раза в день до 10 дней.

● **Таблица.** Оценка пациента 12 лет по шкале МакАйзека
● **Table.** Scoring of a 12-year-old patient according to the McIsaac scale

Критерии	Баллы
T > 38 °C	1
Кашля нет	1
Увеличение и болезненность шейных лимфоузлов	1
Отечность миндалин и наличие экссудата	1
Возраст 3–14 лет	1
≥15 лет	0
Итого	5 баллов

В течение 1 мес. после выздоровления мальчик находился на диспансерном учете у участкового педиатра. Были выполнены анализы крови и мочи, которые не выявили отклонений. Для восстановления микробиоты слизистой оболочки ротоглотки после перенесенного заболевания и профилактики рецидивов были назначены пробиотики, содержащие в своем составе микроорганизмы, относящиеся к индигенным бактериям слизистой оболочки ротоглотки, сроком на 1 мес.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ОРИ являются наиболее частой проблемой детского возраста, с максимальной частотой в раннем детстве. ОРВИ обычно длятся 7–10 дней, протекают доброкачественно и завершаются без последствий. Однако у части детей могут развиваться бактериальные осложнения (отит, бактериальный синусит, бронхит, пневмония), требующие своевременной диагностики и изменения тактики лечения. Лечение ОРВИ зависит от степени тяжести и возраста пациента и должно быть максимально индивидуальным. Необходимо избегать полипрагмазии, необоснованного использования антибактериальных препаратов и средств с недоказанной эффективностью, поскольку такое лечение чревато развитием побочных эффектов. Улучшить качество лечения ОРВИ можно, используя комплексные биорегуляционные препараты, обладающие противовирусным, иммуномодулирующим действием, способствующие купированию лихорадки и быстрому восстановлению слизистой носа.



Поступила / Received 29.08.2022
Поступила после рецензирования / Revised 22.12.2022
Принята в печать / Accepted 28.12.2022

Список литературы / References

- Menneghetti A., Mosenifar Z., Rutecki G.W., Talavera F. *Upper Respiratory Tract Infection*. 2015. Available at: <https://emedicine.medscape.com/article/302460-overview#a1>.
- Hawke K., van Driel M.L., Buffington B.J., McGuire T.M., King D. Homeopathic medicinal products for preventing and treating acute respiratory tract infections in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;9(9):CD005974. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005974.pub5>.
- Gubareva L.V., Kaiser L., Matrosovich M.N., Soo-Hoo Y., Hayden F.G. Selection of influenza virus mutants in experimentally infected volunteers treated with oseltamivir. *J Infect Dis*. 2001;183(4):523–531. <https://doi.org/10.1086/318537>.
- Moscona A. Oseltamivir resistance – disabling our influenza defenses. *N Engl J Med*. 2005;353(25):2633–2636. <https://doi.org/10.1056/NEJMp058291>.
- Fleming-Dutra K.E., Hersh A.L., Shapiro D.J., Bartoces M., Enns E.A., File T.M.Jr. et al. Prevalence of inappropriate antibiotic prescriptions among US ambulatory care visits, 2010–2011. *JAMA*. 2016;315(17):1864–1873. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.4151>.
- Jartti T., Gern J.E. Role of viral infections in the development and exacerbation of asthma in children. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(4):895–906. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.08.003>.
- Bergemann S.M., Bornhoft G., Bloch D., Vogt-Frank C., Righetti M., Thurneysen A. Clinical studies on the effectiveness of homeopathy

- for URTI/A (Upper Respiratory Tract Infections and Allergic Reactions). In: Bornhoft G, Matthiessen P.F. (eds.). *Homeopathy in Healthcare – Effectiveness, Appropriateness, Safety, Costs*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2011, pp. 127–157. https://doi.org/10.1007/978-3-642-20638-2_10.
8. Bornhöft G., Wolf U., von Ammon K., Righetti M., Maxion-Bergemann S., Baumgartner S. et al. Effectiveness, Safety and Cost-Effectiveness of Homeopathy in General Practice – Summarized Health Technology Assessment. *Forsch Komplementmed*. 2006;13(2):19–29. <https://doi.org/10.1159/000093586>.
 9. Fixsen A. Homeopathy in the Age of Antimicrobial Resistance: is it a viable treatment for upper respiratory tract infection? *Homeopathy*. 2018;107(2):99–114. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1621745>.
 10. Grimaldi-Bensouda L., Be'gaud B., Rossignol M., Avouac B., Lert F., Rouillon F. et al. Management of Upper Respiratory Tract Infections by Different Medical Practices, Including Homeopathy, and Consumption of Antibiotics in Primary Care: The EPI3 Cohort Study in France 2007–2008. *PLoS ONE*. 2014;9(3):e89990. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0089990>.
 11. Kenealy T., Arroll B. Antibiotics for the common cold and acute purulent rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(6):CD000247. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000247.pub3>.
 12. Oberbaum M., Glatthaar-Saalmüller B., Stolt P., Weiser M. Antiviral activity of Engystol: an in vitro analysis. *J Altern Complement Med*. 2005;11(5):855–862. <https://doi.org/10.1089/acm.2005.11.855>.
 13. Карпова Е.П., Тулупов Д.А., Карнеева О.В., Поляков Д.П. *Гипертрофия аденоидов. Гипертрофия небных миндалин: клинические рекомендации*. М.; 2021. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/662_1. Karpova E.P., Tulupov D.A., Korneeva O.V., Polyakov D.P. *Hypertrophy of the adenoids. Hypertrophy of the palatine tonsils: clinical recommendations*. Moscow; 2021. (In Russ.) Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/662_1.
 14. Glatthaar-Saalmüller B., Borner M., Weiser M. Euphorbium compositum: viruses of the upper respiratory tract inhibited. *Biologische Medizin*. 2002;4:194–195.
 15. Metelmann H., Glatthaar-Saalmüller B. Antiviral Action of a Homeopathic Medication. In *Biomed Ther*. 2000;18(1):160–164.
 16. Schmolz M., Metelmann H. Modulation of Cytokine Synthesis in Human Leukocytes by Individual Components of a Combination Homeopathic Nasal Spray. *Biomed Ther*. 1999;17(2):61–63.
 17. Ammerschläger H., Klein P., Weiser M., Oberbaum M. Treatment of Inflammatory Diseases of the Upper Respiratory Tract – Comparison of a Homeopathic Combination Preparation with Xylometazoline. *Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd*. 2005;12(1):24–31. <https://doi.org/10.1159/000082934>.
 18. Gottwald R., Weiser M. Antihomotoxic Treatment of Chronic Sinusitis. In *Intern. J Biomed Res Ther*. 2000;13(3):84–87.
 19. Zenner S., Metelmann H. Empirical Data on Therapy with a Homeopathic Nasal Spray. *Biomed Ther*. 1997;15(3):82–88. Available at: <https://www.biopathica.co.uk/Articles/Clinical%20Trials/4%20-%20Emperical%20Data%20on%20Therapy%20with%20a%20Homeopathic%20Nasal%20Spray.pdf>
 20. Дайхес Н.А., Баранов А.А., Любзин Ю.В., Намазова-Баранова Л.С., Козлов Р.С., Поляков Д.П. и др. *Острый тонзиллит и фарингит (острый тонзиллофарингит): клинические рекомендации*. М.; 2021. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/306_2. Daikhes N.A., Baranov A.A., Lyubzin Y.S. Namazova-Baranova L.S., Kozlov R.S. Polyakov D.P. et al. *Acute tonsillitis and pharyngitis (acute tonsillopharyngitis): clinical recommendations*. Moscow; 2021. (In Russ.) Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/306_2.

Информация об авторе:

Сафина Асия Ильдусовна, д.м.н., профессор, заслуженный врач Республики Татарстан, заведующая кафедрой педиатрии и неонатологии имени профессора Е.М. Лепского, Казанская государственная медицинская академия; 420012, Россия, Казань, ул. Бултерова, д. 36; safina_asia@mail.ru

Information about the author:

Asiya I. Safina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Doctor of the Republic of Tatarstan, Head of the Department of Pediatrics and Neonatology named after Professor E.M. Lepsky, Kazan State Medical Academy; 36, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; safina_asia@mail.ru

Показатель тиреоидных гормонов у новорожденных от матерей с диффузно-эндемическим зобом

Г.Т. Махкамова, <https://orcid.org/0000-0002-1207-2904>, gulnoza_mt@mail.ru

Ш.Т. Турдиева[✉], <https://orcid.org/0000-0001-7042-5387>, shohidahon69@mail.ru

Ташкентский педиатрический медицинский институт; 100140, Узбекистан, Ташкент, ул. Богишамол, д. 223

Резюме

Введение. Патологии дисфункции щитовидной железы, связанные с дефицитом йода, остаются одной из актуальных проблем во всем мире, и в основном связаны с природным дефицитом йода в местах проживания около 30% населения Земли.

Цель. Изучение динамики тиреоидных гормонов у младенцев, рожденных от матерей с диффузно-эндемическим зобом.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное исследование 68 младенцев от матерей с диффузно-эндемическим зобом (ДЭЗ). Методы исследования включали: анализ анамнестических данных, пальпация и УЗИ у матерей, исследование уровня тиреоидных гормонов у новорожденных и рожениц.

Результаты. У младенцев от матерей с ДЭЗ констатируются характерные изменения уровня тиреоидных гормонов в крови, в частности, в пуповинной крови уровень тиреотропного гормона (ТТГ) на 22,4% превышает по отношению к показателям контрольной группы ($p < 0,05$). Разница свободного трийодтиронина (Т3) и тироксина (Т4) в среднем ниже на 8,6 и 4,3% соответственно ($p < 0,05$ и $p < 0,1$). На 3-и сут. жизни данные колебания сохраняются, и уровень ТТГ в периферической крови превышал до 20,9%, но при этом выраженных клинических признаков врожденной патологии, связанной с щитовидной железой, не выявлялось. Одновременно в первые месяцы жизни у младенцев отмечается отставание в прибавке веса в среднем на 9,6% по отношению к практически здоровым новорожденным.

Заключение. У младенцев, рожденных от матерей с ДЭЗ, наблюдается повышение в пуповинной крови уровня ТТГ до 22,4% по отношению к практически здоровым новорожденным с одновременным снижением Т4 до 4,3%, Т3 до 8,6%, без выраженных клинических признаков врожденной патологии. У данных детей в первые месяцы жизни отмечается отставание в физиологической прибавке веса до 9,6%, что следует учитывать при ведении детей в амбулаторно-поликлинических условиях.

Ключевые слова: новорожденные, тироксин, трийодтиронин, тиреотропный гормон, щитовидная железа

Для цитирования: Махкамова Г.Т., Турдиева Ш.Т. Показатель тиреоидных гормонов у новорожденных от матерей с диффузно-эндемическим зобом. *Медицинский совет.* 2023;17(1):212–217. <https://doi.org/10.21518/ms2022-021>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Indicator of thyroid hormones in newborns from mothers with diffuse-endemic goiter

Gulnoza T. Makhkamova, <https://orcid.org/0000-0002-1207-2904>, gulnoza_mt@mail.ru

Shokhida T. Turdieva[✉], <https://orcid.org/0000-0001-7042-5387>, shohidahon69@mail.ru

Tashkent Pediatric Medical Institute; 223, Bogishamol St., Tashkent, 100140, Uzbekistan

Abstract

Introduction. Pathologies of thyroid dysfunction associated with iodine deficiency remain one of the urgent problems throughout the world and are mainly associated with natural iodine deficiency in places where about 30% of the world's population lives.

Objective. Study of the dynamics of thyroid hormones in infants born from mothers with diffuse endemic goiter.

Materials and methods. A retrospective study of 68 infants from mothers with diffuse endemic goiter (DEG) was carried out. Research methods included: analysis of anamnestic data, palpation, and ultrasound in mothers, with a study of the level of thyroid hormone in newborns and parturient women.

Results. Infants from mothers with DEG have characteristic changes in the level of thyroid hormones in the blood, in particular, in the cord blood, the level of thyroid-stimulating hormone (TSH) is 22.4% higher than in the control group ($p < 0.05$). The difference between free triiodothyronine (T3) and thyroxine (T4) is on average lower by 8.6% and 4.3%, respectively, ($p < 0.05$ and $p < 0.1$). On the 3rd day of life, these fluctuations persist, and the level of TSH in the peripheral blood exceeded up to 20.9%, but there were no pronounced clinical signs of congenital pathology associated with the thyroid gland. At the same time, in the first months of life in infants, there is a lag in weight gain by an average of 9.6% about practically healthy newborns.

Conclusion. In infants born to mothers with DEG, there is an increase in the umbilical blood level of TSH up to 22.4% about practically healthy newborns, with a simultaneous decrease in T4 to 4.3%, T3 to 8.6%, without pronounced clinical signs of congenital pathology. In these children, in the first months of life, there is a lag in physiological weight gain of up to 9.6%, which should be taken into account when managing children in an outpatient setting.

Keywords: newborns, thyroxine, triiodothyronine, thyroid-stimulating hormone, thyroid

ВВЕДЕНИЕ

Во время беременности наблюдается множество характерных изменений в функциональном состоянии щитовидной железы, обмене йода и иммунной системе [1]. Дисфункции щитовидной железы, связанные с дефицитом йода, остаются одними из актуальных проблем во всем мире. Данная проблема также актуальна в области педиатрии [2]. Дефицит йода – один из наиболее распространенных недостатков питательных веществ, затрагивающих около 30% населения Земли [2, 3]. Гормон щитовидной железы необходим для нормального развития мозга. Чрезвычайно низкий уровень тиреоидных гормонов во время беременности из-за эндемического зоба приводит к умственной отсталости. Учитывая тот факт, что Республика Узбекистан входит в природную йододефицитную зону, исследования показали, что в 2016 г. встречаемость диффузного зоба I и II степени среди населения составляет 28,6% [4]. При этом йододефицитные состояния могут явиться одними из причин бесплодия у женщин репродуктивного возраста [5]. Следует отметить, что йодная недостаточность во время беременности может стать причиной развития аномалии у плода [6]. Хотя гипотироксинемия у беременных является распространенным явлением и связана со здоровьем потомства, современные акушерские руководства не рекомендуют проводить регулярный скрининг щитовидной железы у беременных женщин [7]. При этом имеются ограниченные данные относительно того, может ли умеренная дисфункция щитовидной железы у плода / младенцев или даже изменение в пределах нормального диапазона уровней влиять на дальнейшее развитие детей. Основные научно-литературные данные направлены на изучение влияния патологии щитовидной железы у беременных, на развитие плода и раннего неонатального периода у младенцев, мало уделяя внимание на состояние тиреоидной функции данных младенцев в первые месяцы жизни. Это важная область для изучения, потому что значительное меньшинство молодых женщин могут иметь недиагностированный или субклинический эндемический зоб. Следовательно, изучение тиреоидного статуса младенцев от матерей с диффузно-эндемическим зобом (ДЭЗ) и его влияния на дальнейшее состояние здоровья детей является одним из приоритетных направлений педиатрии и остается актуальным для природных йододефицитных зон проживания.

Цель – изучение динамики гормонов щитовидной железы у новорожденных от матерей с ДЭЗ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами обследованы путем ретроспективного анализа 68 младенцев, рожденных матерями от 21 до 32 лет ($24,6 \pm 1,08$) с ДЭЗ. Одновременно для сравнения была

сформирована контрольная группа из 50 доношенных новорожденных от матерей безотягощенного акушерско-гинекологического анамнеза, инфекционной и эндокринной патологии. С целью сохранения достоверности исследования женщины с вредными привычками были исключены из обследуемых групп.

Критериями включения являлись:

- беременные и роженицы с подтвержденным диагнозом ДЭЗ, не имеющие тяжелых соматических, других эндокринных, а также нейropsychологических заболеваний;
- новорожденные от матерей с подтвержденным диагнозом ДЭЗ;
- новорожденные с гестационным возрастом от 36 до 41 нед., не требующие постродильного этапа выхаживания в детских стационарах.

Критериями исключения являлись:

- беременные и роженицы, кроме подтвержденного диагноза ДЭЗ, имеющие другие соматические заболевания, влияющие на уровень тиреоидных гормонов (эндокринные, онкологические и т.д.);
- беременные и роженицы в возрасте до 18 лет и старше 36 лет;
- новорожденные с гестационным возрастом менее 36 нед. и требующие постродильного этапа выхаживания в детских стационарах;
- новорожденные с тяжелыми неонатальными заболеваниями инфекционного и неинфекционного генеза, в частности с тяжелой асфиксией.

Сбор анамнестических данных и визуальный осмотр щитовидной железы (пальпацию) у женщин с ДЭЗ проводили совместно с эндокринологом. Всем обследуемым провели УЗИ щитовидной железы. В процессе сбора анамнестических данных учитывали возраст, акушерский анамнез, социально-экономический статус, любое предыдущее лечение и наличие отягощенности семейного анамнеза, связанного с заболеванием эндокринной системы.

У младенцев были собраны данные о постродовом состоянии (оценка по Апгар, физиологические рефлексы), оценены физические показатели (вес, рост). При этом мониторинг физиологической прибавки веса оценивался в течение 3 мес. и проводился совместный осмотр с семейным врачом прикрепленной поликлиники.

Клинико-лабораторные исследования включали исследования уровня тиреоидных гормонов – тиреотропный гормон (ТТГ), свободный трийодтиронин (Т3) и тироксин (Т4) в пуповинной крови, и на 3-и сут. жизни – ТТГ из пятки (периферическая капиллярная кровь) на специальную фильтровальную бумагу (скрининг-карточку).

Первоначально этические нормы данной научной работы рассмотрены на Проблемной комиссии по направлению «Педиатрия» в Ташкентском педиатрическом институте, где были доложены целесообразность и соответствие методов исследования этическим нормам, была

согласована письменная форма разрешения матерей на проведение клинико-лабораторных исследований детей, обсужден вопрос этического аспекта работы с беременными, роженицами и новорожденными (протокол № 3 от 04.10.2018). Сбор анамнестических данных, взятие анализов для исследования проведены строго с соблюдением прав пациента, после письменного разрешения у матерей младенцев. Документация прикреплена в медицинской карте пациентов.

Обработка результатов исследования на основании общепринятого статистического расчета с использованием статистических параметров на основе Т-критерий Стьюдента. Результаты констатировались как достоверные при 95% доверительном интервале, а $p \leq 0,05$ считался статистически значимым.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследование проводилось от рождения до 3-месячного возраста младенцев. Современные исследования свидетельствуют, что дефицит витаминов и микроэлементов вследствие недостаточности питания или наличия эндокринных нарушений у беременных женщин приводит не только к развитию токсикоза, анемии уже в ранние сроки, но и способствует нарушению темпов роста и массы плода, что мы и отмечали в своих исследованиях. В частности, у младенцев, рожденных от матерей с ДЭЗ, масса тела при рождении отставала в среднем на 7,4% от практически здоровых младенцев (табл.).

● **Таблица.** Оценка состояния младенцев, рожденных от матерей с диффузно-эндемическим зобом ($n = 68$)

● **Table.** Assessment of the clinical condition of infants born to mothers with diffuse endemic goiter ($n = 68$)

Основные показатели неонатального периода	Основная группа ($n = 68$)	Контрольная группа ($n = 50$)
Масса при рождении, г	$3223 \pm 465,3$	$3481 \pm 318,8^*$
Длина тела при рождении, см	$48,0 \pm 5,14$	$52,5 \pm 2,41^*$
Оценка по шкале Апгар на 1-й мин	$6,9 \pm 1,42$	$8,3 \pm 0,50^{**}$
Оценка по шкале Апгар на 5-й мин	$7,4 \pm 0,77$	$9,0 \pm 0,68^{**}$
Морфофункциональная незрелость	12 (17,65%)	0 (0%)
Патологическая (конъюгационная) желтуха	14 (20,59%)	1 (2,0%)
Острая интранатальная гипоксия (асфиксия), из них	37 (54,41%)	0 (0%)
• легкой степени	24 (35,29%)	0 (0%)
• средней степени тяжести	13 (19,12%)	0 (0%)
Хроническая внутриматочная гипоксия	12 (17,65%)	0 (0%)
Стигмы дизэмбриогенеза	9 (13,23%)	0 (0%)
Респираторный дистресс-синдром (РДС)	12 (17,65%)	0 (0%)
Врожденные пороки развития	4 (5,88%)	1 (2,0%)
Перинатальное поражение центральной нервной системы гипоксического генеза	58 (85,3%)	5 (10,0%)

Примечание. * $p \geq 0,05$, ** $p \leq 0,05$ достоверность между обследуемыми группами.

Младенцы из основной обследуемой группы при рождении имели среднюю массу тела – $3223 \pm 465,3$ г, данные показатели в контрольной группе составили – $3481 \pm 318,8$ г, но данные сравнения нельзя считать достоверными в связи с возможными наличием сопутствующих экстра- и интрагенитальных патологий у матерей ($p > 0,05$).

При этом у 24 (35,3%) младенцев была диагностирована асфиксия легкой степени, у 13 (19,1%) – средней степени тяжести. Дети с тяжелой степенью асфиксии были исключены из наблюдательной группы. Полученные данные показывают высокую степень рождения детей с острой интранатальной гипоксией (асфиксией) при данном отягощенном анамнезе матери.

Следует отметить, что ДЭЗ у беременных повлиял на уровень протекания метаболических процессов у новорожденных. В частности, морфофункциональная незрелость от матерей с ДЭЗ была диагностирована у 17,65% младенцев. Развитие патологического течения неонатальной желтухи (конъюгационная желтуха) так же превалировало среди младенцев от матерей с ДЭЗ – 20,59% ($p > 0,05$).

Согласно данным литературы, тиреоидная патология в целом, и особенно декомпенсированное течение заболеваний щитовидной железы в I триместре беременности, увеличивает риск возникновения врожденной аномалии развития у плода. Полученные нами результаты исследования подтверждают этот факт. Действительно, у 13,23% младенцев из основной группы были диагностированы различные проявления стигмы дизэмбриогенеза ($p < 0,05$). Одновременно количество младенцев с врожденными пороками развития составили 5,88% ($n = 4$). Среди них у 4,41% ($n = 3$) детей диагностирован ВПС различной комбинации, у одного (1,47%) младенца – атрезия пищевода.

Характерно, что каждый шестой ребенок страдал респираторным дистресс-синдромом (РДС) различной степени тяжести. Полученные данные подтверждают влияние тиреоидных гормонов на формирование сурфактанта в легочной системе плода. Полученные данные показали, что анализ причин заболеваний плода и младенца не может быть анализирован без распознавания механизмов нарушения метаболических процессов, протекающих во всем организме беременной женщины.

В последующем младенцам на 3-и сут. жизни было проведено ультразвуковое исследование (УЗИ) головного мозга, в ходе которого гипоксически-ишемические изменения (перинатальные гипоксические поражения головного мозга – ППНС) различной степени были диагностированы у 85,3% ($n = 58$) обследуемых из основной группы. Одновременно нами учитывалось, что 69,1% ($n = 47$) женщин изначально имели железодефицитную анемию различного генеза, которая могла сама являться причиной хронической гипоксии головного мозга у младенцев. Следовательно, одной из причин столь высокого показателя развития ППНС у младенцев могла являться хроническая соматическая патология матери, в частности, одновременное сочетание с эндокринной патологией.

Исходя из цели нашей исследовательской работы, у всех младенцев взята пуповинная кровь в родильном зале в допустимых минимальных объемах, а у матерей кровь была взята перед поступлением в родильный блок, непосредственно в приемном отделении, одновременно с другими стандартными анализами госпитализации. Взятие крови у матерей было обосновано целью дальнейшей коррекции тактики лечения эндокринной патологии. При взятии анализов исходили из этических норм и письменного согласия женщин. Следует отметить, что все женщины до поступления находились на дородовом учете по месту жительства и получали соответствующее лечение в семейной поликлинике.

При рассмотрении уровня тиреоидных гормонов у младенцев, рожденных от матерей с ДЭЗ, было определено, что уровень ТТГ в пуповинной крови варьировал в пределах от 12,9 до 17,5 мЕд/л ($15,6 \pm 0,87$ мЕд/л). Данный показатель у младенцев из контрольной группы колебался от 11,8 до 13,1 мЕд/л ($12,1 \pm 0,58$ мЕд/л). При этом средняя разница между обследуемой и контрольной группами составила 22,4% ($p < 0,05$).

При сравнении свободного Т3 в пуповинной крови:

- у младенцев от матерей с ДЭЗ варьировал от 0,7 до 1,1 нмоль/л ($0,94 \pm 0,042$ нмоль/л),
- у младенцев из контрольной группы – от 0,9 до 1,4 нмоль/л ($1,09 \pm 0,079$ нмоль/л). Средняя разница между группами составила – 8,6% ($p < 0,05$).

В ходе исследования свободного Т4 было отмечено, что уровень гормона у детей из обследуемой группы варьировал от 139,1 до 152,3 нмоль/л ($143,34 \pm 3,493$ нмоль/л), в контрольной группе – от 142,8 до 154,6 нмоль/л ($149,72 \pm 2,087$ нмоль/л). При этом средняя разница составила – 4,3% ($p < 0,1$).

Повторные исследования были проведены на 3-и сут. жизни младенцев: была взята периферическая капиллярная кровь на исследование ТТГ из пятки в специальную фильтровальную карточку. Данный анализ является скринингом всех младенцев.

Как показали наши исследования, у младенцев из контрольной группы среднее значение данного гормона составило $4,08 \pm 1,079$ мЕд/л, у младенцев из обследуемой группы – $5,16 \pm 2,182$ мЕд/л, с разницей в 20,9% ($p < 0,05$).

При мониторинге физического развития детей в течение 3 мес. после выписки из родильного дома было констатируемо отставание физиологической прибавки веса до 9,6% по отношению к практически здоровым новорожденным, но при этом визуального подтверждения клинического проявления дисфункции щитовидной железы со стороны младенцев не отмечали.

ОБСУЖДЕНИЕ

Производство тиреоидных гормонов требует йода. Во всем мире дефицит йода в рационе питания является распространенной причиной дисфункции щитовидной железы. Поскольку материнское потребление йода имеет важное значение для синтеза тиреоидных гормонов как

у матери, так и у плода, дефицит даже от легкой до умеренной степени может привести к снижению уровня Т4 у матери и ребенка.

На ранних сроках беременности эмбрион полностью зависит от материнского гормона щитовидной железы, который проникает через плаценту, и примерно через 12–14 нед. беременности начинает функционировать щитовидная железа плода [6]. Даже после начала секреции щитовидной железы у плода материнская передача составляет часть циркулирующего Т4 и продолжает играть защитную роль в развитии нервной системы плода до рождения [3].

Беременные женщины имеют более высокое требование йода, чем небеременные взрослые (рекомендуется потребление йода 250 против 150 мкг в день) [2]. В то же время WHO/UNICEF/IGD¹ рекомендуют использовать уровень ТТГ как биомаркер для оценки йодного дефицита в популяции. При этом ТТГ обычно используется при скрининге новорожденных для выявления врожденного гипотиреоза [8].

ТТГ считается чувствительным биомаркером йодного статуса у новорожденных [6]. Поскольку в первую очередь уровень ТТГ отражает потребление йода с пищей у беременных и кормящих матерей [5, 9, 10].

Как показали наши исследования, в пуповинной крови уровень ТТГ в среднем на 22,4% выше по отношению к среднему показателю младенцев из контрольной группы, и данная разница на 3-и сут. жизни снизилась до 20,9%. Следовательно, отмечается постепенное (на фоне адаптации) снижение ТТГ у младенцев. Одновременно, как отмечают некоторые авторы, распространенность новорожденных с повышенным уровнем ТТГ может быть использована для определения степени дефицита йода в данном регионе [11].

Еще одна мера риска дисфункции щитовидной железы, наличие антител к пероксидазе щитовидной железы (ТПО), может быть даже более распространенной [2]. Большинство женщин с антителами к ТПО не имеют клинического гипотиреоза, хотя они, как правило, имеют более высокий уровень ТТГ в сыворотке и более низкий свободный Т4 в каждом триместре беременности, чем женщины без обнаруживаемых антител [3]. И даже те, у кого нормальная базовая функция щитовидной железы, могут быть подвержены высокому риску развития умеренного гипотиреоза во время беременности².

Имеются литературные данные, указывающие, что уровень ТТГ можно рассматривать как индикатор оценки йододефицитных состояний среди популяции проживающих в определенных регионах [10], но все еще есть неопределенность касательно референсных границ уровня неонатального ТТГ, которые могли бы использоваться в целях установления степени йододефицита среди

¹ WHO. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. Tenth Revision. 2nd. Geneva, Switzerland: WHO; 2004. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42980>. WHO/UNICEF/IGD. Assessment of Iodine Deficiency Disorders and Monitoring Their Elimination: A Guide for Programme Managers. Geneva, Switzerland: WHO; 2007. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43781>.

² WHO. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. Tenth Revision. 2nd. Geneva, Switzerland: WHO; 2004. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42980>.

популяции. Но работы в этой области ведутся, в частности, в 1994 г. ВОЗ совместно с UNICEF/IGD включили критерий ТТГ у младенцев, определив, что значение >5 мЕд/л указывает на наличие йода дефицитного состояния³.

Следует отметить, что диагностический критерий по определению тяжести йодной недостаточности по отношению ТТГ – у младенцев >5 мЕд/л, не был включен в версию ВОЗ 2007 г. [11], и это связывают с тем фактом, что имеется несколько обстоятельств, которые могут влиять на уровень ТТГ у младенцев (методика проведения анализов, время, используемая бумага, антисептические средства и доставка биоматериала – капиллярной крови из пятки) [3].

Аналогичное исследование было проведено и в Таиланде, где были выявлены значения ТТГ >5 мЕд/л у 58,5% младенцев [10]. Аналогичные показатели были отмечены в Филиппинах и Малайзии [2].

При этом многие ученые рекомендуют проводить мониторинг йодного статуса у беременных и в последующем у их детей путем исследования не только уровня ТТГ, но и Т3 с свободным Т4, т. к. данные более достоверно характеризуют тиреоидный статус детей, и они являются более уязвимыми к отрицательным последствиям йодного дефицита [2, 11].

Как показали наши исследования, уровень Т3 и свободного Т4 несколько ниже показателей младенцев из группы сравнения. В частности, свободный Т3 у младенцев в пуповинной крови на 8,6%, а свободный Т4 – ниже на 4,3%, но при этом визуальной клиники дисфункции щитовидной железы не наблюдали.

Некоторые авторы в аналогичном случае рекомендуют данным младенцам ставить диагноз «Субклинический гипотиреоз» (sHupo) [12], но мы считаем, что ставить данный диагноз в раннем неонатальном периоде не целесообразно, т. к. этот период характеризуется адаптационной перестройкой организма. Следует отметить, что субклинический гипотиреоз (sHupo) определяется как нормальный уровень свободных тиреоидных гормонов в сыворотке крови, сосуществующий с повышенным уровнем ТТГ в сыворотке крови, следовательно, для постановки данного диагноза такие дети должны повторно пройти весь объем клинико-лабораторного обследования у соответствующих специалистов, и наиболее оптимальным периодом для этого является 2-й месяц жизни (постнеонатальный период).

При мониторинге физического развития в течение 3 мес. жизни у младенцев, рожденных от матерей с ДЭЗ, отмечали отставание в физиологической прибавке


в весе – в среднем до 9,6%, без отставания в росте, хотя выраженной клиники патологической дисфункции щитовидной железы у данных детей не наблюдали, но результат должен учитываться и являться показанием для консультации детского эндокринолога.

Аналогичные результаты в отставании в физическом развитии были отмечены в ходе обследования детей из Индонезии [13], где дефицит веса составлял более 10% по отношению к здоровым детям.

Данное обстоятельство должно быть учтено врачами амбулаторно-поликлинической службы. Нередко возникает вопрос о дифференциальной диагностике данного состояния с гормонорезистентными заболеваниями у детей [14], к которым относятся такие заболевания раннего возраста, как синдром Ларона, нефрогенный несахарный диабет, синдром резистентности к гормонам щитовидной железы, псевдогипопаратиреоз, резистентность к инсулину, семейный дефицит глюкокортикоидов, псевдогипоальдостеронизм, X-связанный гипофосфатемический рахит и синдром нечувствительности к андрогенам, и имеют свою особенность течения. Как отмечают Е.А. Панфилова и др. (2020), своевременная диагностика и начало соответствующего лечения больных, особенно детей с эндокринологическими заболеваниями, во многом зависят от деятельности врачей первичного звена здравоохранения [15].

Следовательно, от врачей амбулаторно-поликлинической службы с целью повышения эффективности диагностическо-лечебной помощи детскому населению, требуется включение младенцев, рожденных от матерей с ДЭЗ, в группу риска на развитие эндокринной патологии, и повторно провести полный объем клинико-лабораторных обследований тиреоидного статуса с консультацией у детского эндокринолога.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У младенцев, рожденных от матерей с ДЭЗ, наблюдается повышение в пуповинной крови уровня тиреотропного гормона по отношению к контрольной группе младенцев – до 22,4%, с одновременным снижением Т4 до 4,3%, Т3 до 8,6%, с отставанием первые 3 месяца жизни в физиологической прибавке в весе до 9,6%. Данные колебания целесообразно учитывать при ведении младенцев, рожденных от матерей с ДЭЗ, в амбулаторно-поликлинических условиях. Такие младенцы в первые месяцы жизни нуждаются в консультации детских эндокринологов, не зависимо от результатов скрининг-исследования на врожденный гипотиреоз. 

Поступила / Received 15.03.2022

Поступила после рецензирования / Revised 20.05.2022

Принята в печать / Accepted 01.12.2022

³ WHO. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. Tenth Revision. 2nd. Geneva, Switzerland: WHO; 2004. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42980>.

Список литературы / References

1. Фатеева А.А., Мартиросян Н.С., Петунина Н.А. Иммуногенетические особенности патологии щитовидной железы при сочетании с метаболическим синдромом. *Медицинский совет*. 2018;(4):116–119. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-4-116-119>.
2. Fateeva A.A., Martirosyan N.A., Petunina N.A. Immunogenetic features of thyroid gland dysfunction combined with metabolic syndrome. *Meditinskiy Sovet*. 2018;(4):116–119. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-4-116-119>.
3. Zafeer N., Altaf J., Rafi M., Chaudhry M., Qayyum M., Naz S. Assessment of iodine deficiency in pregnant women and neonates in the capital territory of Pakistan. *Nucleus*. 2018;5(4):193–199. Available at: <http://www.thenucleuspak.org.pk/index.php/Nucleus/article/view/410>.

3. Zhou H., Ma Z.F., Lu Y., Pan B., Shao J., Wang L. et al. Assessment of Iodine Status among Pregnant Women and Neonates Using Neonatal Thyrotropin (TSH) in Mainland China after the Introduction of New Revised Universal Salt Iodisation (USI) in 2012: A Re-Emergence of Iodine Deficiency? *Int J Endocrinol.* 2019;2019:3618169. <https://doi.org/10.1155/2019/3618169>.
4. Исмаилов С.И., Рашитов М.М. Результаты эпидемиологических исследований распространенности йододефицитных заболеваний в Республике Узбекистан. *МЭЖ.* 2017;13(3):197–201. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.13.3.2017.104119>.
Ismailov S.I., Rashitov M.M. Results of epidemiological studies on the prevalence of iodine deficiency disorders in the Republic of Uzbekistan. *International Journal of Endocrinology.* 2017;13(3):197–201. (In Russ.) <https://doi.org/10.22141/2224-0721.13.3.2017.104119>.
5. Серикбаева А.А., Турмухамбетова А.А., Досмагамбетова Р.С., Щербак Л.В., Рымар О.Д. Комплексная оценка элементного статуса у женщин репродуктивного возраста с гипотиреозом, проживающих в зонах Приаралья Республики Казахстан. *Медицинский совет.* 2019;(21):260–266. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-21-260-266>.
Serikbayeva A.A., Turmukhambetova A.A., Dosmagambetova R.S., Shcherbakova L.V., Rymar O.D. The integrated assessment of elemental status in women of reproductive age with hypothyroidism from the Aral Sea zone of the Republic of Kazakhstan. *Meditsinskiy Sovet.* 2019;(21):260–266. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-21-260-266>.
6. Hynes K.L., Seal J.A., Otahal P., Oddy W.H., Burgess J.R. Women Remain at Risk of Iodine Deficiency during Pregnancy: The Importance of Iodine Supplementation before Conception and Throughout Gestation. *Nutrients.* 2019;11(1):172. <https://doi.org/10.3390/nu11010172>.
7. Булгакова А.З., Фазлыева Э.А., Галиева Г.А., Измайлова Р.А. Опыт организации скрининга патологии щитовидной железы при беременности в регионе йодного дефицита. *Медицинский совет.* 2020;(13):58–64. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-13-58-64>.
Bulgakova A.Z., Fazlyeva E.A., Galieva G.A., Izmailova R.A. Experience in organizing screening of thyroid pathology during pregnancy in the region of iodine deficiency. *Meditsinskiy Sovet.* 2020;(13):58–64. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-13-58-64>.
8. Ma Z.F. Normative data for thyroid stimulating hormone for screening of congenital hypothyroidism: correspondence. *Indian J Pediatr.* 2019;86(3):312. <https://doi.org/10.1007/s12098-018-2801-2>.
9. Турдиева Ш.Т., Тоирова Н.Н., Каримова Д.И. Репродуктивное развитие девочек-подростков с хронической гастродуоденальной патологией. *Современная медицина: актуальные вопросы.* 2014;(29):49–54. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/reproduktivnoe-razvitiye-devochek-podrostkov-s-hronicheskoy-gastroduodenalnoy-patologiyey>.
Turdiyeva Sh.T., Toirova N.N., Karimova D.I. Reproductive development of adolescent girls with chronic gastroduodenal pathology. *Sovremennaya Meditsina: Aktualnyye Voprosy.* 2014;(29):49–54. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/reproduktivnoe-razvitiye-devochek-podrostkov-s-hronicheskoy-gastroduodenalnoy-patologiyey>.
10. Sun R., Xia J. The Reference Intervals of Thyroid Hormones for Pregnant Women in Zhejiang Province. *Lab Med.* 2017;49(1):5–10. <https://doi.org/10.1093/labmed/lmx070>.
11. Huang P.C., Kuo P.L., Chang W.H., Shih S.F., Chang W.T., Lee C.C. Prenatal Phthalates Exposure and Cord Thyroid Hormones: A Birth Cohort Study in Southern Taiwan. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(8):4323. <https://doi.org/10.3390/ijerph18084323>.
12. Yoo W.S., Chung H.K. Subclinical Hypothyroidism: Prevalence, Health Impact, and Treatment Landscape. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2021;36(3):500–513. <https://doi.org/10.3803/EnM.2021.1066>.
13. Dewi N.U., Mahmudiono T. Effectiveness of Food Fortification in Improving Nutritional Status of Mothers and Children in Indonesia. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(4):2133. <https://doi.org/10.3390/ijerph18042133>.
14. Metwalley K., Farghaly H. Hormone resistance in children: what primary care physicians need to know. *Acta Biomed.* 2021;92(4):e2021255. <https://doi.org/10.23750/abm.v92i4.11613>.
15. Панфилова Е.А., Исаева М.П., Трошина Е.А. Гипотиреоз: лекция для врачей первичного звена. *Медицинский совет.* 2020;(11):124–130. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-11-124-130>.
Panfilova E.A., Isaeva M.P., Troshina E.A. Hypothyroidism: a lecture for primary care physicians. *Meditsinskiy Sovet.* 2020;(11):124–130. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-11-124-130>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Махкамова Г.Т.

Написание текста – Махкамова Г.Т., Турдиева Ш.Т.

Обзор литературы – Турдиева Ш.Т.

Перевод на английский язык – Турдиева Ш.Т.

Редактирование – Турдиева Ш.Т.

Contribution of authors:

Concept of the article – Gulnoza T. Makhkamova

Text development – Gulnoza T. Makhkamova, Shokhida T. Turdiyeva

Literature review – Shokhida T. Turdiyeva

Translation into English – Shokhida T. Turdiyeva

Editing – Shokhida T. Turdiyeva

Информация об авторах:

Махкамова Гульноза Тураходжаевна, к.м.н., ассистент кафедры амбулаторной медицины, Ташкентский педиатрический медицинский институт; 100140, Узбекистан, Ташкент, ул. Богишамол, д. 223; gulnoza_mt@mail.ru

Турдиева Шохидат Толкуновна, д.м.н., доцент кафедры амбулаторной медицины, Ташкентский педиатрический медицинский институт; 100140, Узбекистан, Ташкент, ул. Богишамол, д. 223; shohidahon69@mail.ru

Information about the authors:

Gulnoza T. Makhkamova, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department Outpatient care, Tashkent Pediatric Medical Institute; 223, Bogishamol St., Tashkent, 100140, Uzbekistan; gulnoza_mt@mail.ru

Shokhida T. Turdiyeva, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department Outpatient care, Tashkent Pediatric Medical Institute; 223, Bogishamol St., Tashkent, 100140, Uzbekistan; shohidahon69@mail.ru

Ритмологические особенности функционирования назальной мукоцилиарной системы у здоровых детей и детей с бронхиальной астмой

Е.В. Голикова^{1✉}, golikova1504@bk.ru, Е.И. Кондратьева², Т.А. Шемякина¹, Т.С. Кривоногова¹, Е.Ю. Тютеева¹, В.А. Желев¹, А.Л. Солнышко³

¹ Сибирский государственный медицинский университет; 634050, Россия, Томск, Московский тракт, д. 2

² Медико-генетический научный центр; 115478, Россия, Москва, ул. Москворечье, д. 1

³ Детская больница №1; 634050, Россия, Томск, Московский тракт, д. 4

Резюме

Введение. Окологодовые ритмы назоцилиарной системы детей с бронхиальной астмой практически не изучены.

Цель. Оценить сезонные вариации циркааннуальных ритмов назоцилиарной системы у здоровых детей и детей с круглогодичной бронхиальной астмой.

Материалы и методы. Обследовано 134 ребенка; основную группу составили 99 детей в возрасте 1,5–7 лет с бронхиальной астмой легкой и средней тяжести, контрольная была представлена 45 здоровыми детьми того же возраста. Биоритмы назоцилиарной системы изучались в течение трех лет, четырехкратно в течение каждого года (в октябре, январе, апреле, июле): исследовались мазки-отпечатки со слизистой оболочки полости носа с вычислением удельного веса нейтрофилов, эозинофилов, цилиндрического и плоского эпителия в процентах, расчетом индекса цитолиза клеток и среднего показателя деструкции для каждого вида клеток. Для изучения околосезонных ритмов использовалась программа «КОСИНОР» и компьютерная система внутрилабораторного контроля «ВлКК».

Результаты. Выявлено наличие сезонных изменений цитологических показателей слизистой оболочки полости носа с максимальными показателями средних значений среднего показателя деструкции плоского, цилиндрического эпителия, нейтрофилов в январе и акрофазами в январе. Если у здоровых детей эозинофилы на слизистой оболочке полости носа не определялись, то у детей с астмой отмечено наличие данного вида клеток в течение всего года. Период колебаний среднего показателя деструкции у плоского эпителия (1,7 мес.) оказался в 4 раза короче, а у цилиндрического эпителия (21,6 мес.) – в 3,5 раза длиннее у детей с астмой в сравнении со здоровыми детьми. Периоды, амплитуда и мезор среднего показателя деструкции нейтрофилов у детей с астмой и здоровых сверстников существенно не отличались. Акрофазы и батифазы среднего показателя деструкции плоского, цилиндрического эпителия, нейтрофилов у пациентов с астмой и здоровых детей регистрировались в разное время.

Выводы. Исследование показало, что у детей с БА отсутствуют закономерности ритмологической организации в работе назоцилиарной системы, характерные для здоровых детей.

Ключевые слова: дети, биоритмы, назоцилиарная система, КОСИНОР-анализ, бронхиальная астма

Для цитирования: Голикова Е.В., Кондратьева Е.И., Шемякин Т.А., Кривоногова Т.С., Тютеева Е.Ю., Желев В.А., Солнышко А.Л. Ритмологические особенности функционирования назальной мукоцилиарной системы у здоровых детей и детей с бронхиальной астмой. *Медицинский совет.* 2023;17(1):218–224. <https://doi.org/10.21518/ms2022-017>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Rhythmological features of the nasal mucociliary system functioning in healthy children and children with bronchial asthma

Elena V. Golikova^{1✉}, golikova1504@bk.ru, Elena I. Kondratyeva², Tatyana A. Shemyakina¹, Tatiana S. Krivonogova¹, Elena Yu. Tyuteva¹, Viktor A. Zhelev¹, Andrey L. Solnyshko³

¹ Siberian State Medical University; 2, Moskovsky Tract, Tomsk, 634050, Russia

² Medical and Genetic Research Center; 1, Moskvorechye St., Moscow, 115522, Russia

³ Children's Hospital No. 1; 4, Moskovsky Tract, Tomsk, 634050, Russia

Abstract

Introduction. The circadian rhythms of the nasociliary system of children with bronchial asthma have not been practically studied.

Objective. To evaluate seasonal variations of circa-annual rhythms of the nasociliary system in healthy children and children with year-round bronchial asthma.

Materials and methods. 134 children were examined; the main group consisted of 99 children aged 1.5–7 years with mild and moderate bronchial asthma, the control group was represented by 45 healthy children of the same age. The biorhythms of the nasociliary system were studied for three years, 4 times during each year (in October, January, April, July): smears-prints from

the nasal mucosa were studied with the calculation of the specific gravity of neutrophils, eosinophils, cylindrical and squamous epithelium as a percentage, the calculation of the cytolysis index of cells and the average destruction index for each type of cell. To study the near-seasonal rhythms, the KOSINOR program and the computer system of intra-laboratory control "VICC" were used.

Results. The presence of seasonal changes in cytological parameters of the nasal mucosa with the maximum values of the average values of the average destruction of the flat, cylindrical epithelium, neutrophils in January and acrophases in January was revealed. If eosinophils on the nasal mucosa were not detected in healthy children, then the presence of this type of cells was noted in children with asthma throughout the year. The period of fluctuations of the average destruction index in the flat epithelium (1.7 months) was 4 times shorter, and in the cylindrical epithelium (21.6 months) – 3.5 times longer in children with asthma compared with healthy children. The periods, amplitude and mesor of the average neutrophil destruction index in children with asthma and healthy peers did not differ significantly. Acrophases and bathyphases of the average index of destruction of the flat, cylindrical epithelium, neutrophils in patients with asthma and healthy children were recorded at different times.

Conclusions. The study showed that in children with AD there are no patterns of rhythmological organization in the work of the nasociliary system, characteristic of healthy children.

Keywords: children, biorhythms, nasociliary system, KOSINOR analysis, bronchial asthma

For citation: Golikova E.V., Kondratyeva E.I., Shemyakina T.A., Krivonogova T.S., Tyuteva E.Yu., Zhelev V.A., Solnyshko A.L. Rhythmological features of the nasal mucociliary system functioning in healthy children and children with bronchial asthma. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(1):218–224. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2022-017>.

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

Во всем царит гармонии закон, и в мире все суть ритм...
Дж. Драйден

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что «внутренний временной порядок» организма представлен комплексом биоритмов различных функций, находящихся между собой в определенных фазовых взаимоотношениях [1]. Возникновение в живых системах колебаний с периодами, близкими к географическим циклам, суткам, лунному месяцу, году, свидетельствует о совершенствовании физиологических механизмов приспособления организма к окружающей среде, основные физикохимические параметры которой подвержены циклическим изменениям [2].

Биологические ритмы – это регулярные количественные и качественные изменения в деятельности систем и органов, повторяющиеся через приблизительно равные промежутки времени [3]. По величине периода колебаний различают ритмы высокой (период колебаний менее ½ ч), средней (период колебаний от ½ ч до 6 сут.) и низкой частоты (период колебаний от 7 сут. до 1 года). К низкочастотным ритмам относятся циркосептанный (околонедельный), циркатригитанный (околомесячный) и циркааннуальный (околосезонный, околородовой) ритмы.

Ведущую роль во временной организации деятельности систем живого организма играют суточные и сезонные биоритмы [2]. Многочисленные факты свидетельствуют о том, что различные виды соматической патологии сопровождаются десинхронизмом – нарушениями фазовой архитектуры биологических ритмов [4]. Особенности биоритмологической организации при бронхиальной астме (БА) у детей в современной научной литературе освещены недостаточно. Имеются лишь отдельные работы, посвященные изучению циркадианных ритмов аппарата дыхания, тиреоидной системы при БА [5–13]. Однако морфофункциональные особенности назальной мукоцилиарной системы в различные сезоны года у детей

с круглогодичной БА остаются неизученными. Накопление научных данных в этой области в дальнейшем может дать практический выход на оптимизацию времени назначения противорецидивной терапии при круглогодичной БА у детей дошкольного возраста с целью повышения эффективности контроля над заболеванием.

Цель исследования: оценить сезонные вариации циркааннуальных ритмов назоцилиарной барьерной системы у здоровых детей и детей с круглогодичной БА.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Родителями всех детей было подписано добровольное информированное согласие. В исследование было включено 134 ребенка. Основную группу составили 99 детей, больных БА, в возрасте от 1,5 до 7 лет с БА легкой и средней степени тяжести. Контрольная группа состояла из 45 здоровых детей того же возраста, не имевших аллергической патологии, очагов хронической инфекции, с редкими (не более 3) эпизодами ОРЗ в течение года, предшествующего исследованию. Дизайн исследования – простое, сравнительное, пролонгированное.

В работе использован общепринятый комплекс обследования детей, страдающих БА, включающий сбор анамнеза, клиническое, аллергологическое обследование, функциональные и лабораторные методы (ИФА для определения уровней ТТГ, Т4св, кортизола, IL-1β, IL-4, IgE_{общ.}, IFN-γ). Изучение околородовых биоритмов назоцилиарной системы проводилось в течение трех лет, 4-кратно в течение каждого года (в октябре, январе, апреле, июле) и включало цитологическое исследование мазков-отпечатков со слизистой оболочки полости носа по методике Л. Матвеевой [14]. В мазках назального секрета вычисляли удельный вес нейтрофилов (Н), эозинофилов (Э), цилиндрического (ЦЭ) и плоского эпителия (ПЭ) в процентах, а также рассчитывали индекс цитолиза клеток (ИЦК) и средний показатель деструкции (СПД) для каждого вида клеток.

Для представления количественных данных исследования использовались описательные статистики: Me (медиана), Q1 (25% квартиль), Q3 (75% квартиль), если данные не подчинялись нормальному закону распределения, и стандартное отклонение (Std Dev), если данные подчинялись нормальному закону распределения. Проверка подчинения выборки нормальному закону распределения проводилась при помощи критерия Шапиро – Уилка. Для определения достоверности различий независимых выборок качественных данных использовался анализ таблиц сопряженностей с вычислением точного значения критерия χ^2 и точного критерия Фишера с поправкой на множественное сравнение Бонферрони [15]. Использовались статистические пакеты SAS 8, SPSS v 11.5. Для изучения околосезонных ритмов использовалась программа «КОСИНОР» и компьютерная система внутрилабораторного контроля «ВЛКК»¹.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе анамнестических данных сезонность возникновения ОРЗ выявлена у 40% здоровых детей и 46,5% детей с БА. В обеих группах наблюдения острые респираторные инфекции регистрировались чаще в осенне-весеннее и зимнее время года: в группе здоровых детей наибольшее количество ОРЗ осенью и весной имело место у 40%, в группе детей с БА – у 58,6%; зимой наиболее часто дети были подвержены ОРЗ в 17,8% случаев в контрольной группе и в 25,3% случаев – в основной группе. Возникновение острых респираторных инфекций в летний сезон года отмечалось редко – у 2,2% здоровых детей и 2,0% детей с БА.

Сезонный характер обострений БА отмечен у всех пациентов: у 64,6% детей обострения заболевания имели место в осенне-весеннее время (октябрь, апрель), у 19,2% обследуемых – зимой (январь), у 11,1% – летом (август).

Исследование назоцитогрaмм у здоровых детей показало, что в клеточном составе назального секрета преобладали клетки плоского (от 13,8 до 70,0%) и цилиндрического эпителия (от 10,9 до 58,9%). Референтные пределы содержания нейтрофилов составили от 19,7 до 65,8%. Наименьший удельный вес в клеточном составе назального секрета имели лимфоциты (0,0–3,8%). Присутствия эозинофилов в назальном секрете здоровых детей не обнаружено. Сезонные колебания количества плоского и цилиндрического эпителия, лимфоцитов, нейтрофилов и эозинофилов назального секрета у здоровых детей носили недостоверный характер (табл. 1).

Анализ назоцитогрaмм показал, что изменения СПД клеток слизистой оболочки полости носа у здоровых детей характеризовались ярко выраженной сезонностью. Максимальные значения среднего показателя деструкции (СПД) плоского эпителия, СПД цилиндрического эпителия и СПД нейтрофилов отмечены в январе, минимальные

значения СПД ПЭ зарегистрированы в апреле ($p = 0,030$), СПД ЦЭ – в октябре и июле ($p = 0,006$, $p = 0,018$), СПД Н – в июле ($p = 0,018$) (табл. 1). Высокие значения показателей деструкции эпителия и нейтрофилов (СПД ПЭ, СПД ЦЭ, СПД Н) в январе, вероятно, являются следствием контакта слизистой оболочки с вирусно-бактериальной инфекцией и отражают напряжение защитно-компенсаторных реакций организма в зимнее время.

Исследование мазков-отпечатков со слизистой оболочки полости носа выявило преобладание нейтрофилов (21,1–84,8%) в клеточном составе назального секрета у детей с БА. Содержание плоского эпителия варьировалось от 13,0 до 71,1%, цилиндрического эпителия – от 9,5 до 56,4%, лимфоцитов – от 0,4 до 3,8%, эозинофилов – от 0,0 до 25,2%. Внутригрупповые изменения процентного содержания клеток назального секрета у детей с БА не носили статистически значимого характера. При межгрупповом сравнении удельный вес клеток плоского и цилиндрического эпителия у детей с БА был в 1,5–2 раза ниже в сравнении со здоровыми сверстниками, однако различия не были статистически значимыми. По содержанию лимфоцитов в различные сезоны годы группы наблюдения достоверных различий не имели. Количество нейтрофилов у детей с БА превышало значения, зарегистрированные в группе здоровых детей, с достоверной разницей в октябре, январе, апреле.

При анализе назоцитогрaмм с помощью описательных статистик статистически значимых сезонных колебаний СПД ПЭ и СПД ЦЭ в группе детей с БА не выявлено. Имела место достоверная внутригрупповая динамика СПД Н: высокие значения показателя отмечены в январе и апреле, низкие – в июле ($p = 0,048$, $p = 0,020$). Вероятно, это является следствием усиления контакта с вирусно-бактериальной инфекцией в зимний и весенний периоды и уменьшением колонизации слизистой оболочки респираторного тракта в летнее время. Статистически значимые межгрупповые различия зарегистрированы в январе и апреле: значения СПД Н в эти месяцы были достоверно выше у детей с БА в сравнении со здоровыми детьми.

Использование КОСИНОР-анализа позволило оценить количественные (период, амплитуда, мезор) и качественные (фазовые) характеристики ритма. При исследовании цитологических показателей состояния слизистой оболочки полости носа выявлено, что у здоровых детей СПД ПЭ и СПД ЦЭ имели близкие по продолжительности периоды (7,1 и 6,3 мес. соответственно), а период СПД Н оказался в два раза большим в сравнении с периодом СПД ЦЭ и составил 12,7 мес., что свидетельствовало о наличии у них четкого циркааннуального ритма СПД Н (рис., табл. 2). Амплитуда и мезор показателей существенно не отличались. Фазовые характеристики ритма цитологических показателей не совпадали: акрофаза СПД ПЭ наблюдалась в мае-июне, акрофаза СПД ЦЭ – в январе и июле, акрофаза СПД Н – в январе. Батифазы СПД ПЭ зарегистрированы в феврале и сентябре, батифазы СПД ЦЭ – в апреле и октябре, а батифаза СПД Н – в июне-июле (табл. 2). В группе детей с БА количественные и качественные характеристики ритма имели существенные

¹ Барабаш Л.В., Хон В.Б. Компьютерная система внутрилабораторного контроля качества ВЛКК. Томский государственный университет систем управления и радиоэлектроники, ГУ «Томский научно-исследовательский институт курортологии и физиотерапии» МЗСР РФ. – электрон. текстовые, графические данные и прикладная программа. Томск, 2005. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).

● **Таблица 1.** Сезонные изменения показателей назального секрета у детей в группах наблюдения, Me (Q1-Q3)
 ● **Table 1.** Seasonal changes in nasal secretion rates in children in the observation groups, Me (Q1-Q3)

Показатель	Группы наблюдения	Октябрь (1)	Январь (2)	Апрель (3)	Июль (4)	p
Плоский эпителий, %	БА, n = 99	20,0 (13,0–71,1)	19,1 (17,0–65,9)	20,1 (16,9–59,8)	28,6 (16,4–59,8)	0,680
	Здоровые, n = 45	42,8 (19,6–56,9)	39,4 (13,8–60,0)	45,3 (19,1–68,0)	48,0 (28,1–58,5)	0,519
Цилиндрический эпителий, %	БА, n = 99	19,0 (14,9–44,2)	13,5 (10,9–43,9)	12,0 (9,9–47,7)	20,0 (9,5–56,4)	0,645
	Здоровые, n = 45	30,2 (10,9–45,9)	24,0 (12,9–39,0)	29,0 (14,4–52,9)	30,9 (11,4–58,9)	0,088
Лимфоциты, %	БА, n = 99	1,2 (0,4–2,9)	2,8 (2,0–2,9)	2,3 (1,5–3,8)	1,5 (1,0–3,0)	0,246
	Здоровые, n = 45	1,7 (0,0–3,5)	2,3 (0,9–3,8)	1,5 (0,6–2,5)	1,4 (0,4–3,0)	0,256
Нейтрофилы, %	БА, n = 99	51,6 (47,0–76,9)*	59,7 (51,4–80,8)*	56,5 (47,6–84,8)*	41,8 (21,1–63,6)	0,884
	Здоровые, n = 45	25,3 (20,0–60,4)	34,3 (27,1–60,6)	24,2 (19,7–65,8)	22,7 (20,0–58,5)	0,083
Эозинофилы, %	БА, n = 99	8,2 (2,3–16,7)*	5,9 (0,0–10,8)*	9,1 (1,3–11,8)*	8,1 (2,2–25,2)*	0,204
	Здоровые, n = 45	0,0 (0,0–0,0)	0,0 (0,0–0,0)	0,0 (0,0–0,0)	0,0 (0,0–0,0)	1,000
СПД пЭ	БА, n = 99	0,46 (0,00–0,82)	0,68 (0,13–0,87)	0,46 (0,00–0,72)	0,29 (0,00–0,52)	0,205
	Здоровые, n = 45	0,23 (0,13–0,65)	0,40 (0,26–0,69)	0,22 (0,15–0,87)	0,30 (0,13–0,51)	0,013 p ₂₋₃ = 0,030
СПД цЭ	БА, n = 99	0,24 (0,00–0,29)*	0,25 (0,03–0,59)	0,32 (0,05–0,50)	0,15 (0,00–0,24)	0,480
	Здоровые, n = 45	0,10 (0,04–0,14)	0,20 (0,01–0,46)	0,17 (0,11–0,31)	0,09 (0,02–0,33)	0,001 p ₁₋₂ = 0,006 p ₂₋₄ = 0,018
СПД н	БА, n = 99	0,81 (0,13–1,21)	1,03 (0,44–1,95)*	0,89 (0,48–2,44)*	0,12 (0,08–0,37)	0,037 p ₃₋₄ = 0,048 p ₂₋₄ = 0,020
	Здоровые, n = 45	0,28 (0,24–1,03)	0,56 (0,55–1,07)	0,37 (0,26–0,92)	0,13 (0,10–0,32)	0,003 p ₂₋₄ = 0,018

Примечание. p1–2 – достоверность парных внутригрупповых различий «октябрь – январь»; p2–4 – достоверность парных внутригрупповых различий «январь – июль»; p3–4 – достоверность парных внутригрупповых различий «апрель – июль».
 *Достоверность различий в сравнении с группой здоровых детей.

отличия: период колебаний характеризовался большей продолжительностью в отношении СПД ЦЭ (в 3,5 раза), сегментоядерных нейтрофилов (в два раза), эозинофилов (почти в 6 раз) в сравнении со здоровыми детьми.

Количественные характеристики ритма IgE в группах наблюдения существенно отличались: период IgE у детей с БА (24,0 мес.) был в четыре раза большим, амплитуда – в три раза большей, а уровень – в два раза большим в сравнении со здоровыми детьми. Качественные (фазовые) характеристики ритма IgE у детей с БА и здоровых детей были различными. Значительное удлинение периода, увеличение уровня и амплитуды колебаний IgE при отсутствии внутригрупповых сезонных изменений показателя у детей с БА свидетельствует о круглогодичной выработке IgE в повышенных количествах.

IL-1β у детей с БА имел период колебаний 41,1 мес. и превосходил период колебаний данного показателя у здоровых детей в 9 раз. Амплитуда колебаний IL-1β у детей с БА была в три раза больше, а мезор – в пять раз больше в сравнении со здоровыми детьми. Фазовые характеристики ритма с таковыми у здоровых детей не совпадали.

Длительность периода колебаний IL-4 у детей с БА составила 20,4 мес. и почти в 5 раз превысила период

IL-4 у здоровых детей. Амплитуда и мезор отличались незначительно. Акрофаза и батифаза не совпадали.

Отмечено 3-кратное удлинение периода колебаний кортизола у детей с БА (29,4 мес.) в сравнении со здоровыми детьми. Амплитуда и уровень существенно не отличались. Акрофаза и батифаза не совпадали.

Период колебаний ТТГ у детей с БА составил 15 мес. и не отличался от здоровых детей, период T4_{св} характеризовался в три раза меньшей частотой при БА в сравнении со здоровыми детьми.

При исследовании биоритмов эозинофилов и сегментоядерных нейтрофилов выявлено совпадение характеристик ритма эозинофилов и нейтрофилов у здоровых детей.

Периоды колебаний нейтрофилов и эозинофилов в группе здоровых детей были максимально близки и составили 5,3 и 5,0 мес. соответственно (рис.), акрофазы эозинофилов зарегистрированы в апреле и сентябре, акрофазы нейтрофилов – в марте и августе, батифазы эозинофилов отмечены в июне и декабре, батифазы нейтрофилов – в мае-июне и ноябре (табл. 2). Таким образом, акрофазы нейтрофилов на месяц опережали акрофазы эозинофилов. Характеристики ритма эозинофилов и нейтрофилов у детей с БА не совпадали с таковыми у здоровых детей: периоды колебаний характеризовались

● **Таблица 2.** Характеристика биоритмов лабораторных показателей в группах наблюдения
 ● **Table 2.** Characteristics of biorhythms of laboratory test results in the observation groups

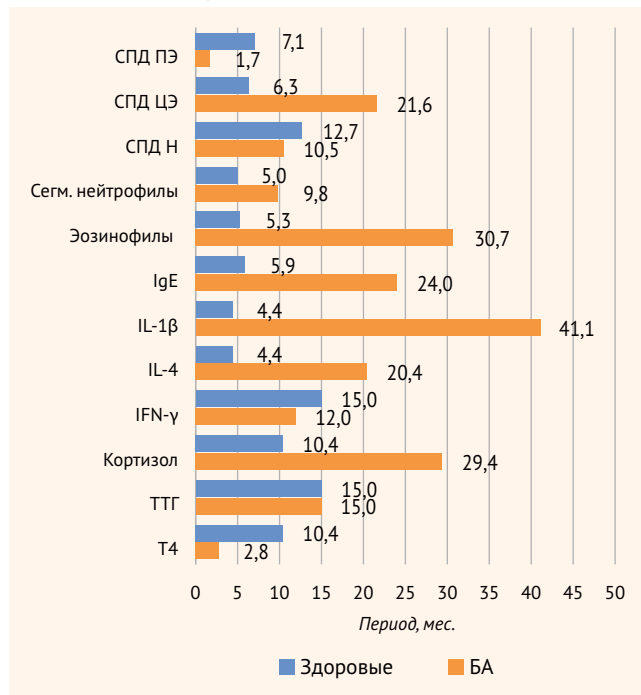
Показатель	Период, мес.		Акрофаза, мес.		Батифаза, мес.	
	Здоровые, n = 45	БА, n = 99	Здоровые, n = 45	БА, n = 99	Здоровые, n = 45	БА, n = 99
СПД ПЭ	7,1	1,7	V-VI	I, III, IV, VIII, X	II, IX	II, V, VII, IX
СПД ЦЭ	6,3	21,6	I, VII	III	IV, X	XIII-XIV
СПД Н	12,7	10,5	I	III, XIII-XIV	VI-VII	VIII
Сегм. нейтрофилы	5,0	9,8	III, VIII	III, XIII	V-VI, XI	VIII
Эозинофилы	5,3	30,7	IV, IX	XV	VI, XII	I
IgE	5,9	24,0	IV, X	XIII	I, VII, XIII	II
IL-1β	4,4	41,1	III, VIII, XII	XIII	V, X	-
IL-4	4,4	20,4	III, VIII, XII	XV	V, X	V
IFN-γ	15,0	12,0	II	II, XIV	IX	VIII
Кортизол	10,4	29,4	VII	I	II, XII	XVI-XVII
ТТГ	15,0	15,0	XI	V	IV	XII
T4	10,4	2,8	III	III, VI, IX, XII	VIII-IX	I, IV, VII, X

Примечание.

- Совпадение характеристик ритма у здоровых детей.
- Совпадение характеристик ритма у детей с БА.

● **Рисунок.** Периоды колебаний лабораторных показателей в группах наблюдения

● **Figure.** Periods of fluctuations of laboratory test results in the observation groups



большей длительностью, акрофазы и батифазы не совпадали (рис., табл. 2).

Анализ полученных данных показал, что у детей с БА отсутствуют закономерности ритмологической организации, выявленные у здоровых детей: нет совпадения акрофаз и батифаз нейтрофилов, эозинофилов, СПД ПЭ, СПД ЦЭ, СПД Н, IgE, IL-1β, IL-4, кортизола, T4_{св} в силу значительного

изменения при БА длительности периодов колебаний данных показателей. Таким образом, у детей с БА имеет место десинхронизация практически по всем изучаемым показателям.

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, биоритмологическое исследование в группе здоровых детей выявило наличие сезонных изменений цитологических показателей слизистой оболочки полости носа с максимальными показателями средних значений СПД ПЭ, СПД ЦЭ, СПД Н в январе и акрофазами СПД ЦЭ и СПД Н в январе, что совпадает с периодом высокой заболеваемости ОРЗ и может быть расценено как защитно-компенсаторная реакция слизистой оболочки полости носа, направленная на элиминацию возбудителей [5, 14]. Зарегистрированные в январе акрофазы СПД ЦЭ и СПД Н совпадали по времени с появлением достоверно высоких значений данных показателей при внутригрупповом сравнении с использованием описательных статистик (Me, Q1-Q3), что подтверждает напряжение защитно-приспособительных реакций со стороны слизистой оболочки полости носа у здоровых детей в зимнее время года [5, 14].

Если у здоровых детей эозинофилы на слизистой оболочке полости носа не определялись, то у детей с БА отмечено наличие данного вида клеток в течение всего года, при этом межгрупповые различия по данному показателю во все сезоны года были статистически значимыми [14]. Данный факт свидетельствует о миграции и длительном присутствии на слизистой оболочке полости носа нейтрофилов и эозинофилов и подтверждает наличие хронического воспаления на слизистой оболочке полости носа у детей с БА [14]. Снижение удельного веса клеток

плоского и цилиндрического эпителия может быть интерпретировано как дефект эпителиального пласта и является косвенным свидетельством нарушения барьерной функции слизистой оболочки полости носа у детей с БА.

Биоритмологические характеристики цитологических показателей слизистой оболочки полости носа у детей с БА значительно отличались от таковых у здоровых детей. Укорочение периода колебаний СПД ПЭ и удлинение периода колебаний СПД ЦЭ у детей основной группы может быть связано с более быстрой сменой плоского эпителия и медленным восстановлением цилиндрического эпителия у детей с БА. Периоды колебаний количества эозинофилов (30,7 мес.) и сегментоядерных нейтрофилов (9,8 мес.) у детей с БА были увеличены в шесть и в два раза соответственно в сравнении со здоровыми детьми, что свидетельствует в пользу активности данного типа клеток в течение всего года и косвенно подтверждает их участие в процессе хронического воспаления у детей с БА.

Изменение ритмологических характеристик IL-1 β , IL-4 и IgE показывает нарушение ритмологической организации иммунной системы у больных БА и может служить косвенным подтверждением роли Ig E, IL-1 β и IL-4 в патогенезе БА.

Период (12,0 мес.) и уровень колебаний IFN- γ у детей с БА незначительно отличались от здоровых детей. Однако зарегистрировано увеличение размаха колебаний (амплитуды) у детей с БА в сравнении со здоровыми сверстниками. Фазовые характеристики ритма (акрофаза, батифаза) IFN- γ в группах наблюдения также имели отличия, что свидетельствует о десинхронизации ритма IFN- γ – цитокина-регулятора синтеза IgE. Учитывая роль кортизола в реализации адаптационных реакций, факт десинхронизации ритма данного гормона может быть связан с нарушением регуляции защитно-компенсаторных механизмов у детей с БА.

ВЫВОДЫ

Анализ результатов проведенного исследования показал статистически значимые межгрупповые различия по семи показателям в октябре, по пяти показателям в январе, по семи показателям в апреле и по двум показателям в июле. Увеличение уровня нейтрофилов и эозинофилов слизистой оболочки полости носа может служить объяснением патогенетических механизмов обострений БА в осеннее время при увеличениях контакта с бытовыми аллергенами и вирусно-бактериальными агентами на фоне мукоцилиарной недостаточности. Отмеченное в январе повышение количества нейтрофилов и эозинофилов на слизистой оболочке полости носа, увеличение СПД Н, вероятно, отражает напряжение защитно-компенсаторных реакций организма в ответ на контакт с вирусно-бактериальной инфекцией. Зарегистрированные в апреле высокие показатели содержания нейтрофилов и эозинофилов на слизистой оболочке полости носа, высокий СПД Н у детей с БА в сравнении со здоровыми детьми могут свидетельствовать о некоторой тенденции к истощению защитных механизмов к весне. Методом КОСИНОР-анализа выявлено нарушение ритмологической организации у детей дошкольного возраста с БА и наличие десинхроноза назоцилиарной системы. Особенности ритмологической организации функционирования назоцилиарной барьерной системы у детей дошкольного возраста с БА требуют дальнейшего изучения с перспективой прикладного характера в будущем. Накопление научных данных по этой теме, вероятно, позволит оптимизировать время и длительность противорецидивной терапии у данного контингента пациентов.

Поступила / Received 13.06.2022

Поступила после рецензирования / Revised 02.09.2022

Принята в печать / Accepted 29.12.2022

Список литературы / References

1. Труфакин В.А., Шурлыгина А.В. Проблемы центральной регуляции биоритмов иммунной системы. Роль экзогенного и эндогенного мелатонина. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2006;9(10):121–127. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=9313063>.
2. Trufakin V.A., Shurlygina A.V. The problems of the central regulation of immune system biorhythms: the role of exogenous and endogenous melatonin. *Annals of Russian Academy of Medical Sciences*. 2006;9(10):121–127. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=9313063>.
3. Медведев М.А., Агаджанян И.А., Ротов А.В., Пеккер Я.С. *Адаптационные характеристики и резервы здоровья человека*. Томск: UFO-press; 2005. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=25889527>.
4. Medvedev M.A., Agadzhanian I.A., Rotov A.V., Pekker Ya.S. *Adaptation characteristics and human health reserves*. Tomsk: UFO-press; 2005. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=25889527>.
5. Замощина Т.А. Биологические ритмы и минеральные воды. *Современные вопросы биомедицины*. 2018;2(3):94–101. Режим доступа: <https://svbskfmba.ru/images/journals/2018-3/094-101.pdf>.
6. Zamoschina T.A. Biological rhythms and mineral waters. *Modern Issues of Biomedicine*. 2018;2(3):94–101. (In Russ.) Available at: <https://svbskfmba.ru/images/journals/2018-3/094-101.pdf>.
7. Заславская Р.М., Васькова Л.Б., Болсуновская Ю.Р. Хронофармакология и хрономедицина как новый методологический подход к оптимизации лечения. *Пространство и время*. 2012;7(7):195–198. Режим доступа: https://space-time.ru/space-time/article/view/2226-7271prov_st1-7.2012.82/543.
8. Zaslavskaya R.M., Vas'kova L.B., Bolsunovskaya Yu.R. Chronopharmacology and chronomedicine as a new methodological approach to optimize the therapy. *Space and Time*. 2012;7(7):195–198. (In Russ.) Available at: https://space-time.ru/space-time/article/view/2226-7271prov_st1-7.2012.82/543.
9. Файзуллаева Н.Х. Особенности тиреоидного статуса у детей с бронхиальной астмой. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2010;5(5):55–57. Режим доступа: <https://rucont.ru/efd/521261>.
10. Fayzullaeva N.Kh. The thyroid status in children with asthma. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2010;5(5):55–57. (In Russ.) Available at: <https://rucont.ru/efd/521261>.
11. Ландышев Ю.С., Федик О.Е. Циркадианные ритмы функции внешнего дыхания и гипоталамико-тиреоидной системы у больных бронхиальной астмой. *Сибирский медицинский журнал*. 2006;6(6):60–62. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20149605>.
12. Landyshev Yu.S., Fedik O.E. Circadian rhythms of the external respiratory function and hypophyseal-thyroid system in patients with bronchial asthma. *Siberian Medical Journal*. 2006;6(6):60–62. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20149605>.
13. Рагозин О.Н., Балькин М.В., Чарикова Е.И. Биоритмологическая регуляция внешнего дыхания у больных бронхиальной астмой при использовании прерывистой нормобарической гипокситерапии. *Вопросы курортологии и физиотерапии*. 2000;4(4):45–46. Режим доступа: <http://elib.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=45831>.
14. Ragozin O.N., Balykin M.V., Charikova E.I. Biorhythmological regulation of external breathing in bronchial asthma patients by using intermittent normobaric hypoxia therapy. *Voprosy Kurortologii i Fizioterapii*. 2000;4(4):45–46. (In Russ.) Available at: <http://elib.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=45831>.
15. Bonnet R., Jorres R., Heitmann U. Circadian rhythm in airway responsiveness and airway tone in patients with mild asthma. *J Appl Physiol*. 1991;71(1):1598–1605. <https://doi.org/10.1152/jappl.1991.71.1.1598>.
16. Harlberg F. Chronobiology. *Ann Rev Physiol*. 1969;39(1):675–725. <https://doi.org/10.1146/annurev.ph.31.030169.003331>.
17. Bélanger P.M., Bruguerolle B., Labrecque G. Rhythms in pharmacokinetics: absorption, distribution, metabolism. In: Redfern P.H., Lemmer B. (eds.). *Physiology and Pharmacology of Biological Rhythms*. Heidelberg, Germany: Springer-Verlag; 1997, pp. 177–204. Available at: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-662-09355-9_8.

11. Комаров Ф.И., Раппопорт С.И., Малиновская Н.К. Суточные ритмы в клинике внутренних болезней. *Клиническая медицина*. 2005;83(8):8–12. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=9132320>. Komarov F.I., Rapoport S.I., Malinovskaya N.K. Diurnal rhythms in internal medicine. *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2005;83(8):8–12. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=9132320>.
12. Burioka N., Fukuoka Y., Takata M., Endo M., Miyata M., Chikumi H. et al. Circadian rhythms in the CNS and peripheral clock disorders: function of clock genes: influence of medication for bronchial asthma on circadian gene. *J Pharmacol Sci*. 2007;103(2):144–149. <https://doi.org/10.1254/jphs.FMJ06003X4>.
13. Wilkinson M., Maidstone R., Loudon A., Blaikley J., White I., Singh D. et al. Circadian rhythm of exhaled biomarkers in health and asthma. *Eur Respir J*. 2019;54(4):1901068. <https://doi.org/10.1183/13993003.01068-2019>.
14. Матвеева Л.А. *Местная защита респираторного тракта у детей*. Томск: Изд-во Томского университета; 1993. 276 с. Matveeva L.A. *Local protection of paediatric respiratory tract*. Tomsk: Tomsk University; 1993. 276 p.
15. Лакин Г.Ф. *Биометрия*. М.: Высшая школа; 1990. 352 с. Lakin G.F. *Biometrics*. Moscow: Vysshaya Shkola; 1990. 352 p.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Кондратьева Е.И., Шемякина Т.А., Голикова Е.В.
 Концепция и дизайн исследования – Кондратьева Е.И., Шемякина Т.А., Тютеева Е.Ю.
 Написание текста – Голикова Е.В.
 Сбор и обработка материала – Голикова Е.В.
 Обзор литературы – Кондратьева Е.И., Шемякина Т.А., Голикова Е.В.
 Перевод на английский язык – Голикова Е.В.
 Анализ материала – Кондратьева Е.И., Шемякина Т.А., Голикова Е.В.
 Статистическая обработка – Кривоногова Т.С., Тютеева Е.Ю.
 Редактирование – Желев В.А., Солнышко А.Л.
 Утверждение окончательного варианта статьи – Голикова Е.В.

Contribution of authors:

Concept of the article – Elena I. Kondratyeva, Tatyana A. Shemyakina, Elena V. Golikova
 Study concept and design – Elena I. Kondratyeva, Tatyana A. Shemyakina, Elena Yu. Tyuteva
 Text development – Elena V. Golikova
 Collection and processing of material – Elena V. Golikova
 Literature review – Elena I. Kondratyeva, Tatyana A. Shemyakina, Elena V. Golikova
 Translation into English – Elena V. Golikova
 Material analysis – Elena I. Kondratyeva, Tatyana A. Shemyakina, Elena V. Golikova
 Statistical processing – Tatiana S. Krivonogova, Elena Yu. Tyuteva
 Editing – Viktor A. Zhelev, Andrey L. Solnyshko
 Approval of the final version of the article – Elena V. Golikova

Информация об авторах:

Голикова Елена Владимировна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии, Сибирский государственный медицинский университет; 634050, Россия, Томск, Московский тракт, д. 2; <https://orcid.org/0000-0002-7079-7356>; golikova1504@bk.ru
Кондратьева Елена Ивановна, д.м.н., профессор, заведующая научно-клиническим отделом муковисцидоза, Медико-генетический научный центр; 115478, Россия, Москва, ул. Москворечье, д. 1; <https://orcid.org/0000-0001-6395-0407>; eukon@inbox.ru
Шемякина Татьяна Анатольевна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии, Сибирский государственный медицинский университет; 634050, Россия, Томск, Московский тракт, д. 2; <https://orcid.org/0000-0003-0134-4107>; tan.shem.2022@yandex.ru
Кривоногова Татьяна Сергеевна, д.м.н., профессор, профессор кафедры педиатрии, Сибирский государственный медицинский университет; 634050, Россия, Томск, Московский тракт, д. 2; <https://orcid.org/0000-0002-8910-8813>; zdormama@sibmail.com
Тютеева Елена Юрьевна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии, Сибирский государственный медицинский университет; 634050, Россия, Томск, Московский тракт, д. 2; <https://orcid.org/0000-0002-1972-7010>; tuteva@mail.ru
Желев Виктор Александрович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной педиатрии, Сибирский государственный медицинский университет; 634050, Россия, Томск, Московский тракт, д. 2; <https://orcid.org/0000-0002-2133-665X>; dozd5@yandex.ru
Солнышко Андрей Леонидович, к.м.н., заместитель главного врача по медицинской части, Детская больница №1; 634050, Россия, Томск, Московский тракт, д. 4; <https://orcid.org/0000-0003-0596-635X>; a.soln_73@mail.ru

Information about the authors:

Elena V. Golikova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Paediatrics, Siberian State Medical University; 2, Moskovsky Tract, Tomsk, 634050, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7079-7356>; golikova1504@bk.ru
Elena I. Kondratyeva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Research Clinical Cystic Fibrosis Department, Medical and Genetic Research Center; 1, Moskvorechye St., Moscow, 115522, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6395-0407>; eukon@inbox.ru
Tatyana A. Shemyakina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Paediatrics, Siberian State Medical University; 2, Moskovsky Tract, Tomsk, 634050, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0134-4107>; tan.shem.2022@yandex.ru
Tatiana S. Krivonogova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Paediatrics, Siberian State Medical University; 2, Moskovsky Tract, Tomsk, 634050, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8910-8813>; zdormama@sibmail.com
Elena Yu. Tyuteva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Paediatrics, Siberian State Medical University; 2, Moskovsky Tract, Tomsk, 634050, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1972-7010>; tuteva@mail.ru
Viktor A. Zhelev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Hospital Paediatrics, Siberian State Medical University; 2, Moskovsky Tract, Tomsk, 634050, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2133-665X>; dozd5@yandex.ru
Andrey L. Solnyshko, Cand. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Medical Affairs, Children's Hospital No. 1; 4, Moskovsky Tract, Tomsk, 634050, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0596-635X>; a.soln_73@mail.ru

Индукторы интерферона: клиническая эффективность и регуляция воспалительных реакций при респираторных инфекциях у детей

Х.М. Вахитов^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0001-9339-2354>, vhakim@mail.ru
Г.Ф. Ситдикова¹, <https://orcid.org/0000-0001-5412-2204>, Guzel.Sitdikova@kpfu.ru
Е.В. Лоскутова^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-1818-3234>, loskutovakate@mail.ru
Л.Ф. Вахитова², <https://orcid.org/0000-0002-3643-2302>, vliliya@mail.ru
И.Н. Сердинская², <https://orcid.org/0000-0003-2297-6314>, inserz@yandex.ru

¹ Казанский (Приволжский) федеральный университет; 420008, Россия, Казань, ул. Кремлевская, д. 18

² Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Резюме

Введение. Изучение комплекса механизмов регуляции воспаления имеет важное значение в формировании представлений о местных и общих защитно-приспособительных процессах при респираторных инфекциях у детей. В качестве универсальных, плейотропных регуляторов каскада воспалительных, иммунных и метаболических процессов рассматривается система цитокинов. В настоящее время большой интерес представляют лекарственные средства, обладающие потенциальными возможностями влияния на течение цитокиновых реакций.

Цель. Оценить эффективность влияния низкомолекулярных индукторов интерферона с широким спектром биологической активности на выраженность клинических симптомов и уровень про- и противовоспалительных цитокинов периферической крови при респираторных инфекциях у детей.

Материалы и методы. Обследовано 98 детей с диагнозом «ОРВИ» в возрасте от 4 до 11 лет, из которых 57 детей принимали в качестве этиотропной противовирусной терапии меглюмина акридоната в рекомендуемых возрастных дозах и составили основную группу. В качестве группы сравнения выступил 41 ребенок, получавший только симптоматическое лечение.

Результаты и обсуждение. Клинически на фоне приема меглюмина акридоната наблюдалось снижение длительности проявлений основных симптомов ОРВИ у детей, снижение риска осложнений, уменьшение воспалительных проявлений. Показано, что минимальные значения уровня интерлейкина-1, -4 и -8 характерны для здоровых детей, что подтверждает активацию цитокиновых реакций лишь в процессе проявления патологических симптомокомплексов со стороны различных органов и систем. При ОРВИ отмечено повышение всех исследуемых цитокинов, при этом при выраженном общетоксическом синдроме и катаральных явлениях отмечено доминирование роста провоспалительных цитокинов на фоне незначительно повышенного уровня противовоспалительного интерлейкина-4. В аналогичных случаях на фоне приема меглюмина акридоната отмечен сбалансированный подъем противо- и провоспалительных цитокинов с относительно быстрым регрессом клинических симптомов.

Выводы. Применение меглюмина акридоната способствует быстрому купированию основных клинических проявлений ОРВИ, сокращает продолжительность заболевания. Характер цитокиновых реакций может служить маркером неблагоприятного течения ОРВИ. Назначение низкомолекулярных индукторов интерферона балансирует подъем уровней про- и противовоспалительных цитокинов периферической крови.

Ключевые слова: клинические симптомы, осложнения, цитокины, интерлейкины, меглюмина акридоната

Благодарности. Работа выполнена за счет средств Программы стратегического академического лидерства Казанского (Приволжского) федерального университета (ПРИОРИТЕТ-2030).

Для цитирования: Вахитов Х.М., Ситдикова Г.Ф., Лоскутова Е.В., Вахитова Л.Ф., Сердинская И.Н. Индукторы интерферона: клиническая эффективность и регуляция воспалительных реакций при респираторных инфекциях у детей. *Медицинский совет.* 2023;17(1):225–232. <https://doi.org/10.21518/ms2023-035>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Interferon inducers: clinical efficacy and regulation of inflammatory responses in paediatric respiratory infections

Khakim M. Vakhitov^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0001-9339-2354>, vhakim@mail.ru
Guzel F. Sitdikova¹, <https://orcid.org/0000-0001-5412-2204>, Guzel.Sitdikova@kpfu.ru
Ekaterina V. Loskutova^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-1818-3234>, loskutovakate@mail.ru
Lilia F. Vakhitova², <https://orcid.org/0000-0002-3643-2302>, vliliya@mail.ru
Inna N. Serdinskaya², <https://orcid.org/0000-0003-2297-6314>, inserz@yandex.ru

Abstract

Introduction. The study of the set of mechanisms of inflammation regulation plays an important role in shaping understanding of the local and general protective and adaptive processes in paediatric respiratory infections. The cytokine system is taken as universal, pleiotropic regulators of the cascade of inflammatory, immune and metabolic processes. Nowadays, the drugs with the potential for effecting the course of cytokine reactions are of great interest.

Aim. To evaluate the efficacy of the impact of low molecular weight interferon inducers with a wide range of biological activity on the severity of clinical symptoms and the level of pro- and anti-inflammatory cytokines of peripheral blood in paediatric respiratory infections.

Materials and methods. 98 children with ARVI aged 4 to 11 years were examined, of which 57 children received meglumine acridone acetate as etiotropic antiviral therapy at recommended age-related doses and were included in the treatment group. 41 children receiving only symptomatic treatment were included in the comparison group.

Results and discussions. Clinically, the use of meglumine acridone acetate resulted in decreased duration of the major symptoms of acute viral respiratory infections among children, reduced risk of complications, and decreased inflammatory manifestations. It was shown that the minimum levels of interleukin-1, -4 and -8 were typical for healthy children, which confirmed the activation of cytokine reactions only in the process of development of pathological symptoms from various organs and systems. An increase in all the studied cytokine levels was observed in ARVI, while the dominance in growth of pro-inflammatory cytokines with underlying slightly increased level of anti-inflammatory interleukin-4 was observed in severe general toxic syndrome and catarrhal signs. In similar cases, a balanced decrease in the levels of anti- and pro-inflammatory cytokines and a relatively rapid regression of clinical symptoms was noted during the meglumine acridone acetate therapy.

Conclusions. The use of meglumine acridone acetate contributes to the rapid relief of the major clinical symptoms of acute respiratory viral infections, and shortens the duration of the disease. The nature of cytokine reactions can serve as a marker of an unfavourable course of ARVI. The prescription of low-molecular interferon inducers balances an increase in the levels of pro- and anti-inflammatory cytokines of peripheral blood.

Keywords: clinical symptoms, complications, cytokines, interleukins, meglumine acridone acetate

Acknowledgments. The work was funded by the Strategic Academic Leadership Program of the Kazan (Volga Region) Federal University (PRIORITET-2030).

For citation: Vakhitov K.M., Sitdikova G.F., Loskutova E.V., Vakhitova L.F., Serdinskaya I.N. Interferon inducers: clinical efficacy and regulation of inflammatory responses in paediatric respiratory infections. *Meditinskiy Sovet*. 2023;17(1):225–232. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-035>.

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

ВВЕДЕНИЕ

В структуре заболеваемости детей всех возрастных групп болезни органов дыхания, и прежде всего острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ), занимают ведущее место [1]. Несмотря на разную этиологию, они имеют сходные эпидемиологические, патогенетические и клинические черты [2]. Характерный для всех ОРВИ симптомокомплекс включает: лихорадку, цефалгию, выраженную астенизацию и признаки поражения дыхательных путей. В настоящее время большое значение уделяется не только клинической картине, но и патофизиологическим механизмам регуляции гомеостаза, которые осуществляются множеством биологически активных веществ, в число которых входят цитокины [3]. Патофизиологические эффекты большинства цитокинов идентичны, многие из них способны взаимодействовать с одними и теми же рецепторными комплексами, что обеспечивает их большие функциональные возможности [4]. В ответ на массивное воздействие вирусных и бактериальных агентов происходит активация системы цитокинов: стимулируется выработка провоспалительных цитокинов различными клетками, в т. ч. моноцитами и макрофагами, и одновременно происходит выброс противовоспалительных интерлейкинов, препятствующих

развитию гиперергических реакций и срыву иммунных механизмов в условиях чрезмерной антигенной нагрузки [5]. Таким образом, именно формирование адекватного баланса про- и противовоспалительной активности обеспечивает стабильность и эффективность защитных механизмов при инфекционном процессе [6]. В отечественной педиатрической практике при ОРВИ обособленно используются препараты с различными механизмами действия, одинаково эффективные как для профилактики, так и для лечения заболевания. Важным прикладным аспектом является возможность их использования в разных возрастных группах пациентов [7]. Широкое применение в терапии вирусных заболеваний получили блокаторы М2-каналов, ингибиторы нейраминидазы, а также рекомбинантные интерфероны и индукторы интерферонов [8]. Двум последним группам в педиатрической практике в последние годы отдается предпочтение в связи с наличием ряда преимуществ [9].

Интерфероны являются цитокинами с широким спектром активности, опосредующими важнейшие механизмы адаптации, и служат первой линией защиты организма от инфекционных агентов, значительно опережающей выработку других специфических и неспецифических факторов резистентности [10]. При этом они обладают контрольно-регуляторными функциями и способностью

потенцировать функцию лимфоцитов. Интерфероны синтезируются клетками организма в ответ на внедрение различных генетически чуждых агентов и, в частности, ингибируют этапы репликации вирусов, обеспечивая защиту здоровых клеток. Снижение синтеза интерферонов приводит к сдвигам кооперативных взаимодействий иммунокомпетентных клеток и нарушению иммунного гомеостаза [11]. В здоровом организме и при заболевании интерфероногенез имеет свои особенности и включает несколько этапов (индукция, продукция, действие, эффекты), представляющих собой своеобразную патогенетическую цепную реакцию [12]. Интерфероны человека делят на 3 группы в зависимости от типа клеток, которые его синтезируют: альфа, бета и гамма. При этом интерферон- α и интерферон- β проявляют выраженную противовирусную активность, а интерферону- γ присуще преимущественно иммунорегуляторное и антипролиферативное действие. Биологическая активность интерферонов достаточно высока, чтобы даже при малой концентрации сделать клетку резистентной не только к вирусной, но и к бактериальной инфекции [13]. В последние десятилетия используется множество рекомбинантных и пегелированных препаратов интерферонов с различными вариантами введения в организм (интраназально, ректально, парентерально). Средства из данной группы показали свою высокую клиническую эффективность и в большинстве случаев не имеют возрастных ограничений для применения. Однако многократное введение экзогенного интерферона в больших дозах провоцирует избыточную сенсибилизацию и усиление процессов его нейтрализации вследствие выработки в организме человека антиинтерфероновых антител [14].

Идея использования эндогенных ресурсов по синтезу интерферона способствовала введению в арсенал клиницистов лекарственных средств, стимулирующих выработку собственного интерферона – индукторов интерферонов [15].

Несмотря на то что спектр действия и механизм работы эндогенных и экзогенных интерферонов идентичны, аутологичные интерфероны имеют ряд существенных преимуществ: не аллергенны, не стимулируют образование в организме ребенка антител к интерферону, их воздействие на организм длительное, что делает их эффективными средствами профилактики [16]. Важно отметить, что потенцирование индукторами интерферонов провоспалительного потенциала нейтрофильных гранулоцитов периферической крови за счет усиления генерации ими активных форм кислорода приводит к повышению биоцидных свойств крови и определяет не только их противовирусную, но и антибактериальную активность [17, 18].

При этом синтез эндогенного интерферона в организме находится под жестким цитокиновым контролем и не достигает значений, при которых происходит повреждение клеток и тканей организма, что исключает переизбыток интерферона в периферическом кровотоке и, следовательно, угнетение синтеза аутологичных

интерферонов по принципу отрицательной обратной связи [19, с. 142–148].

Индукторы интерферонов селективно инициируют синтез интерферона только у определенных групп клеток, что безопаснее и эффективнее, чем поликлональная активация экзогенными интерферонами [20].

К индукторам интерферонов относят разнородные по составу высоко- и низкомолекулярные природные и синтетические соединения, объединенные способностью активировать выработку альфа-, бета- и гамма-классов эндогенных интерферонов в организме [21]. Показано, что они хорошо сочетаются с рекомбинантными интерферонами, иммуномодуляторами и химиотерапевтическими средствами, при этом их комбинации в ряде случаев приводят к потенцированию лечебного действия [22]. Имеются сведения о том, что совместное использование индукторов интерферонов и других противовирусных препаратов, специфически ингибирующих вирусные ферменты, обеспечивает аддитивный и даже синергидный эффект по отношению к различным группам вирусов [23].

В настоящее время в широкой клинической практике в качестве индукторов интерферона используются различные синтетические и природные соединения, а также ряд официальных лекарственных средств, при этом препаратами выбора являются низкомолекулярные интерфероны – производные акридонуксусной кислоты, обладающие высокой биологической активностью, низкой токсичностью, наряду с отсутствием аллергенных и мутагенных свойств [24].

Среди широко используемых в настоящее время индукторов интерферонов из данной группы хорошо зарекомендовали себя лекарственные формы на основе меглюмина акридонацетата – синтетического низкомолекулярного препарата с широким спектром противовирусной активности, который, нарушая репликацию вируса и присоединение вирусных ДНК или РНК к капсидам, подавляет синтез вирусиндуцированных белков [25]. Доказана эффективность меглюмина акридонацетата и при широком использовании в качестве противогриппозного препарата [26]. Низкая токсичность и отсутствие метаболического расщепления в печени позволяют использовать его также при лечении герпетических инфекций, в частности цитомегаловируса и простого герпеса 1-го и 2-го типов [27]. Меглюмина акридонацетат относится к ранним индукторам интерферона, поскольку пик его выработки приходится на период от 4 до 8 ч с момента приема, постепенно снижается к 24 ч от момента введения препарата и полностью исчезает через 48 ч [28].

В тканях и органах, содержащих лимфоидные элементы, интерферон, индуцируемый под влиянием меглюмина акридонацетата, сохраняется в течение 72 ч [29]. Выявлено, что меглюмина акридонацетат способствует восстановлению Т-клеточного звена иммунитета: нормализует уровни субпопуляций CD3+, CD4+, а также количество CD16+ (естественных киллеров), CD8+, CD72+ (Т-лимфоцитов). Данные свойства позволяют рекомендовать препараты на основе

меглюмина акридоната в качестве эффективных средств для терапии вирусных инфекций на ранних стадиях либо в качестве средств их экстренной профилактики [30].

Меглюмина акридоната оказывает регулирующее влияние на цитокиновый статус, опосредующий каскад патогенетических изменений при развитии вирусных и бактериальных инфекций – ингибирует выработку провоспалительных интерлейкинов-1, -8 и фактора некроза опухолей и активирует синтез противовоспалительных интерлейкинов-4 и -10. Препараты на основе меглюмина акридоната способны усиливать клеточную чувствительность к другим иммуномодуляторам и индукторам интерферонов у пациентов разных возрастных групп [31]. Таким образом, их курсовое применение обоснованно при вирусных, бактериальных и аутоиммунных заболеваниях с целью модуляции функции различных звеньев иммунитета [32]. Имеются сведения, что меглюмина акридоната активен в отношении вируса клещевого боррелиоза, вируса Эпштейна – Барр, ротавирусов, а также демонстрирует эффективность при ревматических и других заболеваниях соединительной ткани, не только подавляя аутоиммунные реакции, но и оказывая противовоспалительное и обезболивающее действие путем дозозависимого специфического ингибирования внутриклеточного фермента цАМФ-фосфоэстеразы, что повышает чувствительность клетки к антигенному и митогенному влиянию [33].

Как и эндогенные интерфероны, меглюмина акридоната повышает выработку активных форм кислорода нейтрофильными гранулоцитами, способствуя усилению их антимикробной активности [34].

Высокая заболеваемость вирусными инфекциями требует использования препаратов, обладающих лечебными, профилактическими и иммуномодулирующими свойствами по отношению к широкому спектру возбудителей вирусных и бактериальных инфекций, чему в полной мере удовлетворяют производные меглюмина акридоната [35].

В связи со способностью регулировать интерфероногенез производные меглюмина акридоната широко используются для лечения вторичных иммунодефицитных и аутоиммунных состояний, а также в качестве средства неспецифической экстренной профилактики острых респираторных заболеваний в период их эпидемического подъема [36]. Проведенные наблюдения за детьми с частыми респираторными заболеваниями показали, что применение меглюмина акридоната уменьшало частоту повторных эпизодов острых респираторных инфекций в 1,4 раза, при этом удавалось добиться достоверного сокращения сроков лечения [11].

В этой связи представляла интерес оценка клинической эффективности применения меглюмина акридоната при лечении респираторных инфекций и его влияние на уровень цитокинов периферической крови.

Цель работ – анализ динамики клинических симптомов и уровня интерлейкинов-1, -4, -8 при ОРВИ у детей на фоне приема меглюмина акридоната.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами проведен анализ результатов амбулаторного лечения 98 детей с ОРВИ в возрасте от 4 до 12 лет за период 2016–2018 гг. и не нуждавшихся в стационарном лечении. В исследование включались больные в 1–2-е сут. от начала заболевания, имевшие выраженные проявления катарального, респираторного и интоксикационного синдрома. Наблюдение за детьми проводилось в течение 8–12 дней от момента первого обращения. Эффективность терапии оценивалась по динамике следующих симптомов: кашель, ринит, изменение тембра голоса (осиплость), лихорадка, общая интоксикация, переносимость препарата. Динамика клинической симптоматики оценивалась врачом при осмотре пациента по 3-балльной шкале (0 баллов – симптом отсутствует, 3 – выражен максимально). Помимо клинических методов исследования, определялись уровни интерлейкинов-1, -4, -8 методом ИФА набором реагентов «Вектор БЕСТ» (Россия). Чувствительность анализа менее 1 пг/мл.

Работа выполнена за счет средств Программы стратегического академического лидерства Казанского (Приволжского) федерального университета (ПРИОРИТЕТ-2030).

В соответствии с поставленной целью дети были разделены на 2 группы. В 1-ю группу вошли 57 детей, получавших необходимую симптоматическую терапию (назальные деконгестанты, жаропонижающие препараты и др.) совместно с меглюмина акридоната в возрастной дозировке по схеме в 1, 2, 4, 6, 8-е сут. Во 2-ю группу вошел 41 ребенок, использовавший только симптоматические лечебные средства (табл. 1).

В исследование не включались дети младше 4 и старше 12 лет, принимавшие другие антибактериальные или противовирусные средства (кроме меглюмина акридоната), а также отказавшиеся от динамического наблюдения. Сравнимые группы были сопоставимы по срокам начала терапии, полу, возрасту, а также по исходной степени выраженности респираторного синдрома, общей интоксикации и лихорадки. Процент легких и среднетяжелых вариантов течения болезни в группах также был практически идентичен.

С учетом поставленной цели работы нами проанализирована динамика клинических симптомов ОРВИ у детей исследуемых групп (табл. 2).

Вторым этапом нашего исследования явилось изучение влияния меглюмина акридоната на характер цитокиновых реакций у детей исследуемых групп. Забор

● Таблица 1. Общая характеристика детей исследуемых групп
● Table 1. Clinical characteristics of children from the study groups

Группы	Признаки			
	Пол (мал./дев.)	Возраст (годы)	Исходная тяжесть состояния, %	
			легкая	среднетяжелая
1-я (57 детей)	25/32	7,1 ± 1,5	46	54
2-я (41 ребенок)	19/22	6,6 ± 1,6	42	58

- **Таблица 2.** Динамика клинических симптомов у детей исследуемых групп
 ● **Table 2.** Changes in clinical symptoms of children from the study groups

Симптомы	Группы					
	1-я группа			2-я группа		
	1 сут.	4 сут.	7 сут.	1 сут.	4 сут.	7 сут.
Кашель	2,6 ± 0,22	1,1 ± 0,07	0,5 ± 0,02*	2,4 ± 0,18	1,6 ± 0,07	0,9 ± 0,04
Ринит	2,3 ± 0,08	0,8 ± 0,03*	0,4 ± 0,03*	2,8 ± 0,09	1,8 ± 0,05	0,8 ± 0,02
Тембр голоса	1,6 ± 0,32	0,2 ± 0,03	0	1,5 ± 0,19	0,2 ± 0,05	0
Лихорадка	2,9 ± 0,12	0,7 ± 0,05*	0,1 ± 0,02*	2,6 ± 0,07	1,3 ± 0,08	0,2 ± 0,05
Интоксикация	2,3 ± 0,17	0,7 ± 0,03*	0,4 ± 0,03	2,5 ± 0,22	1,2 ± 0,05	0,4 ± 0,07
Совокупный показатель выраженности клинических симптомов	2,31 ± 0,16	0,64 ± 0,05*	0,22 ± 0,03*	2,29 ± 0,19	1,18 ± 0,07	0,44 ± 0,05

* $p < 0,05\%$ при сравнении значений у детей в двух группах в определенные сроки.

- **Таблица 3.** Показатели уровней интерлейкинов-1, -4, -8 у детей исследуемых групп
 ● **Table 3.** Levels of interleukins-1, -4, -8 in children from the study groups

Дни забора крови	Группы детей и исследуемые цитокины					
	1-я группа, n = 21			2-я группа, n = 16		
	ИЛ-1	ИЛ-4	ИЛ-8	ИЛ-1	ИЛ-4	ИЛ-8
1–2-е сут.	1,38 ± 0,13	17,42 ± 0,36	33,9 ± 0,31	1,74 ± 0,12	19,57 ± 0,46	38,4 ± 0,78
4–6-е сут.	2,37 ± 0,28	41,18 ± 1,56	51,3 ± 1,81	4,02 ± 0,34	26,11 ± 1,18*	59,8 ± 2,32

* $p < 0,05$ при сравнении показателей у детей двух групп.

крови проводился на 1–2-е сут. от начала появления клинических симптомов и повторно на 4–6-й день болезни. Средние значения интерлейкинов-1, -4 и -8 приведены в *табл. 3*.

Приведенные данные демонстрируют идентичные показатели исследуемых цитокинов у детей сравниваемых групп на 1–2-е сут. болезни.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования динамики клинических симптомов ОРВИ у детей исследуемых групп показали у 1-й группы достоверное снижение интенсивности и длительности температурной реакции, уменьшение продолжительности симптомов интоксикации и быстрый регресс катаральных симптомов по сравнению со 2-й группой. Так, на фоне приема меглюмина акридоната выраженность клинических симптомов в совокупности достоверно снизилась уже к 4-му дню заболевания ($2,31 \pm 0,16$ до $0,64 \pm 0,05$ балла, $p < 0,05$), в то время как в группе детей, получавших только симптоматическое лечение, данный показатель к аналогичному сроку составил $1,18 \pm 0,07$ балла. К 7–8-му дню наблюдения в 1-й группе выраженность клинических симптомов оценивалась в $0,24 \pm 0,03$ балла, в то время как во 2-й группе показатель составил $0,44 \pm 0,05$ балла.

Результаты второй части исследования по изучению влияния меглюмина акридоната на характер цитокиновых реакций у детей исследуемых групп продемонстрировали: на 4–6-е сут. уровни всех цитокинов

показывали умеренный рост своих значений. На наш взгляд, важным аспектом дальнейших изменений явился относительно сбалансированный рост провоспалительных интерлейкинов-1, -8 и противовоспалительного интерлейкина-4 в первой группе. У детей второй группы аналогичной динамики роста интерлейкина-4 не отмечено. Данный факт, на наш взгляд, показывает, что использование меглюмина акридоната способствует сбалансированному росту уровня про- и противовоспалительных цитокинов, что позволяет избежать развития воспалительных реакций с деструктивным эффектом. Не исключено, что относительно быстрый регресс клинических симптомов ОРВИ в первой группе связан с тем, что повышение уровня ИЛ-4, имея контррегуляторный характер по отношению к ИЛ-1 и ИЛ-8, выступает в качестве фактора, стабилизирующего течение заболевания. Важно отметить, что положительная клиническая динамика и динамика цитокинемии достигнута на фоне приема меглюмина акридоната, что свидетельствует о том, что низкомолекулярные индукторы интерферона обладают широким спектром биологической активности, позволяющей их использовать при респираторных инфекциях у детей.

ВЫВОДЫ

Таким образом, показана целесообразность включения меглюмина акридоната в комплекс лечения ОРВИ у детей с целью уменьшения воспалительных проявлений, снижения риска развития осложнений,

уменьшения выраженности клинической симптоматики и продолжительности болезни. Важно отметить высокий профиль безопасности препарата: за время наблюдения побочных эффектов и аллергических реакций выявлено не было. Установленная динамика цитокинемии со сбалансированным повышением ИЛ-1, -4 и -8 на фоне приема меглюмина акридонатацетата имеет компенсаторный характер и направлена на стабилизацию провоспалительных реакций с целью ограничения воспаления и говорит о преобладании Th2-типа иммунного

ответа. Регулирующая роль низкомолекулярных индукторов интерферона на процессы воспаления подтверждает возможность их использования для регуляции и других адаптационных реакций, опосредованных цитокинами. Указанные данные, наряду с хорошей переносимостью препарата, позволяют рекомендовать его применение в педиатрии.



Поступила / Received 23.01.2023

Поступила после рецензирования / Revised 14.02.2023

Принята в печать / Accepted 14.02.2023

Список литературы / References

1. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Лобзин Ю.В., Таточенко В.К. и др. Острая респираторная вирусная инфекция у детей: современные подходы к диагностике и лечению. *Педиатрическая фармакология*. 2017;14(2):100–108. <https://doi.org/10.15690/pf.v14i2.1724>.
2. 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 in Children: Modern Approaches to Diagnosis and Treatment. *Pediatric Pharmacology*. 2017;14(2):100–108. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/pf.v14i2.1724>.
3. Сафиуллин Т.Р., Вахитов Х.М., Еремеева О.Н., Лоскутова Е.В., Воронцова И.А., Ибрагимова Ж.Р., Самойлова Н.В. Этиология заболеваний органов дыхания у детей: современные возможности диагностики. *Вятский медицинский вестник*. 2018;2(2):57–65. Режим доступа: <https://vyatmedvestnik.ru/index.php/vmv/issue/view/28/no2-58-2018>.
4. Safiullin T.R., Vahitov H.M., Eremeeva O.N., Loskutova E.V., Vorontsova I.A., Ibragimova Zh.R., Samoilova N.V. Etiology of respiratory diseases in children: modern diagnostic capabilities. *Medical Newsletter of Vyatka*. 2018;2(2):57–65. (In Russ.) Available at: <https://vyatmedvestnik.ru/index.php/vmv/issue/view/28/no2-58-2018>.
5. Симбирцев А.С. Иммунофармакологические аспекты системы цитокинов. *Бюллетень сибирской медицины*. 2019;18(1):84–95. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-1-84-95>.
6. Simbirtsev A.S. Immunopharmacological aspects of the cytokine system. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2019;18(1):84–95. (In Russ.) <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-1-84-95>.
7. Миromanova H.A., Миromanov A.M. Особенности продукции цитокинов у детей при различных вариантах течения гриппа. *Фундаментальные исследования*. 2014;10(6):1160–1165. Режим доступа: <https://s.fundamental-research.ru/pdf/2014/10-6/36008.pdf>.
8. Miromanova N.A., Miromanov A.M. Features of cytokine production in children with different variants of influenza. *Fundamental Research*. 2014;10(6):1160–1165. (In Russ.) Available at: <https://s.fundamental-research.ru/pdf/2014/10-6/36008.pdf>.
9. Вахитов Х.М., Пикуза О.И., Булатов В.П., Ослопов В.Н., Газиев А.Р., Вахитова Л.Ф. Мембранные и метаболические механизмы в патогенезе заболеваний органов дыхания у детей. 2-е изд., исправ. и доп. Казань: МеДДоК; 2018. 144 с. Режим доступа: <http://e-lib.kazangmu.ru/files/bibl/DOC/249361.pdf>.
10. Vakhitov Kh.M., Pikuza O.I., Bulatov V.P., Oslopov V.N., Gaziev A.R., Vakhitova L.F. Membrane and metabolic mechanisms in the pathogenesis of respiratory diseases in children. 2nd ed. Kazan: MeDDoK; 2018. 144 p. (In Russ.) Available at: <http://e-lib.kazangmu.ru/files/bibl/DOC/249361.pdf>.
11. Раймиев К.В. Провоспалительные и противовоспалительные цитокины в патогенезе остеоартрита. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова*. 2018;10(3):19–27. <https://doi.org/10.17816/mechnikov201810319-27>.
12. Raymuyev K.V. Pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in the pathogenesis of osteoarthritis. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2018;10(3):19–27. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/mechnikov201810319-27>.
13. Шульдяков А.А., Ляпина Е.П., Соболева Л.А., Романцов М.Г., Перминова Т.А., Кузнецов В.И., Наркайтис Л.С. Использование индукторов интерферона в клинике инфекционных болезней. *Антибиотики и химиотерапия*. 2018;63(3–4):28–36. Режим доступа: https://www.antibiotics-chemotherapy.ru/jour/article/view/74?locale=ru_RU.
14. Shuldyakov A.A., Lyapina E.P., Soboleva L.A., Romantsov M.G., Perminova T.A., Kuznetsov V.I., Narkaitis L.S. The Use of Interferon Inducers in an Infectious Disease Clinic. *Antibiotiki i Khimioterapiya*. 2018;63(3–4):28–36. (In Russ.) Available at: https://www.antibiotics-chemotherapy.ru/jour/article/view/74?locale=ru_RU.
15. Горелов А.В., Алимова Л.В., Феклисова Л.В., Целипанова Е.Е., Михайлова Е.В., Шведова Н.М. и др. Препараты интерферона в терапии острых респираторных вирусных инфекций и гриппа у новорожденных и детей первых месяцев жизни. *Лечащий врач*. 2015. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2015/01/15436133>.
16. Gorelov A.V., Alimova L.V., Feklisova L.V., Tselipanova E.E., Mikhaylova E.V., Shvedova N.M. et al. Interferon preparations in therapy of acute respiratory viral infections and flu in newborns and infants. *Lechaschi Vrach*. 2015. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2015/01/15436133>.
17. Селькова Е.П., Гаращенко Т.И., Гаращенко М.В. Элиминационная терапия слизистых оболочек верхних дыхательных путей в профилактике гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций. *Вопросы современной педиатрии*. 2006;5(2):82–85. Режим доступа: https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/727?locale=ru_RU.
18. Sel'kova E., Garaschenko T., Garaschenko M. Elimination therapy of upper respiratory tract mucous tissues as a mean of prophylaxis of influenza and other acute viral respiratory tract infections in children. *Current Pediatrics*. 2006;5(2):82–84. (In Russ.) Available at: https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/727?locale=ru_RU.
19. Заплатников А.Л., Бурцева Е.И., Гирин А.А., Короид Н.В., Гарина Е.А. Современные возможности и принципы рациональной терапии гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2014;13(1):129–133. <https://doi.org/10.15690/vsp.v13i1.923>.
20. Zaplatnikov A.L., Burtseva E.I., Girina A.A., Koroid N.V., Garina E.A. Modern possibilities and principles of rational treatment of influenza and other acute respiratory infections in children. *Current Pediatrics*. 2014;13(1):129–133. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vsp.v13i1.923>.
21. Кирилина С.А. Стандарты диагностики и лечения гриппа и ОРВИ. Циклоферон – опыт клинического использования. *Практика педиатра*. 2018;1(1):24–29. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=32619879>.
22. Kirilina S.A. Standards for the diagnosis and treatment of influenza and ARVI. Cycloferon: experience of clinical use. *Paediatric Practice*. 2018;1(1):24–29. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=32619879>.
23. Ершов Ф.И., Наровлянский А.Н. Использование индукторов интерферона при вирусных инфекциях. *Вопросы вирусологии*. 2015;60(2):5–10. Режим доступа: <https://virusjour.crie.ru/jour/article/view/317>.
24. Ershov F.I., Narovlyansky A.N. Usage of interferon inducers during viral infections. *Voprosy Virusologii*. 2015;60(2):5–10. (In Russ.) Available at: <https://virusjour.crie.ru/jour/article/view/317>.
25. Суровенко Т.Н., Присеко Л.Г. Применение препаратов интерферона и его индукторов в амбулаторной педиатрической практике. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2018;4(4):79–83. <https://doi.org/10.17238/Pml1609-1175.2018.4.79-83>.
26. Surovenko T.N., Priseko L.G. The use of interferon and its inducers in outpatient pediatric practice. *Pacific Medical Journal*. 2018;4(4):79–83. (In Russ.) <https://doi.org/10.17238/Pml1609-1175.2018.4.79-83>.
27. Ершов Ф.И., Киселев О.И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). М.: ГЭОТАР-Медиа; 2005. 368 с.
28. Ershov F.I., Kiselev O.I. Interferons and their inducers (from molecules to drugs). Moscow: GEOTAR-Media; 2005. 368 p.
29. Исаков В.А., Исаков Д.В. Иммуномодуляторы в терапии и профилактике герпесвирусных инфекций. *Клиническая медицина*. 2015;4(4):16–24. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/immunomodulatory-v-terapii-i-profilaktike-herpesvirusnyh-infektsiy>.
30. Isakov V.A., Isakov D.V. Immunomodulators in the treatment and prevention of herpes virus infections. *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2015;4(4):16–24. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/immunomodulatory-v-terapii-i-profilaktike-herpesvirusnyh-infektsiy>.
31. Шульдяков А.А., Ляпина Е.П., Соболева Л.А., Романцов М.Г., Перминова Т.А., Кузнецов В.И., Наркайтис Л.И. Использование индукторов интерферона в клинике инфекционных болезней. *Антибиотики и химиотерапия*. 2018;63(3–4):28–36. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/ispolzovanie-induktorov-interferona-v-klinike-infektsionnyh-bolezney>.

- Shuldyakov A.A., Lyapina E.P., Soboleva L.A., Romantsov M.G., Perminova T.A., Kuznetsov V.I., Narkaitis L.S. The Use of Interferon Inducers in an Infectious Disease Clinic. *Antibiotiki i Khimioterapiya*. 2018;63(3-4):28–36. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/ispolzovanie-induktorov-interferona-v-klinike-infektsionnyh-bolezney>.
17. Маринич В.В., Мизерницкий Ю.Л. Использование индукторов интерферонотенеза в профилактике респираторных заболеваний у спортсменов. *Здоровье для всех*. 2018;(2):18–26. Режим доступа: <https://ojs.polessu.by/ZdV/article/view/1159/996>.
Marinich V.V., Mizernitskiy Yu.L. Using inducers of interferon as prophylaxis of respiratory diseases in athletes. *Health for All*. 2018;(2):18–26. (In Russ.) Available at: <https://ojs.polessu.by/ZdV/article/view/1159/996>.
 18. Дьякова С.Э. Оптимизация терапии (частых) острых респираторных инфекций у детей: от теории к практике. *Практика педиатра*. 2016;(11–12):10–13. Режим доступа: <https://medi.ru/info/12768>.
Dyakova S.E. Optimization of the treatment of (frequent) acute respiratory infections in children: from theory to practice. *Paediatrician Practice*. 2016;(11–12):10–13. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/info/12768>.
 19. Хаитов Р.М., Атуллаханова Р.И., Шульженко А.Е. (ред.). *Иммунотерапия*. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018. 768 с. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/hr/book/ISBN9785970443781.html>.
Khaitov R.M., Atullakhanova R.I., Shulzhenko A.E. (eds.). *Immunotherapy*. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2018. 768 p. (In Russ.) Available at: <https://www.rosmedlib.ru/hr/book/ISBN9785970443781.html>.
 20. Вахитов Х.М., Пикуза О.И., Вахитова Л.Ф., Закирова А.М., Ризванова Ф.Ф. и др. Индукторы интерферона в профилактике и лечении респираторных инфекций у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2019;64(3):103–108. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-38-103-108>.
Vakhitov H.M., Pikuza O.I., Vakhitova L.F., Zakirova A.M., Rizvanova F.F. Interferon inducers in prevention and treatment of respiratory infections in children. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2019;64(3):103–108. (In Russ.) <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-3-103-108>.
 21. Оспельникова Т.П., Левицкая Д.С., Колодяжная Л.В., Шитова А.Д., Осипцов В.Н., Арифиллина Л.Р. и др. Биологическая активность интерферонов при новой коронавирусной инфекции COVID-19. *Вопросы вирусологии*. 2022;67(2):142–152. <https://doi.org/10.36233/0507-4088-99>.
Ospelnikova T.P., Levitskaya D.S., Kolodyazhnaya L.V., Shitova A.D., Osipov V.N., Arifullina L.R. et al. Biological activity of interferons in the novel coronavirus infection COVID-19. *Voprosy Virusologii*. 2022;67(2):142–152. (In Russ.) <https://doi.org/10.36233/0507-4088-99>.
 22. Кареткина Г.Н. Грипп и другие острые респираторные инфекции: современные принципы и практика лечения. *Медицинский совет*. 2017;(5):54–57. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-5-54-57>.
Karetkina G.N. Influenza and other acute respiratory infections: current principles and treatment practice. *Meditsinskiy Sovet*. 2017;(5):54–57. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-5-54-57>.
 23. Ющук Н.Д., Хадарцев О.С. Профилактика гриппа и острых респираторных вирусных инфекций с учетом особенностей их эпидемического процесса (материалы для подготовки лекции). *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2018;7(2):44–51. <https://doi.org/10.24411/2305-3496-2018-12004>.
Yushchuk N.D., Khadartsev O.S. Prevention of influenza and acute respiratory viral infections and their epidemic process characteristics (lecture preparation materials). *Infectious Diseases: News, Opinions, Training*. 2018;7(2):44–51. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/2305-3496-2018-12004>.
 24. Григорян С.С., Петров А.Ю., Исаева Е.И., Музыкин М.А., Коваленко А.Л., Романцов М.Г. Индукция интерферонов 1-, 2- и 3-го типов солями акридонуксусной кислоты. *Антибиотики и химиотерапия*. 2014;59:9–10. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/induktsiya-interferonov-1-2-i-3-go-tipov-solyami-akridonuksusnoy-kisloty>.
Grigoryan S.S., Petrov A.Yu., Isayeva E.I., Muzykin M.A., Kovalenko A.L., Romantsov M.G. Induction of Type 1, 2 and 3 Interferons by Acridone Acetates. *Antibiotiki i Khimioterapiya*. 2014;59:9–10. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/induktsiya-interferonov-1-2-i-3-go-tipov-solyami-akridonuksusnoy-kisloty>.
 25. Шульдяков А.А., Ляпина Е.П., Поляков В.К., Барыльник Ю.Б., Лиско О.Б., Мишагин Н.И. Дериваты акридонуксусной кислоты в практике педиатра. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2019;64(2):110–116. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-2-110-116>.
Shuldyakov A.A., Lyapina E.P., Polyakov V.K., Barylnik Yu.B., Lisko O.B., Mishagin N.I. Derivatives of acridone acetic acid in pediatric practice. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2019;64(2):110–116. (In Russ.) <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-2-110-116>.
 26. Алимбарова Л.М. Применение Циклоферона при лечении и профилактике гриппа и ОРВИ (клинический обзор). *Практическая медицина*. 2014;7(83):168–171. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/primeneniye-tsikloferona-pri-lechenii-i-profilaktike-grippa-i-orvi-klinicheskiy-obzor>.
Alimbarova L.M. Application of Cycloferon for treatment and prevention of influenza and ARVI (clinical review). *Practical Medicine*. 2014;7(83):168–171. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/primeneniye-tsikloferona-pri-lechenii-i-profilaktike-grippa-i-orvi-klinicheskiy-obzor>.
 - (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/primeneniye-tsikloferona-pri-lechenii-i-profilaktike-grippa-i-orvi-klinicheskiy-obzor>.
 27. Хмилевская С.А., Зайцева И.А. Индукторы интерферона в терапии больных дошкольного возраста с реактивацией Эпштейна – Барр вирусной инфекцией. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2016;79(6):24–29. <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2016-79-6-24-29>.
Khmilevskaya S.A., Zaytseva I.A. Using Interferon Inducers in Therapy of Pre-School-Age Patients with Reactivated Epstein – Barr Virus Infection. *Ekspperimental'naya i Klinicheskaya Farmakologiya*. 2016;79(6):24–29. (In Russ.) <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2016-79-6-24-29>.
 28. Харитонова Л.А., Исрафилова О.Е. Опыт применения циклоферона в комплексной терапии рекуррентных инфекций респираторного тракта у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2018;63(3):98–104. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2018-63-3-98-104>.
Kharitonova L.A., Israfilova O.E. Experience of cycloferon therapy in the complex therapy of recurrent respiratory infections in children. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2018;63(3):98–104. (In Russ.) <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2018-63-3-98-104>.
 29. Пикуза О.И., Вахитов Х.М., Закирова А.М., Генералова Е.В. Перспективы использования индукторов интерферона (циклоферона) в педиатрической практике. *Практика педиатра*. 2015;(11–12):11–15. Режим доступа: <https://medi.ru/info/8796>.
Pikuza O.I., Vakhitov Kh.M., Zakirova A.M., Generalova E.V. Prospects for the use of interferon (cycloferon) inducers in pediatric practice. *Paediatrician Practice*. 2015;(11–12):11–15. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/info/8796>.
 30. Думова С.В. Возможности использования циклоферона в педиатрии. *Практика педиатра*. 2017;(4):3–6. Режим доступа: https://medi.ru/pp/arhiv/zhurnal_praktika_pediatra_arhiv_zhurnal_sentyabr_2017_god/sentyabr_2017/13646.
Dumova S.V. Potential use of cycloferon in paediatrics. *Paediatrician Practice*. 2017;(4):3–6. (In Russ.) Available at: https://medi.ru/pp/arhiv/zhurnal_praktika_pediatra_arhiv_zhurnal_sentyabr_2017_god/sentyabr_2017/13646.
 31. Харитонова Л.А., Исрафилова О.Е. Опыт применения циклоферона в комплексной терапии рекуррентных инфекций респираторного тракта у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2018;63(3):98–104. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2018-63-3-98-104>.
Kharitonova L.A., Israfilova O.E. Experience of cycloferon therapy in the complex therapy of recurrent respiratory infections in children. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2018;63(3):98–104. (In Russ.) <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2018-63-3-98-104>.
 32. Мазина Н.К., Мазин П.В., Коваленко А.Л. Клиническая эффективность циклоферона при ВИЧ- и герпесных инфекциях у детей и взрослых. Систематический обзор и результаты мета-анализа. *Медицинские новости Грузии*. 2018;(9):121–129. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=45561388>.
Mazina N.K., Mazin P.V., Kovalenko A.L. Clinical efficiency of cycloferon in children and adults with hiv and/or herpes infection: systematic review and meta-analysis. *Georgian Medical News*. 2018;(9):121–129. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=45561388>.
 33. Черникова А.А., Гордеев А.В., Бениова С.Н. Иммунотерапия иксодового клещевого боррелиоза у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2017;62(3):120–123. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2017-62-3-121-124>.
Chernikova A.A., Gordeets A.V., Beniova S.N. Immunotherapy of ixodes tick borreliosis in children. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2017;62(3):120–123. (In Russ.) <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2017-62-3-121-124>.
 34. Шабанов П.Д., Мокренко Е.В. Синтетические индукторы интерферона в лечении и профилактике острых воспалительных заболеваний дыхательных путей. *Поликлиника*. 2015;(3):117–120. Режим доступа: <http://poliklin.ru/imagearticle/201503/117-120.pdf>.
Shabanov P.D., Mokrenko E.V. Synthetic interferon inducers in the treatment and prevention of acute respiratory tract inflammatory diseases. *Poliklinika*. 2015;(3):117–120. (In Russ.) Available at: <http://poliklin.ru/imagearticle/201503/117-120.pdf>.
 35. Мазина Н.К., Шешунов И.В., Мазин В.П., Коваленко А.Л., Заплутанов В.А. Клиническая эффективность иммуномодулятора циклоферона (таблетки) при вирусных инфекциях органов дыхания. Систематический обзор и мета-анализ. *Терапевтический архив*. 2017;89(11):83–91. <https://doi.org/10.17116/terarkh2017891183-91>.
Mazina N.K., Sheshunov I.V., Mazin V.P., Kovalenko A.L., Zaplutanov V.A. Clinical efficacy of the immunomodulatory agent cycloferon (tablets) in viral respiratory infections: Results of a systematic review and meta-analysis. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2017;89(11):84–92. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/terarkh2017891183-91>.
 36. Романцов М.Г. Циклоферон – современное средство профилактики респираторных заболеваний у детей. *Поликлиника*. 2015;(1):83–84. Режим доступа: [http://poliklin.ru/imagearticle/20155\(1\)/83.pdf](http://poliklin.ru/imagearticle/20155(1)/83.pdf).
Romantsov M.G. Cycloferon: modern medicine for the prevention of paediatric respiratory diseases. *Poliklinika*. 2015;(1):83–84. (In Russ.) Available at: [http://poliklin.ru/imagearticle/20155\(1\)/83.pdf](http://poliklin.ru/imagearticle/20155(1)/83.pdf).

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Вахитов Х.М.**

Концепция и дизайн исследования – **Вахитов Х.М., Ситдикова Г.Ф.**

Написание текста – **Лоскутова Е.В., Вахитова Л.Ф., Сердинская И.Н.**

Сбор и обработка материала – **Лоскутова Е.В., Вахитова Л.Ф., Сердинская И.Н.**

Обзор литературы – **Лоскутова Е.В., Вахитова Л.Ф., Сердинская И.Н.**

Анализ материала – **Вахитов Х.М., Лоскутова Е.В., Вахитова Л.Ф., Ситдикова Г.Ф.**

Статистическая обработка – **Вахитов Х.М.**

Редактирование – **Вахитов Х.М., Ситдикова Г.Ф.**

Утверждение окончательного варианта статьи – **Вахитов Х.М., Ситдикова Г.Ф.**

Information about the authors:

The concept of the article – **Khakim M. Vakhitov**

The concept and design of the study – **Khakim M. Vakhitov, Guzel F. Sitdikova**

Writing the text – **Ekaterina V. Loskutova, Lilia F. Vakhitova, Inna N. Serdinskaya**

Collection and processing of material – **Ekaterina V. Loskutova, Lilia F. Vakhitova, Inna N. Serdinskaya**

Literature review – **Ekaterina V. Loskutova, Lilia F. Vakhitova, Inna N. Serdinskaya**

Analysis of the material – **Khakim M. Vakhitov, Ekaterina V. Loskutova, Lilia F. Vakhitova, Guzel F. Sitdikova**

Statistical processing – **Khakim M. Vakhitov**

Editing – **Khakim M. Vakhitov, Guzel F. Sitdikova**

Approval of the final version of the article – **Khakim M. Vakhitov, Guzel F. Sitdikova**

Информация об авторах:

Вахитов Хаким Муратович, д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; vhakim@mail.ru

Ситдикова Гузель Фаритовна, д.б.н., профессор, заведующая кафедрой физиологии человека и животных, Казанский (Приволжский) федеральный университет; 420008, Россия, Казань, ул. Кремлевская, д. 18; Guzel.Sitdikova@kpfu.ru

Лоскутова Екатерина Васильевна, к.м.н., ассистент кафедры госпитальной педиатрии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; loskutovakate@mail.ru

Вахитова Лилия Фаукатовна, к.м.н., ассистент кафедры госпитальной педиатрии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; vliliya@mail.ru

Сердинская Инна Николаевна, ординатор кафедры госпитальной педиатрии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; inserz@yandex.ru

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; vhakim@mail.ru

Guzel F. Sitdikova, Dr. Sci. (Biol.) Professor, Head of Department of Human and Animal Physiology, Kazan Federal University; 18, Kremlevskaya St., Kazan, 420008, Russia; Guzel.Sitdikova@kpfu.ru

Ekaterina V. Loskutova, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Hospital Pediatrics, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; loskutovakate@mail.ru

Lilia F. Vakhitova, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Hospital Pediatrics, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; vliliya@mail.ru

Inna N. Serdinskaya, Intern of the Department of Hospital Pediatrics, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; inserz@yandex.ru

Синдром дистальной интестинальной обструкции у ребенка с муковисцидозом

А.Т. Камилова, <https://orcid.org/0000-0003-1695-0978>, okamilova@mail.ru

С.И. Геллер[✉], <https://orcid.org/0000-0002-1210-6633>, geller_svetlana@mail.ru

Д.Х. Дуstmухамедова, dustm1979@mail.ru

Л.Х. Насирова, lnasirova86@gmail.com

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии; 100179, Республика Узбекистан, Ташкент, ул. 2-й Чимбай, проезд Талант, д. 3

Резюме

Представлен анализ клинического случая ребенка с синдромом дистальной интестинальной непроходимости при муковисцидозе. Пациентка в возрасте 9,5 года поступила в отделение гастроэнтерологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра педиатрии (Республика Узбекистан) с жалобами на увеличение окружности живота, усиленную перистальтику, слабость, вялость, отеки конечностей, жидкий стул и снижение массы тела. Из анамнеза: у девочки с 6 лет наблюдалась периодическая рвота, не связанная с приемом пищи. В 8 лет состояние ухудшилось, к рвоте присоединилось вздутие живота. По месту жительства был поставлен диагноз «острая кишечная непроходимость; заворот сигмовидной кишки». В течение последующих 6 мес. состояние было относительно удовлетворительным, затем начались нарушения стула – 3–4 раза в день и вздутие живота. Учитывая наличие стеатореи, изменений поджелудочной железы на УЗИ и МСКТ, ребенок направлен к генетику, результат потового теста – 86,0 мЭкв/л. Был поставлен диагноз «муковисцидоз, смешанная форма; синдром дистальной интестинальной обструкции; частичная кишечная непроходимость; белково-энергетическая недостаточность тяжелой степени». Исключены целиакия и ВИЧ. На фоне проводимой терапии состояние ребенка относительно улучшилось. В течение месяца после выписки состояние было удовлетворительным, затем вновь ухудшилось. Через 3 мес. девочка была повторно госпитализирована с теми же жалобами. После консультации хирургов были даны рекомендации о проведении операции в связи с появлением признаков частичной нижнекишечной непроходимости, но родственники подписали добровольный отказ от операции, ребенка под расписку забрали домой. Девочка была выписана с окончательным диагнозом «муковисцидоз, смешанная форма, тяжелое течение; синдром дистальной интестинальной обструкции; частичная нижнекишечная непроходимость; синдром экссудативной энтеропатии; белково-энергетическая недостаточность тяжелой степени». Через 2 нед. после выписки девочка скончалась. Синдром дистальной интестинальной непроходимости может быть неправильно оценен специалистами, не знакомыми с муковисцидозом. Детские гастроэнтерологи и хирурги должны быть насторожены при обнаружении данного состояния в сочетании с другими симптомами, указывающими на муковисцидоз.

Ключевые слова: муковисцидоз, синдром дистальной интестинальной обструкции, DIOS, кишечная непроходимость, дети

Для цитирования: Камилова А.Т., Геллер С.И., Дуstmухамедова Д.Х., Насирова Л.Х. Синдром дистальной интестинальной обструкции у ребенка с муковисцидозом. *Медицинский совет*. 2023;17(1):233–239. <https://doi.org/10.21518/ms2022-023>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Distal intestinal obstruction syndrome in a child with cystic fibrosis

Altinoy T. Kamilova, <https://orcid.org/0000-0003-1695-0978>, okamilova@mail.ru

Svetlana I. Geller[✉], <https://orcid.org/0000-0002-1210-6633>, geller_svetlana@mail.ru

Dinora Kh. Dustmukhamedova, dustm1979@mail.ru

Lazokat Kh. Nasirova, lnasirova86@gmail.com

Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Pediatrics; 3, 2nd Chimbay St., Talant Proezd, Tashkent, 100179, Republic of Uzbekistan

Resume

The aim of the study – to analyze the clinical case of a child with distal intestinal obstruction syndrome in cystic fibrosis. A 9.5 year old patient was admitted to the Gastroenterology Department of the Republican Specialized Scientific and Practical Center of Pediatrics with complaints of an increase in abdominal circumference, increased peristalsis, weakness, lethargy, swelling in the limbs, loose stools, and weight loss. From the anamnesis: from the age of 6 years it was observed periodic vomiting, not associated with food intake. At the age of 8 years, the condition worsened, bloating joined the vomiting. At the place of residence, the diagnosis was made "Acute intestinal obstruction. Volvulus of the sigmoid colon". Over the next 6 months, the condition was relatively satisfactory, and then stool disorders began – 3–4 times a day and bloating. Considering the presence of steatorrhea, changes in the pancreas on ultrasound and MSCT, the child was referred to a geneticist, the result of a sweat test was 86.0 mEq/L. The diagnosis was made: Cystic fibrosis, mixed form. Syndrome of distal intestinal obstruction. Partial intestinal obstruction. Severe PEI, celiac disease and HIV were excluded. On the background of the therapy, the child's condition improved relatively.

Within a month after discharge, the condition was satisfactory, and then worsened again. After 3 months, the girl was re-hospitalized with the same complaints. After consulting the surgeons, recommendations were given to perform the operation due to the appearance of signs of partial lower intestinal obstruction, but the relatives signed a voluntary refusal of the operation, the child was taken home against receipt. The girl was discharged with the final diagnosis: Cystic fibrosis, mixed form, severe course. Syndrome of distal intestinal obstruction. Partial lower intestinal obstruction. Syndrome of exudative enteropathy, severe PEI. The girl died 2 weeks after discharge. Distal intestinal obstruction syndrome (DIOS) may be misunderstood by those who are not familiar with cystic fibrosis. Pediatric gastroenterologists, surgeons should be alert when this condition is detected in combination with other symptoms indicating cystic fibrosis.

Keywords: cystic fibrosis, distal intestinal obstruction syndrome, DIOS, intestinal obstruction, children

For citation: Kamilova A.T., Geller S.I., Dustmukhamedova D.Kh., Nasirova L.Kh. Distal intestinal obstruction syndrome in a child with cystic fibrosis. *Meditinskiy Sovet*. 2023;17(1):233–239. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2022-023>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Муковисцидоз (МВ), или кистозный фиброз, поджелудочной железы – это аутосомное заболевание, вызванное мутацией регулятора трансмембранной проводимости МВ-белка канала клеточной мембраны для транспорта хлорид-ионов [1].

МВ поражает множество органов, в том числе желудочно-кишечный тракт, дыхательную систему. Синдром дистальной кишечной непроходимости (синдром дистальной интестинальной обструкции – СДИО) – редкое осложнение у больных МВ, характеризующееся накоплением вязких каловых масс, прикрепленных к стенке кишечника, в сочетании с липким слизистым секретом, локализующимся в дистальном отделе подвздошной кишки [2, 3].

Рабочая группа ESPGHAN дает определение СДИО как состоянию полной кишечной непроходимости, о чем свидетельствует рвота желчным содержимым, боль в животе и его вздутие. При обследовании тонкой кишки можно увидеть уровни жидкости и воздуха, соответствующие кишечной непроходимости из-за калового сдавления в подвздошно-слепой области [4]. Частота СДИО составляет 23,3–35,5 эпизода на 1000 пациентов с МВ в год [5, 6].

В литературе описано лишь несколько случаев СДИО у детей. **Цель** этого исследования состоит в том, чтобы сообщить о случае СДИО у 9-летней девочки, диагноз МВ которой был выставлен впервые при поступлении.

Проведенное исследование обобщается в соответствии с рекомендациями SCARE [7].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка Н., проживающая в сельской местности Республики Узбекистан, в возрасте 9,5 года поступила в отделение гастроэнтерологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра педиатрии (РСНПМЦ педиатрии) с жалобами на увеличение окружности живота, усиленную, видимую на глаз перистальтику кишечника, слабость, вялость, отеки на стопах, жидкий стул до 4–5 раз в сутки и снижение массы тела. Из анамнеза: ребенок от 2-й беременности, 2-х родов, родилась в срок с массой тела 3500 г. Кормилась

грудью до 1,5 года, часто не болела. Со слов матери, до 6 лет развивалась нормально. В возрасте 6 лет у девочки стала наблюдаться периодическая рвота, 2–3 раза в неделю, не связанная с приемом пищи, склонность стула к запорам. Амбулаторно получала лечение ферментами поджелудочной железы, прокинетики, но выраженного эффекта от проводимой терапии не было, рвота и тошнота повторялись каждый месяц с промежутком в полгода в возрасте 7 лет. В 8 лет состояние ухудшилось, к рвоте присоединилось выраженное вздутие живота. Девочка госпитализирована в больницу по месту жительства, где был установлен диагноз «острая кишечная непроходимость (низкая); заворот сигмовидной кишки; распространенный серозный перитонит». Была проведена лапаротомия, ход операции неизвестен, выписка не предоставлена. В течение последующих 6 мес. состояние пациентки было относительно удовлетворительным, затем начались нарушения стула – 3–4 раза в день и вздутие живота. Обратились к врачу по месту жительства, был назначен ферментный препарат, однако улучшения не было. За 3 мес. до госпитализации вздутие стало более выраженным, стул постоянно жидкий, девочка была отправлена в Ташкент и госпитализирована в отделение гастроэнтерологии РСНПМЦ педиатрии.

Наследственность: отец был несколько раз прооперирован в связи с повторяющейся непроходимостью кишечника и скончался во время одной из операций в возрасте 35 лет.

Состояние при поступлении тяжелое, тяжесть обусловлена выраженной нутритивной недостаточностью, вялостью. Масса тела – 25 кг (–1 стандартное отклонение (СО)), рост – 126 см (–1 СО), массо-ростовой индекс – 3 СО по критериям Всемирной организации здравоохранения¹. Девочка ослаблена, в контакт вступает неохотно, аппетит снижен. Кожные покровы чистые, бледного цвета, телосложение астеническое. На стопах выраженные отеки (рис. 1). Периферические лимфоузлы увеличены, размером с крупную горошину. Дыхание свободное, кашля нет, в легких аускультативно жесткое дыхание, хрипов нет. Тоны сердца приглушены, аритмичны, частота сердечных сокращений – 88 уд/мин. Живот увеличен

¹ WHO Multicentre Growth Reference Study (MGRS). Available at: <https://www.who.int/tools/child-growth-standards/who-multicentre-growth-reference-study>.

в объеме, окружность 85 см, симметричен, участвует в акте дыхания, на передней брюшной стенке послеоперационные рубцы. Живот при пальпации напряжен, видна и слышна на расстоянии перистальтика кишечных петель (*рис. 2*). В связи с выраженным вздутием живота пальпация печени и селезенки не представлялась возможной. Стул 4 раза в день, жидкий. Диурез не нарушен.

Диагностический поиск проводился по выявлению причины синдрома мальабсорбции и признаков частичной кишечной непроходимости. В общем анализе крови: анемия легкой степени (гемоглобин 104,0 г/л), лейкоцитоз ($10,4 \times 10^9/\text{л}$), остальные показатели были без патологических изменений. Биохимическое исследование крови установило наличие гипопропротеинемии (общий белок 45 г/л) и гипоальбуминемии (альбумин 21 г/л). Значения трансафераз и билирубина были в пределах референсных значений. Общий анализ кала: стеаторея 1-го типа +++, слизь +, лейкоциты 2–3/1. Антитела к тканевой трансглутаминазе были в пределах референсных значений при нормальных показателях иммуноглобулина А (IgA), что позволило исключить диагноз целиакии (антитела к тканевой трансглутаминазе IgA 0,6 Ед/мл, суммарные IgA 6,7 г/л).

- **Рисунок 1.** Выраженные отеки на нижних конечностях
- **Figure 1.** Severe edema in the lower extremities



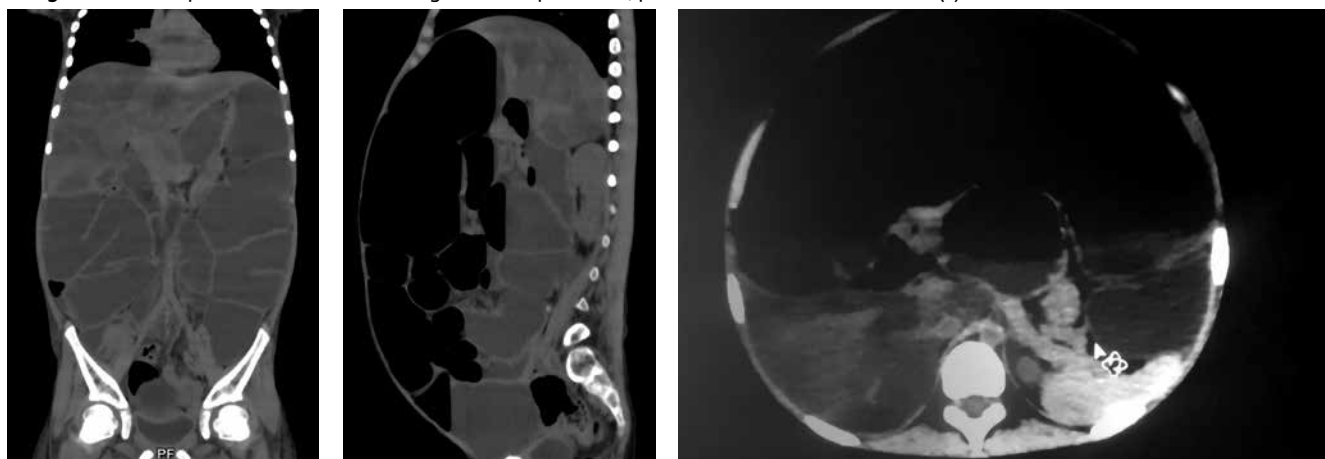
Иммуноферментный анализ на вирус иммунодефицита человека показал отрицательный результат. Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости: расширение петель кишечника, содержимое кишечника неоднородное, выраженный метеоризм, затрудняющий визуализацию других органов.

Результаты мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) (*рис. 3*) показали следующее. Легочный рисунок усилен, местами деформирован, особенно в проекции нижних долей легких. Бронхиальное дерево проходимо на всем протяжении. Корни легких умеренно расширены, уплотнены. На серии снимков органов грудной клетки и брюшной полости с мультипланарной реконструкцией на коронарном и сагиттальном срезе в абдоминальном окне определяется снижение плотности печени – +28–32 едН. Поджелудочная железа: головка 1,2 см, тело 1,1 см, хвост 1,3 см, однородной структуры, уплотнена. Также отмечается неравномерная гаустрация петель толстого кишечника с дилатацией, множественные горизонтальные уровни с наличием жидкостного содержимого. Отмечается высокое стояние купола диафрагмы. На рисунке с 3D-моделированием также можно увидеть дилатацию петель толстого кишечника (*рис. 3*).

- **Рисунок 2.** Вздутие живота и видимая на расстоянии перистальтика кишечных петель
- **Figure 2.** Abdominal distention and intestinal peristalsis visible from a distance



- **Рисунок 3.** МСКТ-картина реактивных изменений поджелудочной железы, частичной кишечной непроходимости (?)
- **Figure 3.** MSCT picture of reactive changes of the pancreas, partial intestinal obstruction (?)



Учитывая наличие выраженной стеатореи в копрограмме, изменений поджелудочной железы на МСКТ, было решено определить значения хлоридов пота, уровень которых составил 86,0 мЭкв/л, на основании чего был установлен диагноз МВ. К сожалению, генетическое исследование провести не удалось ввиду его высокой стоимости. Значения фекальной эластазы 1 составили 56 мЭкв/л.

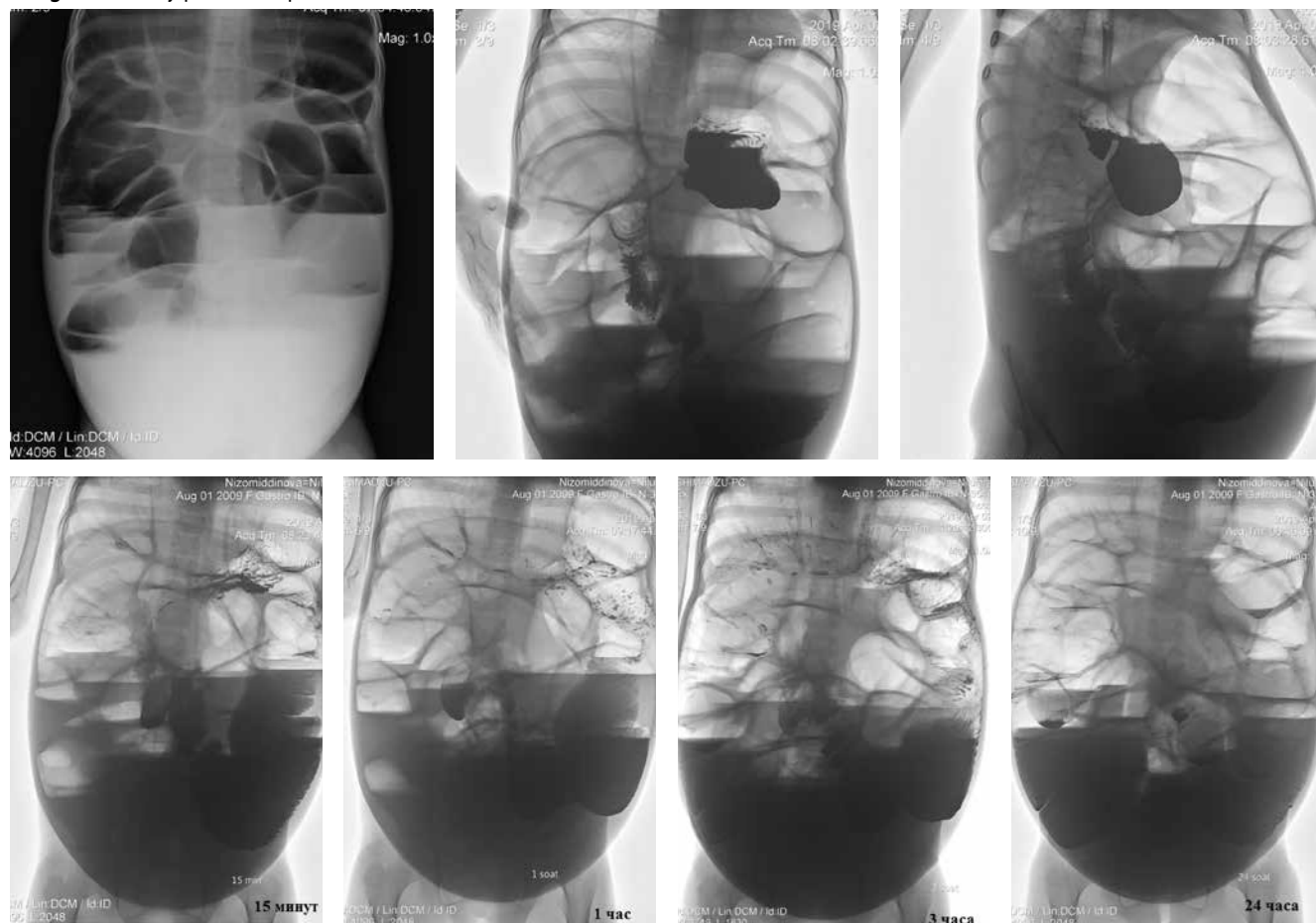
Окончательный диагноз имел следующий вид: МВ, смешанная форма; состояние после операции по поводу кишечной непроходимости; безбелковые отеки; астенизация центральной нервной системы; СДИО; осложнение – частичная кишечная непроходимость (?); белково-энергетическая недостаточность тяжелой степени; анемия легкой степени.

В ходе лечения девочка получила 2 раза 20%-й альбумин по 100 мл, кишечный антисептик нифуроксазид, верошпирон, доза креона была увеличена до 5000 Ед/кг массы тела по липазе, проводилось также частичное парентеральное питание. На фоне проводимой терапии состояние ребенка относительно улучшилось: исчезли отеки, нормализовался стул (1 раз в день, оформленный), окружность живота уменьшилась с 85 до 70 см, живот стал менее напряженным. Пациентка была выписана под наблюдение участкового врача с рекомендациями по соблюдению безглютеновой и безмолочной диеты

сроком на 3 мес., применять ферментный препарат поджелудочной железы в дозе 5000 Ед/кг, препараты полиэтиленгликоля (2 г/кг/день), витамины А, Е, D, фолиевую кислоту. В течение месяца после выписки состояние было удовлетворительным, затем вновь ухудшилось в связи с нарушениями диеты и нерегулярным приемом назначенных препаратов. Через 3 мес. девочка была повторно госпитализирована с теми же жалобами. За прошедшее время пациентка потеряла 5 кг массы тела. При поступлении состояние тяжелое, выражены признаки мальабсорбции, отеки на ногах, живот увеличен в объеме, стул жидкий, 3 раза в сутки. В анализах: анемия средней степени (гемоглобин 86 г/л, эритроциты $3,4 \times 10^{12}$), относительный лимфоцитоз (52%), гипопротениемия (общий белок 55 г/л), снижение альбумина (29 г/л), гипербилирубинемия за счет прямой фракции (11,6 мкмоль/л), незначительная гиперферментемия (аланинаминотрансфераза 42 U/l, аспартатаминотрансфераза 57 U/l). Анализ кала: стеаторея 1-го и 2-го типа ++. УЗИ брюшной полости: расширение петель кишечника до 6 см, усиленная перистальтика. Был выполнен контрастный рентген-пассаж по желудочно-кишечному тракту (рис. 4). На обзорной рентгенограмме брюшной полости отмечается повышенный интралюминальный газ кишечника. В нижних квадрантах живота отмечаются множественные горизонтальные уровни.

● **Рисунок 4.** Рентген картина частичной кишечной непроходимости

● **Figure 4.** X-ray picture of partial intestinal obstruction



Свободный газ не визуализируется. Рентген-признаки толстокишечной непроходимости. Пассаж желудочно-кишечного тракта с барием: рентген-картина частичной кишечной непроходимости. На протяжении исследования сохраняются множественные горизонтальные уровни в просвете кишечника. Контраст также сохраняется в нижней части живота на всех снимках.

Пациентка была проконсультирована хирургом, и были даны рекомендации о проведении операции в связи с появлением признаков частичной нижнекишечной непроходимости, но родственники подписали добровольный отказ от операции и забрали девочку домой под расписку.

Пациентка была выписана с окончательным диагнозом «МВ, смешанная форма, тяжелое течение; СДИО; состояние после операции по поводу кишечной непроходимости; частичная нижнекишечная непроходимость; безбелковые отеки; белково-энергетическая недостаточность тяжелой степени; анемия средней степени».

Через 2 нед. после выписки девочка скончалась.

ОБСУЖДЕНИЕ

СДИО включает обструкцию дистальной части тонкого кишечника утолщенным кишечным содержимым, впервые описан в 1941 г. Rasor и Stevenson, а в 1962 г. Jensen был назван эквивалентом меконияльного илеуса (МИЕ) [8].

В 2010 г. рабочей группой ESPGHAN было дано следующее определение СДИО у пациентов с МВ [9]:

- 1) полная кишечная непроходимость, о чем свидетельствует рвота желчью и (или) уровень жидкости в тонком кишечнике при рентгенографии брюшной полости;
- 2) каловые массы в подвздошной кишке;
- 3) боль и (или) вздутие живота.

Оценки распространенности среди детей колеблются от 5 до 12 эпизодов на 1000 пациентов в год, более высокие показатели отмечаются у взрослых [2, 9].

Нарушение моторики кишечника, его воспаление, мальабсорбция жиров и нарушение секреции ионов и воды в просвете кишечника могут способствовать развитию СДИО. Более 90% пациентов со СДИО страдают недостаточностью поджелудочной железы, 50% имеют в анамнезе мекониевый илеус [10].

Есть несколько факторов, связанных с повышенным риском СДИО: генотип МВ, ассоциированный с тяжелым фенотипом, неадекватное дозирование ферментов поджелудочной железы [9, 11]. Возможное объяснение развития СДИО панкреатической недостаточностью может быть связано с неабсорбированным жиром, который поступает в дистальный отдел подвздошной кишки и тормозит опорожнение желудка, а также продлевает кишечный транзит через активацию подвздошного тормоза и таким образом может индуцировать СДИО [2]. Существует мало доказательств того, что экзокринная недостаточность поджелудочной железы является основной причиной, вызывающей обструкцию, поскольку СДИО также наблюдается у пациентов с нормальной функцией поджелудочной железы [10]. Однако существует исследование, описывающее

развитие СДИО при нормальных значениях панкреатической амилазы.

СДИО характеризуется скоплением вязких каловых масс в просвете кишечника в сочетании с липким слизистым кишечным содержимым, спаянным со стенкой терминального отдела подвздошной и слепой кишки. Эта масса прочно связана с криптами и ворсинками, и ее трудно удалить. Во многих случаях это постоянное состояние, иногда усугубляемое скоплением новых фекальных масс, что объясняет прерывистое течение симптомов. СДИО может остро проявляться кишечной непроходимостью или чаще подостро с периодическими болями в животе, как правило, в сочетании со вздутием живота [2]. Еще одним фактором риска СДИО является воспаление кишечника. Возможно, воспаление задерживает время кишечного транзита и способствует развитию кишечной непроходимости [12].

Кроме того, в кишечнике при МВ есть и другие факторы, которые влияют либо на вязкость содержимого просвета, либо на перистальтику кишечника [2] и могут predispose к обструкции или объяснять локализацию обструктивного процесса в терминальном отделе подвздошной кишки. Например, есть убедительные доказательства того, что транзит по кишечнику удлиняется при МВ: это влияет на опорожнение желудка, а также транзит через подвздошную и толстую кишку. Также наблюдается утолщение стенки кишечника. Это затрагивает слизистую оболочку мускулатуры и может быть следствием нарушения моторики и (или) воздействия вязкого кишечного содержимого [13].

Нарушения всасывания желчных кислот могут объяснить локализацию обструктивного процесса. В норме желчные кислоты активно реабсорбируются в терминальном отделе подвздошной кишки через котранспортер, управляемый градиентом натрия, транспортер подвздошной желчной кислоты (IBAT) [2]. Оба эти аспекта функции желчных кислот в кишечнике, стимуляция их секреции и их активное повторное поглощение терминальным отделом подвздошной кишки затрагиваются при МВ и предлагают возможный механизм СДИО и объяснение места поражения в дистальном отделе подвздошной кишки.

Обычная рентгенограмма брюшной полости выполняется для подтверждения СДИО, другие же исследования, такие как УЗИ брюшной полости и КТ, необходимы для дифференциальной диагностики и выявления осложнений [14].

Тактика ведения острых проявлений СДИО различается в зависимости от того, имеется ли у пациента полная или частичная непроходимость. Если у пациентов нет стула или отделения газов через прямую кишку, повторяется рвота или она с желчью, и особенно если присутствуют признаки раздражения брюшины, следует предположить, что у пациента имеется полная непроходимость. В таком случае рекомендуются осмотр хирурга, декомпрессия назогастральным зондом, запрет на прием жидкости или пищи через рот, получение внутривенного доступа и определение жидкостного статуса. В случае

полной непроходимости следует очистить пораженные каловые массы снизу с помощью небариевых гиперосмолярных контрастных клизм, таких как гастрोगрафин (меглумина диатризоат, натрия диатризоат) [15]. Обычно требуется большое количество контраста, чтобы достичь желаемой цели свободного рефлюкса в терминальном отделе подвздошной кишки. При отсутствии раздражения брюшины контрастные вещества, не содержащие бария, можно применять два раза в день в течение нескольких дней. Хирургическое вмешательство остается крайней мерой, когда медикаментозное лечение оказывается неэффективным или имеются признаки ишемии кишечника [2].

Если обструкция частичная или неполная, то фармакологическое лечение сосредоточено на регидратации просвета с помощью осмотических слабительных для мобилизации слизи и устранения непроходимости. В европейском обсервационном исследовании лаваж растворами полиэтиленгликоля (ПЭГ), пероральные слабительные (лактолоза, магний-содержащие слабительные) или лечение клизмами с гастрोगрафином со слабительными средствами или без них были эффективны почти у всех пациентов со СДИО, что позволяет использовать ряд подходов [9]. ПЭГ можно вводить через назогастральный зонд в дозе 2 г/кг/день, максимум 80–100 г/день или в виде готового к использованию изотонического раствора ПЭГ в дозе 20–40 мл/кг/ч, максимум до 1 л/ч за 8 ч. Цель – добиться оттока фекалий до состояния прозрачной воды и уменьшения боли, вздутия живота и рвоты. Возможно использование *per os* или через назогастральный зонд гастрोगрафина в дозе 50 мл на 200 мл воды или сока для детей младше 6 лет и 100 мл в 400 мл для пациентов старшего возраста в первый день и половинные дозы в последующие дни, если это потребуются. Клизмы с гипертоническим раствором данного вещества (100 мл, четырехкратно разведенные в воде) могут быть полезны, когда непроходимость кишечника более дистальна и не улучшается при энтеральной терапии [16].

Особое внимание уделяется профилактике повторных эпизодов СДИО путем повторного информирования пациентов о важности соблюдения режима заместительной

ферментной терапии при каждом приеме пищи и перекусе, а также о необходимости ежедневной дефекации. Пероральный ПЭГ от 0,5–1 г/кг/день до максимума 40 г/день в течение 6–12 мес. является лучшим выбором. Лактулоза также широко используется, но она может вызывать боль в животе и метеоризм, особенно в высоких дозах [16].

Другие меры включают коррекцию сосуществующего избыточного бактериального роста в тонкой кишке и возможное использование лубипростона в рефрактерных случаях у взрослых пациентов. Предполагается, что лубипростон работает путем активации хлоридных каналов 2-го типа в желудочно-кишечном тракте, что увеличивает содержание жидкости и сокращает время транзита [16]. В нашем случае из-за нерегулярности приема ПЭГ исход заболевания был неблагоприятным.

Рецидив СДИО может возникнуть у 77% пациентов, поэтому рекомендуется поддерживающая терапия во избежание новых эпизодов. Для предотвращения рецидива предлагается использовать пероральное осмотическое слабительное, ПЭГ или лактулозу с N-ацетилцистеином или смазывающее слабительное, такое как минеральное масло [3, 17].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, детские гастроэнтерологи, хирурги, педиатры должны быть насторожены при обнаружении состояния СДИО в сочетании с другими симптомами, указывающими на МВ. СДИО может быть диагностирован на основании анамнеза и рентгенографического изображения брюшной полости, но КТ часто используется, чтобы отличить его от хирургических причин болей в животе, включая аппендицит. Не существует единой проверенной стратегии лечения или профилактики СДИО у пациентов с МВ. По возможности необходимо проводить консервативную терапию, оставляя оперативное вмешательство крайней мерой, так как каждая операция увеличивает риск повторного СДИО в будущем.



Поступила / Received 05.09.2022

Поступила после рецензирования / Revised 10.01.2023

Принята в печать / Accepted 19.01.2023

Список литературы / References

- Green J., Carroll W., Gilchrist F.J. Interventions for treating distal intestinal obstruction syndrome (DIOS) in cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;8(8):CD012798. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd012798.pub2>.
- Colombo C., Ellemunter H., Houwen R., Munck A., Taylor C., Wilschanski M. Guidelines for the diagnosis and management of distal intestinal obstruction syndrome in cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros.* 2011;10(Suppl. 2):S24–28. [https://doi.org/10.1016/S1569-1993\(11\)60005-2](https://doi.org/10.1016/S1569-1993(11)60005-2).
- Munck A., Alberti C., Colombo C., Kashirskaya N., Ellemunter H., Fotoulaki M. et al. International prospective study of distal intestinal obstruction syndrome in cystic fibrosis: Associated factors and outcome. *J Cyst Fibros.* 2016;15(4):531–539. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2016.02.002>.
- Houwen R.H., van der Doef H.P., Sermet I., Munck A., Hauser B., Walkowiak J. et al. Defining DIOS and constipation in cystic fibrosis with a multicentre study on the incidence, characteristics, and treatment of DIOS. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;50(1):38–42. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e3181a6e01d>.
- Andersen H.O., Hjelt K., Waever E., Overgaard K. The age-related incidence of meconium ileus equivalent in a cystic fibrosis population: the impact of high-energy intake. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1990;11(3):356–360. <https://doi.org/10.1097/00005176-199010000-00012>.
- Van der Doef H.P., Kokke F.T., van der Ent C.K., Houwen R.H. Intestinal obstruction syndromes in cystic fibrosis: meconium ileus, distal intestinal obstruction syndrome, and constipation. *Curr Gastroenterol Rep.* 2011;13(3):265–270. <https://doi.org/10.1007/s11894-011-0185-9>.
- Agha R.A., Fowler A.J., Saeta A., Barai I., Rajmohan S., Orgill D.P. The SCARE Statement: Consensus-based surgical case report guidelines. *Int J Surg.* 2016;34:180–186. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2016.08.014>.
- Minkes R.K., Langer J.C., Skinner M.A., Foglia R.P., O'Hagan A., Cohen A.H. et al. Intestinal obstruction after lung transplantation in children with cystic fibrosis. *J Pediatr Surg.* 1999;34(10):1489–1493. [https://doi.org/10.1016/S0022-3468\(99\)90110-0](https://doi.org/10.1016/S0022-3468(99)90110-0).
- Houwen R.H., van der Doef H.P., Sermet I., Munck A., Hauser B., Walkowiak J. et al. Defining DIOS and constipation in cystic fibrosis with a multicentre study on the incidence, characteristics, and treatment of DIOS. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;50(1):38–42. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e3181a6e01d>.

10. Kelly T., Buxbaum J. Gastrointestinal Manifestations of Cystic Fibrosis. *Dig Dis Sci.* 2015;60(7):1903–1913. <https://doi.org/10.1007/s10620-015-3546-7>.
11. Dray X., Bienvenu T., Desmazes-Dufeu N., Dusser D., Marteau P., Hubert D. Distal intestinal obstruction syndrome in adults with cystic fibrosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2004;2(6):498–503. [https://doi.org/10.1016/s1542-3565\(04\)00169-7](https://doi.org/10.1016/s1542-3565(04)00169-7).
12. Werlin S.L., Benuri-Silbiger I., Kerem E., Adler S.N., Goldin E., Zimmerman J. et al. Evidence of intestinal inflammation in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;51(3):304–308. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e3181d1b013>.
13. Gelfond D., Borowitz D. Gastrointestinal complications of cystic fibrosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11(4):333–342. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2012.11.006>.
14. Sandy N.S., Lomazi E.A. Incomplete Distal Intestinal Obstruction Syndrome Complicated by Oligosymptomatic Intussusception. *ACG Case Rep J.* 2018;5:e53. <https://doi.org/10.14309/crj.2018.53>.
15. O'Halloran S.M., Gilbert J., McKendrick O.M., Carty H.M., Heaf D.P. Gastrografin in acute meconium ileus equivalent. *Arch Dis Child.* 1986;61(11):1128–1130. <https://doi.org/10.1136/adc.61.11.1128>.
16. O'Brien C.E., Anderson P.J., Stowe C.D. Lubiprostone for constipation in adults with cystic fibrosis: a pilot study. *Ann Pharmacother.* 2011;45(9):1061–106. <https://doi.org/10.1345/aph.1Q219>.
17. Holsclaw D.S., Rocmans C., Shwachman H. Intussusception in patients with cystic fibrosis. *Pediatrics.* 1971;48(1):51–58. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5561880/>.

Согласие пациента на публикацию: получено письменное информированное согласие на использование материалов от матери пациентки.

Basic patient privacy consent: written informed consent for the use of materials was obtained from the patient's mother.

Информация об авторах:

Камилова Алтиной Турсуновна, д.м.н., профессор, руководитель отдела гастроэнтерологии и нутрициологии, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии; 100179, Республика Узбекистан, Ташкент, ул. 2-й Чимбай, проезд Талант, д. 3; okamilova@yahoo.com

Геллер Светлана Игоревна, к.м.н., младший научный сотрудник отдела гастроэнтерологии и нутрициологии, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии; 100179, Республика Узбекистан, Ташкент, ул. 2-й Чимбай, проезд Талант, д. 3; geller_svetlana@mail.ru

Дустмухамедова Динора Хамидовна, к.м.н., заведующая отделением гастроэнтерологии и нутрициологии, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии; 100179, Республика Узбекистан, Ташкент, ул. 2-й Чимбай, проезд Талант, д. 3; dustm1979@mail.ru

Насирова Лазокат Хусановна, специалист по МСКТ, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии; 100179, Республика Узбекистан, Ташкент, ул. 2-й Чимбай, проезд Талант, д. 3; lnasirova86@gmail.com

Information about the authors:

Altinoy T. Kamilova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Gastroenterology, Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Pediatrics; 3, 2nd Chimbay St., Talant Proezd, Tashkent, 100179, Republic of Uzbekistan; okamilova@mail.ru

Svetlana I. Geller, Cand. Sci. (Med.), Junior Researcher, Department of Gastroenterology, Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Pediatrics; 3, 2nd Chimbay St., Talant Proezd, Tashkent, 100179, Republic of Uzbekistan; geller_svetlana@mail.ru

Dinora Kh. Dustmukhamedova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Gastroenterology, Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Pediatrics; 3, 2nd Chimbay St., Talant Proezd, Tashkent, 100179, Republic of Uzbekistan; dustm1979@mail.ru

Lazokat Kh. Nasirova, Specialist in MSCT, Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Pediatrics; 3, 2nd Chimbay St., Talant Proezd, Tashkent, 100179, Republic of Uzbekistan; lnasirova86@gmail.com



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. Joao города Порто, Португалия. Сфера научных интересов: детская гастроэнтерология (воспалительные заболевания кишечника, эозинофильные эзофагиты, моторные нарушения ЖКТ).



Петр Соха (Piotr Socha), д.м.н., профессор, руководитель Отделения гастроэнтерологии и гепатологии в Мемориальном институте здоровья детей города Варшавы, Польша. Научный секретарь Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN). Сфера научных интересов: гастроэнтерология, гепатология и нутрициология детского возраста, нарушения обмена веществ у детей.



Альфредо Гуарино (Alfredo Guarino), д.м.н., профессор, руководитель Отделения педиатрии и детских инфекционных болезней Университета города Неаполь, Италия. Сфера научных интересов: гастроэнтерология и нутрициология детского возраста, детские инфекционные болезни, организация здравоохранения.



Душанка Турк (Dusanka Micetic-Turk), д.м.н., профессор медицинского факультета в университете города Марибор, Словения. Сфера научных интересов: гастроэнтерология детского возраста (целиакия, хронические энтеропатии), детская нутрициология.



Эрней Долиншек (Jernej Dolinsek), доктор медицины, детский гастроэнтеролог Университетского медицинского центра города Марибор, Словения. Председатель комитета международных отношений Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN). Сфера научных интересов: гастроэнтерология детского возраста (целиакия, воспалительные заболевания кишечника).



Иван Ванденплас (Yvan Vandenplas), доктор медицины, профессор Университетского госпиталя города Брюссель, Бельгия, заведующий отделением педиатрии в университетской клинике, президент комитета по гастроэнтерологии ESPGHAN, заместитель главного редактора «Журнала детской гастроэнтерологии и детского питания». Сфера научных интересов: гастроэзофагеальный рефлюкс.



Павел Плудовски (Pawel Pludowski), профессор, заведующий кафедрой биохимии и экспериментальной медицины Детского Мемориального Института Здоровья, PhD, MD, Варшава, Польша. Один из ведущих специалистов Европы в области клинических аспектов биохимии витамина D. Автор многочисленных публикаций в ведущих зарубежных журналах, индекс Хирша (SCOPUS)-11.



Франческо Савино, д.м.н., профессор, главный врач кафедры педиатрии, специалист в области питания матери и ребенка, перинатологии, педиатрии развития в Университете Триеста – XXI цикл. Член Комитета по пищевой аллергии SIAP, а также национальных и международных научных обществ: SIP, SIAP, SIGENP SIPP, SINPE, SINUPE, ESPGHAN, ESPR. Член редколлегий журналов Minerva Pediatrica и PeerJ.



Амарян Гаяне Геворговна, д.м.н., профессор кафедры педиатрии №2 Ереванского государственного медицинского университета; руководитель гастроэнтерологической/гепатологической службы и Республиканского детского центра периодической болезни МК «Арабкир» – Института здоровья детей и подростков. Является членом Международного общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN, full member); детских ревматологов (PRESS).



Меркулова Елена Павловна, д.м.н., профессор кафедры оториноларингологии Белорусской медицинской академии последипломного образования, врач высшей категории. Член Европейского общества оториноларингологов, хирургии головы и шеи; член немецкого общества оториноларингологов; член общества аудиологов РФ; секретарь Белорусского ЛОР-общества. Научные и практические интересы: проблемы тугоухости.



Балыкова Лариса Александровна, д.м.н., чл.-корр. РАН, профессор, заслуженный деятель науки Республики Мордовия, врач-педиатр высшей категории, зав. кафедрой педиатрии ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», директор Медицинского института, руководитель Мордовского регионального отделения Союза педиатров России, председатель Республиканского общества педиатров.



Боровик Татьяна Эдуардовна, д.м.н., профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», заведующая отделением питания здорового и больного ребенка ФГАУ «Научный центр здоровья детей» МЗ РФ. Член Исполкома Союза педиатров России, Европейского научного общества педиатрических гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN) и др.



Вялькова Альбина Александровна, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, заведующая кафедрой факультетской педиатрии, эндокринологии ГБОУ ВПО ОрГМУ МЗ РФ. Президент Оренбургского регионального отделения Союза педиатров России. Лауреат российского конкурса «Лучший врач России» в номинации «Врач, ученый, педагог», награждена благодарностью Президента РФ В.В. Путина и др.



Гарашенко Татьяна Ильинична, д.м.н., профессор кафедры оториноларингологии ФДПО ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ». Заместитель председателя проблемной учебно-методической комиссии по оториноларингологии МЗ РФ. Является членом Президиума Национальной медицинской ассоциации оториноларингологов России, руководитель пилотного проекта по непрерывному медицинскому образованию, член правления Всероссийского общества оториноларингологов.



Гнусаев Сергей Фёдорович, профессор, д.м.н., заведующий кафедрой педиатрии педиатрического факультета Тверского государственного медицинского университета (ТГМУ). Является главным внештатным детским кардиологом МЗ Тверской области, председателем Тверского отделения Союза педиатров России, член-корр. РАЕН, академиком Академии медико-технических наук (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.



Дегтярева 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 редколлегий журналов «Педиатрия» и «Медицинский совет».



Заплатников Андрей Леонидович, д.м.н., профессор, декан педиатрического факультета кафедры педиатрии ГБОУ ДПО РМАПО. 1993 г. – защита кандидатской диссертации, 2003 г. – докторская диссертация «Клинико-патогенетическое обоснование иммунотерапии и иммунопрофилактики вирусных и бактериальных заболеваний у детей». Областью практической и научной деятельности являются неонатология, иммунология и патология детей раннего возраста. Автор более 300 научных публикаций.



Камилова Алтиной Турсунбаевна, д.м.н., профессор кафедры анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии в педиатрии Ташкентского института усовершенствования врачей, руководитель отдела гастроэнтерологии Республиканского специализированного НПЦ педиатрии МЗРУ, председатель Общественного объединения детских гастроэнтерологов и нутрициологов, член Всемирной организации гастроэнтерологов. Имеет более 350 научных публикаций.



Климов Леонид Яковлевич, к.м.н., заведующий кафедрой факультетской педиатрии Ставропольского ГМУ, врач высшей квалификационной категории. Входит в состав исследовательской группы Всероссийского мультицентрового исследования РОДНИЧОК («Оценка обеспеченности детского населения младшей возрастной группы витамином D в РФ и анализ фармакотерапии рахита и недостаточности витамина D в широкой Клинической практике»).



Коденцова Вера Митрофановна, д.б.н., профессор, заведующая лабораторией витаминов и минеральных веществ ФГБУН «ФИЦ питания, биотехнологии и безопасности пищи». Являлась ученым секретарем Проблемной комиссии «Микронутриенты и биологически активные вещества пищи» Межведомственного научного совета по медицинским проблемам питания при Президиуме РАМН. 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 противоинфекционной защиты». Область научных и практических интересов: педиатрия, аллергология и иммунология. Имеет более 150 научных публикаций.



Никитина Ирина Леоровна, 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 (ЕАСРТ).



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 РМАНПО. 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 РМАНПО, главный научный сотрудник группы клинко-фармакологических технологий НИЦ РМАНПО, проректор по развитию и инновациям РМАНПО. 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».